1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NEVANAC 3 mg/ml oogdruppels, suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml suspensie bevat 3 mg nepafenac.

Hulpstof met bekend effect

Elke ml suspensie bevat 0,05 mg benzalkoniumchloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, suspensie
Lichtgele tot donkeroranje homogene suspensie, pH 6,8 (bij benadering).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

NEVANAC 3 mg/ml oogdruppels, suspensie is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor:

- Preventie en behandeling van postoperatieve pijn en ontsteking na cataractchirurgie
- Vermindering van het risico op postoperatief macula-oedeem na cataractchirurgie bij diabetespatiënten (zie rubriek 5.1)

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen, inclusief ouderen
De dosis voor de preventie en behandeling van pijn en ontsteking is eenmaal per dag 1 druppel NEVANAC in de conjunctivale zak van het (de) aangedane oog (ogen). De behandeling wordt gestart op de dag vóór de cataractoperatie, voortgezet op de dag van de operatie en tijdens de eerste 2 weken na de operatie. De behandeling kan uitgebreid worden naar de eerste 3 weken na de operatie op aanwijzing van de arts. 30 tot 120 minuten vóór de operatie moet een extra druppel worden toegediend.

In klinische studies werden patiënten tot 21 dagen met NEVANAC 3 mg/ml oogdruppels, suspensie behandeld (zie rubriek 5.1).

De dosis voor de vermindering van het risico op postoperatief macula-oedeem na cataractchirurgie bij diabetespatiënten is eenmaal per dag 1 druppel NEVANAC in de conjunctivale zak van het (de) aangedane oog (ogen). De behandeling wordt gestart op de dag vóór de cataractoperatie, voortgezet op de dag van de operatie en tot 60 dagen na de operatie, op aanwijzing van de arts. 30 tot 120 minuten vóór de operatie moet een extra druppel worden toegediend.

Eenmaal daagse dosering met NEVANAC 3 mg/ml oogdruppels, suspensie zorgt voor dezelfde totale dagelijkse dosis van nepafenac als driemaal daagse dosering met NEVANAC 1 mg/ml oogdruppels, suspensie.

Speciale patiënten
Patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen
NEVANAC is niet onderzocht bij patiënten met een leveraandoening of nierfunctiestoornis. Nepafenac wordt hoofdzakelijk geëlimineerd door biotransformatie en de systemische blootstelling is zeer laag na topische oculaire toediening. Een aanpassing van de dosis is niet nodig bij deze patiënten.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van NEVANAC bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Het gebruik ervan wordt niet aangeraden bij deze patiënten tot verdere gegevens beschikbaar komen.

Ouderen
Er werden geen algemene verschillen in veiligheid of werkzaamheid opgemerkt tussen oudere en jongere patiënten.

Wijze van toediening

Voor oculair gebruik.

Patiënten moeten worden geïnstrueerd het flesje goed te schudden voor gebruik. Na verwijdering van de dop moet de veiligheidsring, indien deze aanwezig is en los is, worden verwijderd vóór gebruik van het geneesmiddel.

Indien meer dan één topisch oftalmisch geneesmiddel wordt gebruikt, moeten deze geneesmiddelen met een tussenperiode van minimaal 5 minuten worden toegediend. Oogzalven dienen als laatste aangebracht te worden.

Om besmetting van de druppelaar en de oplossing te voorkomen, mag de druppelaar van het flesje niet in contact komen met de oogleden, de omringende gedeelten of andere oppervlakken. Patiënten moeten worden geïnstrueerd het flesje goed gesloten te houden wanneer het niet wordt gebruikt.

Indien een dosis werd vergeten, dient één druppel zo snel als mogelijk toegediend te worden voordat wordt teruggegaan naar het normale doseringsschema. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Overgevoeligheid voor andere niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's).

Patiënten bij wie aanvallen van astma, urticaria of acute rhinitis versneld kunnen optreden door het gebruik van acetylsalicylzuur of andere NSAID's.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dit geneesmiddel mag niet geïnjecteerd worden. Patiënten moeten worden geïnstrueerd NEVANAC niet in te slikken.

Patiënten moeten worden geïnstrueerd zonlicht te vermijden tijdens een behandeling met NEVANAC.

Oculaire effecten

Het gebruik van topische NSAID's kan resulteren in keratitis. Bij sommige hiervoor gevoelige patiënten kan het blijvend gebruik van topische NSAID's resulteren in afbraak van het epitheel, dunner worden van de cornea, cornea-erosie, corneale ulceratie of corneaperforatie (zie rubriek 4.8). Deze bijwerkingen kunnen bedreigend zijn voor het gezichtsvermogen. Patiënten die tekenen van afbraak van het cornea-epitheel vertonen, moeten onmiddellijk stoppen met het gebruik van NEVANAC. De gezondheid van de cornea moet bij deze patiënten nauwlettend worden gecontroleerd.

Topische NSAID's kunnen genezingsprocessen vertragen of uitstellen. Van topische corticosteroïden is ook bekend dat ze genezingsprocessen kunnen vertragen of uitstellen. Gelijktijdig gebruik van topische NSAID's en topische steroïden kan het risico op problemen bij het genezingsproces vergroten. Daarom is voorzichtigheid aangewezen als NEVANAC gelijktijdig met corticosteroïden wordt toegediend, vooral bij patiënten met een verhoogd risico op corneale bijwerkingen zoals hieronder beschreven.

Postmarketingervaring met topische NSAID's wijst op een mogelijk verhoogd risico op corneale bijwerkingen die een bedreiging voor het gezichtsvermogen kunnen worden bij patiënten met gecompliceerde oogoperaties, corneale denervatie, beschadigingen aan het cornea-epitheel, diabetes mellitus, ziekten van het oogoppervlak (bijv. het "droge ogen"-syndroom), reumatoïde artritis of herhaalde oogoperaties binnen een korte tijdspanne. Bij deze patiënten moeten topische NSAID's voorzichtig worden gebruikt. Langdurig gebruik van topische NSAID's kan het risico voor de patiënt op het optreden van corneale bijwerkingen en de ernst ervan verhogen.

Er is gemeld dat oftalmische NSAID's in combinatie met oogchirurgie, bloedingen van de oculaire weefsels (waaronder hyfema's) kunnen verergeren. NEVANAC moet voorzichtig worden gebruikt bij patiënten waarvan bekend is dat ze snel bloeden of die andere geneesmiddelen gebruiken die de bloedingstijd kunnen verlengen.

Topisch gebruik van anti-inflammatoire geneesmiddelen kan een acute ooginfectie maskeren. NSAID's hebben geen enkele antimicrobiële eigenschap. Er is voorzichtigheid geboden wanneer ze, in geval van een ooginfectie, samen met anti-infectiva worden gebruikt.

Contactlenzen

Het dragen van contactlenzen tijdens de postoperatieve periode na cataractchirurgie wordt afgeraden. Patiënten moeten daarom het advies krijgen om geen contactlenzen te dragen, tenzij dit duidelijk door hun arts wordt aangegeven.

Benzalkoniumchloride

NEVANAC bevat benzalkoniumchloride dat het oog kan irriteren en waarvan bekend is dat het zachte contactlenzen kan verkleuren. Indien contactlenzen gebruikt moeten worden tijdens de behandeling, moeten patiënten het advies krijgen om de contactlenzen vóór het gebruik te verwijderen en ten minste 15 minuten te wachten voor het terugplaatsen.

Er is gerapporteerd dat benzalkoniumchloride keratopathia punctata en/of toxische ulceratieve keratopathie kan veroorzaken. Aangezien NEVANAC benzalkoniumchloride bevat, is nauwlettend toezicht vereist bij frequent of langdurig gebruik.

Kruisovergevoeligheid

Er is een risico op kruisovergevoeligheid van nepafenac voor acetylsalicylzuur, derivaten van fenylazijnzuur en andere NSAID's.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In vitro studies hebben een zeer laag risico op interacties met andere geneesmiddelen en interacties ten aanzien van eiwitbinding aangetoond (zie rubriek 5.2).

Prostaglandine-analogen

Er zijn zeer beperkte gegevens beschikbaar over het gelijktijdige gebruik van prostaglandine-analogen en NEVANAC. Gezien hun werkingsmechanisme wordt het gelijktijdige gebruik van deze geneesmiddelen niet aanbevolen.

Gelijktijdig gebruik van topische NSAID's en topische steroïden kan het risico op problemen bij het genezingsproces vergroten. Gelijktijdig gebruik van NEVANAC met medicatie die de bloedingstijd verlengt, kan het risico op hemorragie vergroten (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

NEVANAC mag niet gebruikt worden door vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptiemiddelen gebruiken.

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van nepafenac bij zwangere vrouwen. Uit onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is onbekend. Aangezien de systemische blootstelling bij niet-zwangere vrouwen na behandeling met NEVANAC verwaarloosbaar is, kan het risico tijdens de zwangerschap als laag worden beschouwd. De remming van de prostaglandinesynthese kan echter een negatief effect hebben op de zwangerschap en/of de ontwikkeling van het embryo/de foetus en/of de bevalling en/of de postnatale ontwikkeling. NEVANAC wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of nepafenac wordt uitgescheiden in menselijke moedermelk. Dierproeven hebben aangetoond dat nepafenac in de melk van ratten wordt uitgescheiden. Echter, er worden geen gevolgen voor de zogende baby verwacht, aangezien de systemische blootstelling aan nepafenac te verwaarlozen is bij vrouwen die borstvoeding geven. NEVANAC kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van NEVANAC op de vruchtbaarheid bij de mens.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

NEVANAC heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Tijdelijk wazig zicht of andere visuele stoornissen kunnen invloed hebben op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Wanneer wazig zicht optreedt bij indruppeling, moet de patiënt wachten tot hij/zij weer helder ziet alvorens een voertuig te besturen of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische studies met meer dan 1.900 patiënten die behandeld werden met NEVANAC 3 mg/ml oogdruppels, suspensie, waren de meest frequent gemelde bijwerkingen keratitis punctata, keratitis, vreemd-lichaamgevoel in ogen en oogpijn. Deze kwamen voor bij tussen de 0,4% en 0,1% van de patiënten.

Diabetespatiënten
In de twee klinische studies met 594 patiënten werden diabetespatiënten 90 dagen blootgesteld aan een behandeling met NEVANAC oogdruppels, suspensie, ter preventie van macula-oedeem na een cataractoperatie. De meest frequent gemelde bijwerking was keratitis punctata. Deze trad op bij 1% van de patiënten en resulteerde in een frequentiecategorie 'vaak'. De andere meest frequent gemelde bijwerkingen waren keratitis en vreemd-lichaamgevoel in ogen, die optraden bij respectievelijk 0,5% en 0,3% van de patiënten. Beide bijwerkingen hadden de frequentiecategorie 'soms'.

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn ingedeeld volgens de volgende conventie: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1.000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000), of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De bijwerkingen zijn verkregen via klinische studies of postmarketingrapporten met NEVANAC 3 mg/ml oogdruppels, suspensie en NEVANAC 1 mg/ml oogdruppels, suspensie.

Systeem/Orgaanklasse	Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	*Zelden*: overgevoeligheid
Zenuwstelselaandoeningen	*Zelden:* duizeligheid, hoofdpijn
Oogaandoeningen	*Soms*: keratitis, keratitis punctata, cornea-epitheel defect, vreemd-lichaamgevoel in ogen, schilferige ooglidrand *Zelden:* iritis, choroïdale vochtophoping, corneaneerslag, oogpijn, ongemak in het oog, droog oog, blefaritis, oogirritatie, oogpruritus, oogafscheiding, conjunctivitis allergisch, traanproductie verhoogd, conjunctivale hyperemie *Niet bekend*: corneaperforatie, afgenomen genezing (cornea), cornea-opaciteit, cornealitteken, scherpzien gereduceerd, oogzwelling, ulceratieve keratitis, dunner worden van de cornea, gezichtsvermogen wazig
Bloedvataandoeningen	*Niet bekend:* bloeddruk verhoogd
Maagdarmstelselaandoeningen	*Zelden:* nausea *Niet bekend:* braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	*Zelden:* cutis laxa (dermatochalasis), allergische dermatitis

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Patiënten die tekenen van afbraak van het cornea-epitheel vertonen waaronder corneaperforatie, moeten onmiddellijk stoppen met het gebruik van NEVANAC. De gezondheid van de cornea moet bij deze patiënten nauwlettend worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Gevallen van cornea-epitheel defect/aandoeningen werden geïdentificeerd tijdens postmarketingervaring met NEVANAC 1 mg/ml oogdruppels, suspensie. De ernst van deze gevallen varieert van niet ernstige effecten op de integriteit van het cornea-epitheel tot ernstigere gevallen waarvoor chirurgische ingrepen en/of andere medische therapie noodzakelijk zijn om helder zicht te herstellen.

Postmarketingervaring met topische NSAID's wijst op een mogelijk verhoogd risico op corneale bijwerkingen die een bedreiging voor het gezichtsvermogen kunnen vormen bij patiënten met gecompliceerde oogoperaties, corneale denervatie, beschadigingen aan het cornea-epitheel, diabetes mellitus, ziekten van het oogoppervlak (bijv. het "droge ogen"-syndroom), reumatoïde artritis of herhaalde oogoperaties binnen een korte tijdspanne.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van NEVANAC bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Het is onwaarschijnlijk dat er toxische effecten optreden in geval van een overdosis bij oculair gebruik of in geval van accidentele orale inname.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Middelen voor oogheelkundig gebruik, Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen, ATC-code: S01BC10

Werkingsmechanisme

Nepafenac is een niet-steroïdale anti-inflammatoire en analgetische prodrug. Na topische oculaire toediening, penetreert nepafenac de cornea waar het door hydrolasen van het oogweefsel wordt omgezet in amfenac, een niet-steroïdaal anti-inflammatoir geneesmiddel. Amfenac remt de werking van prostaglandine-H-synthase (cyclo-oxygenase), een enzym dat nodig is voor de productie van prostaglandinen.

Secundaire farmacologie

Bij konijnen werd aangetoond dat nepafenac de afbraak van de bloed-retinabarrière remt en tegelijk de PGE_2- synthese onderdrukt. *Ex vivo* blijkt dat een enkelvoudige topische oculaire dosis nepafenac, de prostaglandinesynthese in de iris/het corpus ciliare (85%-95%) en de retina/choroïdea (55%) remt gedurende respectievelijk maximaal 6 uur en 4 uur.

Farmacodynamische effecten

Het merendeel van de hydrolitische conversie vindt plaats in de retina/choroïdea gevolgd door de iris/het corpus ciliare en de cornea, overeenkomstig de mate van gevasculariseerd weefsel.

Resultaten van klinische studies tonen aan dat NEVANAC 3 mg/ml oogdruppels, suspensie geen significant effect hebben op de intraoculaire druk.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Preventie en behandeling van postoperatieve pijn en ontsteking na cataractchirurgie
De werkzaamheid en veiligheid van NEVANAC 3 mg/ml bij de preventie en behandeling van postoperatieve pijn en ontsteking na cataractchirurgie werden aangetoond in twee gemaskeerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studies bij een totaal van 1.339 patiënten. In deze studies kregen de patiënten een dagelijkse dosis vanaf één dag vóór de cataractoperatie, op de dag van de operatie, en gedurende de eerste 14 dagen na de operatie. Daarin werd aangetoond dat NEVANAC 3 mg/ml oogdruppels, suspensie een superieure klinische werkzaamheid heeft vergeleken met zijn vehiculum in het behandelen van postoperatieve pijn en ontsteking.

Patiënten die behandeld werden met NEVANAC hadden minder kans op oculaire pijn en meetbare ontstekingsverschijnselen (kamerwatercellen en 'flare'), in de vroege postoperatieve periode tot het einde van de behandeling, dan degenen die met zijn vehiculum werden behandeld. In de twee studies zorgde NEVANAC voor het verdwijnen van de ontsteking op dag 14 na de operatie bij 65% en 68% van de patiënten vergeleken met 25% en 35% van de patiënten die behandeld werden met vehiculum. Pijnvrije percentages in de NEVANAC groep waren 89% en 91% vergeleken met 40% en 50% van de patiënten die werden behandeld met vehiculum.

Sommige patiënten kregen NEVANAC 3 mg/ml oogdruppels, suspensie toegediend tot 21 dagen na de operatie. Echter, de werkzaamheid na 14 dagen na de operatie werd niet gemeten.

Bovendien werd in één van de twee klinische studies aangetoond dat NEVANAC 3 mg/ml oogdruppels, suspensie eenmaal daags niet inferieur was aan NEVANAC 1 mg/ml oogdruppels, suspensie, driemaal daags voor de preventie en behandeling van postoperatieve pijn en ontsteking na cataractchirurgie.

Het verdwijnen van de ontsteking en de pijnvrije percentages waren gelijk voor beide producten bij alle postoperatieve evaluaties.

Vermindering van het risico op postoperatief macula-oedeem na cataractchirurgie bij diabetespatiënten
Twee studies werden uitgevoerd bij diabetespatiënten om de werkzaamheid en veiligheid van NEVANAC 3 mg/ml oogdruppels, suspensie, eenmaal daags te beoordelen voor de preventie van postoperatief macula-oedeem na cataractchirurgie. In deze studies werd de behandeling met de studiemedicatie gestart op de dag vóór de operatie, voortgezet op de dag van de operatie en tot 90 dagen na de operatie.

In beide dubbelblinde, gerandomiseerde, vehiculumgecontroleerde studies, uitgevoerd bij patiënten met diabetische retinopathie, ontwikkelde een significant hoger percentage van de patiënten in de vehiculumgroep macula-oedeem (17,3% en 14,3%) in vergelijking met patiënten die werden behandeld met NEVANAC 3 mg/ml (2,3% en 5,9%). De overeenkomstige percentages bij geïntegreerde analyse van de 2 studies waren 15,9% in de vehiculumgroep en 4,1% in de NEVANAC-groep ($p<0,001$). Een significant hoger percentage patiënten bereikte een verbetering van 15 of meer letters op dag 14 en behield de verbetering tot dag 90 in de NEVANAC 3 mg/ml groep (61,7%) in vergelijking met de vehiculumgroep (43%) in één studie. Het percentage patiënten was gelijk in de twee behandelingsgroepen voor dit eindpunt in de tweede studie (48,8% in de NEVANAC-groep en 50,5% in de vehiculumgroep). Bij geïntegreerde analyse van de 2 studies was het percentage van patiënten met verbetering van 15 letter op dag 14 en behouden tot dag 90 hoger in de NEVANAC 3 mg/ml groep (55,4%) in vergelijking met de vehiculumgroep (46,7%, $p=0,003$).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met NEVANAC in alle subgroepen van pediatrische patiënten, voor de preventie en behandeling van postoperatieve pijn en ontsteking na cataractchirurgie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na één druppel van NEVANAC 3 mg/ml oogdruppels, suspensie in beide ogen eenmaal per dag gedurende 4 dagen, werden lage, maar kwantificeerbare plasmaconcentraties van nepafenac en amfenac geconstateerd bij de meerderheid van de personen, respectievelijk 2 en 3 uur na de toediening. De gemiddelde steady-state C_{max} in plasma na oculaire toediening waren voor nepafenac en amfenac respectievelijk 0,847 ± 0,269 ng/ml en 1,13 ± 0,491 ng/ml.

Distributie

Amfenac heeft een grote affiniteit voor serumalbumine-eiwitten. *In vitro* bedroeg het percentage gebonden aan het albumine van ratten, humaan albumine en humaan serum respectievelijk 98,4%, 95,4% en 99,1%.

Studies bij ratten hebben aangetoond dat materiaal gerelateerd aan radioactief gelabeld werkzaam bestanddeel door een groot gedeelte van het lichaam wordt verspreid na enkelvoudige en meervoudige orale doses van ^{14}C-nepafenac.

Studies bij konijnen hebben aangetoond dat topisch toegediende nepafenac lokaal gedistribueerd wordt van de voorkant van het oog naar de achterste segmenten van het oog (retina/choroïdea).

Biotransformatie

Nepafenac ondergaat een relatief snelle bioactivatie tot amfenac via intraoculaire hydrolasen. Daarna wordt amfenac uigebreid gemetaboliseerd tot meer polaire metabolieten door hydroxylatie van de aromatische ring, wat leidt tot de vorming van glucuronideconjugaat.

Uit radiochromatografische analyse vóór en na β-glucuronidasehydrolyse blijkt dat alle metabolieten behalve amfenac, zich in de vorm van glucuronideconjugaat bevonden. Amfenac was de belangrijkste metaboliet in plasma met ongeveer 13% van de totale plasmaradioactivtiteit. De tweede meest prominent aanwezige plasmametaboliet werd geïdentificeerd als 5-hydroxynepafenac, dat ongeveer 9% van de totale radioactiviteit bij C_{max} vertegenwoordigde.

Interacties met andere geneesmiddelen: nepafenac en amfenac remmen *in vitro* geen enkele metabole activiteit van het belangrijkste humaan cytochroom P450 (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4) bij concentraties tot maximaal 3.000 ng/ml. Daarom zijn interacties, waarbij een door CYP tot stand gebrachte metabolisatie van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen betrokken is, onwaarschijnlijk. Interacties tot stand gebracht door eiwitbinding zijn ook onwaarschijnlijk.

Eliminatie

Na orale toediening van ^{14}C-nepafenac aan gezonde vrijwilligers, bleek excretie via de urine de belangrijkste excretieroute van radioactief materiaal met ongeveer 85%, terwijl de faecale excretie ongeveer 6% van de dosis uitmaakt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

Nepafenac werd niet geëvalueerd in langdurig carcinogeniciteitsonderzoek.

Bij reproductiestudies uitgevoerd met nepafenac bij ratten, werden maternale toxische doses van ≥10 mg/kg in verband gebracht met dystokie, toename van postimplantatieverlies, afname van het gewicht en de groei van de foetus en verminderde overlevingskans van de foetus. Bij zwangere konijnen leidde een maternale dosis van 30 mg/kg tot een lichte toxiciteit bij het moederdier en een statistisch significante toename van de incidentie van misvormingen bij de jongen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Boorzuur
Propyleenglycol
Carbomeer
Natriumchloride
Guar
Natriumcarmellose
Dinatriumedetaat
Benzalkoniumchloride
Natriumhydroxide en/of zoutzuur (voor het instellen van de pH)
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden

Weggooien 4 weken na eerste opening.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Het flesje in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na eerste opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Rond of ovaal flesje uit lage dichtheidspolyethyleen met een druppelaar en witte polypropyleenschroefdop dat 3 ml suspensie bevat. Het flesje kan verpakt zijn in een foliezakje.

Doosje met 1 flesje.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/433/002
EU/1/07/433/003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING /VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 december 2007
Datum van laatste verlenging: 24 september 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

21.01.2026

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.