

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

APROKAM 50 mg pulbere pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține cefuroximă 50 mg (sub formă de cefuroximă sodică 52,6 mg)
După reconstituirea cu 5 ml de solvent (vezi punctul 6.6), 0,1 ml soluție conține cefuroximă 1 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă.

Pulbere de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Profilaxie antibiotică a endoftalmitei postoperatorii după intervenția chirurgicală pentru cataractă (vezi pct. 5.1).

Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale privind utilizarea corespunzătoare a medicamentelor antibacteriene, inclusiv ghidurile privind profilaxia antibiotică în chirurgia oftalmică.

4.2 Doze și mod de administrare

Utilizare oftalmică intracamerală. Un flacon destinat numai pentru o singură utilizare.

Doze

Adulți:

Doza recomandată este de 0,1 ml soluție reconstituită (vezi pct. 6.6), corespunzător la cefuroximă 1 mg.

NU INJECTAȚI O DOZĂ MAI MARE DECÂT CEA RECOMANDATĂ (vezi pct. 4.9).

Copii și adolescenți:

Doza optimă și siguranța utilizării Aprokam nu au fost stabilite pentru copii și adolescenți.

Vârstnici:

Nu este necesară ajustarea dozelor.

Pacienți cu insuficiență hepatică și renală:

Nu este necesară ajustarea dozelor, având în vedere doza redusă și expunerea sistemică la cefuroximă care este de așteptat să fie neglijabilă în cazul utilizării Aprokam.

Mod de administrare

Aprokam trebuie administrat, după reconstituire, prin injectare intraoculară în camera anterioară a ochiului (administrare intracameră), de către un medic chirurg oftalmolog, în condițiile aseptice recomandate pentru intervenția chirurgicală pentru cataractă. Doar soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg /ml (0,9%) trebuie să fie utilizată la reconstituirea APROKAM (vezi secțiunea 6.6).

După reconstituire, Aprokam trebuie inspectat vizual înaintea administrării pentru a fi observate eventuale particule sau decolorarea soluției.

La finalul intervenției chirurgicale pentru cataractă se injectează lent 0,1 ml soluție reconstituită în camera anterioară a ochiului.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înaintea administrării, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la cefuroximă sau la alte antibiotice din clasa cefalosporinelor.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Aprokam este destinat doar administrării pe cale oftalmică intracameră.

Trebuie avută deosebită grijă în cazul pacienților care au prezentat reacții alergice la peniciline sau la orice alte antibiotice beta-lactamice deoarece pot apărea reacții alergice de încrucișare.

La pacienții cu risc de infecții cu tulpini rezistente, de exemplu cei cu antecedente cunoscute de infecție sau colonizare cu *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină (SARM), trebuie luată în considerare utilizarea unui tratament profilactic alternativ cu antibiotice.

În absența datelor privind grupele speciale de pacienți (pacienți cu risc sever de infecție, pacienți cu cataracte complicate, pacienți la care sunt asociate și alte proceduri chirurgicale în cadrul operației pentru cataractă, pacienți cu afecțiuni severe ale tiroidei, pacienți care prezintă mai puțin de 2000 de celule endoteliale corneene), Aprokam trebuie utilizat doar după evaluarea atentă a riscurilor și beneficiilor.

Utilizarea cefuroximei nu trebuie privită ca o măsură izolată ci trebuie acordată importanță și altor condiții cum este tratamentul antiseptic profilactic.

Nu a fost raportată toxicitate endotelială corneeană pentru concentrațiile de cefuroximă recomandate; cu toate acestea, riscul apariției acesteia nu poate fi exclus și în perioada de supraveghere post-operatorie, medicii trebuie să țină cont de acest potențial risc.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deoarece expunerea sistemică este considerată neglijabilă, interacțiunile sistemice sunt puțin probabile.

În literatura de specialitate nu au fost raportate incompatibilități cu majoritatea medicamentelor utilizate cel mai frecvent în cadrul intervenției chirurgicale pentru cataractă.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea:

Nu există date privind efectele cefuroximei sodice asupra fertilității la om. Studiile privind funcția de reproducere efectuate la animale nu au demonstrat efecte asupra fertilității.

Sarcina:

Datele privind utilizarea cefuroximei la femeile gravide sunt limitate. Studiile efectuate la animale nu au demonstrat niciun efect dăunător asupra dezvoltării embrionare sau fetale. Cefuroxima ajunge la embrion/făt prin traversarea barierei placentare. Nu sunt de așteptat efecte în timpul sarcinii deoarece expunerea sistemică la cefuroximă în timpul utilizării Aprokam este neglijabilă. Aprokam poate fi utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea:

Este de așteptat ca cefuroxima să fie excretată în laptele matern la om în cantități foarte mici. Nu sunt de așteptat reacții adverse după utilizarea Aprokam în doze terapeutice. Cefuroxima poate fi utilizată în timpul alăptării.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante

4.8 Reacții adverse

În literatura de specialitate, nu au fost raportate reacții adverse specifice în cazul utilizării cefuroximei prin injectare intraoculară, cu excepția următoarelor:

Tulburări oculare

Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile): Edemul macular.

Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare (<1/10000): reacții anafilactice

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Cazurile de supradozaj raportate sunt cele descrise în literatura de specialitate apărute după diluarea incorectă și după utilizarea neautorizată a cefuroximei destinate administrării sistemice. Accidental, au fost administrate intracamerale doze mari (de trei ori mai mari decât doza recomandată) de cefuroximă la 6 pacienți, în urma diluării incorecte datorită unui protocol de diluare ambulatorie a cefuroximei. Aceste injectări nu au cauzat nicio reacție adversă detectabilă la vreunul dintre pacienți, nici măcar la nivelul țesuturilor oculare. Au fost disponibile date privind toxicitatea în urma injectării intracamerale în timpul intervenției chirurgicale pentru cataractă a unor doze de 40 până la 50 de ori mai mari decât doza de cefuroximă recomandată la 6 pacienți, ca urmare a unei erori de diluare. Acuitatea medie inițială a fost 6-60. A apărut inflamația severă a segmentului anterior iar tomografia coerenței optice retiniene a relevat edeme maculare extinse. La 6 săptămâni de la intervenția chirurgicală, acuitatea vizuală medie atinsă a fost 6/7,5. Profilul tomografic de coerență optică maculară a revenit la normal. Totuși, la toți pacienții s-a observat o reducere cu 30% a electroretinografiei scotopice.

Administrarea de cefuroximă diluată incorect (10-100 mg per ochi) la 16 pacienți a cauzat toxicitate oculară incluzând edeme corneene care au dispărut în câteva săptămâni, presiune intraoculară crescută tranzitorie, pierderi de celule endoteliale corneene și modificări ale electroretinografiei. Un număr dintre acești pacienți au manifestat pierderi severe și permanente ale vederii.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Organe de simț – Produse oftalmologice – Antiinfecțioase - Antibiotice , codul ATC: S01AA27.

Mecanism de acțiune

Cefuroxima inhibă sinteza peretelui celular bacterian în urma legării de proteinele de legare a penicilinei (PLP). Aceasta duce la întreruperea biosintezei peretelui celular (peptidoglicani), ceea ce determină liza celulelor bacteriene și distrugerea lor.

Relația farmacodinamie/farmacocinetică

Pentru cefalosporine, s-a demonstrat că cel mai important indice farmacocinetic-farmacodinamic corelat cu eficacitatea *in vivo* este procentajul din intervalul de doze (%T) în care concentrația fracției nelegate rămâne mai mare decât concentrația minimă inhibitorie (CMI) de cefuroximă pentru speciile țintă individuale (adică %T>CMI).

În urma injectării intracamerale a unei doze de 1 mg de cefuroximă, concentrațiile de cefuroximă în umoarea apoasă au depășit CMI la mai multe specii relevante timp de până la 4-5 ore de la intervenția chirurgicală.

Mecanismul rezistenței

Rezistența bacteriană la cefuroximă se poate datora unuia dintre următoarele mecanisme:

- hidroliza determinată de beta-lactamaze. Cefuroxima poate fi hidrolizată eficient de anumite betalactamaze cu spectru extins (BLS), precum și de enzimele codate cromozomial care pot fi induse sau dereprimite stabil la anumite specii bacteriene aerobe Gram-negativ.
- scăderea afinității proteinelor care leagă penicilina pentru cefuroximă
- afectarea permeabilității membranei exterioare, ceea ce restrânge accesul cefuroximei la proteinele de legare a penicilinei la bacteriile Gram-negativ.
- pompe de eflux ale medicamentului.

Stafilococii rezistenți la meticilină (SRM) sunt rezistenți la toate antibioticele beta-lactamice disponibile în prezent, inclusiv la cefuroximă.

Streptococcus pneumoniae rezistent la penicilină prezintă rezistență încrucișată la cefalosporine, cum este cefuroxima, prin intermediul alterării proteinelor de legare a penicilinei.

Tulpinile beta-lactamaz-negative rezistente la ampicilină de *H. influenzae* trebuie considerate rezistente la cefuroximă chiar dacă manifestă o aparentă susceptibilitate *in vitro*.

Valori critice

Microorganismele prezentate mai jos au fost testate conform indicațiilor (vezi pct. 4.1).

Aprokam trebuie utilizat doar pe cale intracamerală și nu trebuie utilizat pentru tratarea infecțiilor sistemice (vezi pct. 5.2); valorile critice nu sunt relevante pentru această cale de administrare. Valorile epidemiologice limită care delimitează populațiile sălbatice și cele izolate cu trăsături de rezistență dobândită sunt următoarele:

	Valori epidemiologice limită (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

Susceptibilitatea streptococilor la cefuroximă este dedusă din susceptibilitatea la meticilină.

Susceptibilitatea streptococilor din grupele A, B, C și G poate fi dedusă din susceptibilitatea lor la benzilpenicilină.

Informații provenite din studiile clinice

Un studiu academic prospectiv randomizat, parțial mascat, multicentru, privind intervenția chirurgicală pentru cataractă a fost derulat la 16.603 pacienți. Douăzeci și nouă de pacienți (24 în grupurile „fără cefuroximă” și 5 în grupurile „cefuroximă administrată intracameral”) au prezentat endoftalmită, dintre aceștia, 20 (17 în grupurile „fără cefuroximă” și 3 în grupurile „cefuroximă administrată intracameral”) au fost clasificați ca fiind diagnosticați cu endoftalmită infecțioasă. Dintre aceste 20 de cazuri confirmate de endoftalmită: 10 pacienți provin din grupul la care s-au utilizat „picături oftalmice placebo și fără cefuroximă”, 7 pacienți din grupul la care s-a utilizat „levofloxacină, picături oftalmice și fără cefuroximă”, 2 pacienți din grupul la care s-au utilizat „picături oftalmice placebo și cefuroximă intracameral” și un pacient din grupul la care s-au utilizat „levofloxacină, picături oftalmice și cefuroximă intracameral”. Administrarea unui tratament profilactic cu cefuroximă intracameral în doze de 1 mg în 0,1 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) a fost asociată cu o reducere de 4,92 ori a riscului total de endoftalmită postoperatorie.

Două studii prospective (Wedje 2005 și Lundstrom 2007) și 5 studii retrospective au susținut concluziile studiului pivotal ESCRS, susținând ulterior eficacitatea cefuroximei administrate intracameral în endoftalmita post-operatorie.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Expunerea sistemică în urma injectării intracamerale nu a fost studiată dar este de așteptat să fie neglijabilă.

După injectarea intracamerală a unei doze unice recomandate de 0,1 ml soluție de cefuroximă 10 mg/ml la pacienți cu cataractă, concentrațiile medii intracamerale de cefuroximă au fost de 2614 ±209 mg/l (10 pacienți) după 30 de secunde și de 1027 ±43 mg/l (9 pacienți) după 60 de minute de la administrarea medicamentului.

5.3 Date preclinice de siguranță

Efectele din studiile nonclinice au fost observate doar la expuneri considerate suficient de mari comparativ cu expunerea maximă la om indicând o relevanță redusă pentru utilizarea clinică.

Injecția intravitroasă a 1 mg cefuroximă la iepuri albișori a dus la concentrații de 19-35 mg/l în umoarea apoasă și de respectiv 600-780 mg/l în umoarea vitrosă la 30 de minute de la injectare. După 6 ore concentrațiile au scăzut la 1,9-7,3 și, respectiv, 190-260 mg/l în aceste două structuri. În primele 3 zile nu s-au observat creșteri ale presiunii intraoculare. Histopatologia nu a demonstrat modificări degenerative, comparativ cu soluția salină.

Electroretinografie: Undele a, b și c au fost diminuate timp de până la 14 zile atât în ochii injectați cu substanță de control cât și în cei injectați cu antibiotic.

Acest efect a fost reversibil dar poate fi mai lent decât în cazul substanței de control.

Electroretinografia nu a arătat modificări clare care să sugereze toxicitate retiniană timp de până la 55 de zile de la administrarea intravitroasă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Niciunul

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente cu excepția celor prezentate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni.

După reconstituire: medicamentul trebuie utilizat imediat după reconstituire și nu mai trebuie reutilizat ulterior.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului reconstituit, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă de tip I a 8 ml, cu dop din cauciuc bromobutlic și capsă din aluminiu flip-off.

Cutie cu 1x50 mg, 10x50 mg, 20x50 mg flacoane, 10 flacoane x 50 mg împreună cu 10 ace sterile de 5 micrometri.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Aprokam trebuie administrat prin injectarea intracamerală, de către un medic chirurg oftalmolog, în condițiile aseptice recomandate pentru intervenția chirurgicală pentru cataractă.

FLACONUL ESTE DESTINAT NUMAI PENTRU O SINGURĂ UTILIZARE.

UTILIZAȚI UN FLACON PENTRU UN SINGUR PACIENT. Lipiți eticheta autocolantă de pe flacon în fișa pacientului.

Pentru pregătirea medicamentului pentru injectare intracamerală, vă rugăm să respectați următoarele instrucțiuni:

1. Îndepărtați capsă din aluminiu flip-off.
2. Înainte de a introduce un ac steril, partea exterioară a dopului din cauciuc al flaconului trebuie dezinfectată.
3. Împingeți acul vertical în centrul dopului flaconului, păstrând flaconul în poziție verticală. Apoi injectați în flacon 5 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) utilizând o tehnică aseptică.
4. Agitați ușor până când soluția nu mai prezintă particule vizibile.
5. Asamblați un ac steril (18G x ½", 1,2 mm x 40 mm), cu filtru de 5 micrometri (membrană de copolimer acrilic pe suport de nilon neșesut) la o seringă de 1 ml. Împingeți seringă vertical în centrul dopului, păstrând flaconul în poziție verticală.
6. Extrageți aseptice 0,1 ml de soluție.
7. Detașați acul cu filtru de 5 micrometri de la seringă și atașați la seringă o canulă pentru camera anterioară corespunzătoare.

8. Eliminați cu atenție aerul din seringă și ajustați doza la marcajul de 0,1 ml de pe seringă. Seringa este pregătită pentru injectare.

Soluția reconstituită trebuie inspectată vizual și nu trebuie utilizată decât dacă se prezintă ca o soluție incoloră până la gălbuie, fără particule vizibile. Soluția are un pH și o osmolalitate apropiate de valorile fiziologice (pH de aproximativ 7,3 și osmolalitate de aproximativ 335 mosmoli/kg).

După utilizare, eliminați soluția reconstituită rămasă. Nu o păstrați pentru o utilizare ulterioară.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Laboratoires Théa
12 rue Louis Blériot
63017 Clermont-Ferrand Cedex 2
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10108/2017/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2023