

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aprokam 50 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche enthält 50 mg Cefuroxim (als 52,6 mg Cefuroxim-Natrium).

Nach Zubereitung mit 5 ml Lösungsmittel (siehe Abschnitt 6.6) enthält 0,1 ml Lösung 1 mg Cefuroxim.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
Weißes bis gebrochen weißes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Antibiotische Prophylaxe der postoperativen Endophthalmitis nach Kataraktoperation (siehe Abschnitt 5.1).

Die offiziellen Richtlinien zur angemessenen Verwendung antibakterieller Substanzen sollen berücksichtigt werden, einschließlich der Richtlinien zur antibiotischen Prophylaxe bei Augenoperationen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zur intrakameralen Anwendung. Durchstechflasche zur einmaligen Anwendung.

Dosierung

Erwachsene:

Die empfohlene Dosis beträgt 0,1 ml der zubereiteten Lösung (siehe Abschnitt 6.6). Das entspricht 1 mg Cefuroxim.

NICHT MEHR ALS DIE EMPFOHLENE DOSIS INJIZIEREN (siehe Abschnitt 4.9).

Pädiatrische Patienten:

Die Sicherheit und die optimale Dosierung von Aprokam sind für pädiatrische Patienten nicht nachgewiesen.

Ältere Patienten:

Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig.

Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen:

Eine Dosisanpassung ist vor dem Hintergrund der niedrigen Dosis und der zu erwartenden vernachlässigbaren systemischen Exposition durch Cefuroxim bei Anwendung von Aprokam nicht notwendig.

Art der Anwendung

Aprokam muss nach Rekonstitution von einem Augenchirurgen unter den für Kataraktoperationen empfohlenen aseptischen Bedingungen intraokular in die Vorderkammer des Auges injiziert (intrakamerale Anwendung) werden. Nur Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) für Injektionen darf für die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung von Aprokam verwendet werden (siehe Abschnitt 6.6).

Nach Zubereitung sollte Aprokam vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen geprüft werden.

Am Ende der Kataraktoperation werden 0,1 ml der zubereiteten Lösung langsam in die Vorderkammer des Auges injiziert.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen Cephalosporin-Antibiotika.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aprokam ist nur zur intrakameralen Anwendung bestimmt.

Besondere Vorsicht ist bei Patienten geboten, bei denen es in der Vergangenheit zu einer allergischen Reaktion gegen Penicilline oder andere Beta-Laktam-Antibiotika gekommen ist, da Kreuzreaktionen auftreten können.

Bei Patienten mit einem Risiko für Infektionen mit resistenten Stämmen, z. B. Patienten mit bekannter früherer Infektion oder Kolonisierung mit MRSA (Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*), sind alternative Antibiotika zur Prophylaxe in Erwägung zu ziehen.

Aufgrund mangelnder Daten zu spezifischen Patientengruppen (Patienten mit erhöhtem Infektionsrisiko, komplizierten Kataraktformen, mit Kataraktoperation im Rahmen kombinierter Eingriffe oder schwerer Schilddrüsenerkrankung, Patienten mit einer Dichte des Hornhautendothels von weniger als 2.000 Zellen) sollte Aprokam nur nach sorgfältiger Nutzen-/Risikobeurteilung angewendet werden.

Die Anwendung von Cefuroxim sollte nicht als Einzelmaßnahme angesehen werden. Für die Prophylaxe sind auch andere Maßnahmen, wie z. B. eine antiseptische Behandlung, von Bedeutung.

Ein toxischer Effekt auf das Hornhautendothel wurde unter der empfohlenen Konzentration von Cefuroxim nicht beobachtet. Dennoch kann ein toxischer Effekt nicht ausgeschlossen werden und Ärzte sollten im Rahmen der postoperativen Überwachung an dieses mögliche Risiko denken.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da die systemische Exposition erwartungsgemäß vernachlässigbar ist, sind systemische Wechselwirkungen unwahrscheinlich.

In der Literatur wurden keine Inkompatibilitäten mit den meisten gängigen Arzneimitteln, die in der Kataraktchirurgie eingesetzt werden, beschrieben.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität:

Es liegen keine Daten zum Einfluss von Cefuroxim-Natrium auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Reproduktionsstudien zeigten sich keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität.

Schwangerschaft:

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Cefuroxim bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf schädliche Auswirkungen auf die embryonale/fetale Entwicklung schließen. Cefuroxim ist placentagängig. Da die systemische Exposition durch Cefuroxim bei Anwendung von Aprokam zu vernachlässigen ist, wird davon ausgegangen, dass es während einer Schwangerschaft nicht zu Beeinträchtigungen kommt. Aprokam kann während der Schwangerschaft angewendet werden.

Stillzeit:

Cefuroxim wird in sehr geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden, so dass Auswirkungen auf das gestillte Kind bei Anwendung therapeutischer Dosen von Aprokam unwahrscheinlich sind. Aprokam kann in der Stillzeit angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Mit Ausnahme der unten aufgeführten Nebenwirkung werden in der Literatur keine spezifischen unerwünschten Wirkungen nach intraokularer Injektion von Cefuroxim beschrieben.

Augenerkrankungen

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): Makulaödem

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten (<1/10.000): anaphylaktische Reaktion.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei den Fällen von Überdosierung, von denen in der Literatur berichtet wird, handelt es sich um solche, die nach nicht bestimmungsgemäßer Herstellung der Lösung und nicht zugelassener Anwendung von zur systemischen Anwendung bestimmtem Cefuroxim auftraten.

Infolge einer nicht bestimmungsgemäßen Herstellung der Lösung auf Basis eines selbsterstellten Cefuroxim Verdünnungs-Protokolls wurde 6 Patienten versehentlich eine hohe Dosis von Cefuroxim (das 3-Fache der empfohlenen Dosis) in die Augenkammer injiziert. Diese Injektion führte bei keinem der Patienten, auch nicht an okulären Geweben, zu erkennbaren unerwünschten Wirkungen.

Es liegen Toxizitätsdaten von 6 Patienten vor, denen nach einem Verdünnungs-Fehler beim Herstellen der Lösung das 40- bis 50-Fache der empfohlenen Cefuroxim-Dosis intrakameral während einer Kataraktoperation injiziert wurde. Die mittlere Sehschärfe betrug anfänglich 20/200. Es lag eine

schwere Entzündung des vorderen Segments vor und die optische Kohärenztomographie der Retina zeigte ein ausgedehntes Makulaödem. Sechs Wochen nach der Operation lag die Sehschärfe bei 20/25 und die optische Kohärenztomographie (OCT) zeigte wieder ein normales Erscheinungsbild der Makula. Bei allen Patienten wurde jedoch eine Verschlechterung der Ergebnisse bei der skotopischen Elektoretinographie um 30% beobachtet.

Die Gabe von nicht bestimmungsgemäß gelöstem Cefuroxim (10-100 mg pro Auge) an 16 Patienten führte zu toxischen Effekten am Auge, darunter Hornhautödem, das nach Wochen zurückging, vorübergehend erhöhtem Augeninnendruck, Verlust an Zellen des Hornhautendothels und Veränderungen der Elektoretinographie. Einige dieser Patienten erlitten einen dauerhaften oder schweren Sehverlust.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

ATC-Klassifikation

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sinnesorgane - Ophthalmika - Antiinfektiva - Antibiotika

ATC-Code: S01AA27

Wirkmechanismus

Cefuroxim hemmt die bakterielle Zellwandsynthese nach Bindung an Penicillin-bindende Proteine (PBP). Dies führt zu einer Störung der Zellwandsynthese (Peptidoglycansynthese) und so zu einem Auflösen und Absterben der Bakterienzellen.

PD/PK (pharmakodynamische/pharmakokinetische)- Zusammenhänge

Der für Cephalosporine wichtigste pharmakokinetisch/pharmakodynamische Index, der mit der Wirksamkeit in vivo korreliert, ist der Anteil des Dosierungsintervalls (%T), um den die ungebundene Konzentration oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) von Cefuroxim für die einzelnen Zielspezies bleibt (d.h. %T>MHC).

Nach Injektion von 1 mg Cefuroxim in die Augenkammer lagen die Wirkstoffspiegel im Kammerwasser 4-5 Stunden nach dem Eingriff für verschiedene relevante Spezies über der MHK.

Resistenzmechanismus

Die Resistenz von Bakterien gegen Cefuroxim kann auf einem oder mehreren der folgenden Mechanismen beruhen:

- Hydrolyse durch Betalaktamasen. Cefuroxim wird durch bestimmte Betalaktamasen mit erweitertem Wirkungsspektrum (ESBLs) und durch chromosomal kodierte Enzyme (AmpC), die in bestimmten aeroben gramnegativen Bakterienspezies induziert oder anhaltend supprimiert werden können, effizient hydrolysiert;
- Verminderte Affinität Penicillin-bindender Proteine zu Cefuroxim;
- Impermeabilität der äußeren Membran, die den Zugang von Cefuroxim zu Penicillin-bindenden Proteinen in gramnegativen Bakterien einschränkt;
- bakterielle Effluxpumpen.

Methicillin-resistente Staphylokokken (MRS) sind resistent gegen alle zurzeit zur Verfügung stehenden β -Laktam-Antibiotika, einschließlich Cefuroxim.

Penicillin-resistenter *Streptococcus pneumoniae* weist durch eine Veränderung der Penicillin-bindenden Proteine eine Kreuzresistenz gegen Cephalosporine wie Cefuroxim auf.

Betalaktamase-negative, Ampicillin-resistente (BLNAR) Stämme von *H. influenzae* sollten trotz einer *in vitro* beobachteten Empfindlichkeit als resistent gegen Cefuroxim angesehen werden.

Grenzwerte:

Die unten aufgeführten Mikroorganismen wurden nach Indikation aufgelistet (siehe Abschnitt 4.1). Aprokam ist nur zur Anwendung in der Augenkammer und nicht zur Behandlung systemischer Infektionen bestimmt (siehe Abschnitt 5.2). Klinische Grenzwerte sind für diese Art der Anwendung nicht relevant. Die epidemiologischen Cut-Off-Werte (Grenzwerte, ECOFF) zur Abgrenzung der Wildtyppopulation von Isolaten mit erworbenen Resistenzmerkmalen sind:

	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

Die Empfindlichkeit von Staphylokokken gegenüber Cefuroxim erschließt sich aus der Empfindlichkeit gegenüber Methicillin.

Die Empfindlichkeit von Streptokokken der Gruppe A, B, C und G lässt sich von der Empfindlichkeit gegenüber Benzylpenicillin ableiten.

Daten aus klinischen Studien

Eine wissenschaftliche, prospektive, randomisierte und teilweise verblindete multizentrische Studie über Kataraktoperationen wurde mit 16.603 Patienten durchgeführt. Bei 29 Patienten (davon 24 aus den nicht mit Cefuroxim behandelten Gruppen und 5 aus den Gruppen mit intrakameraler Anwendung von Cefuroxim) trat eine Endophthalmitis auf. 20 dieser Patienten (17 ohne Behandlung mit Cefuroxim und 3 mit intrakameraler Cefuroxim-Behandlung) wurden eingestuft, eine nachgewiesene infektiöse Endophthalmitis zu haben. Diese nachgewiesenen Endophthalmitiden traten bei 10 Patienten der Behandlungsgruppe „Placebo-Augentropfen ohne Cefuroxim“, bei 7 Patienten der Gruppe „Levofloxacin-Augentropfen ohne Cefuroxim“, bei 2 Patienten der Gruppe „Placebo-Augentropfen und intrakameral gegebenes Cefuroxim“ und bei 1 einem Patienten der Gruppe „Levofloxacin-Augentropfen und intrakameral gegebenes Cefuroxim“. Die prophylaktische intrakamerale Gabe von Cefuroxim in einer Dosierung von 1 mg in 0,1 ml einer 0,9%igen NaCl-Lösung (9 mg/ml) führte zu einer Reduktion des Risikos für eine postoperative Endophthalmitis insgesamt um das 4,92-Fache. Zwei prospektive Studien (Wedje 2005 und Lundström 2007) und 5 retrospektive Studien stützten die zulassungsrelevante ESCRS-Studie und belegten weiterhin die Wirksamkeit von intrakameral angewendetem Cefuroxim bei postoperativer Endophthalmitis.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die systemische Exposition nach intrakameraler Injektion wurde nicht untersucht. Es ist von einer zu vernachlässigenden Exposition auszugehen.

Nach intrakameraler Injektion der empfohlenen Einmaldosis von 0,1 ml einer 10 mg/ml-Lösung von Cefuroxim bei Kataraktpatienten lag der Cefuroxim-Spiegel in der Augenkammer 30 Sekunden und 60 Minuten nach Anwendung im Mittel bei 2614 ± 209 mg/l (10 Patienten) bzw. 1027 ± 43 mg/l (9 Patienten).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Effekte in nicht-klinischen Studien wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für die klinische Anwendung wird als gering bewertet.

Bei Albinokaninchen lag die Konzentration von Cefuroxim 30 Minuten nach intravitrealer Injektion von 1 mg bei 19-35 mg/l und 600-780 mg/l im Kammerwasser bzw. im Glaskörper. Nach 6 Stunden war die Konzentration auf 1,9-7,3 im Kammerwasser bzw. 190-260 mg/l im Glaskörper gesunken.

Während der ersten 3 Tage nach Injektion kam es nicht zu einem Anstieg des Augeninnendrucks. Histopathologisch zeigten sich im Vergleich zu Kochsalzlösung keine degenerativen Veränderungen.

ERG: Die A-, B- und C-Wellen nahmen bis 14 Tage nach der Injektion sowohl in den Kontroll- als auch in den mit Antibiotika injizierten Augen ab.

Eine Wiederherstellung des Normalzustands trat ein, möglicherweise langsamer als in der Kontrollgruppe. Das ERG zeigte bis zu 55 Tage nach intravitrealer Injektion keine eindeutigen Veränderungen, die auf eine Retinotoxizität schließen lassen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

Nach Rekonstitution: Die Lösung ist nach Rekonstitution sofort zu verwenden und darf nicht wieder verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

8-ml-Durchstechflasche (Typ-I-Glas) verschlossen mit einem Brombutyl-Stopfen und versiegelt mit einem Flip-off-Verschluss aus Aluminium.

Karton mit 1, 10 und 20 Durchstechflaschen zu 50 mg.

Karton mit 10 Durchstechflaschen zu 50 mg zusammen mit 10 5-Mikron Sterilfilter-Nadeln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Aprokam wird von einem Augenchirurgen unter den für Kataraktoperationen empfohlenen aseptischen Bedingungen intrakameral injiziert.

DURCHSTECHEFLASCHE NUR ZUR EINMALIGEN ANWENDUNG.

EINE DURCHSTECHEFLASCHE FÜR EINEN PATIENTEN ANWENDEN. Das Abreißetikett der Durchstechflasche auf das Patientenblatt kleben.

Bitte beachten Sie für die Zubereitung der Lösung zur intrakameralen Injektion die folgenden Anweisungen:

1. Flip-off-Verschluss abnehmen.
2. Äußeren Anteil des Gummistopfens der Durchstechflasche vor Einführen einer sterilen Nadel desinfizieren.
3. Die Nadel vertikal durch die Mitte des Stopfens der Durchstechflasche stechen und dabei die Durchstechflasche in einer aufrechten Position halten. Anschließend 5 ml einer 0,9%igen NaCl-Lösung (9 mg/ml) aseptisch in die Durchstechflasche injizieren.
4. Vorsichtig schwenken bis die Lösung keine sichtbaren Partikel mehr enthält.
5. Auf eine sterile 1 ml Spritze eine sterile Nadel (18G x 1½", 1.2 mm x 40 mm) mit einem 5-Micron-Filter (Acrylpolymere Membran auf einem nicht-verwobenen Nylon) stecken. Diese Nadel vertikal durch die Mitte des Stopfens der Durchstechflasche stechen und dabei die Durchstechflasche in einer aufrechten Position halten.
6. Mindestens 0,1 ml der Lösung aseptisch entnehmen.
7. Die 5-Micron-Filternadel von der Spitze abziehen und geeignete Vorderkammerkanüle auf die Spitze aufsetzen.
8. Luftblasen sorgfältig durch Klopfen aus der Spritze entfernen und den Flüssigkeitsspiegel auf die 0,1 ml-Marke einstellen. Die Spritze ist jetzt für die Injektion bereit.

Die zubereitete Lösung sollte visuell geprüft und nur verwendet werden, wenn sie farblos bis gelblich und frei von sichtbaren Partikeln ist. Der pH-Wert der Lösung und die Osmolalität entsprechen annähernd den physiologischen Werten (pH-Wert etwa 7,3; Osmolalität etwa 335 mosmol/kg).

Nach Gebrauch sind verbleibende Reste der zubereiteten Lösung zu verwerfen. Keine Lösungsreste für weitere Anwendungen aufbewahren.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Entsorgen Sie benutzte Nadeln in einem dafür vorgesehenen Behälter.

7. INHABER DER ZULASSUNG

LABORATOIRES THEA
12 rue Louis Blériot
63017 CLERMONT-FERRAND Cedex 2
Frankreich

Örtlicher Vertreter
Théa Pharma GmbH
Schillerstraße 3
10625 Berlin
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

84940.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09. November 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. März 2017

10. STAND DER INFORMATION

08/2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig