

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aprokam 50 mg poeder voor oplossing voor injectie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 50 mg cefuroxim (als 52,6 mg cefuroxim natrium).  
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 endophthalmitis 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. Één injectieflacon 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.

INJECTEER NIET MEER DAN DE AANBEVOLEN DOSIS (zie rubriek 4.9).

##### *Pediatrische patiënten*

De optimale dosis en de veiligheid van Aprokam 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 Aprokam, is er geen dosisaanpassing nodig.

#### **Wijze van toediening**

Aprokam 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 Aprokam (zie rubriek 6.6).

Na reconstitutie moet Aprokam 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.

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

#### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof (cefuroxim) of voor antibiotica van de cefalosporine groep.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

De behandeling met Aprokam 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 met een 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 schildklieraandoening, patiënten met minder dan 2000 corneale endotheelcellen), mag Aprokam 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 condities zijn ook van belang zoals een profylactische antiseptische behandeling.

Cornea-endotheel toxiciteit werd niet gemeld bij de aanbevolen concentratie van cefuroxim, toch kan dit risico niet worden uitgesloten. Bij de postchirurgische surveillance moeten artsen rekening houden met dit potentieel risico.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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

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

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en 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.

##### *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 Aprokam verwaarloosbaar is. Aprokam 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 Aprokam in therapeutische dosissen worden geen ongewenste effecten verwacht. Cefuroxim kan gebruikt worden tijdens de borstvoeding.

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

Niet relevant.

#### **4.8 Bijwerkingen**

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

##### **Oogaandoeningen**

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

##### **Immuunsysteemaandoeningen**

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

##### **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:

##### **België:**

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie:

website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.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 coherentie tomografie toonde uitgebreid maculair oedeem. Zes weken na de ingreep bedroeg de gemiddelde gezichtsscherpte 20/25. Het maculaire optische coherentie tomografieprofiel 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 cornea-endotheelcellen en veranderingen in de elektroretinografie. Sommige van deze patiënten vertoonden ernstig en permanent gezichtsverlies.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

#### ATC classificatie

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

#### Werkingsmechanismen

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

#### PD/PK (farmacodynamiek/farmacokinetiek) verband

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) en door het chromosomaal gecodeerde (AmpC) enzym dat geïnduceerd kan worden of dat niet voortdurend 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  $\beta$ -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).

Aprokam 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 methicilline gevoeligheid.

De gevoeligheid van streptococcus groepen A, B, C en G kan afgeleid worden van hun gevoeligheid voor benzylpenicilline.

#### *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 endophthalmitis, waarvan 20 (17 in “zonder cefuroxim” groepen en 3 in “intracameraal cefuroxim” groepen) geclassificeerd werden onder bewezen infectieuze endophthalmitis. Deze 20 bewezen gevallen van endophthalmitis omvatten 10 patiënten die behoorden tot de groep "placebo oogdruppels zonder cefuroxim", 7 patiënten die behoorden tot de groep "levofloxacin oogdruppels zonder cefuroxim", 2 patiënten die behoorden tot de groep "placebo oogdruppels en intracameraal cefuroxim" en 1 patiënt die behoorde 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 endophthalmitis.

Twee prospectieve studies (Wedje 2005 en Lundström 2007) en 5 retrospectieve studies als ondersteuning van de kernstudie van de ESCRS onderbouwen aldus de werkzaamheid van intracameraal cefuroxim bij postoperatieve endophthalmitis verder.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

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

Na intracameraal injectie in de aanbevolen enkelvoudige dosis van 0,1 ml van een 10 mg/ml oplossing van cefuroxim bij cataractpatiënten was de gemiddelde intracameraal spiegel van cefuroxim  $2614 \pm 209$  mg/l (10 patiënten) 30 seconden en  $1027 \pm 43$  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.

Intravitreal 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**

18 maanden.

Na reconstitutie: het product moet onmiddellijk gebruikt worden na reconstitutie en mag niet hergebruikt worden.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

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

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

8-ml type I glazen injectieflacon afgesloten met een bromobutyl stop en verzegeld met een aluminium flip-off dop.

Doos met 1x 50 mg, 10x 50 mg of 20x 50 mg injectieflacons.

Doos met 10x 50 mg injectieflacons samen met 10 steriele filternaalden van 5 micron.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

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

**DE INJECTIEFLACON IS UITSLUITEND BESTEMD VOOR EENMALIG GEBRUIK. GEBRUIK ÉÉN INJECTIEFLACON VOOR ÉÉN PATIËNT. Kleef het flag-label van de injectieflacon op het dossier van de patiënt.**

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

1. Verwijder de flip-off dop.
2. Voordat een steriele naald wordt ingebracht, moet de buitenkant van de rubberen stop van de injectieflacon gedesinfecteerd worden.
3. Duw de naald verticaal in het midden van de flacondop, waarbij de injectieflacon rechtop wordt gehouden. Injecteer vervolgens in de injectieflacon 5 ml van een natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie met behulp van een aseptische techniek.
4. Schud zachtjes totdat de oplossing vrij is van zichtbare partikels.

5. Plaats een steriele naald (18Gx1½", 1,2 mmx40 mm) met een 5-micron filter (acrylcopolymeer op een niet geweven nylon membraan) op een steriele 1 ml spuit. Duw deze spuit verticaal in het midden van de flacondop, waarbij de injectieflacon rechtop wordt gehouden.
6. Zuig op aseptische wijze minstens 0,1 ml van de oplossing op.
7. Maak de 5-micron filter naald los van de spuit en verbind de spuit met een geschikte voorste oogkamer canule.
8. Verwijder zorgvuldig de lucht uit de spuit en meet de dosis af tot de merkstreep van 0,1 ml op de spuit. De spuit is klaar voor injectie.

De gereconstitueerde oplossing moet visueel geïnspecteerd worden en mag alleen gebruikt worden als het een kleurloze tot geelachtige oplossing is die geen zichtbare partikels bevat. De pH en de osmolaliteit benaderen de fysiologische waarden (pH van ongeveer 7,3 en osmolaliteit van ongeveer 335 mosmol/kg).

Na gebruik, de rest van de gereconstitueerde oplossing weggooien. Niet bewaren voor later gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Gooi gebruikte naalden in een naaldencontainer.

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

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

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

BE422457

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15/06/2012

Datum van laatste verlenging: 25/04/2017

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Goedkeuringsdatum: 12/2024