

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Ximaract 50 mg prášok na injekčný roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje sodnú soľ cefuroxímu, čo zodpovedá 50 mg cefuroxímu.  
Po rekonštitúcii s 5 ml rozpúšťadla (pozri časť 6.6), 0,1 ml roztoku obsahuje 1 mg cefuroxímu.  
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok.  
Biely až takmer biely prášok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Antibiotikum na profylaxiu pooperačnej endoftalmitídy po operácii sivého zákalu (pozri časť 5.1).

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne pokyny pre vhodné používanie antibakteriálnych látok, vrátane pokynov pre profylaxiu antibiotikom pri operácii oka.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Intrakamerálne použitie. Jedna injekčná liekovka len na jednorazové použitie.

##### Dávkovanie

###### *Dospelí*

Odporúčaná dávka je 0,1 ml rekonštituovaného roztoku (pozri časť 6.6), t.j. 1 mg cefuroxímu.  
ODPORÚČANÁ DÁVKA SA NESMIE PREKROČIŤ (pozri časť 4.9).

###### *Pediatrická populácia*

Optimálna dávka a bezpečnosť Ximaractu u detí a dospelievajúcich neboli stanovené.

###### *Starší pacienti*

Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

###### *Pacienti s poruchou funkcie pečene a obličiek*

Vzhľadom na nízku dávku a predpokladanú zanedbateľnú systémovú expozíciu cefuroxímu pri použití Ximaractu, nie je potrebná žiadna úprava dávky.

##### Spôsob podávania

Ximaract musí po rekonštitúcii podať očný chirurg formou intraokulárnej injekcie do prednej komory oka (intrakamerálne použitie) v odporúčaných aseptických podmienkach pre operáciu sivého zákalu. Na rekonštitúciu Ximaractu sa musí použiť len injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (pozri časť 6.6).

Po rekonštitúcii sa má Ximaract pred podaním vizuálne skontrolovať kvôli prítomnosti častíc a zmene zafarbenia.

Na konci operácie sivého zákalu sa má 0,1 ml rekonštituovaného roztoku podať formou pomalej injekcie do prednej komory oka.

Každá injekčná liekovka sa má použiť len na liečbu jedného oka.

Injekčná liekovka obsahuje viac ako 1 mg odporúčanej dávky (čo zodpovedá 0,1 ml). Extrahovateľný rekonštituovaný objem (5 ml) sa nemá použiť celý.

Vstriknutie celého objemu má za následok predávkovanie.

Po injekcii sa všetok nepoužitý liek musí zlikvidovať.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na cefalosporínové antibiotiká.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Liečba Ximaractom je len na intrakamerálne použitie.

Osobitná starostlivosť sa odporúča u pacientov, u ktorých sa objavila alergická reakcia na penicilíny alebo na akékoľvek iné betalaktámové antibiotiká, pretože sa môžu objaviť skrížené reakcie.

U pacientov s rizikom vzniku infekcií rezistentnými kmeňmi, napr. u pacientov so známou infekciou alebo s kolonizáciou MRSA (metecilín-rezistentný *Staphylococcus aureus*) v anamnéze, sa má zvážiť alternatívne antibiotikum na profylaxiu.

Pre nedostatok údajov u osobitných skupín pacientov (pacienti so závažným rizikom vzniku infekcie, pacienti s komplikovanými formami sivých zákalov, pacienti, u ktorých je operácia sivého zákalu spojená s inou operáciou, pacienti so závažným ochorením štítnej žľazy, pacienti s menej ako 2 000 endoteliálnymi bunkami rohovky), sa má Ximaract použiť len po starostlivom zhodnotení pomeru rizika a prínosu.

Použitie cefuroxímu sa nesmie považovať za jediné opatrenie, dôležité sú aj iné opatrenia ako napr. profylaktická liečba antiseptikami.

Endoteliálna toxicita rohovky pri odporúčanej koncentrácii cefuroxímu nebola hlásená, avšak nemôže byť vylúčená a pri pooperačnom sledovaní majú mať lekári toto potenciálne riziko na pamäti.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Keďže sa očakáva, že systémová expozícia bude zanedbateľná, systémové interakcie sú nepravdepodobné.

V literatúre nebola zaznamenaná žiadna inkompatibilita s liekmi, ktoré sa najčastejšie používajú pri operácii sivého zákalu.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

K dispozícii je obmedzené množstvo údajov o používaní cefuroxímu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukazujú žiadne škodlivé účinky na embryonálny a fetálny vývoj. Cefuroxím prechádza k embryu/plodu cez placentu. Neočakávajú sa žiadne účinky počas gravidity, keďže systémová expozícia cefuroxímu pri použití Ximaractu je zanedbateľná. Ximaract sa môže používať počas gravidity.

### Dojčenie

Predpokladá sa, že sa cefuroxím vylučuje do ľudského mlieka vo veľmi malých množstvách. Nežiaduce účinky pri terapeutických dávkach sa po použití Ximaractu nepredpokladajú. Cefuroxím sa môže používať počas dojčenia.

### Fertilita

K dispozícii nie sú údaje o účinkoch sodnej soli cefuroxímu na fertilitu u ľudí. Reprodukčné štúdie u zvierat nepreukázali žiadne účinky na fertilitu.

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Netýka sa.

## 4.8 Nežiaduce účinky

V literatúre sa nehlásili žiadne zvláštne nežiaduce účinky, ak sa cefuroxím podával formou intraokulárnej injekcie s výnimkou nasledovného:

### **Poruchy imunitného systému**

Veľmi zriedkavé (< 1/10 000): anafylaktická reakcia.

### **Poruchy oka**

Neznáme (z dostupných údajov) : makulárny edém

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

## 4.9 Predávkovanie

Hlásené prípady predávkovania sú popísané v literatúre po nesprávnom nariadení a neoprávnenom použití cefuroxímu určeného na systémové podanie.

Neúmyselná vysoká dávka (3-násobok odporúčanej dávky) cefuroxímu bola intrakamerálne podaná 6 pacientom po nesprávnom nariadení, kvôli neodbornému pokynu na nariadenie cefuroxímu. Ani u jedného pacienta nespôsobili tieto injekčné podania žiadny detegovateľný nežiaduci účinok, dokonca ani na tkanivá oka.

K dispozícii sú údaje o toxicite u 6 pacientov, ktorým bol po nesprávnom nariadení intakamerálne podaný 40- až 50-násobok odporúčanej dávky cefuroxímu počas operácie. Priemerná ostrosť zraku na začiatku bola 20/200. Prítomný bol závažný zápal predného segmentu oka a optická koherentná tomografia sietnice preukázala rozsiahly edém makuly. Šesť týždňov po operácii dosiahla priemerná ostrosť zraku hodnotu 20/25. Profil makuly pri optickej koherentnej tomografii sa upravil do normálneho stavu. Avšak u všetkých pacientov sa pozoroval 30 % pokles na skotopickom elektroretinografe (ERG).

Podanie nesprávne nariadeného cefuroxímu (10 – 100 mg do každého oka) 16 pacientom viedlo k okulárnej toxicite, vrátane edému rohovky počas niekoľkých týždňov, prechodne zvýšenému vnútroočnému tlaku, strate endoteliálnych buniek rohovky a k zmenám na elektroretinograme. Mnohí z týchto pacientov mali trvalú a závažnú stratu zraku.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Zmyslové orgány – Oftalmologiká – Antiinfektíva – Antibiotiká  
ATC kód: S01AA27

#### Mechanizmus účinku

Cefuroxím inhibuje syntézu bakteriálnej bunkovej steny po naviazaní na proteíny viažuce penicilín (PBP). Výsledkom je prerušenie biosyntézy bunkovej steny (peptidoglykán), čo vedie k lýze a smrti bakteriálnej bunky.

Antibakteriálna aktivita cefuroxímu pokrýva široké spektrum gram pozitívnych baktérií a obmedzene pôsobí proti gram negatívnym organizmom.

#### Farmakokineticko-farmakodynamický vzťah

Preukázalo sa, že pre cefalosporíny je najdôležitejším indexom farmakokinetiky-farmakodynamiky, korelujúcim s účinnosťou *in vivo*, percento intervalu dávkovania (% T), kedy neviazaná koncentrácia zostáva nad minimálnou inhibičnou koncentráciou (MIC) cefuroxímu pre jednotlivé cieľové druhy (t.j. % T > MIC).

Po intrakamerálnej injekcii 1 mg cefuroxímu boli hladiny cefuroxímu v komorovom moku pri niekoľkých relevantných druhoch nad MIC až do 4 – 5 hodín po operácii.

#### Mechanizmus rezistencie

Bakteriálna rezistencia na cefuroxím môže byť spôsobená jedným alebo viacerými z nasledovných mechanizmov:

- hydrolýza spôsobená betalaktamázami. Cefuroxím môže byť účinne hydrolyzovaný pôsobením určitého rozšíreného spektra betalaktamáz (ESBL) a pôsobením enzýmu s kódovaným chromozómom (AmpC), ktorý môže byť indukovaný alebo trvale potlačený určitými aeróbnymi gramnegatívnymi druhmi baktérií;
- znížená afinita proteínov viažucich penicilín k cefuroxímu;
- nepriepustnosť vonkajšej membrány, ktorá zabraňuje prístupu cefuroxímu k proteínom viažucim penicilín v gramnegatívnej baktérii;
- bakteriálne liekové efluxné pumpy.

Meticilín rezistentné stafylokoky (MRS) sú rezistentné na všetky v súčasnosti dostupné betalaktámové antibiotiká vrátane cefuroxímu.

Pri penicilín rezistentných *Streptococcus pneumoniae* existuje skrížená rezistencia na cefalosporíny ako napr. cefuroxím prostredníctvom zmeny proteínov viažucich penicilín.

Betalaktamáza negatívne, ampicilín rezistentné (BLNAR) kmene *H. influenzae* sa majú považovať za rezistentné na cefuroxím napriek zjavným citlivosti *in vitro*.

#### Hraničné hodnoty

Zoznam mikroorganizmov uvedený nižšie je zameraný na indikácie (pozri časť 4.1).

Ximaract sa má používať len na intrakamerálne podanie a nesmie sa použiť na liečbu systémových infekcií (pozri časť 5.2); klinické hraničné hodnoty sa nevzťahujú na tento spôsob podania.

Epidemiologické hraničné hodnoty (ECOFF) rozlišujúce populáciu divokého typu od izolátov so znakmi získanej rezistencie sú nasledovné:

	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

Citlivosť stafylokokov na cefuroxím je odvodená od citlivosti na meticilín.

Citlivosť streptokokov skupiny A, B, C a G sa môže odvodiť od ich citlivosti na benzylpenicilín.

Použitie intrakamerálneho cefuroxímu môže zvýšiť prevalenciu rezistentných kmeňov, najmä *Enterococci spp.* Cefuroxím nepokrýva kmeň meticilín-rezistentný *Staphylococcus aureus* ani meticilín rezistentný *Staphylococcus epidermidis*. Dve štúdie z roku 2019 ukázali, že hoci použitie intrakamerálneho cefuroxímu bolo dôležitým ochranným faktorom proti pooperačnej endoftalmitíde, v posledných rokoch došlo ku posunu mikroorganizmov citlivých na cefuroxím na mikroorganizmy rezistentné na cefuroxím.

#### Informácie z klinických skúšaní

U 16 603 pacientov sa vykonala akademická prospektívna, randomizovaná, čiastočne zaslepená, multicentrická štúdia operácie sivého zákalu. U 29 pacientov (24 v skupinách „bez cefuroxímu“ a 5 v skupinách „s intrakamerálnym cefuroxínom“) sa vyskytovala endoftalmitída, z ktorých 20 (17 v skupinách „bez cefuroxímu“ a 3 v skupinách „s intrakamerálnym cefuroxínom“) boli klasifikovaní ako pacienti s potvrdenou infekčnou endoftalmitídou. Medzi týmito 20 pacientmi s potvrdenou endoftalmitídou je 10 pacientov v skupine „placebo očné kvapky a bez cefuroxímu“, 7 pacientov v skupine „levofloxacín očné kvapky a bez cefuroxímu“, 2 pacienti v skupine „placebo očné kvapky a intrakamerálny cefuroxím“ a 1 pacient v skupine „levofloxacín očné kvapky a intrakamerálny cefuroxím“. Podanie intrakamerálneho cefuroxímu profylakticky v dávke 1 mg v 0,1 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) bolo spojené s 4,92-násobným poklesom rizika pre vznik pooperačnej endoftalmitídy.

Dve prospektívne štúdie z roku 2005 a 2007 a 5 retrospektívnych štúdií podporovali pivotnú štúdiu ESCR, tiež dokazujúcu účinnosť intrakamerálneho cefuroxímu v liečbe pooperačnej endoftalmitídy.

Retrospektívna štúdia uverejnená v roku 2013, ktorá zahŕňala 16 pacientov s operáciami šedého zákalu od roku 2004 do roku 2012 naznačila štvornásobné zníženie miery pooperačnej endoftalmitídy pri použití intrakamerálneho cefuroxímu. V ďalšej štúdií z roku 2020 sa počas 20-ročného obdobia medzi 1999 a 2018 skúmal výskyt, etiológia a následky endoftalmitídy. Táto štúdia zistila, že použitie intrakamerálneho cefuroxímu viedlo k viac ako šesťnásobnému poklesu pooperačnej endoftalmitídy. Dlhodobá kohortová štúdia z Francúzska uverejnená v roku 2016 uvádzala 6 371 242 operácií šedého zákalu vykonaných u 3 983 525 pacientov podstupujúcich v rokoch 2005 až 2014 operáciu šedého zákalu fakoemulzifikačnou operáciou. Počas tohto 16-ročného obdobia sa incidencia akútnej pooperačnej endoftalmitídy znížila z 0,145% na 0,053% v dôsledku intrakamerálnej injekcie cefuroxímu.

V retrospektívnej, porovnávacej, intervenčnej kohortnej štúdií zahŕňajúcej pacientov, ktorí podstúpili fakoemulzifikáciu v rokoch 2012 až 2019, sa skúmal intraoperatívny výplach cefuroxímom ako profylaxia po akútnom nástupe endoftalmitídy po fakoemulzifikačnej operácii. Z tejto štúdie, ktorá bola uverejnená v roku 2020 neboli hlásené žiadne nežiaduce reakcie v súvislosti s výplachom pomocou cefuroxímu. Zistilo sa, že výplach cefuroxímom znižuje rýchlosť pooperačnej endoftalmitídy po fakoemulzifikácii 7-násobne.

Systematické preskúmanie Cochrane z roku 2017 zistilo stredne istý dôkaz, ktorý naznačuje, že používanie antibiotických očných kvapiek v kombinácii s injekciou antibiotík pravdepodobne znižuje riziko endoftalmitídy v porovnaní s použitím injekcií alebo samotných očných kvapiek a odporúča odborníkom, aby sa pri rozhodovaní o profylaxii spoliehali na súčasné dôkazy. Systematické

preskúmanie z roku 2018 však naznačuje, že samotné intrakamerálne antibiotiká môžu byť rovnako účinné ako intrakamerálne antibiotiká v kombinácii s topickými.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Systémová expozícia po intrakamerálnej injekcii sa neskúmala, ale očakáva sa, že bude zanedbateľná.

Po intrakamerálnej injekcii odporúčanej jednorazovej dávky 0,1 ml roztoku cefuroxímu 10 mg/ml u pacientov so sivým zákalom bola priemerná intrakamerálna hladina cefuroxímu po 30 sekundách po podaní lieku  $2\ 614 \pm 209$  mg/l (10 pacientov) a  $1\ 027 \pm 43$  mg/l (9 pacientov) po 60 minútach po podaní lieku.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

V predklinických štúdiách sa účinky pozorovali len pri expozíciách považovaných za dostatočne presahujúce maximálnu expozíciu u ľudí poukazujúcu na malú významnosť pre klinické použitie.

Intravitreálna injekcia 1 mg cefuroxímu viedla u bielych králikov po 30 minútach po injekcii do moku k hladinám 19 – 35 mg/l a k hladinám 600 – 780 mg/ml po injekcii do sklovca. Hladiny po 6 hodinách klesli pri podaní do moku na 1,9 – 7,3 mg/l a na 190 – 260 mg/l pri podaní do sklovca. K zvýšeniu vnútroočného tlaku počas prvých 3 dní nedošlo. Histopatológia nepreukázala žiadne degeneratívne zmeny v porovnaní s fyziologickým roztokom.

ERG: vlny a, b a c klesli do 14 dní v kontrolnom oku a aj v oku s injekčne podaným antibiotikom.

Došlo k obnoveniu amplitúdy a obnovenie môže byť pomalšie ako v kontrolnom oku. ERG nepreukázalo žiadne definitívne zmeny naznačujúce retinálnu toxicitu až do 55 dní po intravitreálnom podaní.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Žiadne.

### **6.2 Inkompatibility**

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

Po rekonštitúcii: liek sa má ihneď použiť.

Z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ spôsob otvorenia/rekonštitúcie/riedenia zabraňuje riziku mikrobiálnej kontaminácie, liek sa má ihneď použiť. Ak sa ihneď nepoužije, za čas a podmienky uchovávanía zodpovedá používateľ.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote nepresahujúcej 25 °C. Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšej škatuli na ochranu pre svetlom.

“Pre podmienky na uchovávanie po rekonštitúcií, pozri časť 6.3.“

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Číra, transparentná sklenená injekčná liekovka (typ III alebo I) uzavretá brómbutylovou gumenou zátkou s hliníkovým/plastovým vyklápacím viečkom.

Škatuľka s 1 injekčnou liekovkou, 10 injekčnými liekovkami, 25 injekčnými liekovkami, alebo 1 injekčná liekovka spolu s 1 sterilnou filtračnou ihlou, 10 injekčných liekoviek spolu s 10 sterilnými filtračnými ihlami, 25 injekčných liekoviek spolu s 25 sterilnými filtračnými ihlami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Pri príprave lieku na intrakamerálne podanie sa musí použiť **sterilná ihla (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm) s 5-mikrónovým filtrom (akrylová kopolymérová membrána)**.

Podrobnejšie informácie k požadovaným zdravotníckym pomôckam a rozpúšťadlu si pozrite v časti 6.6.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Ximaract musí podať očný chirurg formou intrakamerálnej injekcie v odporúčaných aseptických podmienkach pri operácii sivého zákalu.

LEN NA JEDNORAZOVÉ POUŽITIE.

Jedna injekčná liekovka sa má použiť len na liečbu jedného oka. Odnímateľný štítok z injekčnej liekovky sa má prilepiť do zdravotného záznamu pacienta.

Rekonštituovaný roztok sa má vizuálne skontrolovať a má sa použiť len vtedy, ak je roztok číry, bezfarebný až nažltlý bez viditeľných častíc. Liek sa má zlikvidovať, ak sú v roztoku viditeľné častice.

Pri príprave lieku na intrakamerálne podanie dodržujte nasledovné pokyny:

1. Integrita vyklápacieho viečka sa má skontrolovať pred jeho zložením.
2. Pred zasunutím sterilnej injekčnej ihly do injekčnej liekovky sa má vonkajšia časť gumeného uzáveru vydezinfikovať.
3. Ihlu treba zaviesť kolmo do stredu zátky injekčnej liekovky držiac liekovku vo zvislej polohe. Potom do liekovky injekčne pridajte 5 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) použitím aseptickej metódy.
4. Roztok treba mierne miešať, až kým nie je číry, bezfarebný až nažltlý a bez viditeľných častíc.
5. Nasad'zte sterilnú ihlu (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm) s 5-mikrónovým filtrom (akrylová kopolymérová membrána) na 1 ml sterilnú striekačku. Potom striekačku vtlačte kolmo do stredu zátky injekčnej liekovky držiac liekovku vo zvislej polohe.
6. Asepticky odoberte minimálne 0,1 ml roztoku. Zvyšný rekonštituovaný roztok v injekčnej liekovke (4,9 ml) sa musí zlikvidovať.
7. Odstráňte injekčnú ihlu s 5-mikrónovým filtrom z injekčnej striekačky a na injekčnú striekačku nasad'zte vhodnú sterilnú kanylu pre podanie do prednej komory oka.
8. Vzduch, ako aj nadbytok lieku, sa musí opatrne vytlačiť z injekčnej striekačky pomalým stlačením piestu, tak aby koniec piestu bol nastavený na značke 0,1 ml na injekčnej striekačke. Striekačka je pripravená na podanie.

**Po použití sa musí zostávajúci rekonštituovaný roztok zlikvidovať. Nesmie sa uchovávať na ďalšie použitie.**

**Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.**

**Použité ihly vyhod'te do nádoby na ostré predmety.**

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

BAUSCH + LOMB IRELAND LIMITED  
3013 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24, D24PPT3  
Írsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

64/0406/16-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 19. októbra 2016  
Dátum posledného predĺženia: 10. júna 2021

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

01/2022