

NEVANAC®

Nepafenaco 0.1%
Suspensión Oftálmica
Estéril

1. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mL de suspensión contiene:

Nepafenaco 1mg

Excipientes:

Cloruro de benzalconio, carbómero 974P, tiloxapol, edetato disódico, manitol, cloruro de sodio, hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico y agua purificada.

2. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión Oftálmica.

3. DATOS CLÍNICOS

3.1. Indicaciones terapéuticas

NEVANAC está indicado en adultos para:

Prevención y tratamiento del dolor y de la inflamación postoperatorios asociados a cirugía de catarata. Reducción del riesgo de edema macular postoperatorio asociado a la cirugía de catarata en pacientes diabéticos (ver sección 4.1 Propiedades farmacodinámicas).

3.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos, incluidos pacientes de edad avanzada

Para la prevención y el tratamiento del dolor y de la inflamación, la dosis es de 1 gota de NEVANAC administrada 3 veces al día en el saco conjuntival del ojo(s) afectado(s). Se debe empezar el día anterior a la cirugía de catarata, continuar durante el día de la cirugía y durante las 2 primeras semanas del periodo postoperatorio. El tratamiento se puede prolongar hasta las 3 primeras semanas del periodo postoperatorio según prescripción médica. Debe administrarse una gota adicional de 30 a 120 minutos antes de la cirugía.

Para la reducción del riesgo de edema macular postoperatorio asociado a la cirugía de catarata en pacientes diabéticos, la dosis es de 1 gota de NEVANAC administrada 3 veces al día en el saco conjuntival del ojo(s) afectado(s). Se debe empezar el día anterior a la cirugía de catarata, continuar durante el día de la cirugía y hasta los 60 días del periodo postoperatorio, según prescripción médica. Debe administrarse una gota adicional de 30 a 120 minutos antes de la cirugía.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática o renal

No se ha estudiado NEVANAC en pacientes con hepatopatías o insuficiencia renal. Después de su administración oftálmica, nepafenaco se elimina principalmente por biotransformación y la exposición sistémica es muy baja. No se requiere ajuste de dosis en estos pacientes.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de NEVANAC en niños y adolescentes. No se dispone de datos. Su uso no está recomendado en estos pacientes hasta que se disponga de más datos.

Pacientes de edad avanzada

No se han observado diferencias relevantes en la seguridad y eficacia entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes.

Forma de administración

Vía oftálmica.

Se debe indicar a los pacientes que agiten bien el frasco antes de utilizarlo. Después de quitar la tapa, se debe retirar el anillo del precinto de seguridad antes de utilizar este medicamento.

Si se emplea más de un medicamento por vía oftálmica, las aplicaciones deben espaciarse al menos 5 minutos. Los ungüentos oftálmicos deben administrarse en último lugar.

Para evitar una posible contaminación de la punta del gotero y de la suspensión, debe tenerse la precaución de no tocar los párpados, áreas circundantes ni otras superficies con la punta del gotero. Se debe indicar a los pacientes que mantengan el frasco bien cerrado cuando no se utilice.

Si se olvida una dosis, se debe aplicar una gota lo antes posible antes de continuar con la posología habitual. No se debe aplicar una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

3.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Hipersensibilidad a otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Pacientes a los que el ácido salicílico u otros AINEs provoquen ataques de asma, urticaria o rinitis aguda.

3.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se debe inyectar este medicamento. Se debe indicar a los pacientes que no ingieran NEVANAC.

Se debe indicar a los pacientes que eviten la exposición a la luz solar durante el tratamiento con NEVANAC.

Efectos oculares

El uso de AINEs oftálmicos puede causar queratitis. En algunos pacientes sensibles, el uso continuo de AINEs oftálmicos puede provocar ruptura epitelial, adelgazamiento de la córnea, erosión corneal, úlcera corneal o perforación corneal (ver sección 3.8 Reacciones adversas). Estos efectos pueden comprometer la visión. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con NEVANAC en pacientes con evidencia de ruptura del epitelio corneal y se deberá realizar un seguimiento cuidadoso del estado de su córnea.

Los AINEs oftálmicos pueden enlentecer o retrasar la cicatrización. También se sabe que los corticoides oftálmicos enlentecen o retrasan la cicatrización. El uso concomitante de AINEs y esteroides oftálmicos puede aumentar el riesgo de problemas de cicatrización. Por lo que se recomienda precaución cuando se administre NEVANAC concomitantemente con corticosteroides, especialmente en pacientes con riesgo elevado de reacciones adversas corneales descritas a continuación.

La experiencia postcomercialización con AINEs oftálmicos indica que existe un mayor riesgo de padecer reacciones adversas corneales que pueden comprometer la visión en pacientes sometidos a intervenciones oculares complicadas, en los que presentan denervación corneal, defectos en el epitelio corneal, diabetes mellitus, enfermedades de la superficie ocular (por ej. síndrome de ojo seco), artritis reumatoide o en los sometidos a repetidas intervenciones oculares en un corto periodo de tiempo. Por ello, los AINEs oftálmicos deben usarse con precaución en estos pacientes. El uso prolongado de AINEs oftálmicos puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas y su gravedad.

Se ha notificado que la administración oftálmica de AINEs asociada a cirugía ocular puede provocar un aumento del sangrado de los tejidos oculares (incluyendo hipemas). NEVANAC se debe usar con precaución en pacientes en los que exista tendencia al sangrado o que estén recibiendo otros medicamentos que puedan prolongar el tiempo de sangrado.

El uso de medicamentos antiinflamatorios por vía oftálmica puede enmascarar una infección ocular aguda y por otra parte los AINEs no poseen propiedades antimicrobianas. En caso de infección ocular, su utilización conjunta con antiinfecciosos se debe realizar con precaución.

Lentes de contacto

No se recomienda el uso de lentes de contacto durante el periodo postoperatorio de cirugía de catarata. Por lo tanto, debe recomendarse a los pacientes que no lleven lentes de contacto a menos que esté claramente indicado por su médico.

Cloruro de benzalconio

NEVANAC contiene cloruro de benzalconio que puede producir irritación ocular y que altera el color de las lentes de contacto blandas. En caso de que sea necesario utilizar lentes de contacto durante el tratamiento, debe aconsejarse a los pacientes que se retiren las lentes de contacto antes de la aplicación y esperen 15 minutos antes de volver a colocarlas.

Se han notificado casos de queratopatía puntiforme y/o queratopatía ulcerativa tóxica producidos por cloruro de benzalconio. Puesto que NEVANAC contiene cloruro de benzalconio, se aconseja un seguimiento cuidadoso de aquellos pacientes que utilicen este medicamento con frecuencia o durante un periodo prolongado.

Sensibilidad cruzada

Es posible que se produzca sensibilidad cruzada de nepafenaco con ácido acetilsalicílico, derivados del ácido fenilacético y otros AINEs.

3.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En estudios *in vitro* se ha observado un potencial muy bajo de interacciones con otros medicamentos e interacciones relacionadas con la unión a proteínas (ver sección 4.2 Propiedades farmacocinéticas).

Análogos de prostaglandina

Se dispone de datos muy limitados sobre el uso concomitante de análogos de prostaglandina y NEVANAC. Teniendo en cuenta el mecanismo de acción de ambos no se recomienda el uso concomitante de estos medicamentos.

El uso concomitante de esteroides y AINEs oftálmicos puede aumentar el riesgo de problemas de cicatrización. El uso concomitante de NEVANAC y medicamentos que prolongan el tiempo de sangrado puede aumentar el riesgo de hemorragia (ver sección 3.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

3.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

No se debe utilizar NEVANAC en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Embarazo

No hay datos adecuados relativos al uso de nepafenaco en mujeres embarazadas. En estudios en animales se ha observado toxicidad sobre la reproducción (ver sección 4.3 Datos preclínicos sobre seguridad). Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Debido a que después del tratamiento con NEVANAC la exposición sistémica en mujeres no embarazadas es insignificante, el riesgo durante el embarazo puede considerarse bajo. Sin embargo, como la inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente al embarazo y/o al desarrollo embrional/fetal y/o al parto y/o al desarrollo postnatal. No se recomienda utilizar NEVANAC durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si nepafenaco es excretado en la leche humana. Los estudios en animales muestran que nepafenaco se excreta en la leche de ratas. Sin embargo, dado que la exposición sistémica a nepafenaco en mujeres en periodo de lactancia es insignificante, no se espera que tenga efectos en los lactantes. NEVANAC puede administrarse durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos relativos al efecto de NEVANAC sobre la fertilidad humana.

3.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de NEVANAC sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

La visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Si aparece visión borrosa durante la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas.

3.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos que incluyeron 2314 pacientes tratados con NEVANAC, las reacciones adversas más frecuentes fueron queratitis puntiforme, sensación de cuerpo extraño y costra en margen de párpado, que ocurrieron entre el 0.4% y 0.2% de los pacientes.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se clasificaron de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy raras ($< 1/10,000$) o de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las reacciones adversas se obtuvieron de ensayos clínicos e informes posteriores a la comercialización.

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	<i>Raras:</i> hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	<i>Raras:</i> mareo, cefalea
Trastornos oculares	<i>Poco frecuentes:</i> queratitis, queratitis puntiforme, defecto del epitelio corneal, sensación de cuerpo extraño en los ojos, costra en margen de párpado <i>Raras:</i> iritis, derrame coroideo, depósitos corneales, dolor ocular, molestia ocular, ojo seco, blefaritis, irritación ocular, prurito en el ojo, secreción ocular, conjuntivitis alérgica, lagrimeo aumentado, hiperemia de la conjuntiva <i>Frecuencia no conocida:</i> perforación corneal, alteración de la cicatrización (córnea), opacidad corneal, cicatriz corneal, reducción de la agudeza visual, hinchazón ocular, queratitis ulcerosa, adelgazamiento de la córnea, visión borrosa
Trastornos vasculares	<i>Frecuencia no conocida:</i> presión arterial aumentada
Trastornos gastrointestinales	<i>Raras:</i> náuseas <i>Frecuencia no conocida:</i> vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Raras:</i> cutis laxa (dermatocalasis), dermatitis alérgica

Pacientes diabéticos

En los dos ensayos clínicos que incluyeron 209 pacientes, se expusieron pacientes diabéticos al tratamiento con NEVANAC durante un periodo igual o superior a 60 días para la prevención del edema macular posterior a la cirugía de cataratas. La reacción adversa notificada con más frecuencia fue queratitis puntiforme que ocurrió en un 3% de los pacientes y se clasifica como frecuente dentro del intervalo de frecuencias. Las otras reacciones adversas notificadas fueron defecto del epitelio corneal y dermatitis alérgica que ocurrieron en un 1% y 0.5% de los pacientes, respectivamente y ambas reacciones adversas se clasifican como poco frecuentes dentro del intervalo de frecuencias.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La experiencia en los ensayos clínicos con el uso prolongado de NEVANAC para la prevención del edema macular posterior a la cirugía de cataratas en pacientes diabéticos es limitada. En los pacientes diabéticos pueden ocurrir reacciones adversas oculares con mayor frecuencia a las observadas en la población general (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con NEVANAC en pacientes con evidencia de ruptura del epitelio corneal incluyendo perforación corneal y se deberá realizar un seguimiento cuidadoso del estado de su córnea (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

De la experiencia postcomercialización con NEVANAC, se han identificado casos que notifican defectos o trastornos del epitelio corneal. La gravedad de estos casos varía desde efectos poco graves sobre la integridad epitelial del epitelio corneal a acontecimientos de mayor gravedad en los que se requieren intervenciones quirúrgicas y/o tratamiento médico para recuperar una visión clara.

La experiencia postcomercialización con AINEs oftálmicos indica que existe un mayor riesgo de padecer reacciones adversas corneales que pueden comprometer la visión en pacientes sometidos a intervenciones oculares complicadas, en los que presentan denervación corneal, defectos en el epitelio corneal, diabetes mellitus, enfermedades de la superficie ocular (por ej. síndrome de ojo seco), artritis reumatoide o en los sometidos a repetidas intervenciones oculares en un corto periodo de tiempo.

Cuando se receta nepafenaco a un paciente diabético después de cirugía de catarata para prevenir el edema macular, la existencia de algún factor de riesgo adicional debería llevar a una reevaluación de los riesgos y beneficios previstos y a una vigilancia del paciente más intensa.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de NEVANAC en niños y adolescentes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de reporte.

3.9. Sobredosis

No son de esperar efectos tóxicos con el uso oftálmico del mismo, ni en el caso de ingestión accidental del contenido de un frasco.

4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos, Antiinflamatorios no esteroideos, código ATC: S01BC10.

Mecanismo de acción

Nepafenaco es un profármaco antiinflamatorio no esteroideo y analgésico. Después de su administración oftálmica, nepafenaco penetra a través de la córnea y es convertido por hidrolasas del tejido ocular en amfenaco, un medicamento antiinflamatorio no esteroideo. Amfenaco inhibe la acción de la prostaglandina H sintetasa (ciclooxigenasa), una enzima necesaria para la producción de prostaglandinas.

Farmacología secundaria

Se ha demostrado en conejos que el nepafenaco inhibe la ruptura de la barrera hematorretiniana y al mismo tiempo suprime la síntesis de la PGE2. En un estudio *ex vivo* se observó que una única dosis oftálmica de nepafenaco inhibía la síntesis de prostaglandinas en el iris/cuerpo ciliar (85%-95%) y en la retina/coroides (55%) durante hasta 6 horas y 4 horas, respectivamente.

Efectos farmacodinámicos

La mayor parte de la hidrólisis tiene lugar en la retina/coroides seguido del iris/cuerpo ciliar y córnea, lo cual es consistente con el grado de tejido vascularizado.

Los resultados de los ensayos clínicos indican que NEVANAC no tiene ningún efecto significativo sobre la presión intraocular.

Eficacia clínica y seguridad

Prevención y tratamiento del dolor y la inflamación postoperatorios asociados con la cirugía de catarata

Se realizaron tres ensayos pivotaes para evaluar la eficacia y seguridad de NEVANAC administrado 3 veces al día, en comparación con vehículo y/o ketorolaco trometamol, para prevención y tratamiento del dolor y la inflamación postoperatorios en pacientes intervenidos de cirugía de catarata. En estos ensayos, la medicación en estudio se comenzó a administrar el día anterior a la intervención, continuó el día de la cirugía y durante hasta 2-4 semanas del periodo postoperatorio. Además, prácticamente todos los pacientes recibieron tratamiento profiláctico con antibióticos, según la práctica clínica de los centros en los que se realizaban los ensayos clínicos.

En dos ensayos doble ciego, randomizados y controlados con vehículo, los pacientes tratados con NEVANAC presentaron un grado de inflamación significativamente menor (células acuosas y flare) en el inicio del periodo postoperatorio y hasta el final del tratamiento, con respecto a los tratados con su vehículo.

En un ensayo doble ciego, randomizado y controlado con tratamiento activo y vehículo, los pacientes tratados con NEVANAC presentaron un grado de inflamación significativamente menor que los tratados con vehículo. Adicionalmente, NEVANAC no

fue inferior a ketorolaco 5 mg/mL en cuanto a la reducción de la inflamación y del dolor ocular y resultó un poco más agradable después de la instilación.

Un porcentaje significativamente mayor de pacientes en el grupo de NEVANAC notificó ausencia de dolor ocular después de la cirugía de catarata, en comparación con los del grupo al que se administró el vehículo.

Reducción del riesgo de edema macular postoperatorio asociado con la cirugía de catarata en pacientes diabéticos

Se realizaron cuatro estudios (dos en pacientes diabéticos y dos en pacientes no diabéticos) para evaluar la eficacia y seguridad de NEVANAC para la prevención de edema macular postoperatorio asociado con la cirugía de catarata. En estos estudios, el medicamento del estudio se inició el día antes de la cirugía, se continuó durante el día de la cirugía y hasta los 90 días siguientes del período postoperatorio.

En 1 ensayo doble ciego, randomizado y controlado mediante vehículo, realizado en pacientes con retinopatía diabética, un porcentaje significativamente mayor de pacientes en el grupo que recibió vehículo desarrolló edema macular (16.7%) en comparación con los pacientes tratados con NEVANAC (3.2%). Un mayor porcentaje de pacientes tratados con vehículo experimentaron una reducción de la BCVA (agudeza visual mejor corregida) de más de 5 letras desde el día 7 al día 90 (o su retirada anticipada) (11.5%), en comparación con los pacientes tratados con Nepafenac (5.6%). Más pacientes tratados con NEVANAC obtuvieron una mejora de 15 letras en BCVA en comparación con los pacientes que recibieron vehículo, el 56.8%, en comparación con el 41.9%, respectivamente, $p = 0.019$.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con NEVANAC en todos los grupos de la población pediátrica para prevención y tratamiento del dolor y de la inflamación postoperatorios asociados a cirugía de catarata y prevención del edema macular postoperatorio (ver sección 4.2 Posología y forma de administración).

4.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oftálmica de NEVANAC en ambos ojos, tres veces al día, se observaron concentraciones plasmáticas bajas pero cuantificables de nepafenaco y amfenaco en la mayoría de sujetos a las 2 y 3 horas después de la administración, respectivamente. Después de la administración oftálmica la C_{max} media plasmática en estado estacionario del nepafenaco y amfenaco fue de 0.310 ± 0.104 ng/mL y 0.422 ± 0.121 ng/mL, respectivamente.

Distribución

El amfenaco presenta una gran afinidad por la albúmina sérica. In vitro, el porcentaje de unión a albúmina de rata, albúmina humana y suero humano fue del 98.4%, 95.4% y 99.1%, respectivamente.

Estudios en ratas han mostrado que sustancias relacionadas con la sustancia activa y marcadas radioactivamente se distribuyen ampliamente en el organismo tras la administración de dosis orales únicas y múltiples de ^{14}C -nepafenaco.

Estudios en conejos han demostrado que el nepafenaco administrado por vía oftálmica se distribuye localmente desde la parte frontal del ojo a los segmentos posteriores de los ojos (retina y coroides).

Biotransformación

El nepafenaco experimenta una bioactivación relativamente rápida a amfenaco por las hidrolasas intraoculares. Posteriormente, el amfenaco es ampliamente metabolizado para dar lugar a metabolitos más polares lo que incluye hidroxilación del anillo aromático para dar lugar al conjugado con ácido glucurónico. Los análisis radiocromatográficos antes y después de la hidrólisis por β -glucuronidasa indicaron que todos los metabolitos estaban en forma de conjugados glucurónidos, a excepción del amfenaco. El amfenaco fue el metabolito mayoritario en plasma que representaba aproximadamente el 13% de la radioactividad total en plasma. El segundo metabolito plasmático más abundante fue identificado como 5-hidroxi nepafenaco y representaba aproximadamente el 9% de la radioactividad total en la Cmax.

Interacciones con otros medicamentos: Se ha observado in vitro que ni el nepafenaco ni el amfenaco inhiben ninguna de las actividades metabólicas del principal citocromo humano P450 (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4) a concentraciones de hasta 3000ng/mL. Por lo tanto, es poco probable que se produzcan interacciones que afecten al metabolismo, mediado por el CYP, de medicamentos administrados concomitantemente. También es improbable que se produzcan interacciones a consecuencia de la unión a proteínas.

Eliminación

Tras la administración oral de ¹⁴C-nepafenaco a voluntarios sanos, se observó que la excreción urinaria era la principal vía de eliminación de excreciones radioactivas, con aproximadamente un 85%, mientras que mediante excreción fecal se eliminó aproximadamente un 6% de la dosis. Nepafenaco y amfenaco no se pudieron cuantificar en la orina.

Se determinaron las concentraciones en humor acuoso a los 15, 30, 45 y 60 minutos después de la administración de una dosis única de NEVANAC en 25 pacientes intervenidos de catarata. Las concentraciones máximas medias en humor acuoso se observaron al cabo de 1 hora (nepafenaco 177ng/ml, amfenaco 44.8ng/ml). Estos resultados indican una penetración corneal rápida.

4.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad.

Nepafenaco no ha sido evaluado en estudios carcinogénicos a largo plazo.

En estudios de toxicidad para la reproducción realizados en ratas con nepafenaco, dosis tóxicas maternas ≥ 10 mg/kg se relacionaron con distocia, incremento de las pérdidas postimplantación, disminución del peso y del crecimiento fetal y reducción de la supervivencia fetal. En conejos hembra preñadas, una dosis maternal de 30mg/kg, que provocó leve toxicidad en las madres, mostró un incremento estadísticamente significativo en la incidencia de malformaciones en las crías.

5. DATOS FARMACÉUTICOS

5.1. Incompatibilidades

No procede.

5.2. Vida útil

18 meses.

Desechar 4 semanas después de la primera apertura del envase.

5.3. Precauciones especiales de conservación

Conservar a una temperatura no mayor a 30°C. Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

5.4. Naturaleza y contenido del envase

Caja con frasco gotero Drop-Tainer de polietileno de baja densidad incoloro por 5mL.

5.5. Precauciones especiales de eliminación

Todo medicamento no utilizado o residuos deben ser eliminados de acuerdo a la normativa local vigente.

Fabricado por:

s.a. ALCON-COUVREUR n.v.

Bélgica

FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO:

23 de marzo de 2016

