

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ximaract 50 mg poeder voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat cefuroxim natrium dat overeenkomt met 50 mg cefuroxim.
Na reconstitutie met 5 ml oplosmiddel (zie rubriek 6.6) bevat 0,1 ml oplossing 1 mg cefuroxim.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie [Poeder voor injectie].
Wit tot bijna wit poeder.

4. Klinische gegevens

4.1 Therapeutische indicaties

Antibiotica profylaxe van postoperatieve endophtalmitis na cataractchirurgie (zie rubriek 5.1).
De officiële richtlijnen over het juiste gebruik van antibacteriële middelen moeten in acht worden genomen, inclusief de richtlijnen over antibiotica profylaxe bij oogchirurgie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Intracameraal gebruik. Eén flacon uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosis is 0,1 ml van de gereconstitueerde oplossing (zie rubriek 6.6), d.w.z. 1 mg cefuroxim.

AANBEVOLEN DOSIS NIET OVERSCHRIJDEN (zie rubriek 4.9).

Pediatrische patiënten

De optimale dosis en de veiligheid van Ximaract bij kinderen zijn niet vastgesteld.

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig.

Patiënten met lever- en nierfunctiestoornis

Rekening houdend met de lage dosis en de verwachte verwaarloosbare systemische blootstelling aan cefuroxim bij gebruik van Ximaract, is er geen dosisaanpassing nodig.

Wijze van toediening

Ximaract moet toegediend worden na reconstitutie door intra-oculaire injectie in de voorste oogkamer (intracameraal gebruik), door een oogchirurg, onder de aanbevolen aseptische omstandigheden van cataractchirurgie. Alleen natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie mag worden gebruikt bij het reconstitueren van Ximaract (zie rubriek 6.6).

Na reconstitutie moet Ximaract visueel geïnspecteerd worden op partikels en verkleuring vóór toediening.

Injecteer langzaam 0,1 ml van de gereconstitueerde oplossing in de voorste oogkamer aan het einde van de cataractoperatie.

Elke flacon dient uitsluitend gebruikt te worden voor de behandeling van één enkel oog.

De flacon bevat meer dan de aanbevolen dosering van 1 mg (equivalent met 0,1 ml). Het extraheerbaar gereconstitueerd volume (5 ml) mag niet in zijn geheel gebruikt worden. Het injecteren van het volledige volume zal leiden tot een overdosering. Na injectie moet ongebruikt product weggegooid worden.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het actieve bestanddeel of voor antibiotica van de cefalosporine groep.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De behandeling met Ximaract is uitsluitend bestemd voor intracameraal gebruik.

Bijzondere voorzichtigheid is aangewezen bij patiënten die een allergische reactie vertoonden op penicillines of op andere bèta-lactam antibiotica aangezien kruisreacties kunnen optreden.

Bij patiënten die een risico hebben op infecties met resistente stammen, bijv. patiënten meteen bekende vroegere infectie of kolonisatie met MRSA (Methicilline-resistente *Staphylococcus aureus*), moet een alternatief profylactisch antibioticum overwogen worden.

Omdat gegevens ontbreken voor speciale patiëntengroepen (patiënten met ernstig risico op infectie, patiënten met gecompliceerd cataract, patiënten die gecombineerde operaties met cataractchirurgie ondergaan, patiënten met een ernstige schildklierandoening, patiënten met minder dan 2000 corneale endotheelcellen), mag Ximaract alleen gebruikt worden na zorgvuldige evaluatie van de risico's/voordelen.

Het gebruik van cefuroxim mag niet beschouwd worden als een geïsoleerde maatregel, maar andere omstandigheden zijn ook van belang zoals een profylactische antiseptische behandeling.

Corneale endotheeltoxiciteit werd niet gemeld bij de aanbevolen concentratie cefuroxim. Toch kan dit risico niet worden uitgesloten. Bij de postchirurgische surveillance moeten artsen rekening houden met dit potentieel risico.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er werden geen interactiestudies uitgevoerd.

Omdat verwacht wordt dat de systemische blootstelling verwaarloosbaar is, zijn systemische interacties onwaarschijnlijk.

In de literatuur werd geen onverenigbaarheid met de meest frequent gebruikte medicinale producten bij cataractchirurgie gemeld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van cefuroxim bij zwangere vrouwen. Dierstudies tonen geen schadelijke effecten op de embryonale en foetale ontwikkeling. Cefuroxim bereikt het embryo/de foetus via de placenta. Er worden geen effecten tijdens de zwangerschap verwacht, omdat de systemische blootstelling aan cefuroxim bij gebruik van Ximaract verwaarloosbaar is. Ximaract kan gebruikt worden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Cefuroxim wordt naar verwachting in zeer kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Na gebruik van Ximaract in therapeutische dosissen worden geen ongewenste effecten verwacht. Cefuroxim kan gebruikt worden tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van cefuroxim natrium op de vruchtbaarheid bij de mens. Reproductiestudies bij dieren toonden geen effecten op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Er werden geen bijzondere bijwerkingen gemeld in de literatuur wanneer cefuroxim wordt toegediend als intra-oculaire injectie behalve de volgende:

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden (<1/10.000): Anafylactische reactie.

Oogaandoeningen

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): Macula-oedeem.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

Nederland: het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03

1210 BRUSSEL

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

De gerapporteerde gevallen van overdosering zijn deze die beschreven werden in de literatuur na verkeerde verdunning en niet-goedgekeurd gebruik van cefuroxim bestemd voor systemische toediening.

Een onopzettelijk hoge dosis (3-maal de aanbevolen dosis) intracameraal cefuroxim werd toegediend aan 6 patiënten na verkeerde verdunning als gevolg van een zelf opgesteld verdunningsprotocol van cefuroxim. Deze injecties veroorzaakten bij geen enkele patiënt detecteerbare ongewenste effecten, zelfs niet in de oogweefsels.

Toxiciteitsgegevens waren beschikbaar na intracamerale injectie, tijdens cataractchirurgie, van 40- tot 50-maal de aanbevolen dosis van cefuroxim bij 6 patiënten na een verdunningsfout. De initiële gemiddelde gezichtsscherpte was 20/200. Ernstige inflammatie van het anterieure segment van het oog was aanwezig, en retinale optische coherentietomografie toonde uitgebreid maculair oedeem. Zes weken na de ingreep bedroeg de gemiddelde gezichtsscherpte 20/25. Het maculaire optische coherentietomografie profiel was genormaliseerd. Bij alle patiënten werd echter een afname met 30% van de scotopische elektroretinografie waargenomen.

De toediening van verkeerd verdund cefuroxim (10-100 mg per oog) bij 16 patiënten leidde tot oculaire toxiciteit, waaronder cornea-oedeem dat verdween na enkele weken, een tijdelijke stijging van de intra-oculaire druk, verlies van corneale endotheelcellen en veranderingen in de elektroretinografie. Sommige van deze patiënten vertoonden ernstig en permanent gezichtsverlies.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacologische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Zintuiglijke organen – Middelen voor oogheelkundig gebruik – Anti-infectiosa - Antibiotica, ATC-code: S01AA27

Werkingsmechanisme

Cefuroxim remt de synthese van de bacteriële celwand na binding aan penicillinebindende proteïnen (PBP's). Dit resulteert in een onderbreking van de biosynthese van de celwand (peptidoglycanen), wat leidt tot lyse en afsterven van de bacteriële cellen.

De antibacteriële activiteit van cefuroxim omvat een breed spectrum van activiteit tegen gram-positieve bacteriën en beperkte activiteit tegen gram-negatieve organismen.

Farmacokinetische-farmacodynamische relatie

Voor cefalosporines bleek de belangrijkste farmacokinetische-farmacodynamische index die gecorreleerd is met in vivo werkzaamheid het percentage van het dosisinterval (%T) te zijn, waarin de ongebonden concentratie hoger is dan de minimale inhiberende concentratie (MIC) van cefuroxim voor individuele target species (d.w.z. %T>MIC).

Na intracamerale injectie van 1 mg cefuroxim waren de cefuroximspiegels in het kamervocht gedurende tot 4-5 uur na de operatie hoger dan de MIC voor verschillende relevante species.

Resistentiemechanisme

De bacteriële resistentie tegen cefuroxim kan het gevolg zijn van één of meer van de volgende mechanismen:

- Hydrolyse door bèta-lactamasen. Cefuroxim kan efficiënt gehydrolyseerd worden door bepaalde bèta-lactamasen met een uitgebreid spectrum (ESBL's) en door het chromosomaal gecodeerde (AmpC) enzym dat geïnduceerd of stabiel on-onderdrukt kan worden in bepaalde aërobe gramnegatieve bacteriële species;
- Verminderde affiniteit van penicillinebindende proteïnen voor cefuroxim;
- Impermeabiliteit van de uitwendige membraan, die de toegang van cefuroxim tot de penicillinebindende proteïnen in gramnegatieve bacteriën beperkt;
- Bacteriële geneesmiddel-effluxpompen.

Methicilline-resistente stafylokokken (MRS) zijn resistent tegen alle huidige beschikbare β -lactam antibiotica met inbegrip van cefuroxim.

Penicilline-resistente *Streptococcus pneumoniae* zijn kruisresistent tegen cefalosporines zoals cefuroxim door verandering van de penicillinebindende proteïnen.

Bèta-lactamase negatieve, ampicilline-resistente (BLNAR) stammen van *H. influenzae* moeten als resistent tegen cefuroxim beschouwd worden ondanks een schijnbare *in vitro* gevoeligheid.

Breekpunten

De lijst van micro-organismen die hierna wordt voorgesteld, werd gericht op de indicatie (zie rubriek 4.1).

Ximaract mag uitsluitend gebruikt worden voor intracamerale toediening en mag niet gebruikt worden om systemische infecties te behandelen (zie rubriek 5.2); de klinische breekpunten zijn niet relevant voor deze toedieningsweg. Epidemiologische cut-off waarden (ECOFF), die de wild-type populatie onderscheiden van isolaten met verworven resistentiekenmerken, zijn als volgt:

	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

De gevoeligheid van stafylokokken voor cefuroxim wordt afgeleid van de methicillinegevoeligheid. De gevoeligheid van streptococcus groepen A, B, C en G kan afgeleid worden van hun gevoeligheid voor benzylpenicilline.

Het gebruik van intracameraal cefuroxim kan de prevalentie van resistente stammen verhogen, vooral *Enterococci spp.* Cefuroxim dekt niet methicilline-resistente *Staphylococcus aureus* of methicilline-resistente *Staphylococcus epidermidis*. Twee onderzoeken uit 2019 toonden aan dat, hoewel het gebruik van intracameraal cefuroxim een belangrijke beschermende factor was tegen postoperatieve endoftalmitis, er de afgelopen jaren een verschuiving heeft plaatsgevonden in pathogenen van cefuroxim-gevoelig naar cefuroxim-resistente micro-organismen.

Informatie uit klinische studies

Een academische, prospectieve, gerandomiseerde, partieel gemaskeerde, multicentrische studie bij cataractchirurgie werd uitgevoerd bij 16.603 patiënten. Negenentwintig patiënten (24 in “zonder cefuroxim” groepen en 5 in “intracameraal cefuroxim” groepen) consulteerden met endophtalmitis, waarvan 20 (17 in “zonder cefuroxim” groepen en 3 in “intracameraal cefuroxim” groepen) geclassificeerd werden onder bewezen infectieuze endophtalmitis. Tussen deze 20 bewezen gevallen van endophtalmitis: behoren 10 patiënten tot de groep "placebo oogdruppels zonder cefuroxim", 7 patiënten tot de groep "levofloxacin oogdruppels zonder cefuroxim", 2 patiënten tot de groep "placebo oogdruppels en intracameraal cefuroxim" en 1 patiënt tot de groep "levofloxacin oogdruppels en intracameraal cefuroxim". De toediening van een intracameraal profylactisch schema van 1 mg cefuroxim in 0,1 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie, was geassocieerd met een 4,92-voudige daling van het risico op totale postoperatieve endophtalmitis. Twee prospectieve studies van 2005 en 2007 en 5 retrospectieve studies als ondersteuning van de kernstudie van de ESCRS onderbouwen de werkzaamheid van intracameraal cefuroxim bij postoperatieve endophtalmitis verder.

Een retrospectieve studie gepubliceerd in 2013, met 16 patiënten met cataractoperaties van 2004 tot 2012, wees op een verviervoudiging van het aantal postoperatieve endoftalmitis bij intracameraal gebruik van cefuroxim. In een andere studie uit 2020 werden de incidentie, etiologie en uitkomsten van endoftalmitis beoordeeld gedurende een periode van 20 jaar tussen 1999 en 2018. Uit deze studie bleek dat het gebruik van intracameraal cefuroxim leidde tot een meer dan zesvoudige afname van postoperatieve endoftalmitis. Een langetermijncohortstudie uit Frankrijk, gepubliceerd in 2016, rapporteerde over 6.371.242 staaroperaties die werden uitgevoerd bij 3.983.525 patiënten die een faco-emulsificatie-staaroperatie ondergingen tussen 2005 en 2014. Tijdens deze periode van 10 jaar daalde de incidentie van acute postoperatieve endoftalmitis van 0,145% tot 0,053 % als gevolg van intracamerale injectie van cefuroxim.

Intraoperatieve cefuroxim-irrigatieprofylaxe van acuut beginnende endoftalmitis na phaco-emulsificatiechirurgie werd onderzocht in een retrospectieve, vergelijkende, interventionele cohortstudie met patiënten die phaco-emulsificatie ondergingen tussen 2012 en 2019. Uit deze studie, die in 2020 werd gepubliceerd, werden geen bijwerkingen gerelateerd aan de irrigatie van cefuroxim is gevonden. Intraoperatieve cefuroxim-irrigatie bleek de snelheid van postoperatieve endoftalmitis na phaco-emulsificatie met een factor 7 te verminderen.

A Cochrane systematic review from 2017 found moderate-certainty evidence to suggest that using antibiotic eye drops in addition to antibiotic injection probably lowers the chance of endophthalmitis compared with using injections or eye drops alone and recommends practitioners to rely on current evidence to make informed decisions regarding prophylaxis choices. However, a systematic review from 2018 indicate that intracameral antibiotics alone may be as effective as intracameral plus topical antibiotics.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De systemische blootstelling na intracamerale injectie werd niet bestudeerd maar is naar verwachting verwaarloosbaar.

Na intracamerale injectie in de aanbevolen enkelvoudige dosis van 0,1 ml van een 10 mg/ml oplossing van cefuroxim bij cataractpatiënten was de gemiddelde intracamerale spiegel van cefuroxim 2614 ± 209 mg/l (10 patiënten) 30 seconden en 1027 ± 43 mg/l (9 patiënten) 60 minuten na toediening van het geneesmiddel.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten bij niet-klinische onderzoeken werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

Intravitreale injectie van 1 mg cefuroxim bij albinokonijnen leidde tot spiegels van 19-35 mg/l en 600-780 mg/l 30 min na injectie in het kamervocht en in de vitreale holte respectievelijk. De spiegels na 6 uur daalden tot 1,9-7,3 en 190-260 mg/l respectievelijk in deze twee structuren. Er was geen stijging van de intra-oculaire druk tijdens de eerste 3 dagen. Histopathologisch onderzoek toonde geen degeneratieve veranderingen in vergelijking met een zoutoplossing.

ERG: a-, b- en c-golven daalden tot 14 dagen zowel in de controle-ogen als in de ogen waarin het antibioticum werd geïnjecteerd.

Herstel trad op en is mogelijk trager dan bij de controles. Het ERG toonde geen definitieve veranderingen die wijzen op retinale toxiciteit tot 55 dagen na intravitreale toediening.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na reconstitutie: het product moet onmiddellijk gebruikt worden.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode van openen / reconstitutie / verdunning het risico van microbiële besmetting uitsluit. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -condities tijdens gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

De flacon in de buitenverpakking bewaren, ter bescherming tegen licht.

"Voor bewaarcondities na reconstitutie, zie rubriek 6.3."

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en speciaal materiaal voor gebruik, toediening of implementatie

Heldere, transparante, glazen flacon (Type III of I), afgesloten met een bromobutyl rubberen stop en verzegeld met een aluminium / plastic flip-off dop.

Doos met 1 flacon, 10 flacons, 25 flacons of 1 flacon samen met 1 steriele filternaald, 10 flacons samen met 10 steriele filternaalden, 25 flacons samen met 25 steriele filternaalden.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Om het product te bereiden voor intracamerale toediening, moet een **steriele naald (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm) met een 5-micron filter (acrylcopolymeer membraan)** gebruikt worden.

Voor details over de vereiste medische toestellen en oplosmiddel verwijzen we naar rubriek 6.6.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Ximaract moet toegediend worden door intracamerale injectie, door een oogchirurg, onder de aanbevolen aseptische omstandigheden van cataractchirurgie.

UITSLUITEND BESTEMD VOOR EENMALIG GEBRUIK.

Elke flacon mag uitsluitend voor de behandeling van één oog gebruikt worden. Kleef het flag-label van de flacon op het dossier van de patiënt, voor zover van toepassing.

De gereconstitueerde oplossing moet visueel geïnspecteerd worden en mag alleen gebruikt worden als het een heldere, kleurloze tot geelachtige oplossing is die geen zichtbare partikels bevat. Het geneesmiddel moet weggegooid worden indien partikels zichtbaar zijn in de oplossing.

Om het product te bereiden voor intracamerale toediening, gelieve de volgende instructies op te volgen:

1. Controleer de integriteit van de flip-off dop voordat u deze verwijdert
2. Voordat een steriele naald wordt ingebracht, moet de buitenkant van de rubberen stop van de flacon gedesinfecteerd worden.
3. Duw de naald verticaal in het midden van de flacondop, waarbij de flacon rechtop wordt gehouden. Injecteer vervolgens in de flacon 5 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie met behulp van een aseptische techniek.
4. Schud zachtjes totdat de oplossing helder, kleurloos tot geelachtig is en vrij van zichtbare partikels.
5. Plaats een steriele naald (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm) met een 5-micron filter (acrylcopolymeer membraan) op een steriele 1 ml spuit. Duw deze spuit verticaal in het midden van de flacondop, waarbij de flacon rechtop wordt gehouden.
6. Zuig op aseptische wijze minstens 0,1 ml van de oplossing op. De overblijvende gereconstitueerde oplossing in de flacon (4,9 ml) moet weggegooid worden.
7. Maak de 5-micron filternaald los van de spuit en verbind de spuit met een geschikte voorste oogkamer canule.
8. Verwijder de lucht en het overblijvend geneesmiddel zorgvuldig uit de spuit door langzaam op de zuiger te drukken, zodat de zuigertop overeenkomt met de streep van 0,1 ml op de spuit. De spuit is klaar voor injectie.

Na gebruik, de rest van de gereconstitueerde oplossing weggoien. Niet bewaren voor later gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Gooi gebruikte naalden weg in een naaldencontainer.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE498613
RVG 117330

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum eerste vergunning: 13/06/2016
Datum laatste hernieuwing: 23/05/2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST: 12/2021

U vindt gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel op de website van het FAGG of CBG.