

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NEVANAC® 1 mg/ml Augentropfensuspension

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Suspension enthält 1 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 hellorange Suspension, pH-Wert von ca. 7,4.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

NEVANAC 1 mg/ml wird bei Erwachsenen angewendet 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

##### Bei Erwachsenen einschließlich älterer Patienten

Zur Prophylaxe und Behandlung von Schmerzen und Entzündungen wird dreimal täglich 1 Tropfen NEVANAC 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 Anwendung auf die ersten 3 Wochen nach der Operation ausgedehnt werden. Zusätzlich einen weiteren Tropfen 30 bis 120 Minuten vor der Operation eintropfen.

Zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme nach Katarakteingriffen bei Diabetikern beträgt die Dosierung dreimal 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 Tagen postoperativ, je nach Anweisung des Arztes. Zusätzlich einen weiteren Tropfen 30 bis 120 Minuten vor der Operation eintropfen.

### 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.

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 eingetropfelt 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 nichtsteroidale 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 corneale 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 Antiinfektiva 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 herauszunehmen 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 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 verschwommen 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 2.314 Patienten, die NEVANAC 1 mg/ml Augentropfen erhielten, waren die häufigsten Nebenwirkungen Keratitis punctata, Fremdkörpergefühl und Augenlidrandverkrustungen, die bei 0,4 % bis 0,2 % der Patienten auftraten.

##### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die unten aufgeführten Nebenwirkungen werden folgendermaßen definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  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 gemeldet.

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

### Diabetiker

In zwei klinischen Studien mit 209 Patienten erhielten Diabetiker eine Behandlung mit NEVANAC über 60 Tage oder länger zur Prophylaxe von Makulaödemen nach Katarakteingriffen. Die meistgenannte Nebenwirkung war Keratitis punctata, die bei 3 % der Patienten – und somit in der Häufigkeitsgruppe „Häufig“ – auftrat. Bei den anderen berichteten Nebenwirkungen handelte es sich um Hornhautepitheldefekte und um allergische Dermatitis, die bei 1 % bzw. 0,5 % der Patienten auftraten und somit beide in die Kategorie „Gelegentlich“ fallen.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die Erfahrungen aus klinischen Studien zur Langzeitanwendung von NEVANAC zwecks Prophylaxe von Makulaödemen nach Katarakteingriffen bei diabetischen Patienten sind begrenzt. Nebenwirkungen am Auge könnten bei diabetischen Patienten häufiger auftreten als bei der Durchschnittsbevölkerung (siehe Abschnitt 4.4).

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 der Markteinführung von NEVANAC 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 der 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 corneale Nebenwirkungen besteht, die das Sehvermögen beeinträchtigen können. Bei postoperativer Anwendung von Nepafenac zur Vermeidung von Makulaödemem bei Diabetikern muss jeder zusätzliche Risikofaktor zu einer erneuten Bewertung des erwarteten Verhältnisses von Nutzen und Risiko führen. Der Patient ist darüber hinaus intensiv zu überwachen.

### 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

### **Österreich**

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

### **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 PGE<sub>2</sub>-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 Chorioidea (55 %) bis zu 4 Stunden lang.

## Pharmakodynamische Wirkungen

Entsprechend des Gehalts 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 den Augennendruck nicht signifikant verändert.

## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

### *Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerzen und Entzündungen im Zusammenhang mit Katarakteingriffen*

Drei Pivotstudien wurden durchgeführt, um die Sicherheit und Wirksamkeit von NEVANAC bei 3x täglicher Gabe im Vergleich zu Vehikel und/oder Ketorolac-Trometamol zur Verhütung und Behandlung postoperativer Schmerzen und Entzündungen bei Patienten nach Kataraktoperation zu untersuchen. 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 2-4 Wochen nach dem Eingriff beibehalten. Zusätzlich erhielten fast alle Patienten vorsorglich eine Behandlung mit Antibiotika, entsprechend der klinischen Praxis des jeweiligen Prüfzentrums.

Zwei doppelblinde, randomisierte, Vehikel-kontrollierte Studien zeigten, dass Patienten unter NEVANAC ab der frühen postoperativen Phase bis hin zum Behandlungsende signifikant weniger Entzündungsanzeichen entwickelten (Zellen im Kammerwasser sowie Tyndall) als Patienten, die das Vehikel erhalten hatten.

In einer doppelblinden, randomisierten, Vehikel- und Wirkstoff- kontrollierten Studie zeigten die mit NEVANAC behandelten Patienten signifikant weniger Entzündungen als unter Vehikel. Außerdem zeigte sich NEVANAC in der Entzündungs- und Schmerzreduktion Ketorolac 5 mg/ml nicht unterlegen und war beim Eintropfen etwas besser verträglich.

Nach Kataraktoperation berichteten in der NEVANAC-Gruppe signifikant mehr Patienten über Schmerzfreiheit am Auge als in der Gruppe, die das Vehikel erhalten hatte.

### *Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme im Zusammenhang mit Katarakteingriffen bei Diabetikern*

Zur Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit von NEVANAC zur Prophylaxe postoperativer Makulaödeme im Zusammenhang mit Katarakteingriffen wurden vier Studien (zwei mit Diabetikern und zwei mit Nichtdiabetikern) durchgeführt. In diesen Studien erfolgte die Anwendung des Prüfmedikaments einen Tag vor dem Eingriff sowie am Tag des Eingriffs und wurde bis zu 90 Tage nach der Operation beibehalten.

In einer doppelblinden, randomisierten, Vehikel-kontrollierten Studie, die mit diabetischen Retinopathie-Patienten durchgeführt wurde, entwickelte in der Vehikelgruppe ein signifikant höherer Prozentsatz der Patienten (16,7 %) Makulaödeme im Vergleich zu den Patienten, die mit NEVANAC



behandelt wurden (3,2 %). Eine Verschlechterung des bestkorrigierten Visus um mehr als 5 Buchstaben trat zwischen Tag 7 und Tag 90 (oder Studienabbruch) bei den mit Vehikel behandelten Patienten zu einem höheren Prozentsatz (11,5 %) auf, als bei mit Nepafenac behandelten Patienten (5,6 %). Von den mit NEVANAC behandelten Patienten erzielten mehr eine Verbesserung des bestkorrigierten Visus um 15 Buchstaben als von den mit Vehikel behandelten Patienten: 56,8 % bzw. 41,9 %;  $p = 0,019$ .

### 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 dreimal täglicher Gabe von NEVANAC in beide Augen 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  $0,310 \pm 0,104$  ng/ml und für Amfenac  $0,422 \pm 0,121$  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  $^{14}\text{C}$ -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 polareren Stoffwechselprodukten. Durch Hydroxylierung des aromatischen Rings entstehen konjugierte Glukuronide.

Radiochromatografische Analysen vor und nach der Hydrolyse durch  $\beta$ -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 Plasmaradioaktivität. Der zweithäufigste Plasmametabolit war 5-Hydroxy-Nepafenac, das bei  $C_{\max}$  ungefähr 9 % der Gesamtradioaktivität repräsentiert.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln: in Konzentrationen bis zu 3000 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 <sup>14</sup>C-Nepafenac die meiste Radioaktivität über den Urin ausgeschieden wird (85 % der Gesamtmenge), während über die Fäzes ungefähr 6 % der Dosis ausgeschieden wurden. Im Urin waren Nepafenac und Amfenac nicht quantifizierbar.

Bei 25 Katarakt-OP-Patienten wurden 15, 30, 45 und 60 Minuten nach Gabe einer Einzeldosis NEVANAC die Kammerwasserkonzentrationen bestimmt. Die höchsten Konzentrationen im Kammerwasser wurden nach 1 Stunde gemessen (Nepafenac 177 ng/ml, Amfenac 44,8 ng/ml). Diese Befunde deuten auf eine rasche Hornhautpenetration hin.

### **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  $\geq 10$  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**

Mannitol (Ph.Eur.)  
Carbomer  
Natriumchlorid  
Tyloxapol  
Natriumedetat (Ph.Eur.)  
Benzalkoniumchlorid  
Natriumhydroxid und/oder Salzsäure (zur pH Einstellung)  
Gereinigtes Wasser

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

4 Wochen nach dem erstmaligen Öffnen nicht mehr verwenden.

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Runde 5 ml Flasche mit Tropferspitze aus Polyethylen niederer Dichte und weißem Schraubverschluss aus Polypropylen, mit 5 ml Suspension.

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/1/07/433/001

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 11.12.2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. September 2012

### **10. STAND DER INFORMATION**

08/2018

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