

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ximaract 50 mg poudre pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient de la céfuroxime sodique correspondant à 50 mg de céfuroxime.

Après reconstitution avec 5 ml de solvant (voir rubrique 6.6), une solution de 0,1 ml contient 1 mg de céfuroxime.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable [Poudre pour injection].

Poudre blanche à presque blanche.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Antibioprophylaxie des endophtalmies post-opératoires après une chirurgie de la cataracte (voir rubrique 5.1).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens, incluant celles sur l'antibioprophylaxie en chirurgie oculaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

Voie intracaméculaire. Flacon à usage unique seulement.

Posologie

Adultes

La dose recommandée est de 0,1 ml de solution reconstituée (voir rubrique 6.6), soit 1 mg de céfuroxime.

NE PAS ADMINISTRER UNE DOSE SUPÉRIEURE À CELLE RECOMMANDÉE (voir rubrique 4.9).

Population pédiatrique

La dose optimale et l'innocuité du Ximaract n'ont pas été établies dans la population pédiatrique.

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Patients atteints d'insuffisance hépatique et rénale

Considérant la faible dose et le passage systémique négligeable de la céfuroxime attendu après utilisation de Ximaract, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Mode d'administration

Ximaract doit être administré après reconstitution par injection intraoculaire dans la chambre antérieure de l'œil (injection intracaméculaire), par un chirurgien ophtalmologiste dans les conditions d'asepsie recommandées pour une chirurgie de la cataracte. Seule une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) doit être utilisée pour reconstituer Ximaract (voir rubrique 6.6).

Après reconstitution, Ximaract doit être contrôlé visuellement afin de vérifier l'absence de particules et de coloration anormale avant administration.

Injecter lentement 0,1 ml de solution reconstituée dans la chambre antérieure de l'œil en fin de chirurgie de la cataracte.

Un flacon ne doit servir qu'au traitement d'un seul et unique œil.

Un flacon contient une dose supérieure à celle recommandée de 1 mg (équivalente à 0,1 ml). Le volume reconstitué pouvant être extrait du flacon (5 ml) ne doit pas être utilisé dans son intégralité.

L'administration du volume intégral serait synonyme de surdosage.

Après injection, tout produit non utilisé doit être jeté.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou aux antibiotiques du groupe des céphalosporines.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le traitement par Ximaract doit être utilisé uniquement par voie intracaméculaire.

En raison d'un possible risque de réaction allergique croisée, une précaution particulière doit être prise avec les patients ayant des antécédents de réactions allergiques aux pénicillines ou aux autres bêta-lactamines.

Chez les patients à risque d'infections dues à des souches résistantes, par exemple les patients ayant eu une infection ou une colonisation à SARM (*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline), un autre traitement antibiotique prophylactique doit être envisagé.

En l'absence de données chez des groupes de patients particuliers (patients à haut risque d'infection, patients avec des cataractes compliquées, patients devant subir des interventions combinées à la chirurgie de la cataracte, patients ayant une maladie sévère de la thyroïde ou patients ayant moins de 2 000 cellules endothéliales cornéennes), Ximaract doit être uniquement utilisé qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice-risque.

L'utilisation de la céfuroxime ne doit pas être considérée comme une mesure isolée car d'autres précautions sont tout aussi importantes, comme le traitement prophylactique antiseptique.

Aucune toxicité endothéliale cornéenne n'a été rapportée à la concentration recommandée de céfuroxime ; néanmoins ce risque ne peut être exclu et durant la surveillance post-opératoire, les médecins doivent garder à l'esprit ce risque potentiel.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'exposition systémique attendue étant négligeable, les interactions systémiques sont peu probables.

Aucune incompatibilité avec les médicaments les plus fréquemment utilisés lors d'une chirurgie de la cataracte n'a été rapportée dans la littérature.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de la céfuroxime chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont montré aucun effet délétère sur le développement embryonnaire et fœtal. La céfuroxime atteint l'embryon/le fœtus au travers du placenta. Aucun effet pendant la grossesse n'est à prévoir étant donné que l'exposition systémique à la céfuroxime suite à l'utilisation de Ximaract est négligeable. Ximaract peut être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

La céfuroxime peut être excrétée dans le lait maternel en très faible quantité. Des effets indésirables aux doses thérapeutiques ne sont pas attendus après l'utilisation de Ximaract. La céfuroxime peut être utilisée pendant la période d'allaitement.

Fertilité

Il n'y a pas de donnée sur les effets de la céfuroxime sodique sur la fertilité chez l'Homme. Des études sur la reproduction chez l'animal n'ont montré aucun effet sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Aucun effet indésirable particulier n'a été rapporté dans la littérature quand la céfuroxime est administrée par injection intraoculaire, sauf le suivant :

Affections du système immunitaire

Très rare (< 1/10 000) : Réaction anaphylactique.

Affections oculaires

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : Œdème maculaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé

Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03

1210 BRUXELLES

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Les cas de surdosage rapportés sont ceux décrits dans la littérature après dilution incorrecte et utilisation non autorisée de céfuroxime destinée à une administration systémique.

Une dose excessive de céfuroxime (3 fois la dose recommandée) a été administrée par inadvertance par voie intracaméculaire chez 6 patients suite à une erreur de dilution d'une préparation magistrale de céfuroxime. Ces injections n'ont provoqué aucun effet indésirable détectable chez tous les patients, même au niveau des tissus oculaires.

Des données de toxicité sont disponibles, suite à l'injection intracaméculaire pendant la chirurgie de la cataracte, de doses 40 à 50 fois supérieures à celle recommandée en céfuroxime, chez 6 patients, après des erreurs de dilution. L'acuité visuelle moyenne initiale était de 20/200. Une inflammation sévère du segment antérieur était présente, et la tomographie en cohérence optique de la rétine a montré un important œdème maculaire. Six semaines après la chirurgie, l'acuité visuelle moyenne atteignait 20/25. Le profil maculaire en tomographie en cohérence optique revint à la normale. Une diminution de 30 % de l'électrorétinogramme scotopique a cependant été observée chez tous les patients.

L'administration de céfuroxime incorrectement diluée (10-100 mg par œil) chez 16 patients a entraîné une toxicité oculaire avec un œdème cornéen qui s'est résorbé en quelques semaines, une augmentation transitoire de la pression oculaire, une perte de cellules endothéliales cornéennes et des modifications à l'électrorétinographie. Un certain nombre de ces patients ont eu une perte de vision sévère et permanente.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Organes sensoriels – Médicaments ophtalmologiques – Anti-infectieux – Antibiotiques, Code ATC: S01AA27.

Mécanisme d'action

La céfuroxime inhibe la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne en se fixant aux protéines de liaison aux pénicillines (PLP). Ceci conduit à l'arrêt de la biosynthèse de la paroi cellulaire (peptidoglycane), entraînant une lyse cellulaire et la mort de la bactérie.

L'activité antibactérienne de la céfuroxime couvre un large spectre d'activité contre les bactéries Gram positives et une activité limitée contre les bactéries Gram négatifs

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Pour les céphalosporines, il a été montré que l'index pharmacocinétique-pharmacodynamique le plus prédictif de l'efficacité *in vivo* était le pourcentage de temps (T%) pendant lequel la concentration de la forme libre en céfuroxime se situe au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (CMI) des bactéries cibles (c'est-à-dire $T\% > CMI$).

Après injection intracaméculaire de 1 mg de céfuroxime, les taux en céfuroxime dans l'humeur aqueuse étaient supérieurs aux CMI de plusieurs espèces concernées jusqu'à 4 ou 5 heures après chirurgie.

Mécanisme de résistance

La résistance bactérienne à la céfuroxime peut être due à un ou plusieurs des mécanismes suivants :

- hydrolyse par des bêta-lactamases. La céfuroxime peut être hydrolysée efficacement par certaines bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) et par des bêta-lactamases chromosomiques (AmpC) qui peuvent être induites ou dérégulées de façon stable chez certaines espèces de bactéries aérobies à Gram négatif ;
- diminution de l'affinité des protéines de liaison aux pénicillines pour la céfuroxime ;
- imperméabilité de la paroi externe, qui restreint l'accès de la céfuroxime aux protéines de liaison aux pénicillines chez des bactéries à Gram-négatif ;
- pompes à efflux bactériennes.

Les staphylocoques résistants à la méticilline (SARM) sont résistants à l'ensemble des bêta-lactamines actuellement disponibles, dont la céfuroxime.

Les *Streptococcus pneumoniae* résistants à la pénicilline ont une résistance croisée aux céphalosporines comme la céfuroxime, en raison d'une altération des protéines de liaison aux pénicillines.

Les souches de *H. influenzae* résistantes à l'ampicilline, sans production de bêta-lactamases (BLNAR), doivent être considérées comme résistantes à la céfuroxime en dépit de leur apparente sensibilité *in vitro*.

Concentrations critiques

La liste des micro-organismes présentés ci-après a tenu compte de l'indication (voir rubrique 4.1). Ximaract doit être utilisé uniquement par voie intracaméculaire et ne doit pas être utilisé dans le traitement des infections systémiques (voir rubrique 5.2) ; Les concentrations critiques cliniques ne sont pas transposables à cette voie d'administration. Les valeurs des seuils épidémiologiques (ECOFF), distinguant la population des souches sauvages des souches isolées avec des résistances acquises, sont les suivantes :

	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

La sensibilité des staphylocoques à la céfuroxime est déduite de la sensibilité à la méticilline. La sensibilité des streptocoques des groupes A, B, C et G peut être déduite de leur sensibilité à la benzylpénicilline.

L'utilisation de la céfuroxime intracaméculaire peut augmenter la prévalence des souches résistantes, en particulier des *Enterococci spp.* La céfuroxime n'agit pas sur le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline ou le *Staphylococcus epidermidis* résistant à la méticilline. Deux études de 2019 ont montré que, même si l'utilisation de la céfuroxime intracaméculaire était un facteur de protection important contre l'endophtalmie postopératoire, il y a eu une évolution des bactéries sensibles à la céfuroxime vers des micro-organismes résistants à la céfuroxime au cours des dernières années

Informations issues des essais cliniques

Une étude prospective randomisée, dont l'aveugle n'a été que partiel, multicentrique, menée dans la chirurgie de la cataracte, a été réalisée sur 16 603 patients. Vingt-neuf patients (24 dans les groupes « sans céfuroxime » et 5 dans les groupes « céfuroxime par injection intracaméculaire ») ont présenté une endophtalmie, dont 20 (17 dans les groupes « sans céfuroxime » et 3 dans les groupes « céfuroxime par injection intracaméculaire ») furent considérés comme ayant une endophtalmie infectieuse prouvée. Parmi ces 20 patients avec diagnostic avéré d'endophtalmie infectieuse : 10 patients sont dans le groupe « collyre de placebo, sans céfuroxime », 7 patients dans le groupe « collyre de lévofloxacine, sans céfuroxime », 2 patients dans le groupe « collyre de placebo et céfuroxime par voie intracaméculaire » et 1 patient dans le groupe « collyre de lévofloxacine et céfuroxime par voie intracaméculaire ». L'administration prophylactique d'une solution à 1 mg de céfuroxime par 0,1 ml de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) par voie intracaméculaire a permis de diminuer le risque d'endophtalmie post-opératoire d'un facteur égal à 4,92.

Deux études prospectives de 2005, 2007 et 5 études rétrospectives sont en support de l'étude pivotale ESCRS permettant d'étayer davantage l'efficacité de la céfuroxime administrée en intracaméculaire dans la prévention des endophtalmies post-opératoires.

Une étude rétrospective publiée en 2013, incluant 16 patients opérés de la cataracte entre 2004 et 2012, a indiqué une réduction par quatre du taux d'endophtalmie postopératoire avec l'utilisation de céfuroxime intracaméculaire. Dans une autre étude de 2020, l'incidence, l'étiologie et les résultats de l'endophtalmie ont été examinés sur une période de 20 ans entre 1999 et 2018. Cette étude a révélé que l'utilisation de la céfuroxime intracaméculaire a conduit à six fois moins d'endophtalmie postopératoire. Une étude de cohorte à long terme réalisée en France et publiée en 2016 a porté sur 6 371 242 opérations de cataracte réalisées chez 3 983 525 patients opérés de la cataracte par phacoémulsification entre 2005 et 2014. Au cours de ces 10 années, l'incidence de l'endophtalmie aiguë postopératoire a diminué de 0,145 % à 0,053 % grâce à l'injection intracaméculaire de céfuroxime.

La prophylaxie de l'endophtalmie aiguë, faisant suite à une chirurgie par phacoémulsification, avec irrigation peropératoire de céfuroxime, a été examinée lors d'une étude comparative de cohorte, rétrospective et interventionnelle incluant des patients ayant subi une phacoémulsification entre 2012 et 2019. Aucun événement indésirable lié à l'irrigation de céfuroxime n'a été trouvé lors de cette étude publiée en 2020. Il a été constaté que l'irrigation peropératoire de céfuroxime réduisait de 7 fois le taux d'endophtalmie postopératoire après phacoémulsification.

Une revue systématique de Cochrane en 2017 a montré un niveau de certitude modéré pour suggérer que l'utilisation de collyres antibiotiques en plus de l'injection d'antibiotique réduit probablement le risque d'endophtalmie par rapport à l'utilisation seule par injection ou en collyre et recommande aux chirurgiens de s'appuyer sur les preuves actuelles pour une décision éclairée dans leur choix de prophylaxie. Toutefois, une revue systématique de 2018 indique que les antibiotiques intracaméculaires seuls peuvent être aussi efficaces que les antibiotiques intracaméculaires plus les antibiotiques topiques.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'exposition systémique suite à une injection intracaméculaire n'a pas été étudiée, mais devrait cependant être négligeable.

Après injection unique intracaméculaire de la dose recommandée de 0,1 ml d'une solution à 10 mg/ml de céfuroxime chez des patients atteints de cataracte, la concentration moyenne intracaméculaire était de $2\,614 \pm 209$ mg/l (10 patients) à 30 secondes et de $1\,027 \pm 43$ mg/l (9 patients) à 60 minutes après administration de la solution.

5.3 Données de sécurité préclinique

Lors des études précliniques, des effets ont été observés uniquement à des expositions largement supérieures à l'exposition maximale observée chez l'Homme, et ont eu peu de traduction clinique. Trente minutes suivant l'injection intravitréenne de 1 mg de céfuroxime chez des lapins albinos, des taux de 19-35 mg/l et de 600-780 mg/l ont été retrouvés respectivement dans l'humeur aqueuse et dans le vitré. Ces taux après 6 heures diminuent à 1,9-7,3 mg/l et 190-260 mg/l respectivement dans ces 2 structures. Il n'y a pas d'augmentation de la pression intraoculaire pendant les 3 premiers jours. L'histopathologie n'a montré aucune modification dégénérative en comparaison avec la solution saline.

Électrorétinogramme (ERG) : les ondes a-, b- et c- diminuent jusqu'au 14ème jour aussi bien dans le groupe « témoin » que dans le groupe « injection oculaire d'antibiotique ».

Le retour à la normale est observé mais il peut être plus lent que dans le groupe « témoin ». L'ERG n'a montré aucun changement définitif suggérant une toxicité rétinienne jusqu'à 55 jours après l'administration intravitréenne.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Aucun

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Après reconstitution : le produit doit être immédiatement utilisé.

D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode d'ouverture/de reconstitution/de dilution écarte tout risque de contamination microbienne, le produit doit être immédiatement utilisé. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur et équipement spécial pour l'utilisation, l'administration ou la greffe

Flacon en verre clair transparent (type III ou I) avec bouchon en caoutchouc (bromobutyle) et opercule détachable en aluminium/plastique.

Boîte de 1 flacon, 10 flacons, 25 flacons ou 1 flacon avec 1 aiguille-filtre stérile, 10 flacons avec 10 aiguilles-filtres stériles, 25 flacons avec 25 aiguilles-filtres stériles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

La préparation du produit en vue d'une administration intracamérulaire doit se faire à l'aide d'une **aiguille stérile (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm) avec filtre de 5 microns (membrane de copolymère acrylique)**.

Pour de plus amples détails sur le matériel médical et le solvant nécessaires, se reporter à la rubrique 6.6.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ximaract doit être administré par injection intracamérulaire par un chirurgien ophtalmologiste dans les conditions d'asepsie recommandées pour une chirurgie de la cataracte.

A USAGE UNIQUE SEULEMENT.

Un flacon ne doit servir qu'au traitement d'un seul œil. L'étiquette drapeau du flacon doit être collée dans le dossier du patient, si nécessaire.

La solution reconstituée doit être inspectée visuellement et doit être utilisée uniquement si elle est limpide, incolore à jaunâtre et sans particule visible. Le médicament doit être jeté en cas de particules visibles dans la solution.

Pour préparer le produit pour l'administration intracamérulaire, veuillez suivre les instructions suivantes :

1. Vérifier l'intégrité de l'opercule détachable avant de le retirer.
2. Avant d'insérer l'aiguille stérile, la partie extérieure du bouchon en caoutchouc doit être désinfectée.
3. Insérer l'aiguille de manière verticale au centre du bouchon en caoutchouc, en maintenant le flacon en position verticale. Injecter 5 ml de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) dans le flacon, en respectant les règles d'asepsie.
4. Secouer légèrement la solution jusqu'à ce qu'elle devienne limpide, incolore à jaunâtre et sans particule visible.
5. Monter une aiguille stérile (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm) avec filtre de 5 microns (membrane de copolymère acrylique) sur une seringue stérile de 1 ml. Insérer la seringue de manière verticale au centre du bouchon en caoutchouc, en maintenant le flacon en position verticale.
6. Prélever au moins 0,1 ml de solution, en respectant les règles d'asepsie. Le reste de la solution reconstituée du flacon (4,9 ml) doit être jeté.
7. Déconnecter l'aiguille avec filtre de 5 microns de la seringue et assembler la seringue sur une canule appropriée pour la chambre antérieure.
8. Expulser doucement l'air de la seringue ainsi que l'excédent du médicament et ajuster la dose à la marque 0,1 ml de la seringue. La seringue est prête pour l'injection.

Après utilisation, jeter le reste de solution reconstituée. Ne pas conserver pour une utilisation ultérieure.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Jetez les aiguilles usagées dans un conteneur pour objets piquants.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BAUSCH + LOMB IRELAND LIMITED
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE498613

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 13/06/2016

Date de dernier renouvellement: 23/05/2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : 12/2021

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'AFMPS.