

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

APROKAM, 50 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 50 mg cefuroksymu (*Cefuroximum*) (w postaci 52,6 mg cefuroksymu sodu).
Po przygotowaniu roztworu przy użyciu 5 ml rozpuszczalnika (patrz punkt 6.6) 0,1 ml roztworu zawiera 1 mg cefuroksymu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Proszek o barwie białej do prawie białej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antybiotyk jest stosowany w zapobieganiu pooperacyjnemu zapaleniu wnętrza gałki ocznej po operacjach usunięcia zaćmy (patrz punkt 5.1).
Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych, w tym wytyczne dotyczące zapobiegawczego stosowania antybiotyków w chirurgii oka.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie do komory przedniej gałki ocznej. Jedna fiolka do jednorazowego użycia.

Dawkowanie

Dorośli:

Zalecana dawka wynosi 0,1 ml przygotowanego roztworu (patrz punkt 6.6), tj. 1 mg cefuroksymu.
NIE WSTRZYKIWAĆ WIĘCEJ NIŻ WYNOSI ZALECANA DAWKA (patrz punkt 4.9).

Dzieci i młodzież:

Nie określono optymalnej dawki ani bezpieczeństwa stosowania produktu APROKAM u dzieci.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i nerek:

Biorąc pod uwagę małą dawkę i spodziewaną niewielką ekspozycję ogólnoustrojową na cefuroksym przy zastosowaniu produktu APROKAM, nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Sposób podawania

APROKAM musi być podawany po przygotowaniu roztworu w postaci wstrzyknięcia śródgałkowego do przedniej komory oka (wstrzyknięcie do komory przedniej gałki ocznej) przez chirurga okulistę,

w zalecanych warunkach aseptycznych przy operacji usunięcia zaćmy. Do rekonstrukcji produktu leczniczego APROKAM należy stosować wyłącznie roztwór chlorku sodu 9 mg / ml (0,9%) do wstrzykiwań (patrz punkt 6.6).

Po przygotowaniu roztworu, przed podaniem produktu APROKAM, należy go sprawdzić wizualnie na obecność cząstek stałych i odbarwień.

Powoli wstrzyknąć 0,1 ml przygotowanego roztworu do przedniej komory oka pod koniec zabiegu usunięcia zaćmy.

Instrukcja przygotowania roztworu produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na cefuroksym lub na grupę antybiotyków cefalosporynowych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt APROKAM przeznaczony jest wyłącznie do leczenia śródgałkowego.

Szczególna ostrożność jest wskazana u pacjentów, u których stwierdzono reakcję alergiczną na penicyliny lub inne antybiotyki beta-laktamowe, w związku z możliwością wystąpienia reakcji krzyżowej.

U pacjentów z ryzykiem zakażeń szczepami opornymi, np. osób z rozpoznaniem wcześniej zakażeniem lub kolonizacją MRSA (metycylicinoopornym *Staphylococcus aureus*), należy rozważyć alternatywne zapobiegawcze leczenie antybiotykiem.

W przypadku braku danych dla szczególnych grup pacjentów (pacjenci z ciężkim ryzykiem zakażenia, pacjenci z zaćmą powikłaną, pacjenci poddani połączoneму zabiegowi chirurgicznemu oka z operacją usunięcia zaćmy, pacjenci z ciężkimi chorobami tarczycy, pacjenci ze zmniejszoną liczbą komórek śródbłonka rogówki (<2000)), produkt APROKAM powinien być stosowany tylko po dokładnym oszacowaniu stosunku ryzyka do korzyści.

Stosowania cefuroksymu nie należy traktować jako jedyne go środka, podczas leczenia mają również znaczenie inne okoliczności, takie jak zapobiegawcze postępowanie antyseptyczne.

Toksyczność wobec komórek śródbłonka rogówki nie była zgłaszana podczas stosowania cefuroksymu w zalecanych stężeniach, niemniej jednak nie można wykluczyć takiego ryzyka, więc w okresie opieki pooperacyjnej lekarze powinni mieć na uwadze to możliwe ryzyko toksyczności śródbłonkowej rogówki.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ponieważ spodziewana ekspozycja ogólnoustrojowa jest znikoma, systemowe interakcje są mało prawdopodobne.

W literaturze nie opisano niezgodności z najbardziej popularnymi produktami stosowanymi podczas operacji zaćmy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność:

Brak danych dotyczących wpływu cefuroksymu sodu na płodność u ludzi. Badania nad rozrodczością u zwierząt nie wykazały wpływu na płodność.

Ciąża:

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania cefuroksymu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na rozwój embrionalny i płodowy. Cefuroksym przenika przez barierę łożyska do zarodka (płodu). Nie przewiduje się wpływu produktu w czasie

ciąży, ponieważ ogólnoustrojowa ekspozycja na cefuroksym po zastosowaniu produktu APROKAM jest znikoma. APROKAM może być stosowany podczas ciąży.

Karmienie piersią:

Przewiduje się, że cefuroksym przenika mleka w bardzo małych ilościach. Po zastosowaniu produktu APROKAM w dawkach terapeutycznych nie oczekuje się wystąpienia działań niepożądanych. Cefuroksym może być stosowany podczas karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nieistotny.

4.8 Działania niepożądane

W literaturze nie opisano szczególnych działań niepożądanych w przypadku, gdy cefuroksym jest podawany we wstrzyknięciu do komory przedniej gałki ocznej, z wyjątkiem następujących:

Zaburzenia oka

Częstość nieznaną (częstość nie może być określona podstawie dostępnych danych): Obrzęk plamki żółtej.

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko (<1/10 000): Reakcja anafilaktyczna

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Odnotowane przypadki przedawkowania zostały opisane w literaturze po niewłaściwym rozcieńczeniu i nieautoryzowanym użyciu cefuroksymu przeznaczonego do podawania ogólnoustrojowego.

Duża dawka cefuroksymu (3-krotnie większa od zalecanej, spowodowana nieprawidłowym rozcieńczeniem cefuroksymu) podawana do komory przedniej gałki ocznej u sześciu pacjentów nie wywoływała żadnego wykrywalnego niekorzystnego wpływu na tkanki oka.

Dane dotyczące toksyczności uzyskano po wstrzyknięciu do komory przedniej gałki ocznej 6 pacjentom podczas operacji zaćmy dawek stanowiących 40 do 50-krotności dawki zalecanej cefuroksymu po błędnym rozcieńczeniu. Początkowa średnia ostrość wzroku wynosiła 20/200. Wystąpiło ciężkie zapalenie przedniego odcinka oka, optyczna koherentna tomografia siatkówki wykazała rozległy obrzęk plamki. Sześć tygodni po operacji średnia ostrość wzroku osiągnęła poziom 20/25. Profil plamki w optycznej koherentnej tomografii wrócił do normy. Jednak u wszystkich pacjentów zaobserwowano 30% zmniejszenie elektretinografii skotopowej.

Podanie nieprawidłowo rozcieńczonego cefuroksymu (10-100 mg na oko) u 16 pacjentów wywołało toksyczność dla oka, w tym obrzęk rogówki ustępujący tygodniami, przemijające podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe, utratę komórek śródbłonna rogówki i zmiany w obrazie elektretinografii. U wielu z tych pacjentów doszło do stałej i ciężkiej utraty wzroku.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Klasyfikacja ATC

Grupa farmakoterapeutyczna: Narządy wzroku i słuchu – Leki oftalmologiczne – Leki stosowane w zakażeniach oczu – Antybiotyki

Kod ATC: S01AA27

Mechanizm działania

Cefuroksym hamuje syntezę ściany komórkowej bakterii poprzez przyłączanie się do białek wiążących penicylinę (PBP). Powoduje to przerwanie biosyntezy ściany komórkowej (peptydoglikanu), co prowadzi do lizy komórki bakteryjnej i jej śmierci.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

W przypadku cefalosporyn wykazano, że najważniejszy wskaźnik zależności farmakokinetyczno-farmakodynamicznych skorelowany ze skutecznością *in vivo*, to odsetek czasu między dawkami (% T), gdy stężenie niezwiązanego cefuroksymu pozostaje powyżej minimalnego stężenia hamującego (MIC) cefuroksymu dla poszczególnych gatunków docelowych (czyli % T > MIC).

Po wstrzyknięciu do komory przedniej gałki ocznej 1 mg cefuroksymu, stężenie cefuroksymu w cieczy wodnistej wynosiło powyżej MIC dla kilku odpowiednich gatunków w okresie do 4-5 godzin po zabiegu.

Mechanizm oporności

Oporność bakterii na cefuroksym może rozwinąć się w wyniku jednego lub kilku z następujących mechanizmów:

- hydroliza przez beta-laktamazy. Cefuroksym może być skutecznie hydrolizowany przez niektóre beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum działania (ESBL) oraz przez kodowane chromosomowo enzymy (AmpC), które mogą być indukowane lub stale tłumione u niektórych gatunków Gram-ujemnych bakterii tlenowych;
- zmniejszone powinowactwo białek wiążących penicylinę do cefuroksymu;
- nieprzepuszczalność zewnętrznej błony komórkowej, która ogranicza dostęp cefuroksymu do białek wiążących penicylinę u bakterii Gram-ujemnych;
- aktywny wpływ substancji czynnej z komórki bakteryjnej.

Gronkowce odporne na metycylinę (MRS) są odporne na wszystkie znane obecnie antybiotyki beta-laktamowe, w tym cefuroksym.

Oporne na penicylinę szczepy *Streptococcus pneumoniae* są krzyżowo odporne na cefalosporyny, takie jak cefuroksym, z powodu zmian strukturalnych białek wiążących penicyliny.

Beta-laktamazo ujemne, odporne na ampicylinę (BLNAR) szczepy *H. influenzae* należy uznać za odporne na cefuroksym, pomimo pozornej wrażliwości *in vitro*.

Stężenia graniczne

Lista drobnoustrojów przedstawionych poniżej została dostosowana do wskazania (patrz punkt 4.1). Produkt APROKAM należy stosować do podania do komory przedniej gałki ocznej i nie powinien być stosowany do leczenia układowych zakażeń (patrz punkt 5.2); kliniczne stężenia graniczne nie dotyczą tej drogi podawania. Epidemiologiczne wartości odcięcia (ECOFF), z różnicowaniem na wyizolowane populacje typu dzikiego z nabytymi cechami oporności, są następujące:

	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

Wrażliwość gronkowców na cefuroksym wnioskowana na podstawie wrażliwości na metycylinę.

Podatność *Streptococcus* z grupy A, B, C i G można wywnioskować z ich podatności na benzylopenicyliny.

Informacje z badań klinicznych

Przeprowadzono prospektywne, randomizowane, wielośrodkowe, podlegające częściowo procedurze maskowania badanie kliniczne u 16 603 pacjentów poddanych zabiegowi operacyjnemu usunięcia zaćmy. Dwadzieścia dziewięć osób (24 w grupie „bez cefuroksymu” i 5 w grupie „z cefuroksymem dokomorowo”) wykazało zapalenie wnętrza gałki ocznej, z których 20 (17 w grupie „bez cefuroksymu” i 3 w grupie „cefuroksym dokomorowo”) zakwalifikowano jako posiadające udowodnione zakaźne zapalenie wnętrza gałki ocznej. Wśród tych 20 osób z udowodnionym zapaleniem wnętrza gałki ocznej: 10 pacjentów było w grupie „krople do oczu placebo i bez cefuroksymu”, 7 osób w grupie „krople do oczu z lewofloksacyną i bez cefuroksymu”, 2 pacjentów w grupie „krople do oczu placebo i cefuroksym dokomorowo” i 1 pacjent w grupie „krople do oczu z lewofloksacyną i cefuroksym dokomorowo”. Podanie cefuroksymu do komory przedniej gałki ocznej w postaci schematu zapobiegawczego w dawce 1 mg w 0,1 ml roztworu do wstrzykiwań chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) wiązało się z 4,92-krotnym zmniejszeniem ryzyka całkowitego pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej.

Dwa prospektywne badania (Wedje 2005 i Lundström 2007) oraz 5 retrospektywnych badań stanowiło poparcie badania głównego ESCRS, potwierdzając skuteczność dokomorowego podania cefuroksymu w zapobieganiu pooperacyjnemu zapaleniu wnętrza gałki ocznej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie badano ekspozycji ogólnoustrojowej po wstrzyknięciu do komory przedniej gałki ocznej, ale spodziewana jest na poziomie znikomym.

Po wstrzyknięciu do komory przedniej gałki ocznej 10 mg/ml roztworu w zalecanej dawce pojedynczej 0,1 ml cefuroksymu u pacjentów z zaćmą średnie stężenie wewnątrzgałkowe cefuroksymu wynosiło 2614 ± 209 mg/l (10 pacjentów) po 30 sekundach i 1027 ± 43 mg/l (9 pacjentów) po 60 minutach po podaniu leku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych działanie obserwowano jedynie przy narażeniu uważanym za wystarczająco przekraczające maksymalną ekspozycję u człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

Wstrzyknięcia do ciała szklistego 1 mg cefuroksymu u królików albinosów wykazały stężenia 19-35 mg/l oraz 600-780 mg/l po 30 minutach od wstrzyknięcia, odpowiednio w cieczy wodnistej i ciele szklistym. Stężenia te po 6 godzinach zmniejszyły się do 1,9-7,3 i 190-260 mg/l, odpowiednio w tych dwóch strukturach. Nie nastąpiło zwiększenie ciśnienia śródgałkowego w ciągu pierwszych 3 dni. Badania histopatologiczne nie wykazały żadnych zmian zwyrodnieniowych w porównaniu do soli fizjologicznej.

ERG: fale a, b i c były zmniejszone przez 14 dni, zarówno w oku kontrolnym jak i oku gdzie wstrzykiwano antybiotyk.

Powrót do stanu początkowego nastąpił, ale był wolniejszy niż w oku kontrolnym. ERG nie wykazała żadnych definitywnych zmian sugerujących działanie toksyczne na siatkówkę do 55 dni od daty podania leku do ciała szklistego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie zawiera.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy.

Produkt należy użyć natychmiast po przygotowaniu roztworu i nie stosować ponownie.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po przygotowaniu roztworu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki ze szkła typu I o pojemności 8 ml, zamknięte korkiem z gumy bromobutylovej z aluminiowym kapslem typu „flip-off”.

Wielkości opakowań: 1 fiolka×50 mg, 10 fiolek×50 mg lub 20 fiolek×50 mg, w tekturowym pudełku.

Pudełko zawierające 10 fiolek×50 mg + 10 jałowych igieł z filtrem 5 mikrometrów.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

APROKAM musi być podawany po przygotowaniu roztworu w postaci wstrzyknięcia do komory przedniej gałki ocznej przez chirurga okulistę, w zalecanych warunkach aseptycznych podczas operacji usunięcia zaćmy.

FIOLKA WYŁĄCZNIE DO JEDNORAZOWEGO UŻYCIA.

NALEŻY STOSOWAĆ JEDNĄ FIOLKĘ WYŁĄCZNIE DLA JEDNEGO PACJENTA. Należy przykleić banderolę (etykietę) fiolki w dokumentacji pacjenta.

Aby przygotować produkt do podania do komory przedniej gałki ocznej, należy stosować się do następujących instrukcji:

1. Zerwać kapsel typu flip-off.
2. Przed włożeniem jałowej igły należy zdezynfekować zewnętrzną powierzchnię gumowego korka fiolki
3. Wkłuć igłę pionowo w środek korka fiolki, utrzymując fiolkę w pozycji pionowej. Następnie, stosując technikę aseptyczną, należy wstrzyknąć do fiolki 5 ml roztworu do wstrzykiwań chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).
4. Potrząsać delikatnie do czasu aż w roztworze nie będzie żadnych widocznych cząstek
5. Zamontować jałową igłę (18G x 1½”, 1,2 mm x 40 mm) z filtrem 5 mikrometrów (membrana kopolimeru akrylowego na nietkanym poliamidzie) na jałowej strzykawce o pojemności 1 ml. Wkłuć strzykawkę pionowo w środek korka fiolki, utrzymując fiolkę w pozycji pionowej.
6. W warunkach aseptycznych pobrać co najmniej 0,1 ml roztworu.

7. Odłączyć igłę z filtrem 5 mikrometrów od strzykawki i nałożyć na strzykawkę jałową kaniulę przeznaczoną do podawania do przedniej komory oka
8. Ostrożnie usunąć powietrze ze strzykawki i dostosować dawkę do pojemności 0,1 oznaczonej na strzykawce. Strzykawka jest gotowa do wstrzyknięcia.

Przygotowany roztwór należy sprawdzić wzrokowo i należy go stosować wyłącznie wówczas, jeśli jest bezbarwny do żółtawego i bez widocznych cząstek. Roztwór ma pH i osmolalność zbliżone do wartości fizjologicznych (pH około 7,3 a osmolalność około 335 mosmol/kg).

Po użyciu należy zutilizować pozostałość przygotowanego roztworu. Nie należy przechowywać pozostałości roztworu po przygotowaniu roztworu w celu ponownego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Zużyte igły należy umieścić w pojemniku na ostre odpady medyczne.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

LABORATOIRES THEA
12 rue Louis Blériot
63017 CLERMONT-FERRAND Cedex 2
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 20642

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09/10/2012
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10/08/2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07/08/2019

Szczegółowe informacje o tym produkcie są dostępne na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych – www.urpl.gov.pl