

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NEVANAC® 3 mg/ml Augentropfensuspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Suspension enthält 3 mg Nepafenac.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder ml Suspension enthält 0,05 mg Benzalkoniumchlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfensuspension

Gleichmäßige hellgelbe bis kräftig orange Suspension, pH-Wert von ca. 6,8.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

NEVANAC 3 mg/ml Augentropfensuspension wird angewendet bei Erwachsenen zur:

- Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen
- Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern (siehe Abschnitt 5.1)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene einschließlich ältere Patienten

Zur Prophylaxe und Behandlung von Schmerzen und Entzündungen wird einmal täglich 1 Tropfen in den Bindehautsack des betroffenen Auges oder der betroffenen Augen gegeben: beginnend am Tag vor der Kataraktoperation, dann am Tag der Operation und in den ersten beiden Wochen nach der Operation. Abhängig von der Anweisung des Arztes kann die Behandlung auf die ersten 3 Wochen nach der Operation ausgedehnt werden. Zusätzlich einen weiteren Tropfen 30 bis 120 Minuten vor der Operation eintropfen.

In klinischen Studien wurden die Patienten bis zu 21 Tage lang mit NEVANAC 3 mg/ml Augentropfensuspension behandelt (siehe Abschnitt 5.1).

Zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme nach Katarakteingriffen bei Diabetikern beträgt die Dosierung einmal täglich 1 Tropfen NEVANAC in den Bindehautsack des betroffenen Auges oder der betroffenen Augen, beginnend am Tag vor der Operation, dann am Tag des Eingriffs und bis zu 60 Tage postoperativ, je nach Anweisung des Arztes. Zusätzlich einen weiteren Tropfen 30 bis 120 Minuten vor der Operation eintropfen.

Die Gabe von 1x NEVANAC 3 mg/ml pro Tag führt zur gleichen Gesamttagesdosis wie die dreimalige Gabe von NEVANAC 1 mg/ml pro Tag.

Besondere Patientengruppen

Anwendung bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

Zur Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sind keine Studien durchgeführt worden. Nepafenac wird primär nach Biotransformation ausgeschieden. Die systemische Verfügbarkeit nach topischer Anwendung am Auge ist sehr gering. Bei diesen Patienten erscheint eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von NEVANAC bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Die Anwendung wird bei diesen Patienten nicht empfohlen, bis weitere Daten vorliegen.

Ältere Personen

In Bezug auf Sicherheit und Wirksamkeit wurden zwischen älteren und jüngeren Patienten insgesamt keine Unterschiede beobachtet.

Art der Anwendung

Anwendung am Auge.

Patienten sollten angewiesen werden, die Flasche vor Gebrauch gut zu schütteln. Nach dem ersten Öffnen der Verschlusskappe ist der Anbruchschutzring lose und sollte vor der ersten Anwendung entfernt werden (wenn vorhanden).

Wird mehr als ein topisches ophthalmisches Arzneimittel verabreicht, müssen die einzelnen Anwendungen mindestens 5 Minuten auseinander liegen. Augensalben sollten zuletzt angewandt werden.

Um Kontaminationen von Tropferspitze und Lösung zu vermeiden, dürfen weder das Augenlid noch die Augenumgebung oder andere Oberflächen mit der Tropferspitze der Flasche in Berührung kommen. Patienten sollten angewiesen werden, die Flasche bei Nichtgebrauch fest zu verschließen.

Wird eine Dosis vergessen, sollte so bald wie möglich ein einzelner Tropfen eingetropt werden, bevor das reguläre Dosierungsschema wieder aufgenommen wird. Es darf keine doppelte Dosis angewendet werden, um eine versäumte Dosis auszugleichen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen sonstige nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAID).

Patienten, bei denen Acetylsalicylsäure oder sonstige NSAID Asthma, Urtikaria oder eine akute Rhinitis hervorrufen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Arzneimittel darf nicht injiziert werden. Patienten sind anzuweisen, NEVANAC nicht einzunehmen.

Patienten sind anzuweisen, direktes Sonnenlicht während der Behandlung mit NEVANAC zu vermeiden.

Okuläre Wirkungen

Topische NSAID können eine Keratitis verursachen. Bei entsprechend disponierten Patienten kann der wiederholte Gebrauch topischer NSAID zu Epithelversagen, Hornhautverdünnung, Hornhauterosion, Hornhautulcera oder Hornhautperforation führen (s. Abschnitt 4.8) und dadurch das Sehvermögen gefährden. Sollten bei einem Patienten Schäden des Hornhautepithels auftreten, sollte NEVANAC unverzüglich abgesetzt werden und der Hornhautzustand des Patienten engmaschig kontrolliert werden.

Topische NSAID können Heilungsprozesse verlangsamen oder verzögern. Auch topische Kortikosteroide können Heilungsprozesse verlangsamen oder verzögern. Die gleichzeitige Anwendung von NSAID und Kortikosteroiden kann Heilungsprobleme verstärken. Daher ist Vorsicht geboten, wenn NEVANAC gleichzeitig mit Kortikosteroiden gegeben wird. Dies gilt insbesondere bei Patienten mit einem hohen Gefährdungspotenzial für Nebenwirkungen der Hornhaut, wie unten beschrieben.

Nach der Markteinführung topischer NSAID ist über korneale Nebenwirkungen, die das Sehvermögen schädigen können, berichtet worden. Ein erhöhtes Risiko besteht bei Patienten mit Hornhautdenervation, Epitheldefekten der Hornhaut, Diabetes mellitus, Erkrankungen der Augenoberfläche (z.B. Trockenes-Auge-Syndrom) oder rheumatoider Arthritis. Auch bei Patienten, die komplizierten Augenoperationen oder mehreren Eingriffen innerhalb kurzer Zeit unterzogen werden, besteht ein erhöhtes Risiko. Bei diesen Patienten sollten topische NSAID nur unter Vorsicht eingesetzt werden. Der wiederholte Gebrauch topischer NSAID erhöht das Patientenrisiko für das Auftreten und die Schwere von Nebenwirkungen an der Hornhaut.

Es wurde berichtet, dass ophthalmologische NSAID im Zusammenhang mit Augenoperationen verstärkte Blutungen des okulären Gewebes (einschließlich Hyphäma) verursachen können. NEVANAC sollte bei Patienten mit erhöhter Blutungsneigung oder bei Einnahme von blutungsfördernden Arzneimitteln nur mit Vorsicht eingesetzt werden.

Eine akute Augeninfektion kann durch topische Entzündungshemmer maskiert werden. NSAID haben keine antimikrobiellen Eigenschaften. Bei okulären Infektionen sollten sie nur mit Vorsicht zusammen mit Antinfektiva angewendet werden.

Kontaktlinsen

Das Tragen von Kontaktlinsen nach der Katarakt-OP wird nicht empfohlen. Daher sollten Patienten angewiesen werden, keine Kontaktlinsen zu tragen, wenn dies nicht ausdrücklich durch Ihren behandelnden Arzt so angeordnet wird.

Benzalkoniumchlorid

NEVANAC enthält Benzalkoniumchlorid, das Irritationen am Auge hervorrufen kann und dafür bekannt ist, weiche Kontaktlinsen zu verfärben. Müssen während der Behandlung Kontaktlinsen getragen werden, sollten Patienten angewiesen werden, diese vor der jeweiligen Anwendung heraus-

zunehmen und frühestens 15 Minuten später wieder einzusetzen.

Es liegen Berichte vor, dass Benzalkoniumchlorid eine Keratopathia punctata und/oder eine toxisch ulzerierende Keratopathie verursachen kann. Da NEVANAC Benzalkoniumchlorid enthält, sollte der Patient bei häufigem oder langfristigem Gebrauch sorgfältig überwacht werden.

Kreuzsensitivität

Nepafenac kann Kreuzsensitivitäten gegenüber Acetylsalicylsäure, Phenylacetylsäurederivaten und sonstigen NSAID bewirken.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In-vitro-Studien zeigen ein sehr geringes Potenzial für Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder Wechselwirkungen, die durch Plasmaeiweißbindung hervorgerufen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Prostaglandin-Analoga

Hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung von Prostaglandin-Analoga und NEVANAC sind nur sehr begrenzt Daten verfügbar. Unter Berücksichtigung der Wirkmechanismen dieser Substanzen ist die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel nicht empfehlenswert.

Die gleichzeitige Anwendung topischer NSAID und topischer Steroide kann die Wahrscheinlichkeit von Heilungsproblemen erhöhen. Eine gleichzeitige Anwendung von NEVANAC und Arzneimitteln, die die Blutungszeit verlängern, kann das Risiko von Hämorrhagien erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

NEVANAC sollte von Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht angewendet werden.

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Nepafenac bei schwangeren Frauen liegen keine hinreichenden Daten vor. Tierstudien zeigten reproduktionstoxische Effekte (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist unbekannt. Die systemische Verfügbarkeit nach der Behandlung mit NEVANAC wird für nicht schwangere Frauen als unbedeutend eingeschätzt, daher wird das Risiko während der Schwangerschaft als möglicherweise gering erachtet. Da jedoch eine Inhibierung der Prostaglandinsynthese die Schwangerschaft, die embryonale/fötale Entwicklung, die Geburt und/oder die postnatale Entwicklung beeinträchtigen könnte, wird die Anwendung von NEVANAC während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Nepafenac in die Muttermilch übergeht. Tierstudien zeigen, dass Nepafenac in die Muttermilch von Ratten übergehen kann. Dennoch sind keine Effekte auf den Säugling zu erwarten, da die systemische Verfügbarkeit für die

Systemorganklassen	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Selten</i> : Überempfindlichkeit
Erkrankungen des Nervensystems	<i>Selten</i> : Schwindelgefühl, Kopfschmerzen
Augenerkrankungen	<i>Gelegentlich</i> : Keratitis, Keratitis punctata, Defekt des Hornhautepithels, Fremdkörpergefühl im Auge, Augenscleritis <i>Selten</i> : Iritis, chorioidale Effusion, Hornhautablagerungen, Augenschmerzen, Augenbeschwerden, trockenes Auge, Blepharitis, Augenreizung, Augenjucken, Augenfluss, allergische Konjunktivitis, Tränensekretion verstärkt, Bindehauthyperämie <i>Nicht bekannt</i> : Hornhautperforation, verzögerte Heilung (Hornhaut), Kornealopazität, Narbe der Hornhaut, verminderte Sehschärfe, Schwellung des Auges, ulzerative Keratitis, Hornhautverdünnung, verschwommenes Sehen
Gefäßerkrankungen	<i>Nicht bekannt</i> : erhöhter Blutdruck
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Selten</i> : Übelkeit <i>Nicht bekannt</i> : Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	<i>Selten</i> : Cutis laxa (Chalodermie), allergische Dermatitis

stillende Mutter vernachlässigbar ist. NEVANAC kann während der Stillzeit verwendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von NEVANAC auf die Fertilität des Menschen vor.

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

NEVANAC hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Vorübergehend kann es zu verschwommenem Sehen oder anderen Sehbeeinträchtigungen kommen, die die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen erschweren können. Wenn diese Beeinträchtigungen nach dem Eintropfen auftreten, sollten Patienten erst wieder am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen, wenn die Beeinträchtigungen abgeklungen sind.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien mit über 1 900 Patienten, die NEVANAC 3 mg/ml Augentropfensuspension erhielten, waren die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen Keratitis punctata, Keratitis, Fremdkörpergefühl in den Augen und Augenschmerzen. Sie traten bei 0,4 % bis 0,1 % der Patienten auf.

Diabetiker

In zwei klinischen Studien mit 594 Patienten erhielten Diabetiker eine Behandlung mit NEVANAC über 90 Tage oder länger zur Prophylaxe von Makulaödemen nach Katarakteingriffen. Die meistgenannte Nebenwirkung war Keratitis punctata, die bei 1 % der Patienten – und somit in der Häufigkeitsgruppe „Häufig“ – auftrat. Bei den anderen berichteten Nebenwirkungen handelte es sich um Keratitis und um Fremdkörpergefühl, die bei 0,4 % bzw. 0,1 % der Patienten auftraten und somit beide in die Kategorie „Gelegentlich“ fallen.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die oben aufgeführten Nebenwirkungen werden folgendermaßen definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). In jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angeordnet. Die Daten über Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien beobachtet oder nach Markteinführung von NEVANAC 3 mg/ml Augentropfensuspension und NEVANAC 1 mg/ml Augentropfensuspension gemeldet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei Patienten mit Verdacht auf gravierende Epithelschäden der Hornhaut einschließlich Hornhautperforation, sollte NEVANAC sofort abgesetzt und der Zustand der Hornhaut eingehend überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nach Markteinführung von NEVANAC 1 mg/ml Augentropfensuspension wurde über Fälle berichtet, in denen es zu Defekten/Störungen des Hornhautepithels kam. Die Schweregrade dieser Fälle variieren zwischen nicht schwerwiegenden Auswirkungen auf die Unversehrtheit des Hornhautepithels und schwerwiegenderen Ereignissen, bei denen chirurgische Eingriffe und/oder eine medikamentöse Therapie erforderlich sind, um das Sehvermögen wiederherzustellen.

Die Erfahrungen nach Markteinführung topischer NSAID legen nahe, dass für Patienten mit komplizierten Augeneingriffen, Hornhautdenervationen, Epitheldefekten der Hornhaut, Diabetes mellitus, Erkrankungen der Augenoberfläche (z. B. Trockenes-Auge-Symptomatik), rheumatoider Arthritis oder wiederholten augenchirurgischen Eingriffen innerhalb kurzer Zeit ein erhöhtes Risiko für korneale Nebenwirkungen besteht, die das Sehvermögen beeinträchtigen können.

Novartis Pharma NEVANAC® 3 mg/ml Augentropfensuspension

Kinder und Jugendliche

Sicherheit und Wirksamkeit von NEVANAC bei Kindern und Jugendlichen sind nicht nachgewiesen.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Sowohl bei einer Überdosierung am Auge als auch im Falle des versehentlichen Verschluckens sind toxische Effekte unwahrscheinlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika, Nichtsteroidale Antiphlogistika; ATC-Code: S01BC10

Wirkmechanismus

Nepafenac ist ein nichtsteroidales antiphlogistisch und analgetisch wirkendes Prodrug. Nach dem Eintropfen in das Auge penetriert Nepafenac die Hornhaut und wird von Hydrolasen des Augengewebes in Amfenac, einen nichtsteroidalen entzündungshemmenden Wirkstoff, umgewandelt. Amfenac inhibiert die Prostaglandin-H-Synthase (Cyclooxygenase), ein Enzym, das für die Prostaglandinproduktion erforderlich ist.

Sekundärpharmakologie

Am Kaninchen wurde nachgewiesen, dass Nepafenac den Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke verhindert; gleichzeitig unterdrückt es die PGE₂-Synthese. Im *Ex-vivo*-Ansatz inhibiert eine Dosis Nepafenac, die einer Anwendung am Auge entspricht, die Prostaglandinsynthese in Iris und Ciliarkörper (85%–95%) bis zu 6 Stunden und in Retina bzw. der Choroida (55%) bis zu 4 Stunden lang.

Pharmakodynamische Wirkungen

Entsprechend dem Gehalt an vaskularisiertem Gewebe findet die Hydrolyse vorwiegend in Retina und Chorioidea statt, gefolgt von Iris und Ziliarkörper sowie der Hornhaut.

Klinische Studien zeigen, dass NEVANAC 3 mg/ml Augentropfensuspension den Augeninnendruck nicht signifikant verändert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerzen und Entzündungen im Zusammenhang mit Katarakteingriffen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von NEVANAC 3 mg/ml Augentropfensuspension zur Verhütung und Behandlung postoperativer Schmerzen und Entzündungen wie nach Kataraktoperation wurden in zwei

doppelt maskierten placebokontrollierten Studien mit insgesamt 1 339 Patienten untersucht. In diesen Studien wurde mit der täglichen Verabreichung der Studienmedikation am Tag vor der Operation begonnen, diese wurde am Tag der Operation fortgesetzt und für 14 Tage nach dem Eingriff beibehalten. Bezüglich der Behandlung postoperativer Schmerzen und Entzündungen zeigte NEVANAC 3 mg/ml Augentropfensuspension eine dem Vehikel überlegene klinische Wirksamkeit.

Bei mit NEVANAC behandelten Patienten war das Auftreten von Schmerzen am Auge und messbarer Entzündungsanzeichen (Zellen im Kammerwasser sowie Tyndall) ab der frühen postoperativen Phase bis hin zur Behandlungsende unwahrscheinlicher als bei Patienten, die das Vehikel erhalten hatten. In diesen zwei Studien hatten 65% und 68% der Patienten unter NEVANAC an Tag 14 nach der OP keine Entzündungszeichen mehr gegenüber 25% und 35% der Patienten mit Vehikel. Der Anteil schmerzfreier Patienten lag in den NEVANAC-Gruppen bei 89% und 91% gegenüber 40% und 50% in den Vehikelgruppen.

Einige Patienten erhielten NEVANAC 3 mg/ml Augentropfensuspension bis zu 21 Tage nach der Operation, aber die Wirksamkeit wurde nach Tag 14 nicht weiter untersucht.

Außerdem zeigte sich das 1x täglich gegebene NEVANAC 3 mg/ml bezüglich der Vermeidung und Behandlung postoperativer Schmerzen und Entzündungen dem 3x täglich verabreichten NEVANAC 1 mg/ml nicht unterlegen. Nach Kataraktoperation war der Anteil an Patienten ohne Entzündungszeichen und ohne Schmerzen zu allen postoperativen Untersuchungen bei beiden Arzneimitteln ähnlich.

Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern

Zur Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit von NEVANAC 3 mg/ml Augentropfensuspension bei einmal täglicher Gabe zur Prophylaxe postoperativer Makulaödeme im Zusammenhang mit Katarakteingriffen wurden zwei Studien mit Diabetikern durchgeführt. In diesen Studien wurde mit der Verabreichung der Studienmedikation am Tag vor der Operation begonnen, diese wurde am Tag der Operation fortgesetzt und bis zu 90 Tage nach dem Eingriff beibehalten.

In beiden doppelt maskierten, randomisierten Vehikel-kontrollierten Studien, die mit diabetischen Retinopathie-Patienten durchgeführt wurden, entwickelte in der Vehikelgruppe ein signifikant höherer Prozentsatz der Patienten (17,3% und 14,3%) Makulaödeme im Vergleich zu den Patienten, die mit NEVANAC 3 mg/ml (2,3% und 5,9%) behandelt wurden. Bei der integrierten Analyse der beiden Studien lag der entsprechende Prozentsatz in der Vehikelgruppe bei 15,9% und in der NEVANAC-Gruppe bei 4,1% ($p < 0,001$). In einer der beiden Studien erzielte (43%) ein signifikant höherer Prozentsatz der Patienten in der Gruppe unter NEVANAC 3 mg/ml (61,7%) im Vergleich zur Vehikelgruppe an Tag 14 eine

Verbesserung um mindestens 15 Buchstaben und konnte diese Verbesserung bis Tag 90 beibehalten. In der zweiten Studie war der Prozentsatz der Patienten in beiden Behandlungsgruppen bezüglich dieses Endpunkts vergleichbar (48,8% in der NEVANAC-Gruppe und 50,5% in der Vehikelgruppe). Bei der integrierten Analyse der beiden Studien war der Prozentsatz der Patienten mit einer Verbesserung von 15 Buchstaben an Tag 14 und der Beibehaltung der Verbesserung bis Tag 90 in der Gruppe unter NEVANAC 3 mg/ml (55,4%) höher als in der Vehikelgruppe (46,7%, $p = 0,003$).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für NEVANAC eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei täglicher Gabe eines Tropfens NEVANAC 3 mg/ml Augentropfensuspension in beide Augen über 4 Tage wurden in den meisten Patienten 2 bzw. 3 Stunden nach Applikation geringe, aber quantifizierbare Plasmakonzentrationen von Nepafenac und Amfenac festgestellt. Nach der Applikation am Auge betrug die mittlere Steady-state-Plasmakonzentration C_{max} für Nepafenac 0,847 ± 0,269 ng/ml und für Amfenac 1,13 ± 0,491 ng/ml.

Verteilung

Amfenac hat eine hohe Affinität zu Serumalbuminproteinen. *In vitro* waren an Rattenalbumin 98,4%, an Humanalbumin 95,4% und an Humanserum 99,1% gebunden.

Untersuchungen an der Ratte zeigen, dass sich nach einfacher wie nach mehrfacher oraler Gabe von ¹⁴C-markiertem Nepafenac die radioaktiv markierte Wirksubstanz im gesamten Organismus verteilt.

Untersuchungen am Kaninchen haben gezeigt, dass topisch verabreichtes Nepafenac lokal von der Vorderseite des Auges zu den hinteren Segmenten des Auges (Retina und Chorioidea) verteilt wird.

Biotransformation

Die Umwandlung von Nepafenac zu Amfenac erfolgt relativ schnell durch intraokuläre Hydrolasen. In der Folge unterliegt Amfenac einem ausgeprägten Metabolismus hin zu polaren Stoffwechselprodukten. Durch Hydroxylierung des aromatischen Rings entstehen konjugierte Glukuronide.

Radiochromatografische Analysen vor und nach der Hydrolyse durch β-Glukuronidase weisen darauf hin, dass alle Metaboliten bis auf Amfenac als konjugierte Glukuronide vorliegen. Amfenac war im Plasma der Hauptmetabolit und repräsentierte 13% der gesamten Plasmadioaktivität. Der zweithäufigste Plasmametabolit war 5-Hydroxy-Nepafenac, das bei C_{max} ungefähr 9% der Gesamtradioaktivität repräsentiert.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln: in Konzentrationen bis zu 3 000 ng/ml inhibieren weder Nepafenac noch Amfenac *in vitro* die metabolische Aktivität der wichtigsten menschlichen Cytochrom-P450-Enzyme (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4). Deshalb sind Wechselwirkungen mit gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln über den CYP-vermittelten Metabolismus unwahrscheinlich. Auch über Eiweißbindung hervorgerufene Wechselwirkungen sind unwahrscheinlich.

Elimination

Untersuchungen an gesunden Probanden zeigten, dass nach oraler Gabe von ¹⁴C-Nepafenac die meiste Radioaktivität über den Urin ausgeschieden wird (85 % der Gesamtmenge), während über die Fäzes ungefähr 6 % der Dosis ausgeschieden wurden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Es wurden keine Langzeitstudien zur Kanzerogenität von Nepafenac durchgeführt.

In Reproduktionsstudien an Ratten waren die für Muttertiere toxischen Nepafenac-Dosierungen von ≥ 10 mg/kg assoziiert mit Dystokie, erhöhten Postimplantationsverlusten, verringertem fötalen Gewicht/Wachstum und geringeren Überlebensraten der Föten. Bei trächtigen Kaninchen führte eine den Muttertieren verabreichte Dosis von 30 mg/kg zu leichten toxischen Wirkungen an den Muttertieren und einem statistisch signifikanten Anstieg der Missbildungshäufigkeit bei den Würfen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Borsäure
- Propylenglycol
- Carbomer
- Natriumchlorid
- Guar (Ph. Eur.)
- Carmellose-Natrium (Ph. Eur.)
- Natriumedetat (Ph. Eur.)
- Benzalkoniumchlorid
- Natriumhydroxid und/oder Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung)
- Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

- 18 Monate
- 4 Wochen nach dem erstmaligen Öffnen nicht mehr verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Runde oder ovale Flasche mit Tropferspitze aus Polyethylen niederer Dichte und weißem Schraubverschluss aus Polypropylen, mit 3 ml Suspension. Die Flasche kann mit einer Folienverpackung versehen sein.

Faltschachtel mit 1 Flasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
11. Dezember 2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
24. September 2012

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2024
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Novartis Pharma GmbH
90327 Nürnberg
Hausadresse:
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653
Internet/E-Mail: www.novartis.de

Medizinischer Infoservice:
Telefon: (09 11) 273-12 100
(Mo – Fr 8:00 Uhr bis 18:00 Uhr)
Telefax: (09 11) 273-12 160
E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com
Internet: www.infoservice.novartis.de



Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

