

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

APFECTO %0.3 göz damlası, süspansiyon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her 1 ml'sinde;

Etkin madde:

Nepafenak 3.00 mg

Yardımcı maddeler:

Benzalkonyum klorür 0.05 mg

Propilen glikol 8.00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Göz damlası, süspansiyon.

Sarı renkli viskoz süspansiyon (pH: 6.5-7.5).

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

APFECTO aşağıdaki durumlarda endikedir:

- Katarakt cerrahisi ile ilişkili postoperatif ağrı ve inflamasyonun önlenmesi ve tedavi edilmesi
- Diyabetik hastalarda katarakt cerrahisi ile ilişkili postoperatif maküler ödem riskinin azaltılması.

(bkz. bölüm 5.1)

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yaşlılar dahil yetişkinlerde kullanımı:

Ağrı ve inflamasyonun önlenmesi ve tedavisi için doz, etkilenen gözün/gözlerin konjunktival keselerine, katarakt ameliyatından 1 gün önce başlanarak günde 1 kez 1 damla APFECTO olup ameliyat gününde ve postoperatif dönemin ilk iki haftasında bu doza devam edilir. Hekimin direktifi doğrultusunda tedavi postoperatif dönemin ilk 21 gününe kadar uzatılabilir.



Ameliyattan 30-120 dakika önce ilave bir damla damlatılmalıdır.

Klinik çalışmalarda hastalar, nepafenak ile 21 güne kadar tedavi edilmiştir (bkz. bölüm 5.1).

Diyabetik hastalarda katarakt cerrahisi ile ilişkili postoperatif maküler ödem riskinin azaltılması için doz, etkilenen gözün/gözlerin konjonktival keselerine, katarakt ameliyatından 1 gün önce başlanarak günde 1 kez 1 damla APFECTO olup ameliyat gününde ve hekimin direktifi doğrultusunda ameliyattan sonra 60 güne kadar bu doza devam edilir. Ameliyattan 30-120 dakika önce ilave bir damla damlatılmalıdır.

APFECTO %0.3 göz damlası, süspansiyon ile günde bir doz uygulaması, APFECTO %0.1 Göz Damlası, Süspansiyon ile günde üç kez doz uygulaması ile aynı toplam günlük nepafenak dozunu sağlar.

Uygulama şekli:

Oküler kullanım içindir.

Kullanmadan önce şişeyi iyice çalkalamaları konusunda hastalar bilgilendirilmelidir.

Eğer tek bir topikal oftalmik tıbbi üründen daha fazlası kullanılıyorsa, ilaçlar en az 5 dakika aralıkla uygulanmalıdır. Göz merhemleri en son uygulanmalıdır.

Eğer bir doz atlanmışsa, normal rutine dönmek için en kısa zamanda 1 damla damlatılmalıdır. Atlanan 1 dozu tamamlamak için 2 doz damlatılmamalıdır.

Damlalık ucunu ve çözeltiyi kontaminasyondan korumak için göz kapaklarına, etrafına veya diğer yerlere değdirilmemesine dikkat edilmelidir. Kullanılmadığında şişe sıkıca kapatılmış olarak tutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Nepafenak, karaciğer hastalığı ve böbrek yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır. Nepafenak esas olarak biyotransformasyonla elimine edilir ve topikal oküler uygulamadan sonra sistemik etkiye maruz kalma çok düşüktür. Bu hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekmez.

Pediyatrik popülasyon:

Nepafenak'ın, çocuklarda güvenlilik ve etkililiği değerlendirilmemiştir. Herhangi bir veri mevcut değildir.



Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı ve genç hastalar arasında güvenlilik ve etkililik konusunda genel bir fark gözlenmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye, bölüm 6.1 de listelenen içeriğindeki yardımcı maddelerden herhangi birisine veya diğer nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlara (NSAİİ) karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

Diğer NSAİİ'ler gibi APFECTO da asetilsalisilik asit veya diğer NSAİİ'lerle tetiklenen astım atakları, ürtikeri veya akut riniti olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Enjekte edilmez. Hastalar APFECTO'yu yutmamaları konusunda uyarılmalıdır.

Hastalar APFECTO tedavisi boyunca gün ışığından kaçınmaları konusunda uyarılmalıdır.

NSAİİ'lerin topikal kullanımı keratit ile sonuçlanabilir. Bazı hassas hastalarda, topikal NSAİİ'lerin devamlı kullanımı sonucu epitelyal bozulma, korneal incelme, korneal erozyon, korneal ülserasyon veya korneal perforasyon oluşabilir (bkz. bölüm 4.8). Bu olaylar görüşü tehdit edici olabilir. Korneal epitelyal bozulması olan hastalar APFECTO kullanımını derhal kesmelidir ve korneal sağlık açısından yakın takibe alınmalıdır.

Topikal NSAİİ'ler iyileşmeyi yavaşlatabilir veya geciktirebilir. Topikal kortikosteroidlerin de iyileşmeyi yavaşlattığı veya geciktirdiği bilinmektedir. Topikal NSAİİ'lerin ve topikal steroidlerin eşzamanlı kullanımı iyileşme problemleri ile ilgili potansiyeli artırır. Bu yüzden, APFECTO ile kortikosteroidler eşzamanlı uygulanıyorsa, özellikle de aşağıda tarif edilen, kornea ile ilgili advers olaylar bakımından yüksek riske sahip hastalarda, dikkatli olunması önerilir.

Topikal NSAİİ'lerle pazarlama sonrası deneyime göre hastalara komplike oküler cerrahiler, korneal denervasyon, korneal epitelyal kusurlar, diabetes mellitus, oküler yüzey hastalıkları (örn. kuru göz sendromu), romatoid artrit veya kısa bir zaman diliminde tekrarlanan göz cerrahileri görmeyi tehdit edici olabilen korneal istenmeyen etkilerin oluşma riskini arttırabilir. Topikal NSAİİ'lar bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Uzun süre topikal NSAİİ'ların kullanılması hastalarda korneal istenmeyen etkilerin ciddiyetini ve görülmesi riskini arttırabilir.



Oftalmik NSAİİ'lerin oküler dokularda oküler cerrahi ile bağlantılı kanamada artmaya sebep olabildiğine (hifemalar da dahil olmak üzere) dair raporlar bulunmaktadır. Kanama eğilimi olduğu bilinen veya kanama zamanını uzatan diğer tıbbi ürünleri kullanan hastalarda APFECTO dikkatle kullanılmalıdır.

Akut oküler bir infeksiyon, antiinflamatuvar ilaçların topikal kullanımı ile maskelenebilir. NSAİİ'lar antimikrobiyal özellik içermez. Oküler infeksiyon durumunda anti infektiflerle kullanılmasına dikkat edilmelidir.

Çapraz hassasiyet

Nepafenak'ın asetil salisilik asit, fenilasetik asit türevleri ve diğer NSAİİ'larla çapraz hassasiyet potansiyeli vardır.

APFECTO içeriğinde yer alan benzalkonyum klorürün göz iritasyonuna ve yumuşak kontakt lenslerin renklerinin bozulmasına sebep olduğu bilinmektedir. Bu nedenle uygulamadan önce kontakt lensin çıkarılması ve lensi takmak için en azından 15 dakika beklenmesi tavsiye edilmektedir. Ancak katarakt ameliyatını takip eden postoperatif periyotta kontakt lens takılması tavsiye edilmez. Bu yüzden APFECTO ile tedavi süresince kontakt lens takılmamalıdır.

Benzalkonyum klorür oftalmik ürünlerde yaygın olarak kullanılan bir koruyucu olup noktasal keratopatiye ve/veya toksik ülseratif keratopatiye yol açtığı rapor edilmiştir. APFECTO'nun benzalkonyum klorür içermesi nedeniyle sık ve uzun süreli kullanımlarda yakın takip yapılması istenir.

APFECTO, propilen glikol içermektedir. Propilen glikol gözde irritasyona sebebiyet verebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

In vitro çalışmalar diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve protein bağlama etkileşimlerinin ihtimalinin çok düşük olduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.2). Topikal NSAİİ'ların ve topikal steroidlerin birlikte kullanımı iyileşmeyi yavaşlatabilir. APFECTO'nun kanama zamanını uzatan ilaçlarla birlikte kullanımı hemoraji riskini artırabilir (bkz. bölüm 4.4).

Nepafenak ve prostaglandin analoglarının eş zamanlı kullanımına ilişkin oldukça sınırlı veri bulunmaktadır. Etki mekanizmaları dikkate alındığında bu tıbbi ürünlerin eş zamanlı kullanımı tavsiye edilmemektedir.



Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C, 3. trimesterde D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Doğum kontrolü kullanmayan, çocuk sahibi olma potansiyeline sahip kadınlar APFECTO kullanmamalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda nepafenak kullanımına ilişkin yeterli veri yoktur. Hayvanlarda yürütülen çalışmalar üreme toksisitesini göstermiştir (bkz., bölüm 5.3). İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir. APFECTO ile tedaviden sonra sistemik etkinin ihmal edilebilir düzeyde olması beklendiğinden gebelik esnasındaki risk düşük olarak kabul edilir. Ancak prostaglandin sentezinin inhibisyonu nedeniyle gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğurma ve/veya postnatal gelişim olumsuz etkilenebileceğinden gebelik esnasında kullanılması tavsiye edilmez.

Laktasyon dönemi

Nepafenak'ın topikal oftalmik verilişinden sonra insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvan çalışmaları oral yolla alınan nepafenak'ın anne sıçanların sütüne geçtiğini göstermektedir. Ancak emziren kadınların nepafenak'a sistemik maruziyeti ihmal edilebilir düzeyde olduğundan dolayı emzirilen çocuklar üzerinde hiçbir etki beklenmemektedir. APFECTO laktasyon döneminde kullanılabilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Nepafenak'ın insandaki üreme yeteneği üzerindeki etkisine dair yeterli veri yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

APFECTO'nun araç ve makine kullanımı üzerinde etkisi yoktur ya da ihmal edilebilir etkilere sahiptir.



Geçici bulanık görme veya diğer görme bozuklukları araç veya makine kullanımını etkileyebilir. Damlatma sonrasında görmede bulanıklık meydana gelirse, araç veya makine kullanmadan önce görüşün netleşmesi için beklenmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıda yer alan istenmeyen etkiler tedaviye bağlı olarak değerlendirilmiştir ve aşağıdaki şekilde sınıflandırılmışlardır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($> 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($> 1/1.000$ ila $\leq 1/100$); seyrek ($> 1/10.000$ ila $\leq 1/1000$); çok seyrek ($\leq 1/10.000$) bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık grubunda istenmeyen etkiler en şiddetliden en az şiddetliye doğru bir sırayla sunulmaktadır. Bu advers reaksiyonlar klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası raporlardan elde edilmiştir.

Güvenlilik profilinin özeti

Nepafenak uygulanan 1900'den fazla hastayı içeren klinik çalışmalarda en sık bildirilen advers reaksiyonlar, hastaların %0,4 ila %0,1'inde görülen punktat keratit, keratit, gözlerde yabancı madde hissi ve göz ağrısı olmuştur.

Diyabetik hastalar

594 hastayı içeren iki klinik çalışmada diyabetik hastalar, katarakt ameliyatı sonrasında maküler ödemin önlenmesi için 90 gün süreyle nepafenak almıştır. En sık bildirilen advers reaksiyon, hastaların %1'inde görülerek yaygın sıklık kategorisine dahil olan punktat keratit olmuştur. Diğer en sık bildirilen advers reaksiyonlar, sırasıyla hastaların %0,5 ila %0,3'ünde görülen keratit ve gözlerde yabancı madde hissi olup, her iki advers reaksiyon da yaygın olmayan sıklığa sahiptir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Hipersensivite

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek: Sersemlik, baş ağrısı

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Keratit, punktat keratiti, korneal epitel defekti, gözlerde yabancı madde hissi, göz kapağı kenarında çapaklanma

Seyrek: İritis, koroidal efüzyon, korneal birikimler, gözde ağrı, oküler rahatsızlık, kuru göz,



blefarit, göz iritasyonu, göz kaşıntısı, göz akıntısı, alerjik konjunktivit, gözyaşı artışı, konjunktival hiperemi

Bilinmiyor: Korneal perforasyon iyileşme bozukluğu (korneada), korneal opasite, korneal skar, görme keskinliğinde azalma, gözde şişme, ülseratif keratit, korneada incelme, bulanık görme

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Hipertansiyon

Bilinmiyor: Kan basıncında artış

Gastrointestinal hastalıklar

Seyrek: Bulantı

Bilinmiyor: kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Cutis laxa (dermatoşalazis), alerjik dermatit

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Nepafenak'ın diyabetik hastalarda katarakt cerrahisi sonrası maküler ödemin önlenmesi için uzun dönem kullanımına ilişkin klinik çalışma deneyimi sınırlıdır. Diyabetik hastalarda oküler advers reaksiyonlar genel popülasyondan daha yüksek sıklıkta meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.4.).

Korneal perforasyon da dahil olmak üzere korneal epitelde bozulma olduğunun kanıtı olan hastalarda APFECTO kullanımı hemen kesilmeli ve kornea sağlığı için yakından gözlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

APFECTO ile pazarlama sonrası deneyimlerden, raporlanan vakalarda korneal epitel defekt/bozukluk tanımlanmıştır. Bu vakaların ciddiyeti korneal epitelyumun epitel bütünlüğündeki ciddi olmayan etkilerden, görmeyi yeniden kazanmak için cerrahi girişimlerin ve/veya medikal tedavinin gerektiği daha ciddi vakalara kadar çeşitlenmektedir.

Topikal NSAİİ'lerle pazarlama sonrası deneyim, komplike oküler cerrahileri, korneal denervasyon (sinir kesilmesi), korneal epitel defektleri, diabetes mellitus'u, oküler yüzey hastalıkları (örn. kuru göz sendromu), romatoid artrit veya kısa zaman aralıklarıyla tekrarlanmış oküler cerrahisi olan hastalara görmeyi tehdit edici olabilen korneal istenmeyen etkilerin artma riski olabileceğini göstermektedir. Diyabetik hastalarda katarakt cerrahisi



sonrası maküler ödemin önlenmesi için nepafenak reçete edildiğinde, herhangi bir ilave risk faktörünün varlığı, öngörülen yarar/risk oranının tekrar değerlendirilmesine ve hasta izlem sıklığının arttırılmasına neden olabilir.

Pediyatrik popülasyon

Nepafenak'ın, çocuklarda ve adölesanlardaki güvenlilik ve etkililiği saptanmamıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Oftalmik yolla veya kazara ağız yoluyla alınması halinde doz aşımı nedeniyle toksik etki oluşması beklenmez.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Oftalmolojikler, nonsteroidal Anti-İnflamatuvar İlaçlar

ATC kodu: S01BC10

Etki mekanizması

Nepafenak nonsteroidal antiinflamatuvar ve analjezik bir ön ilaçtır. Topikal oküler dozlamadan sonra, nepafenak korneaya penetre olur ve oküler doku hidrolazları ile non steroidal antiinflamatuvar bir ilaç olan amfenak'a çevrilir. Amfenak; prostaglandin üretimi için gerekli bir enzim olan prostaglandin H sentaz'ın (siklooksijenaz) etkisini inhibe eder.

Sekonder farmakoloji

Tavşanlarda, nepafenak'ın PGE₂ sentezinin baskılanması yanısıra kan-retina bariyerindeki bozulmayı inhibe ettiği gösterilmiştir. *Ex vivo* olarak; bir tek topikal oküler doz nepafenak'ın iris/siliyer cisimde (%85-%95) ve retina/ koroidde (%55) prostaglandin sentezini sırasıyla 6 ila 4 saate kadar inhibe ettiği gösterilmiştir.

Farmakodinamik etkiler

Hidrolitik çevrilmenin büyük kısmı dokunun kanlanma derecesine uygun olarak sırasıyla



retina/koroid, iris/siliyer cisim ve korneada olmaktadır.

Klinik çalışma sonuçları nepafenak göz damlasının göz içi basıncı üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Katarakt cerrahisi ile ilişkili postoperatif ağrı ve inflamasyonun önlenmesi ve tedavi edilmesi.

Katarakt cerrahisi ile ilişkili postoperatif ağrı ve inflamasyonun önlenmesi ve tedavisinde nepafenak'ın etkililiği ve güvenliliği, toplam 1339 hastayı içeren maskelenmiş, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Katarakt ameliyatından bir gün önce başlanarak hastalara dozların uygulandığı ve dozlara ameliyat günü ve postoperatif periyodun ilk 14 günü devam edildiği bu çalışmalarda nepafenak, postoperatif ağrı ve inflamasyonun tedavisinde, taşıyıcı ile karşılaştırıldığında, daha üstün klinik etkililik göstermiştir.

Taşıyıcı ile karşılaştırıldığında nepafenak ile tedavi edilen hastalarda, postoperatif periyodun başlarından tedavinin sonuna kadar oküler ağrı ve inflamasyonun ölçülebilir işaretlerinin (aköz hücreler ve flare) daha az olduğu bulunmuştur. Bu iki çalışmada nepafenak, operasyondan sonraki 14. günde hastaların %65 ve %68'inde inflamasyonu düzeltirken aynı oranlar taşıyıcı verilen hastalarda %25 ve %35 olmuştur. Nepafenak grubunda ağrısız hasta oranları %89 ve %91 iken bu oranlar taşıyıcı uygulanan hastalarda %40 ve %50 bulunmuştur.

Bazı hastalar operasyondan sonraki 21. güne kadar nepafenak almıştır. Ancak operasyondan sonraki 14. günden sonra etkililik ölçülmemiştir.

Ek olarak, bu iki klinik çalışmanın birinde, günde bir kez uygulanan nepafenak katarakt ameliyatı sonrasında postoperatif ağrı ve inflamasyonun önlenmesi ve tedavisi bakımından günde üç kez uygulanan nepafenak ile eşit etkililikte bulunmuştur. Enflamasyonu düzeltme ve ağrısızlık oranları, tüm postoperatif değerlendirmelerde iki ürün arasında benzer bulunmuştur.

Diyabetik hastalarda katarakt cerrahisi ile ilişkili postoperatif maküler ödem riskinin azaltılması

Katarakt ameliyatı ile ilişkili postoperatif maküler ödemin önlenmesi amacıyla günde bir kez verilen nepafenak'ın etkililik ve güvenliliğini değerlendirmek üzere diyabetik hastalarda iki çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalarda çalışma ilacına ameliyattan önceki gün başlanmış, ameliyat günü ve postoperatif periyodun 90. gününe kadar devam edilmiştir.



Diyabetik retinopati hastalarıyla yürütülen her iki çift maskelenmiş, randomize, taşıyıcı kontrollü çalışmada, nepafenak (%2,3 ve %5,9) ile karşılaştırıldığında taşıyıcı grubundaki hastaların anlamlı şekilde daha büyük bir yüzdesinde (%17,3 ve %14,3) maküler ödem gelişmiştir. Bu iki çalışmanın birleştirilmiş analizinde aynı yüzdeler taşıyıcı grubunda %15,9 ve nepafenak grubunda %4,1 bulunmuştur ($p<0,001$). Bir çalışmada taşıyıcı grubu (%43 ile karşılaştırıldığında nepafenak grubunda (%61,7) hastaların anlamlı şekilde daha büyük bir yüzdesi Gün 14'te ≥ 15 harf iyileşme elde etmiş ve bu iyileşmeyi Gün 90'a kadar sürdürmüştür; ikinci çalışmada da bu sonlanım noktası için 2 tedavi grubu arasında hasta yüzdeleri benzer olmuştur (Nepafenak grubunda %48,8 ve taşıyıcı grubunda %50,5). İki çalışmanın birleştirilmiş analizinde Gün 14'te ≥ 15 harf iyileşme elde etmiş olup bu iyileşmeyi Gün 90'a kadar sürdüren hastaların yüzdesi, taşıyıcı grubu (%46,7) ile karşılaştırıldığında nepafenak grubunda (%55,4) daha yüksek bulunmuştur ($p=0,003$).

Pediyatrik popülasyon

Nepafenak pediyatrik popülasyonlarda çalışılmamıştır.

5.2. Farmakokinetik Özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Nepafenak 3 mg/ml göz damlası, süspansiyonun her iki göze dört gün süreyle günde bir kez bir damla uygulanması sonrasında, dozdan sırasıyla 2 ve 3 saat sonra hastaların çoğunluğunda nepafenak ve amfenakın düşük fakat tayin edilebilir plazma konsantrasyonları gözlenmiştir. Oküler uygulamayı takiben ortalama kararlı durum plazma C_{maks} değeri nepafenak ve amfenak için sırasıyla $0,847 \pm 0,269$ ng/ml ve $1,13 \pm 0,491$ ng/ml bulunmuştur.

Dağılım:

Amfenak serum albümin proteinlerine karşı yüksek afinite gösterir. İn vitro sıçan albümini, insan albümini ve insan serumuna yüzde bağlanma sırasıyla %98,4, %95,4 ve %99,1'dir.

Sıçanlarda yürütülen çalışmalar radyoaktif işaretli etkin madde ile ilişkili materyallerin tekli ve çoklu oral ^{14}C -nepafenak dozlarını takiben vücutta kapsamlı olarak dağıldığını göstermektedir.

Tavşanlarda yürütülen çalışmalar topikal uygulanan nepafenakın gözün önünden gözün arka kısımlarına (retina ve koroid) bölgesel olarak dağıldığını göstermiştir.

Biyotransformasyon:



Nepafenak intraoküler hidrolazlar aracılığıyla nispeten hızlı bir şekilde amfenaka biyoaktivasyona uğrar. Ardından, amfenak glukuronid konjugatı oluşumuna yol açan aromatik halka hidroksilasyonu dahil daha polar metabolitlere kapsamlı olarak metabolize edilir. β -glukuronidaz hidrolizi öncesi ve sonrası radyokromatografik analizler, amfenak haricinde tüm metabolitlerin glukuronid konjugatları formunda olduğunu göstermiştir. Amfenak plazmadaki başlıca metabolit olup, toplam plazma radyoaktivitesinin yaklaşık %13'ünü temsil eder. İkinci en yaygın plazma metaboliti 5-hidroksi nepafenak olarak tanımlanmıştır ve Cmaks değerinde toplam radyoaktivitenin yaklaşık %9'unu temsil eder.

Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler: Nepafenak ve amfenak 3000 ng/ml'ye varan konsantrasyonlarda insan sitokrom P450 (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4) metabolik aktivitelerinden hiçbirini inhibe etmez. Bu nedenle eşzamanlı olarak uygulanan tıbbi ürünlerin CYP aracılı metabolizmasını içeren etkileşimler olası değildir. Protein bağlanması aracılığıyla etkileşimler de olası değildir.

Eliminasyon:

^{14}C -nepafenakın sağlıklı gönüllülere oral yolla uygulanmasını takiben, idrarla atılımın radyoaktif atılımlar için başlıca yol olduğu bulunmuş olup, dozun yaklaşık %85'ini temsil ederken, fekal atılım %6'sını temsil etmiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı veriler mevcut güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi ve genotoksisite çalışmalarına dayanarak insanlar için özel bir tehlikeye yol açmadığını göstermektedir.

Nepafenak uzun dönem karsinojenite çalışmaları ile değerlendirilmemiştir.

Sıçanlarda yapılan üreme çalışmaları 10 mg/kg'dan büyük veya eşit olan maternal toksik dozlarda distosi, post implantasyon kaybında artış, fetus ağırlıklarında ve gelişimlerinde azalma ve fetus canlı kalımında azalma gelişmiştir. Hamile tavşanlarda, annede düşük seviyede toksik etki oluşturan 30 mg/kg'lık doz, yavrularda malformasyon görülme sıklığını istatistiksel olarak anlamlı bir düzeyde arttırmaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi



Borik asit
Propilen glikol
Karbomer
Sodyum klorür
Guar zamkı
Karboksimetil selüloz sodyum
Disodyum edetat
Benzalkonyum klorür
Sodyum hidroksit
Hidroklorik asit
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

Açıldıktan sonra 4 hafta içerisinde kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

APFECTO %0.3 göz damlası, süspansiyon, LDPE, HDPE kapak, LDPE damlalık, 1.7 ml veya 3 ml süspansiyon içeren 5 ml'lik LDPE şişelerde kullanma talimatı ile birlikte ambalajlanır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Herhangi bir kullanılmamış ürün veya atık materyaller "Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

Kullanmadan önce çalkalayınız.

Şişe açıldıktan sonra kontaminasyondan sakınılmalı ve şişenin ucu hiçbir yere değdirilmemelidir. Kullanıldıktan sonra kapağı kapatılmalıdır.

Şişe açıldıktan 4 hafta sonra kullanılmadan kalan kısım varsa atılmalıdır.



RUHSAT SAHİBİ

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Bağcılar/İstanbul

7. RUHSAT NUMARASI

2017/651

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.09.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ