

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 (metisilliinille 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, systeemiset yhteisvaikutukset ovat 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 tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-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. Nämä injektiot eivät yhdelläkään potilaalla aiheuttaneet havaittavissa olevia haittavaikutuksiin silmäkudoksissa.

Toksisuustutkimuksia 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 näönmenetys.

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 bakteerisoluista poistavat pumpit.

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 levofloksasiinia sisältäviä silmätippoja ilman kefuroksiimia, 2 potilasta sai lumesilmätippoja ja kefuroksiimia silmän etukammion sisään ja yksi potilas sai levofloksasiinia sisältäviä silmätippoja ja kefuroksiimia silmän etukammion sisään. Silmän etukammion sisään profylaktisesti annettu kefuroksiimi annoksella 1 mg 0,1 ml:ssa natriumkloridi-injektioestettä 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 Farmakokineetiikka

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 Kestoaika

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 injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

8 ml:n tyyppin I lasia oleva injektiopullo, jossa on bromobutyylisuljin ja alumiininen flip-off -korkki. Kotelo, jossa 1×50 mg, 10×50 mg tai 20×50 mg injektiopulloa.

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Silmäkirurgi antaa Aprokam-valmisteen injektiona silmän etukammion sisään suositusten mukaisissa kaihi-leikkauksissa koskeissa aseptisissä olosuhteissa.

INJEKTIOPULLO ON VAIN YHTÄ KÄYTTÖKERTAA VARTEN.

INJEKTIOPULLO 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 injektiopulloa 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 injektiopulloa pystysuorassa ja työnnä ruisku kohtisuoraan injektiopullon kumitulpan keskiosan läpi.
6. Vedä ruiskuun vähintään 0,1 ml liuosta aseptisesti.
7. Irrota 5 mikrometrin suodattimella varustettu neula ruiskusta ja aseta ruiskuun steriili etukammio-kanyyli.
8. Poista ilma ruiskusta varovasti ja aseta annos ruiskun 0,1 ml:n merkkiviivan mukaisesti. Ruisku on nyt valmis injektion 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. elokuuta 2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29. syyskuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

07.08.2019