

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aprokam 50 mg polvere per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flacone contiene 50 mg di cefuroxima (corrispondenti a 52,6 mg di cefuroxima sodico).

Dopo ricostituzione con 5 ml di solvente (vedere paragrafo 6.6), 0,1 ml di soluzione contiene 1 mg di cefuroxima.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile [Polvere per preparazione iniettabile]

Polvere di colore bianco o quasi bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Profilassi antibiotica di endoftalmite postoperatoria dopo chirurgia della cataratta (vedere paragrafo 5.1).

Occorre prendere in considerazione le raccomandazioni ufficiali sull'impiego appropriato degli agenti antibatterici, comprese le linee guida per la profilassi antibiotica nella chirurgia dell'occhio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Somministrazione intracamerale. Flacone monodose per una singola somministrazione.

Posologia

Adulti:

La dose raccomandata è di 0,1 ml di soluzione ricostituita (vedere paragrafo 6.6), corrispondente a 1 mg di cefuroxima.

NON INIETTARE PIÙ DELLA DOSE RACCOMANDATA (vedere paragrafo 4.9).

Popolazione Pediatrica:

La dose ottimale e la sicurezza di Aprokam non sono state stabilite nella popolazione pediatrica.

Anziani:

Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Pazienti con compromissione epatica o renale:

Considerando la bassa dose e la trascurabile esposizione sistemica a cefuroxima attesa utilizzando Aprokam, nessun aggiustamento della dose è necessario.

Modo di somministrazione

Aprokam deve essere somministrato dopo ricostituzione mediante iniezione intraoculare nella camera anteriore dell'occhio (somministrazione intracamerale), da un chirurgo oftalmico, nelle condizioni asettiche raccomandate per la chirurgia della cataratta. Per la ricostituzione di APROKAM (vedere paragrafo 6.6.), si deve utilizzare solo soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %).

Dopo la ricostituzione, Aprokam deve essere controllato visivamente prima della somministrazione, per verificare assenza di particelle e decolorazione.

Iniettare lentamente 0,1 ml di soluzione ricostituita nella camera anteriore dell'occhio al termine dell'intervento di cataratta.

Per istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a cefuroxima o alle cefalosporine in generale

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il trattamento con Aprokam è esclusivamente per via intracamerale.

Particolare attenzione è necessaria in pazienti che hanno avuto una reazione allergica alle penicilline o ad altri antibiotici beta-lattamici, in quanto si possono verificare reazioni allergiche crociate.

Una profilassi antibiotica alternativa dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti a rischio di infezioni da ceppi resistenti, come ad esempio quelli con accertata precedente infezione o colonizzazione da *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA).

In assenza di dati su particolari categorie di pazienti (pazienti con grave rischio di infezione, pazienti con cataratta complicata, pazienti con altri interventi combinati con la chirurgia della cataratta, i pazienti affetti da patologia tiroidea grave, pazienti con meno di 2000 cellule epiteliali corneali), Aprokam deve essere usato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

L'uso di cefuroxima non dovrebbe essere considerato come l'unica procedura di prevenzione, ma anche altre misure sono importanti come il trattamento profilattico antisettico.

La tossicità endoteliale della cornea non è stata riportata alle concentrazioni raccomandate di cefuroxima, sebbene non si possa escludere questo rischio e nella sorveglianza post chirurgica il medico deve considerare questo potenziale rischio.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Dal momento che l'esposizione sistemica a cefuroxima dovrebbe essere trascurabile, sono improbabili interazioni sistemiche.

Non è stata riportata in letteratura alcuna incompatibilità con i prodotti più comunemente utilizzati nella chirurgia della cataratta.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità:

Non ci sono dati sugli effetti di cefuroxima sodica sulla fertilità negli esseri umani. Studi sulla riproduzione negli animali non hanno mostrato effetti sulla fertilità.

Gravidanza:

Ci sono pochi dati sull'uso di cefuroxima in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti nocivi sullo sviluppo embrionale e fetale. Cefuroxima raggiunge l'embrione o il feto attraverso la placenta. Non sono previsti effetti durante la gravidanza, in considerazione della trascurabile esposizione sistemica a cefuroxima conseguente all'uso di Aprokam. Aprokam può essere utilizzato durante la gravidanza.

Allattamento:

Cefuroxima dovrebbe essere secreto nel latte materno in quantità molto piccole. Non sono attesi effetti avversi alla dose prevista per Aprokam. Cefuroxima può essere usato durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Nessuno.

4.8 Effetti indesiderati

Non sono stati riportati in letteratura particolari effetti avversi quando cefuroxima viene somministrato con iniezione intraoculare ad eccezione del seguente:

Patologie dell'occhio

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): Edema maculare.

Disturbi sistema immunitario

Molto rara (<1/10.000): Reazione Anafilattica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

I casi di sovradosaggio sono quelli descritti in letteratura dopo diluizione non corretta e uso non autorizzato di cefuroxima destinato alla somministrazione sistemica.

Una dose elevata di cefuroxima intracamerale (3 volte quella raccomandata) è stata somministrata a 6 pazienti a seguito di un errore di diluizione a causa di un protocollo di diluizione di cefuroxima approssimativo. Tali iniezioni non hanno causato alcun effetto avverso rilevabile in nessun paziente anche a livello oculare.

Sono disponibili dati sulla tossicità di cefuroxima per iniezione intracamerale durante intervento di cataratta, desumibili da 6 pazienti che per un errore di diluizione hanno ricevuto da 40 a 50 volte la dose raccomandata di cefuroxima. L'acuità visiva media iniziale era di 20/200. Era presente grave infiammazione del segmento anteriore, e la tomografia a luce coerente della retina ha evidenziato edema maculare esteso. Sei settimane dopo l'intervento, l'acuità visiva media ha raggiunto 20/25. L'esame con tomografia a luce coerente della macula è tornato alla normalità. Tuttavia una diminuzione del 30% dell'elettroretinografia scotopica era osservabile in tutti i pazienti. La somministrazione di cefuroxima erroneamente diluito (10-100 mg per occhio) a 16 pazienti è risultata tossica a livello oculare incluso edema corneale risolvibile in poche settimane, aumento transitorio della pressione oculare, perdita di cellule endoteliali corneali, e modifiche dell'elettroretinografia. Un certo numero di questi pazienti ha avuto una perdita grave e permanente della vista.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Classificazione ATC

Categoria farmaco terapeutica: Organi di Senso - Oftalmologici - Antiinfettivi –Antibiotici.

Codice ATC: S01AA27

Meccanismo d'azione

Cefuroxima inibisce la sintesi della parete batterica interagendo con i siti proteici di legame della penicillina (PBP). Ciò comporta inibizione della biosintesi della parete cellulare (peptidoglicano), che determina lisi e morte delle cellule batteriche.

Correlazione Farmacocinetica / Farmacodinamica

Per le cefalosporine, il più importante indice farmacocinetico-farmacodinamico di correlazione con l'efficacia in vivo è risultato essere la percentuale dell'intervallo temporale tra le dosi (% T), in cui la concentrazione di farmaco non legato rimane al di sopra della concentrazione minima inibente (MIC) della cefuroxima per le singole specie batteriche bersaglio (ossia % T MIC>).

Dopo l'iniezione intracamerale di 1 mg di cefuroxima, i livelli di cefuroxima nell'umore acqueo sono stati superiori alle MIC per molte specie rilevanti, fino a 4 - 5 ore dopo l'intervento chirurgico.

Meccanismi di resistenza

La resistenza batterica a cefuroxima può essere dovuta a uno o più dei seguenti meccanismi:

- idrolisi da beta-lattamasi. Cefuroxima può essere efficacemente idrolizzata da alcune beta-lattamasi ad ampio spettro (ESBL) e dall'enzima codificato cromosomicamente (AmpC), che può essere indotto o stabilmente represso in alcune specie di batteri aerobi gram-negativi;
- ridotta affinità per cefuroxima delle proteine leganti la penicillina;
- impermeabilità della membrana esterna, che limita l'accesso di cefuroxima alle proteine leganti la penicillina in batteri gram-negativi;
- Le pompe di efflusso di farmaci antibatterici.

Gli Stafilococchi meticillino-resistenti (MRS) sono resistenti a tutti gli antibiotici β -lattamici attualmente disponibili compresa cefuroxima.

Gli *Streptococchi pneumoniae* penicillino-resistenti sono cross-resistenti alle cefalosporine come cefuroxima, a causa di un'alterazione delle proteine leganti la penicillina.

Ceppi di *H. influenzae* Beta-lattamasi negativi, ampicillina resistenti (BLNAR) devono essere considerati resistenti a cefuroxima, nonostante un'apparente sensibilità dimostrata in vitro.

Breakpoints:

L'elenco dei micro-organismi riportato più avanti è stato selezionato in base alle indicazioni (vedere paragrafo 4.1). Apropam deve essere utilizzato esclusivamente per iniezione intracamerale e non deve essere usato per trattare le infezioni sistemiche (vedere paragrafo 5.2); è da notare che i breakpoints non sono rilevanti per questa via di somministrazione. I valori epidemiologici di cut-off (ECOFF) sono i seguenti, distinguendo i ceppi selvaggi da quelli isolati con caratteristiche di resistenza acquisita:

	ECOFF (mg/L)
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 4
<i>Streptococcus pneumonia</i>	≤ 0,125
<i>E. coli</i>	≤ 8
<i>Proteus mirabilis</i>	≤ 4
<i>H. influenza</i>	≤ 2

La sensibilità degli stafilococchi a cefuroxima si deduce dalla loro sensibilità alla meticillina.

La sensibilità degli streptococchi dei gruppi A, B, C e G può essere dedotta dalla loro sensibilità alla benzilpenicillina.

Informazioni dagli studi clinici

Uno studio clinico indipendente, multicentrico, prospettico, randomizzato e controllato in condizioni di parziale mascheramento del trattamento utilizzato è stato condotto su 16.603 pazienti sottoposti ad intervento di cataratta. Ventinove pazienti hanno avuto una endoftalmite (24 nel gruppo "non trattato con cefuroxima" e 5 nel gruppo "trattato con cefuroxima intracamerale"), di cui 20 sono stati classificati come documentata endoftalmite infettiva (17 nel gruppo "non trattato con cefuroxima" e 3 nel gruppo "trattato con cefuroxima intracamerale"). Tra queste 20 endoftalmiti comprovate: 10 pazienti sono nel gruppo "collirio placebo e senza cefuroxima", 7 pazienti nel gruppo "levofloxacina collirio e senza cefuroxima", 2 pazienti nel gruppo "collirio placebo e cefuroxima intracamerale" e 1 paziente nel gruppo "levofloxacina collirio e cefuroxima intracamerale". La somministrazione profilattica di cefuroxima intracamerale alla dose di 1 mg diluito in 0,1 ml di soluzione iniettabile (sodio cloruro 0,9%, 9 mg/ml) è stata associata ad una diminuzione di 4,92 volte del rischio totale di endoftalmite post-operatoria.

Due studi prospettici (Wedje 2005 e Lundström 2007) e 5 studi retrospettivi sono stati un supporto allo studio centrale ESCRS, sostenendo ulteriormente l'efficacia della cefuroxima intracamerale nelle endoftalmiti post operatorie.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'esposizione sistemica a cefuroxima conseguente ad iniezione intracamerale non è stata studiata, ma è da considerare trascurabile.

Dopo iniezione intracamerale della dose singola raccomandata di 0,1 ml di una soluzione 10 mg/l di cefuroxima in pazienti affetti da cataratta, il livello medio intracamerale di cefuroxima era uguale a 2614 ± 209 mg/l (in 10 pazienti) ed a 1027 ± 43 mg/l (in 9 pazienti) rispettivamente dopo 30 secondi e dopo 60 minuti dalla somministrazione del farmaco.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi non-clinici sono stati osservati effetti solo dopo esposizioni considerate sufficientemente in eccesso rispetto alla massima esposizione umana, che però indicano una scarsa rilevanza per l'uso clinico.

L'iniezione intravitale di 1 mg cefuroxima in conigli albini ha fatto rilevare nei 30 minuti successivi all'iniezione livelli di 19-35 mg/l e 600-780 mg/l rispettivamente nell'umor acqueo e nell'umor vitreo. Dopo 6 ore i livelli si sono ridotti a 1,9-7,3 mg/l e 190-260 mg/l, rispettivamente in questi due compartimenti. Non c'è stato alcun aumento della pressione intraoculare durante i primi 3 giorni. L'esame istopatologico non ha mostrato cambiamenti degenerativi rispetto alla soluzione salina.

All'esame ERG si sono osservate onde a-, b- e c- ridotte fino al 14° giorno sia nell'occhio in cui è stato iniettato antibiotico che in quello di controllo.

Il recupero si è verificato e può essere più lento rispetto al controllo. L'esame ERG non ha evidenziato cambiamenti che potessero essere ritenuti suggestivi di tossicità retinica fino a 55 giorni dopo la somministrazione intravitale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nessuno.

6.2 Incompatibilità

Questo prodotto medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6

6.3 Periodo di validità

18 mesi.

Dopo la ricostituzione: il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo la ricostituzione e non riutilizzato in seguito.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

Conservare il flacone all'interno dell'astuccio per tenerlo al riparo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro da 8-ml tipo I, chiuso con tappo di gomma bromobutilica e sigillato, capsula di alluminio flip-off.

Confezione: Scatola da 1 flacone da 50 mg, Scatola da 10 flaconi da 50 mg, Scatola da 20 flaconi da 50 mg.

Confezione 10 flaconi da 50 mg e 10 aghi sterili con filtro 5 micron.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Aprokam deve essere somministrato mediante iniezione intraoculare, da un chirurgo oftalmico nelle condizioni asettiche raccomandate per la chirurgia della cataratta.

FLACONE MONODOSE PER UNA SINGOLA SOMMINISTRAZIONE.

UTILIZZARE UN FLACONE PER UN SINGOLO PAZIENTE. Applicare l'etichetta staccabile del flacone sulla cartella clinica del paziente.

Per preparare il prodotto per la somministrazione intracamerale attenersi alle seguenti istruzioni:

1. Rimuovere la capsula flip-off.
2. Prima di inserire un ago sterile deve essere disinfettata la parte esterna del tappo di gomma del flaconcino.
3. Inserire l'ago perpendicolarmente al centro del tappo del flaconcino, mantenendo il flaconcino in posizione verticale. Poi, iniettare nel flaconcino 5 ml di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) con tecnica asettica.
4. Agitare delicatamente fino a quando la soluzione è priva di particelle visibili.
5. Assemblare l'ago sterile (18G x 1½", 1.2 mm x 40 mm) dotato di filtro da 5 micron (membrana in copolimero acrilico su nylon non tessuto) con una siringa sterile da 1 ml. Poi, spingere la siringa sterile da 1 ml perpendicolarmente al centro del tappo del flaconcino, mantenendo il flaconcino in posizione verticale.
6. Aspirare asetticamente almeno 0,1 ml della soluzione.
7. Scollegare l'ago con filtro da 5 micron dalla siringa e assemblare la siringa con una cannula appropriata per la camera anteriore.
8. Espellere attentamente l'aria dalla siringa e aggiustare la dose al segno 0,1 ml sulla siringa. La siringa è pronta per l'iniezione.

La soluzione ricostituita deve essere ispezionata visivamente e deve essere utilizzata solo se è una soluzione da incolore a giallastra priva di particelle visibili. Ha un pH e una osmolalità vicine ai valori fisiologici (pH circa 7,3 e osmolalità circa 335 mosmol/kg).

Dopo l'uso, gettare il rimanente della soluzione ricostituita. Non tenerlo per un uso successivo.

Qualsiasi medicinale non utilizzato o i rifiuti devono essere smaltiti in conformità ai requisiti locali. Eliminare gli aghi usati nell'apposito contenitore.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LABORATOIRES THEA

12 rue Louis Blériot

63017 CLERMONT-FERRAND Cedex 2

Francia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 042048013 - "50 mg polvere per soluzione iniettabile" 1 flaconcino in vetro da 50 mg
A.I.C. n. 042048025 - "50 mg polvere per soluzione iniettabile " 10 flaconcini in vetro da 50 mg
A.I.C. n. 042048037 - "50 mg polvere per soluzione iniettabile " 20 flaconcini in vetro da 50 mg
A.I.C. n. 042048049 - "50 mg polvere per soluzione iniettabile "10 flaconcini in vetro da 50 mg + 10 aghi sterili

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELLA AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 Novembre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

11. DOSIMETRIA

Non applicabile

12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

Non applicabile

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web www.agenziafarmaco.it