

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Aprokam 50 mg poudre pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 50 mg de céfuroxime (52,6 mg sous forme de céfuroxime sodique).
Après reconstitution avec 5 ml de solvant (voir rubrique 6.6), 0,1 ml de solution 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 intra-camérulaire. Un flacon pour usage unique seulement.

Posologie

Adultes

La posologie recommandée est de 0,1 ml de solution reconstituée (voir rubrique 6.6), c'est-à-dire de 1 mg de céfuroxime.

NE PAS INJECTER UNE DOSE SUPERIEURE A CELLE RECOMMANDEE (voir rubrique 4.9).

Population pédiatrique

La posologie optimale et la sécurité d'Aprokam n'ont pas été établies pour la population pédiatrique.

Sujets âgés

L'adaptation de la posologie n'est pas nécessaire.

Insuffisants rénaux et hépatiques

Considérant la faible dose et le passage systémique négligeable attendu de céfuroxime après utilisation d'Aprokam, l'adaptation de la posologie n'est pas nécessaire.

Mode d'administration

Aprokam doit être administré après reconstitution, par injection intra-oculaire dans la chambre antérieure de l'œil (voie intra-camérulaire), par un chirurgien ophtalmologiste, dans les conditions

recommandées d'asepsie de la chirurgie de la cataracte. Seule une solution pour injection de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) doit être utilisée lors de la reconstitution de Aprokam (voir rubrique 6.6).

Après reconstitution, Aprokam doit être contrôlé visuellement afin de rechercher la présence de particules ou d'une 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.

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active (céfuroxime) ou à l'un des antibiotiques du groupe des céphalosporines.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Aprokam doit être utilisé uniquement par voie intra-camérulaire.

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

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

En l'absence de données chez des groupes de patients particuliers (patients avec un risque sévère d'infection, patients avec des cataractes compliquées, patients ayant des opérations combinées à la chirurgie de la cataracte, patients avec une maladie sévère de la thyroïde, patients avec moins de 2000 cellules endothéliales cornéennes), Aprokam doit être seulement utilisé après une évaluation prudente de la balance 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.

La toxicité pour l'endothélium cornéen n'a pas été signalée à la concentration recommandée de céfuroxime, néanmoins, ce risque ne peut être exclu. Dans la surveillance postopératoire, les médecins doivent garder à l'esprit ce risque potentiel.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

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

Aucune incompatibilité avec les produits utilisés le plus couramment dans la chirurgie de la cataracte n'a été rapportée dans la littérature.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Fertilité

Il n'y a pas de données 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.

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 ou fœtale. La céfuroxime atteint l'embryon ou le fœtus via le placenta. Aucun effet pendant la grossesse n'est à prévoir, étant donnée que l'exposition systémique à la céfuroxime suite à l'utilisation d'Aprokam est négligeable. Aprokam 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 d'Aprokam. La céfuroxime peut être utilisée pendant l'allaitement.

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 rapportée dans la littérature quand la céfuroxime est administrée par injection intra-oculaire sauf le suivant :

Troubles oculaires

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

Troubles du système immunitaire

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

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 :

Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Les cas rapportés de surdosage sont ceux décrits dans la littérature après dilution incorrecte et utilisation non-autorisée de céfuroxime destiné à l'administration systémique.

Une dose excessive de céfuroxime (3 fois la dose recommandée) a été administrée par inadvertance par voie intra-camérulaire chez 6 patients suite à une erreur de dilution d'une préparation magistrale de

céfuroxime. Ces injections n'ont causé aucun effet indésirable détectable, chez aucun des patients, même au niveau des tissus oculaires.

Des données de toxicité sont disponibles suite à l'injection intra-camérulaire, pendant la chirurgie de la cataracte, de doses 40 à 50 fois supérieures à la dose recommandée de céfuroxime, chez 6 patients suite à des erreurs de dilution. L'acuité visuelle moyenne initiale était de 20/200. Une inflammation sévère du segment antérieur était présente, et la tomographie à 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 à cohérence optique revint à la normale. Une diminution de 30% de l'électrorétinographie scotopique a cependant été observée chez tous les patients.

L'administration de céfuroxime incorrectement dilué (10-100 mg par œil) chez 16 patients s'est soldée par une toxicité oculaire, dont un œdème cornéen ayant disparu après plusieurs semaines, une augmentation transitoire de la pression intraoculaire, la perte de cellules endothéliales cornéennes et des modifications à l'électrorétinographie. Certains de ces patients ont présenté une perte de vision sévère et permanente.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classement ATC

Classe pharmacothérapeutique : Organes sensoriels – Médicaments ophtalmologiques – Anti-infectieux – Antibiotiques

Code ATC : S01AA27

Mécanismes d'action

La céfuroxime inhibe la synthèse de la paroi bactérienne en se fixant aux protéines de liaison aux pénicillines (PLP). Ceci provoque une interruption de la biosynthèse de la paroi cellulaire (peptidoglycanes) entraînant une lyse cellulaire et une mort de la bactérie.

Relations pharmacodynamie/pharmacocinétique

Pour les céphalosporines, l'index pharmacocinétique/pharmacodynamique le plus important en corrélation avec l'efficacité *in vivo* a été montré comme étant le pourcentage de temps d'exposition (T%) pendant lequel la concentration en céfuroxime non fixée reste au-dessus la concentration minimale inhibitrice (CMI) pour des espèces cibles individuelles (c'est-à-dire $T\% > CMI$).

Après injection intra-camérulaire de 1 mg de céfuroxime, les taux en céfuroxime dans l'humeur aqueuse étaient supérieures aux CMI pour plusieurs espèces concernées jusqu'à 4 à 5 heures après la chirurgie.

Mécanismes 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 induite ou déréprimée 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 Gram négatif ;
- pompes d'efflux bactériennes multi-drogues.

Les *Staphylococcus* résistants à la méticilline (SARM) sont résistants aux bêta-lactamines actuellement disponibles dont la céfuroxime.

Les *streptococcus pneumoniae* résistants à la pénicilline ont une résistance croisée aux céphalosporines comme la céfuroxime, par une altération des protéines de liaison aux pénicillines.

Des souches d'*H. influenzae* bêta-lactamases négatives résistantes à l'ampicilline (BLNAR) devraient être considérées résistantes à la céfuroxime malgré une apparente sensibilité *in vitro*.

Concentrations critiques

La liste des micro-organismes présentés ci-après est ciblée sur l'indication (voir rubrique 4.1).

Aprokam doit être utilisé par voie intra-camérulaire seulement et ne doit pas être utilisé pour traiter des infections systémiques (voir rubrique 5.2); les concentrations critiques cliniques ne sont pas transposables à cette voie d'administration. Les valeurs des seuils (cut-offs) épidémiologiques (ECOFFs), 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 aux staphylococcus de la céfuroxime est déduite de la sensibilité à la méticilline.

La sensibilité aux streptococcus de groupes A, B, C et G peut être déduite de leur sensibilité à la benzylpénicilline.

Informations issues des essais cliniques

Une étude prospective randomisée partiellement masquée multicentrique dans la chirurgie de la cataracte a été réalisée sur 16 603 patients. Vingt-neuf patients (24 dans le groupe « sans céfuroxime » et 5 dans le groupe « céfuroxime par injection intra-camérulaire ») ont présentés une endophtalmie dont 20 (17 dans le groupe « sans céfuroxime » et 3 dans le groupe « céfuroxime par injection intra-camérulaire ») furent classifiés comme ayant une endophtalmie infectieuse avérée. De ces 20 cas d'endophtalmie documentés, 10 patients faisaient partie du groupe "collyre placebo, sans céfuroxime", 7 du groupe "collyre à base de lévofloxacine, sans céfuroxime", 2 du groupe "collyre placebo et céfuroxime intracaméral" et 1 du groupe "collyre à base de lévofloxacine et céfuroxime intracaméral". 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 intra-camérulaire a permis de diminuer le risque d'endophtalmies post-opératoires par un facteur égal à 4,92.

Deux études prospectives (Wedje 2005 et Lundström 2007) et 5 études rétrospectives sont en support de l'étude pivotale ESCRS permettant d'étayer d'avantage l'efficacité de la céfuroxime intracamérulaire concernant les endophtalmies post-opératoires.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'exposition systémique suite à une injection intra-camérulaire n'a pas été étudiée mais devrait être négligeable.

Après injection intra-camérulaire, à 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 intra-camérulaire était de 2614 ± 209 mg/l (10 patients) à 30 secondes et de 1027 ± 43 mg/l (9 patients) à 60 minutes après administration de la solution.

5.3 Données de sécurité préclinique

Lors d'études précliniques, des effets ont été observés chez l'animal uniquement à des expositions largement supérieures à l'exposition maximale observée chez l'Homme, et ont eu peu de signification clinique.

Trente minutes suivant l'injection intra-vitréenne 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 deux structures. Il n'y a pas d'augmentation de la pression intra-oculaire pendant les 3 premiers jours. L'histopathologie n'a montré aucune modification dégénérative en comparaison avec la solution saline.

Electrorétinogramme (ERG) : les ondes a-, b- et c- diminuent jusqu'au 14^{ème} jour aussi bien dans le groupe « témoin » que dans le groupe « œil avec antibiotique injecté ».

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 intra-vitréenne.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Sans objet.

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

18 mois.

Après reconstitution : le produit doit être utilisé immédiatement après reconstitution et ne doit pas être réutilisé.

6.4 Précautions particulières de conservation

A 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

Flacon verre de type I de 8 ml, fermé par un bouchon en bromobutyle et une capsule aluminium flip-off.

Boîte de 1x 50 mg, 10x 50 mg ou 20x 50 mg flacons.

Boîte de 10 flacons de 50 mg avec 10 aiguilles-filtre de 5 microns stériles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Aprokam doit être administré par injection intra-camérulaire, par un chirurgien ophtalmologiste dans les conditions d'asepsie recommandées de la chirurgie de la cataracte.

FLACON POUR USAGE UNIQUE SEULEMENT.

UTILISER UN FLACON POUR UN PATIENT. Coller l'étiquette drapeau du flacon dans le dossier patient.

Pour préparer le produit pour l'administration intra-camérulaire, veuillez suivre de façon stricte les instructions suivantes :

1. Retirer la capsule flip-off.
2. Avant d'insérer l'aiguille stérile, désinfecter la partie extérieure du bouchon en caoutchouc du flacon.
3. Enfoncer l'aiguille verticalement au centre du bouchon du flacon, en maintenant le flacon en position verticale. Ensuite injecter dans le flacon 5 ml de solution pour injection de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9%) en suivant les règles d'asepsie.
4. Secouer doucement le flacon jusqu'à que la solution soit sans particule visible.
5. Fixer une aiguille stérile (18Gx1½ », 1,2 mm x 40 mm, filtre de 5 microns en (copolymère acrylique sur nylon non-tissé) sur une seringue stérile de 1 ml. Enfoncer l'aiguille verticalement au centre du bouchon, en maintenant le flacon en position verticale.
6. Aspirer de façon aseptique au moins 0,1 ml de solution.
7. Déconnecter l'aiguille-filtre de 5 microns stérile de la seringue et assembler la seringue sur une canule appropriée pour la chambre antérieure.
8. Expulser doucement l'air de la seringue et ajuster la dose à la marque 0,1 ml de la seringue. La seringue est prête pour l'injection.

La solution reconstituée doit être inspectée visuellement et doit être utilisée uniquement si elle est incolore à jaunâtre et sans particule visible. Son pH et son osmolalité sont proches des valeurs physiologiques (pH d'environ 7,3 et osmolalité d'environ 335 mosmol/kg).

Après utilisation, jeter la solution reconstituée restante. Ne pas la garder pour une utilisation ultérieure. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Jeter les aiguilles usagées dans un conteneur pour objets piquants.

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

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE: BE422457

LU: 2013040077

- 0686042 (1*1 flacon 8 mL)
0686056 (1*10 flacons 8 mL)
0704932 (1*20 flacons 8 mL)
0869607 (1*10 flacons 8 mL + 1*10 aiguilles-filtre stériles)

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

Date de première autorisation : 15/06/2012

Date de dernier renouvellement : 25/04/2017

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 12/2024