

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

APROKAM 50 mg pó para solução injetável

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 50 mg de cefuroxima (correspondentes a 52,6 mg de cefuroxima sódica).

Após reconstituição com 5 ml de solvente (ver secção 6.6), 0,1 ml de solução contém 1 mg de cefuroxima.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injetável.  
Pó branco ou esbranquiçado.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Profilaxia antibiótica da endoftalmite pós-operatória após cirurgia da catarata (ver secção 5.1).  
Devem ter-se em consideração as orientações oficiais relativas à utilização apropriada de agentes antibacterianos, incluindo as orientações relativas à profilaxia com antibióticos na cirurgia ocular.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Via intracamerar. Um frasco para injetáveis apenas para uma única utilização.

#### Posologia

##### *Adultos:*

A dose recomendada é de 0,1 ml de solução reconstituída (ver secção 6.6), i.e. 1 mg de cefuroxima.

**NÃO INJETE UMA DOSE SUPERIOR À RECOMENDADA** (ver secção 4.9).

##### *População pediátrica:*

A dose ótima e a segurança de APROKAM não foram estabelecidas na população pediátrica.

##### *Idosos:*

Não é necessário o ajuste da dose.

*Doentes com compromisso hepático e renal:*

Considerando a dose baixa e a esperada exposição sistémica negligenciável à cefuroxima através do APROKAM, não é necessário o ajuste da dose.

### **Modo de administração**

APROKAM deve ser administrado após reconstituição através de uma injeção intraocular na câmara anterior do olho (via intracameral) efetuada por um cirurgião oftalmológico, nas condições de assepsia recomendadas para a cirurgia da catarata. Deve ser apenas utilizada uma solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para a reconstituição de APROKAM (ver secção 6.6).

Após a reconstituição e antes da administração, APROKAM deve ser visualmente inspecionado para deteção de partículas ou descoloração.

Injete lentamente 0,1 ml da solução reconstituída na câmara anterior do olho no final da cirurgia da catarata.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à cefuroxima ou aos antibióticos do grupo das cefalosporinas.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

O tratamento com APROKAM destina-se a ser efetuado apenas por via intracameral.

Devem tomar-se precauções especiais em doentes que apresentaram uma reação alérgica às penicilinas ou a quaisquer outros antibióticos beta-lactâmicos, pois podem ocorrer reações cruzadas.

Nos doentes em risco de infeções com estirpes resistentes como, por exemplo, os que se sabe terem apresentado previamente uma infeção ou uma colonização com SARM (*Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina), deverá considerar-se a utilização de um antibiótico profilático alternativo.

Dada a inexistência de dados para grupos especiais de doentes (doentes com grave risco de infeção, doentes com cataratas complicadas, doentes submetidos a intervenções combinadas com a cirurgia da catarata, doentes com patologia grave da tiroide, doentes com menos de 2000 células endoteliais da córnea), APROKAM só deve ser utilizado após uma cuidadosa avaliação do risco/benefício.

A utilização de cefuroxima não deve ser encarada como uma medida isolada, sendo também importantes outras circunstâncias, como é o caso do tratamento antisséptico profilático.

Não foi notificada toxicidade a nível do endotélio da córnea com a concentração de cefuroxima recomendada; contudo, não pode excluir-se este risco e na vigilância pós-cirúrgica, os médicos devem ter em consideração este potencial risco.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Dado que se espera ser negligenciável a exposição sistémica, é improvável a ocorrência de interações sistémicas.

Não se encontra descrita na literatura qualquer incompatibilidade com os produtos mais frequentemente utilizados na cirurgia da catarata.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### *Fertilidade:*

Não existem dados relativos aos efeitos da cefuroxima sódica na fertilidade humana. Os estudos de reprodução realizados em animais não revelaram efeitos sobre a fertilidade.

##### *Gravidez:*

Os dados relativos à utilização de cefuroxima em mulheres grávidas são limitados. Os estudos em animais não revelaram quaisquer efeitos prejudiciais no desenvolvimento embrionário e fetal. A cefuroxima alcança o embrião/feto através da placenta. Não se esperam efeitos durante a gravidez devido ao facto de ser negligenciável a exposição sistémica à cefuroxima através da utilização de APROKAM. APROKAM pode ser usado durante a gravidez.

##### *Aleitamento:*

Espera-se que a cefuroxima seja excretada no leite materno em muito pequenas quantidades. Não são de esperar efeitos adversos com doses terapêuticas após a utilização de APROKAM. A cefuroxima pode ser utilizada durante o aleitamento.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não relevante.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

Não existem referências na literatura a efeitos adversos particulares quando a cefuroxima é administrada por injeção intraocular, com exceção do seguinte:

##### **Afeções oculares**

Desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis): edema macular.

##### **Doenças do sistema imunitário**

Muito raro (<1/10,000): Reação anafilática.

##### **Notificação de suspeitas de reações adversas**

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### **4.9 Sobredosagem**

Os casos de sobredosagem referidos são os que se encontram descritos na literatura após uma diluição incorreta e uma utilização não aprovada de cefuroxima destinada a uma administração sistémica.

Uma dose inadvertidamente elevada (3 vezes a dose recomendada) de cefuroxima foi administrada por via intracameral a 6 doentes após uma diluição incorreta devido a um protocolo caseiro de diluição da cefuroxima. Estas injeções não provocaram quaisquer efeitos adversos detetáveis em nenhum doente, nem mesmo nos tecidos oculares.

Estão disponíveis dados de toxicidade após injeção intracameral, durante a cirurgia da catarata, de 40 a 50 vezes a dose recomendada de cefuroxima em 6 doentes após um erro de diluição. A acuidade visual média inicial era de 20/200. Observou-se inflamação grave do segmento anterior e a tomografia de coerência ótica da retina revelou um extenso edema macular. Seis semanas após a cirurgia, a acuidade visual média tinha atingido 20/25. O perfil da tomografia de coerência ótica da mácula tinha voltado ao normal. Contudo, observou-se uma redução de 30% na eletrorretinografia em condições escotópicas em todos os doentes.

A administração de cefuroxima incorretamente diluída (10-100 mg em cada olho) a 16 doentes resultou em toxicidade ocular incluindo edema da córnea com resolução em algumas semanas, aumento transitório da pressão intraocular, perda de células endoteliais da córnea e alterações na eletrorretinografia. Alguns destes doentes sofreram uma perda de visão grave e permanente.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: 15.1.1 – Medicamentos usados em afeções oculares. Anti-infecciosos tópicos. Antibacterianos  
Código ATC: S01AA27

#### **Mecanismos de ação**

A cefuroxima inibe a síntese da parede das células bacterianas após ligação às proteínas de ligação à penicilina (PLPs). Tal resulta na interrupção da biossíntese da parede celular (peptidoglicano), originando a lise e morte da célula bacteriana.

#### **Relação FD/FC (farmacodinâmica/farmacocinética)**

Para as cefalosporinas, o índice farmacocinético-farmacodinâmico mais importante na correlação com a eficácia in vivo, revelou ser a percentagem do intervalo entre as doses (%T) em que a concentração de fármaco não ligado permanece superior à concentração inibitória mínima (CIM) da cefuroxima para cada uma das espécies alvo (i.e. %T>CIM).

Após injeção intracameral de 1 mg de cefuroxima, os níveis de cefuroxima no humor aquoso mantiveram-se superiores à CIM para várias espécies relevantes até 4- 5 horas após a cirurgia.

#### **Mecanismo de resistência**

A resistência bacteriana à cefuroxima pode ser devida a um ou mais dos seguintes mecanismos:

- hidrólise pelas beta-lactamases. A cefuroxima pode ser eficientemente hidrolisada por certas beta-lactamases de espectro alargado (BLEAs) e pela enzima cromossomicamente-codificada (AmpC) que pode ser induzida ou estar deprimida de forma estável em certas espécies de bactérias aeróbias gram-negativas;
- reduzida afinidade das proteínas de ligação à penicilina para a cefuroxima;
- impermeabilidade da membrana exterior, que restringe o acesso da cefuroxima às proteínas de ligação à penicilina em bactérias gram-negativas;
- Bombas de efluxo de fármacos em bactérias.

Os estafilococos resistentes à meticilina (ERM) são resistentes a todos os beta-lactâmicos atualmente disponíveis, incluindo a cefuroxima.

Os estreptococos pneumoniae resistentes à penicilina apresentam resistência cruzada às cefalosporinas, tais como a cefuroxima devido a uma alteração das proteínas de ligação à penicilina.

As estirpes de *H. influenzae* beta-lactamase negativas, resistentes à ampicilina (BLNRA) devem ser consideradas resistentes à cefuroxima, apesar de uma aparente susceptibilidade in vitro.

### **Pontos críticos:**

A lista de microrganismos apresentada em seguida foi elaborada em função da indicação (ver secção 4.1).

APROKAM deve ser apenas utilizado para aplicação intracameral e não deve ser usado no tratamento de infeções sistémicas (ver secção 5.2); os pontos críticos clínicos não são relevantes para esta via de administração. Os valores epidemiológicos de *cut-off* (ECOFF), que distinguem a população de tipo selvagem dos isolados com resistência adquirida são os seguintes:

	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

A suscetibilidade dos estafilococos à cefuroxima é inferida da suscetibilidade à meticilina.

A suscetibilidade dos estreptococos dos grupos A, B, C e G pode inferir-se das suas suscetibilidades à benzilpenicilina.

### *Informação dos ensaios clínicos*

Um estudo multicêntrico, académico, prospetivo, randomizado, com ocultação parcial, foi realizado em 16.603 doentes na cirurgia da catarata. Vinte e nove doentes (24 nos grupos “sem cefuroxima” e 5 nos grupos “com cefuroxima intracameral”) apresentaram endoftalmite, dos quais 20 (17 nos grupos “sem cefuroxima” e 3 nos grupos “com cefuroxima intracameral”) foram classificados como portadores de uma endoftalmite infecciosa comprovada. Entre estes 20 doentes com endoftalmite comprovada: 10 doentes eram do grupo “colírio de placebo e sem cefuroxima”, 7 doentes eram do grupo “colírio de levofloxacina e sem cefuroxima”, 2 doentes eram do grupo “colírio de placebo e cefuroxima intracameral” e 1 doente era do grupo “colírio de levofloxacina e cefuroxima intracameral”. A administração de cefuroxima intracameral num regime profilático com 1 mg em 0,1 ml de uma solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), esteve associada a uma diminuição de 4,92 vezes no risco total de endoftalmite pós-operatória.

Dois estudos prospetivos (Wedje 2005 e Lundström 2007) e estudos 5 retrospectivos foram usados como suporte para o estudo piloto ESCRS, para adicionalmente consubstanciarem a eficácia da cefuroxima intracameral na endoftalmite pós-operatória.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A exposição sistémica após injeção intracameral não foi estudada mas espera-se que seja negligenciável.

Após injeção intracameral da dose única recomendada de 0,1 ml de uma solução de cefuroxima a 10 mg/ml em doentes com catarata, o nível intracameral médio de cefuroxima foi de  $2614 \pm 209$  mg/l (10 doentes) 30 segundos e de  $1027 \pm 43$  mg/l (9 doentes) 60 minutos após a administração do fármaco.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Efeitos em estudos não clínicos foram observados apenas com exposições consideradas suficientemente excessivas em relação à exposição máxima na espécie humana, o que indica uma pequena relevância para a utilização na prática clínica.

A injeção intravítrea de 1 mg de cefuroxima em coelhos albinos originou níveis de 19-35 mg/l e 600-780 mg/l ao fim de 30 min após a injeção, respetivamente no humor aquoso e no vítreo. Ao fim de 6 h, os níveis diminuíram para 1,9-7,3 e 190-260 mg/l, respetivamente nestas duas estruturas. Não se verificou nenhum aumento da pressão intraocular durante os primeiros 3 dias. A histopatologia não revelou alterações degenerativas em comparação com o soro fisiológico.

ERG: as ondas a, b e c diminuíram durante 14 dias, tanto nos olhos injetados com o controlo como nos injetados com antibiótico.

Ocorre recuperação e pode ser mais lenta do que no controlo. O ERG não revelou alterações definidas sugestivas de toxicidade retiniana até 55 dias após a administração intravítrea.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Não existentes.

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

### **6.3 Prazo de validade**

18 meses.

Após reconstituição: o produto deve ser usado imediatamente após a reconstituição e não deve ser reutilizado.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar abaixo de 25°C.

Manter o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco para injetáveis de 8 ml de vidro de tipo I, com tampa de bromobutilo, selado com cápsula de alumínio de abertura fácil.

Embalagens contendo 1 frasco para injetáveis×50 mg, 10 frascos para injetáveis×50 mg ou 20 frascos para injetáveis×50 mg.

Embalagem contendo 10 frascos para injetáveis×50 mg e 10 agulhas estéreis com um filtro de 5 microns.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

APROKAM deve ser administrado por injeção intracameral, por um cirurgião oftalmológico, nas condições de assepsia recomendadas para a cirurgia da catarata.

O FRASCO PARA INJETÁVEIS DESTINA-SE APENAS A UMA ÚNICA UTILIZAÇÃO. UTILIZE UM FRASCO PARA INJETÁVEIS PARA UM DOENTE. Cole a etiqueta destacável do frasco para injetáveis na ficha do doente.

Siga as seguintes instruções para preparar o produto para administração intracameral:

1. Retire a cápsula de abertura fácil.
2. Antes de inserir a agulha estéril, deve desinfetar a parte exterior da tampa de borracha do frasco para injetáveis.
3. Insira a agulha na vertical no centro da tampa do frasco para injetáveis, mantendo o frasco para injetáveis na posição vertical. Em seguida, usando uma técnica assética, injete no frasco para injetáveis 5 ml de uma solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).
4. Agite suavemente até que a solução esteja isenta de partículas visíveis.
5. Adapte uma agulha estéril (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm) com um filtro de 5 microns (membrana de copolímero acrílico num suporte de nylon não tecido) numa seringa estéril de 1 ml. Empurre esta seringa verticalmente no centro da tampa do frasco para injetáveis, mantendo o frasco para injetáveis na posição vertical.
6. Aspire asepticamente, pelo menos 0,1 ml de solução.
7. Retire a agulha com filtro de 5 microns da seringa e adapte na seringa uma cânula apropriada para a câmara anterior.
8. Cuidadosamente deve expelir o ar da seringa e ajustar a dose para atingir a marca correspondente a 0,1 ml na seringa. A seringa encontra-se preparada para a injeção.

A solução reconstituída deve ser visualmente inspecionada e só deverá ser utilizada se a solução for incolor ou ligeiramente amarelada e isenta de partículas visíveis. Possui um pH e uma osmolalidade semelhantes aos valores fisiológicos (pH cerca de 7,3 e osmolalidade cerca de 335 mosmol/kg).

Após a utilização, rejeite a solução reconstituída que ainda restar. Não a guarde para uma utilização subsequente.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Elimine as agulhas utilizadas nos contentores adequados.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

5466248 – 1 frasco para injetáveis  
5466255 – 10 frascos para injetáveis

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 19 de Junho de 2012

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

08/2019