

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

APROKAM 50 mg intrakameral enjeksiyonluk çözelti tozu
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her flakon 50 mg sefuroksim içerir (52,6 mg sefuroksim sodyuma eşdeğer).

5 mL çözücü ile sulandırıldıktan sonra (bkz. Bölüm 6.6), 0,1 mL çözelti 1 mg sefuroksim içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti tozu. Beyaz ila beyaza yakın toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Katarakt cerrahisinden sonra postoperatif endoftalminin antibiyotik profilaksisinde endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Göz içi (intrakameral) enjeksiyona yöneliktir. Flakon tek kullanımlıktır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinler:

Önerilen doz 0,1 mL sulandırılmış çözelti (bkz. Bölüm 6.6), yani 1 mg sefuroksimdir. ÖNERİLEN DOZDAN FAZLASINI ENJEKTE ETMEYİNİZ (bkz. Bölüm 4.9).

Uygulama şekli:

APROKAM, katarakt ameliyatı için önerilen aseptik koşullarda, bir göz cerrahı tarafından, sulandırıldıktan sonra, gözün ön kamarasına intraoküler enjeksiyon yoluyla uygulanmalıdır (intrakameral kullanım). APROKAM'ın sulandırılması için sadece 9 mg/mL (%0,9) sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi kullanılmalıdır.

APROKAM, sulandırıldıktan sonra, uygulama öncesinde partikül ve renk değişikliği için görsel olarak incelenmelidir.

Katarakt cerrahisinin sonunda 0,1 mL sulandırılmış çözelti gözün ön kamarasına yavaşça enjekte

edilmelidir.

Uygulama öncesi tıbbi ürünün çözelti olarak hazırlanması talimatları için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

APROKAM'ın düşük dozu ve kullanım sonrası göz ardı edilebilir düzeyde sistemik sefuroksim maruziyeti dikkate alındığında, herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

APROKAM'ın optimal dozu ve güvenliliği pediyatrik popülasyonda araştırılmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:

Herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

APROKAM, sefuroksim veya sefalosporin grubu antibiyotiklerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

APROKAM tedavisi yalnızca intrakameral kullanıma yöneliktir.

Çapraz reaksiyon meydana gelebileceğinden, penisilin veya beta-laktam antibiyotiklere karşı alerjik reaksiyon öyküsü olan hastalarda özellikle dikkatli olunması gerekmektedir.

Dirençli suşlarla enfeksiyon riski olan hastalarda, MRSA (Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*) ile bilinen enfeksiyon veya kolonizasyon öyküsü olan hastalarda, alternatif profilaktik antibiyotikler kullanılmalıdır.

Özel hasta gruplarına yönelik yeterli bilgi bulunmadığından (ciddi enfeksiyon riski olan hastalar, komplikasyonlu katarakt olan hastalar, katarakt cerrahisi ile birlikte başka operasyonlar uygulanacak olan hastalar, şiddetli tiroid hastalığı olanlar, korneal endotel hücre sayısı 2000'den düşük olan hastalar), APROKAM yalnızca dikkatli bir risk/yarar değerlendirmesinin ardından kullanılmalıdır.

Sefuroksim kullanımı tek önlem olarak kabul edilmemeli ve profilaktik antiseptik tedavisi gibi diğer önlemler de dikkate alınmalıdır.

Sefuroksimin önerilen dozlarında korneal endotel toksisitesi bildirilmemiş olmakla birlikte, bu risk göz ardı edilemez ve cerrahi sonrası gözetimde, hekimler bu riski göz önünde bulundurmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Sistemik maruziyetin oldukça küçük olması beklendiğinden, sistemik etkileşimler olası değildir.

Literatürde, katarakt cerrahisinde yaygın şekilde kullanılan birçok ürünle herhangi bir geçimsizlik

bildirilmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler Pediyatrik popülasyon

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Geriyatrik popülasyon

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve Laktasyon Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

APROKAM'ın çocuk doğurma potansiyeli ve doğum kontrolü üzerine etkisi bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

Sefuroksim için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebe kadınlarda sefuroksim kullanımına ilişkin sınırlı veri mevcuttur. Hayvanlarla yapılan deneysel çalışmalar embriyonal ve fetal gelişim üzerinde herhangi bir zararlı etki göstermemiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Sefuroksim plasenta yoluyla embriyo/fetüse taşınır. APROKAM'a sistemik maruziyet önemsiz düzeyde olduğundan, gebelikte herhangi bir etki beklenmemektedir. APROKAM gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Sefuroksim anne sütüne çok küçük miktarlarda geçebilir. APROKAM kullanımından sonra terapötik dozlarda istenmeyen etkiler beklenmemektedir. APROKAM laktasyon sırasında kullanılabilir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Sefuroksim sodyumun insanlarda fertilite üzerindeki etkilerine ilişkin herhangi bir veri yoktur. Hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen üreme çalışmaları, fertilite üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir.

4.7 Araç ve makina kullanımı üzerindeki etkiler

Geçici görme bulanıklığı veya diğer görsel rahatsızlıklar araç ve makina kullanımını etkileyebilir. Uygulamadan sonra görmeye bulanıklık meydana gelmesi durumunda, araç ve makina kullanılmadan önce bulanıklık geçinceye kadar beklenmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Literatürde sefuroksimin intrakameral (göz içi) enjeksiyon yoluyla uygulanmasından sonra, aşağıdakiler yan etkiler bildirilmiştir.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre sıralanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anafilaktik reaksiyon

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Maküler ödem

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Bildirilen doz aşımı vakaları hatalı seyreltme ve sistemik uygulamaya yönelik sefuroksimin onaylı olmayan kullanımı sonrasında literatürde bildirilen vakalardır.

Evde sefuroksim seyreltme protokolüne bağlı olarak hatalı seyreltmeyi takiben 6 hastada istenmeyen yüksek doz (önerilen dozun 3 katı) intrakameral sefuroksim kullanımı bildirilmiştir. Bu enjeksiyonlar, hastaların hiçbirinde oküler dokuda dahi tespit edilebilir herhangi bir istenmeyen etkiye neden olmamıştır.

Katarakt cerrahisi sırasında bir seyreltme hatasından sonra sefuroksimin önerilen dozunun 40 ila 50 katı yüksek dozlar uygulanan 6 hastadan alınan toksisite verileri mevcuttur. Başlangıç ortalama görme keskinliği 20/200'dür. Şiddetli ön segment enflamasyonu mevcuttur ve retinal optik koherans tomografisi yaygın maküler ödem göstermiştir. Cerrahiden altı hafta sonra, ortalama görme keskinliği 20/25'e ulaşmıştır. Maküler optik koherans tomografi profili de normale dönmüştür. Bununla birlikte tüm hastalarda skotopik elektoretinografide %30 azalma gözlenmiştir.

Hatalı şekilde seyreltilen sefuroksimin (her göze 10-100 mg) 16 hastaya uygulanması, birkaç haftada iyileşen korneal ödem dahil oküler toksisiteye, geçici yüksek intraoküler basınca, korneal endotel hücre kaybına ve elektoretinografide değişikliklere neden olmuştur. Bu hastaların bir bölümünde kalıcı ve ciddi görme kaybı meydana gelmiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Duyu Organları – Oftalmolojikler- Antienfektifler- Antibiyotikler
ATC kodu: S01AA27

Etki mekanizması

Sefuroksim, penisilin bağlayan proteinlere (PBP'ler) bağlandıktan sonra bakteriyel hücre duvarı sentezini inhibe eder. Bu etki hücre duvarı (peptidoglikan) biyosentezinin bozulmasına ve bunun sonucunda bakteriyel hücre lizisi ve ölümüne neden olmaktadır.

Direnç mekanizması

Sefuroksime bakteriyel direnç aşağıdaki mekanizmaların bir veya daha fazlasına bağlı olabilir:

- Beta-laktamazların hidrolizi. Sefuroksim belirli geniş spektrumlu beta-laktamazlar (ESBL'ler) ve belirli aerobik gram negatif bakteri türlerinde indüklenebilen veya stabil şekilde baskılanabilen kromozomal-kodlu (AmpC) enzim tarafından etkin şekilde hidrolize edilebilir.
- Penisilin bağlayan proteinlerin sefuroksime yönelik azalan afinitesi
- Sefuroksimin gram negatif bakterilerdeki penisilin bağlayan proteinlere erişimini sınırlandıran dış membran permeabilitesi
- Bakteriyel ilaç dışakım pompaları

Metisiline dirençli stafilokoklar (MRS) sefuroksim dahil olmak üzere halihazırda piyasada bulunan tüm β -laktam antibiyotiklerine dirençlidir.

Penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae*, penisilin bağlayan proteinlerin değişimi yoluyla sefuroksim gibi sefalosporinlere karşı çapraz dirençlidir.

H. influenzae'nin beta-laktamaz negatif, ampisiline dirençli (BLNAR) suşları, belirgin *in vitro* duyarlılığa rağmen sefuroksime dirençli kabul edilmelidir.

Sınır değerler

Burada sunulan mikro-organizma listesi endikasyonda hedeflenmektedir (bkz. Bölüm 4.1). APROKAM yalnızca intrakameral uygulamaya yöneliktir ve sistemik enfeksiyonların tedavisinde kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 5.2); klinik kırılma noktaları bu uygulama yolu için geçerli değildir. Yabancıl tip popülasyonun edinilmiş dirençli izolatlardan ayırt edilmesi için epidemiyolojik cut-off değerleri (ECOFF) aşağıdaki gibidir:

	ECOFF (mg/L)
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,125$
<i>E. coli</i>	≤ 8
<i>Proteus mirabilis</i>	≤ 4
<i>H. influenzae</i>	≤ 2

Stafilokokun sefuroksime duyarlılığını, metisilin duyarlılığı belirlemektedir.

Streptokok grupları A, B, C ve G'nin duyarlılığını benzilpenisilin duyarlılıkları belirlemektedir.

Klinik deneyim

16,603 hasta ile bir akademik prospektif, randomize, kısmen maskelenmiş, çok merkezli katarakt cerrahisi çalışması gerçekleştirilmiştir. 29 hastada ("sefuroksim" içermeyen gruplarda 24 ve

“intrakameral sefuroksim” gruplarında 5 hasta) endoftalmi mevcuttu ve bunların 20’si (“sefuroksim” içermeyen gruplarda 17 ve “intrakameral sefuroksim” gruplarında 3 hasta) belgelenmiş infektif endoftalmiye sahipti. Bu belgelenmiş 20 endoftalmi vakası arasında 10 hasta “plasebo göz damlası ve sefuroksim içermeyen” grupta, 7 hasta “levofloksasin göz damlaları ve sefuroksim içermeyen” grupta, 2 hasta “plasebo göz damlaları ve intrakameral sefuroksim” grubunda ve 1 hasta “levofloksasin göz damlaları ve intrakameral sefuroksim” grubunda idi. 0,1 mL sodyum klorür 9 mg/mL (%0,9) içinde 1 mg’lık enjeksiyonluk çözelti olarak intrakameral profilaktik sefuroksim tedavi rejiminin uygulanması, toplam postoperatif endoftalmi riskinde 4,92 katlık bir düşüşle ilişkilendirilmiştir.

İki prospektif çalışma (Wedje 2005 ve Lundström 2007) ve 5 retrospektif çalışma pivot ESCRS çalışmasını desteklemiş olup, postoperatif endoftalmide intrakameral sefuroksimin etkililiğini doğrulamıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Katarakt hastalarında 10 mg/mL sefuroksim çözeltisinin 0,1 mL’lik önerilen tekli doz düzeyinde intrakameral yoldan uygulanmasını takiben, ortalama intrakameral sefuroksim düzeyi ilaç uygulamasından 30 saniye sonra 2614 ± 209 mg/L (10 hasta) ve 60 dakika sonra 1027 ± 43 mg/L (9 hasta) idi.

İntrakameral enjeksiyonu takiben sistemik maruziyet araştırılmamış olmakla birlikte göz ardı edilebilir düzeyde olması beklenmektedir.

Dağılım:

Herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Biyotransformasyon:

Herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Eliminasyon:

Herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum: D

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum konusunda veri bulunmamaktadır.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkiler:

Sefalosporinler için, *in vivo* etkililik ile korelasyon gösteren en önemli farmakokinetik-farmakodinamik indeksin, bağlanmayan konsantrasyonun özel hedef türler için sefuroksimin minimum inhibitör konsantrasyonunun (MİK) üzerinde kalması (%T>MİK) şeklinde tanımlanan dozlam aralığı yüzdesi olduğu (%T) gösterilmiştir.

1 mg sefuroksimin intrakameral enjeksiyonunu takiben, göz sıvısındaki sefuroksim düzeyleri cerrahiden sonra 4-5 saat süreyle çeşitli önemli türler için MİK düzeyinin üzerinde çıkmıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı çalışmalardaki etkiler, yalnızca maksimum insan maruziyetinin çok üstündeki maruziyet düzeylerinde gözlenmiş olup klinik kullanım açısından önem taşımamaktadır.

Albino tavşanlarda 1 mg sefuroksimin intravitreal enjeksiyonu, aköz ve vitröz yapılarda enjeksiyondan 30 dakika sonra sırasıyla 19-35 mg/L ve 600-780 mg/L'lik düzeylerle sonuçlanmıştır. Bu düzeyler 6 saat sonra bu iki yapıda sırasıyla 1,9-7,3 ve 190-260 mg/L'ye düşmüştür. İlk 3 gün boyunca intraoküler basınçta herhangi bir artış yoktur. Histopatolojik incelemeler serum fizyolojik uygulamasına kıyasla herhangi bir dejeneratif değişiklik göstermemiştir.

ERG: a-, b- ve c- dalgaları hem kontrol hem de antibiyotik enjekte edilen gözde 14 güne kadar kaybolmuştur.

İyileşme gözlenmiş olup kontrole göre daha yavaş olabilir. ERG, intravitreal uygulamayı takiben 55 güne kadar retinal toksisiteyi düşündüren herhangi bir belirgin değişiklik göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Yardımcı madde bulunmamaktadır.

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün Bölüm 6.6'da belirtilenler dışında başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

18 ay.

Sulandırdıktan sonra: Ürün sulandırdıktan sonra derhal kullanılmalıdır ve tekrar kullanılmamalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

İşıktan korumak için flakon dış karton ambalajında saklayınız. Sulandırılmış tıbbi ürünün saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Bromobütül tıpa ve alüminyum geçme kapakla kapatılmış olan 8-mL tip I cam flakon.

1×50 mg, 10×50 mg veya 20×50 mg flakon içeren kutu. 10x50 mg flakon ve 5 mikron filtreli 10 steril iğne içeren kutu

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

APROKAM, katarakt cerrahisi için önerilen aseptik koşullarda bir katarakt cerrahisi tarafından intrakameral enjeksiyonla uygulanmalıdır.

FLAKON SADECE TEK KULLANIM İÇİNDİR.

HER FLAKON SADECE BİR HASTA İÇİN KULLANILMALIDIR. Flakonun üzerindeki etiket hastanın dosyasına yapıştırılabilir.

Ürünü intrakameral uygulamaya yönelik olarak hazırlamak için, lütfen aşağıdaki talimatlara uyunuz:

1. Flakonun bütünlüğünü kontrol edin ve geçme kapağı çıkarın.
2. Steril bir iğne yerleştirmeden önce, flakonun kauçuk tıpasının dış kısmı dezenfekte edilmelidir.
3. Steril iğneyi flakon tıpasının merkezine doğru dikey olarak itiniz, bu esnada flakonun dik konumda tutunuz. Flakonun içerisine 5 mL enjeksiyonluk 9 mg/mL (%0,9) sodyum klorür çözeltisini, aseptik olarak enjekte ediniz.
4. Çözeltiyi, görünür partiküllerden arınana kadar hafifçe çalkalayınız.
5. 1 mL'lik steril enjektör üzerine 5 mikron filtrelili (dokuma veya örme olmayan naylon üzerinde akrilik kopolimer membran) steril bir iğneyi (18G x 1½", 1.2 mm x 40 mm) monte ediniz. Daha sonra bu 1 mL'lik enjektörü, flakon tıpasının merkezine doğru dikey olarak itiniz, bu esnada flakonun dik konumda tutunuz.
6. Çözeltinin en az 0,1 mL'sini, aseptik olarak çekiniz.
7. 5 mikron filtrelili iğneyi enjektörden çıkarınız ve enjektöre uygun bir ön kamara kanülü takınız.
8. Enjektörün içerisindeki havayı dikkatli bir şekilde dışarı çıkartınız ve dozu, enjektör üzerindeki 0,1 mL işaretine gelecek şekilde ayarlayınız. Enjektör, enjeksiyon için hazırdır.

Sulandırılmış çözelti görsel olarak incelenmeli ve sadece partikül içermeyen, renksiz ila sarımsı bir çözelti ise kullanılmalıdır. Fizyolojik değerlere yakın bir pH ve ozmolaliteye sahiptir (pH yaklaşık 7,3 ve ozmolalite yaklaşık 335 mosmol/kg).

Kullandıktan sonra, sulandırılmış çözeltiden kalan kısmı atınız. Daha sonra tekrar kullanmak için saklamayınız.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" lerine uygun olarak imha edilmelidir. Kullanılmış iğneleri sivri uçlu atıklar kutusuna atınız.

7. RUHSAT SAHİBİ

Thea Pharma İlaç Ticaret Limited Şirketi

Hakkı Yeten Caddesi Selenium Plaza No:10 Kat: 21 Fulya, Beşiktaş, İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2014/568

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.07.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ