

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr NEVANAC^{MD}
Suspension ophtalmique de népafénac,
0,1 % p/v

Anti-inflammatoire non stéroïdien

Novartis Pharma Canada inc.
385 Boul. Bouchard
Dorval, Québec H9S 1A9
www.novartis.ca

Date de révision :
18 janvier 2018

N° de contrôle de soumission : 210153

Version Novartis : 13 août 2018

NEVANAC et DROP-TAINER sont des marques déposées.

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ | 3 |
| RÉSUMÉ DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE..... | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 3 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 3 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 5 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 7 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 7 |
| SURDOSAGE | 8 |
| ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE..... | 9 |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ..... | 10 |
| INSTRUCTIONS DE MANUTENTION SPÉCIALES..... | 10 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET PRÉSENTATION | 11 |
| | |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 12 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 12 |
| ÉTUDES CLINIQUES | 12 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 17 |
| MICROBIOLOGIE | 21 |
| TOXICOLOGIE | 21 |
| | |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMATEUR..... | 26 |

Pr NEVANAC^{MD}
Suspension ophtalmique de népafénac
0,1 % p/v

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RÉSUMÉ DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique/ concentration | Ingrédients non médicinaux pertinents au plan clinique |
|------------------------------|---|---|
| Ophtalmique (topique) | Suspension 0,1 % | Chlorure de benzalkonium comme agent de conservation <i>Pour une liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et présentation.</i> |

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

La suspension ophtalmique 0,1 % NEVANAC^{MD} (népafénac) est indiquée pour le traitement de la douleur et de l'inflammation, associées à l'extraction de la cataracte.

Personnes âgées (> 65 ans) :

On n'a observé aucune différence d'innocuité et d'efficacité entre les patients âgés et les patients plus jeunes.

Enfants et adolescents (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de NEVANAC n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents. L'utilisation du médicament est déconseillée chez ces patients tant qu'on ne disposera pas de données plus complètes.

CONTRE-INDICATIONS

NEVANAC est contre-indiqué chez les patients qui sont :

- hypersensibles au népafénac, à tout ingrédient de la formulation, à un composant du contenant (pour la liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et présentation de la monographie de produit)
- hypersensibles à tout autre médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

On a signalé que le chlorure de benzalkonium, l'agent de conservation de NEVANAC, pouvait causer une kératopathie ponctuée et/ou une kératopathie ulcéraire toxique. Une surveillance étroite est nécessaire en cas d'utilisation fréquente ou prolongée de ce produit. Le chlorure de

benzalkonium est aussi connu pour décolorer les lentilles cornéennes souples et peut causer de l'irritation oculaire.

Il existe un potentiel de sensibilité croisée au népafénac et à l'acide acétylsalicylique, aux dérivés de l'acide phénylacétique et à d'autres AINS. Il convient donc d'utiliser le népafénac avec prudence chez toute personne ayant déjà présenté des signes de sensibilité à ces médicaments.

Les AINS topiques peuvent ralentir ou retarder la cicatrisation. Les corticostéroïdes topiques sont aussi connus pour avoir cet effet. L'utilisation concomitante d'AINS topiques et de stéroïdes topiques peut donc augmenter le potentiel de problèmes de cicatrisation.

Carcinogénèse et mutagenèse

Voir la section Toxicologie pour les données obtenues chez l'animal.

Hématologie

Pour certains AINS, dont NEVANAC, il existe une possibilité d'allongement du temps de saignement par interférence avec l'agrégation plaquettaire. On a signalé que les AINS ophtalmiques pouvaient causer une augmentation du saignement des tissus oculaires (hyphémas compris) en conjonction avec une opération de chirurgie oculaire.

On recommande d'utiliser NEVANAC avec prudence chez les patients qui ont une tendance connue à saigner ou qui reçoivent des médicaments pouvant allonger le temps de saignement.

Ophthalmologie

L'utilisation d'AINS topiques peut se traduire par une kératite. Chez certains patients sensibles, l'utilisation continue d'AINS topiques peut provoquer une dégradation de l'épithélium et un amincissement, une érosion, une ulcération ou une perforation de la cornée. Ces événements peuvent menacer la vue. Chez les patients présentant des signes de dégradation de l'épithélium cornéen, il convient d'arrêter immédiatement NEVANAC et de surveiller étroitement l'état de la cornée.

L'expérience post-commercialisation des AINS topiques montre que les patients présentant une opération oculaire compliquée, une dénervation cornéenne, des pertes épithéliales cornéennes, un diabète, une affection de la surface oculaire (par exemple, un syndrome de sécheresse), une polyarthrite rhumatoïde ou plusieurs opérations chirurgicales oculaires sur une courte période sont exposés à un risque accru d'effets cornéens indésirables qui peuvent menacer leur vue. Les AINS topiques doivent être utilisés avec prudence chez ces patients. L'expérience de post-commercialisation suggère aussi que l'utilisation prolongée des AINS topiques peut augmenter chez ces patients le risque et la sévérité des effets cornéens indésirables.

Le port de lentilles cornéennes est déconseillé pendant la période postopératoire suivant une extraction de cataracte. Par conséquent, on ne doit pas porter de lentilles cornéennes pendant un traitement par NEVANAC.

Fonction sexuelle/reproduction

Le népafénac administré par voie orale n'a eu aucun effet sur la fertilité des mâles et des femelles de rat à des doses de 3 mg/kg (soit près de 90 fois et 380 fois respectivement l'exposition plasmatique à

la substance mère, le népafénac, et au métabolite actif, l'amfénac, à la dose ophtalmique topique recommandée chez l'humain). On ne dispose d'aucune donnée adéquate concernant l'effet de l'emploi de NEVANAC sur la fertilité humaine.

Conduite d'un véhicule et utilisation d'une machine

Une vue floue ou d'autres troubles temporaires de la vue peuvent réduire la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser une machine. En cas de vue floue à l'instillation des gouttes, le patient doit attendre que sa vue soit redevenue normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucune étude adéquate bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte. Les études de reproduction faites chez l'animal ne permettent pas toujours de prévoir la réponse chez l'humain. Il convient donc de ne pas utiliser NEVANAC durant la grossesse.

Étant donné les effets connus des médicaments inhibant la biosynthèse des prostaglandines sur le système vasculaire fœtal (fermeture du canal artériel), il convient d'éviter d'utiliser NEVANAC en fin de grossesse.

Femmes qui allaitent : On ignore si le népafénac est excrété dans le lait maternel après son administration par voie topique oculaire. Les études chez l'animal ont révélé une excrétion du népafénac dans le lait de rates gravides maternel après son administration par voie orale. Il convient donc de faire preuve de prudence en administrant NEVANAC à une femme qui allaite.

Enfants : L'innocuité et l'efficacité de NEVANAC chez les enfants n'ont pas été établies. On déconseille son utilisation chez ces patients tant qu'on ne disposera pas de données plus complètes.

Personnes âgées : On n'a noté aucune différence globale d'innocuité et d'efficacité entre les patients âgés et les plus jeunes.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Lors d'études cliniques portant sur plus de 800 patients recevant NEVANAC, 5 % environ des patients ont présenté des effets indésirables. Ces événements ont amené l'arrêt du traitement chez 0,5 % des patients, une proportion inférieure à celle observée chez les patients traités avec le placebo (1,3 %) durant les mêmes études. Aucun effet indésirable grave relié à NEVANAC n'a été signalé dans ces études.

Effets indésirables lors des études cliniques

Les études cliniques étant menées dans des conditions très spécifiques, les taux d'effets indésirables observés au cours de ces études ne correspondent pas nécessairement à ceux observés dans la pratique. On ne doit donc pas les comparer aux taux obtenus lors d'études cliniques portant sur d'autres médicaments. Les renseignements sur les effets indésirables observés lors des études cliniques sont utiles pour identifier les réactions indésirables liées à des médicaments et pour obtenir des taux approximatifs.

Dans 11 études cliniques, 1 goutte de NEVANAC était administrée à 811 patients une fois, deux fois, trois fois ou quatre fois par jour. Le tableau 1 présente les effets indésirables les plus fréquents (> 0,1 %) observés chez les patients exposés à la suspension NEVANAC. Aucun effet indésirable relié au traitement n'a été signalé avec une fréquence ≥ 1 % des patients exposés à NEVANAC.

| Tableau 1 : Effets indésirables reliés au traitement avec une fréquence > 0,1 % | | | | | |
|---|--|--|---|--|--|
| Terme préféré MedDRA (Version 9,0) | NEVANAC 0,1 % n = 811 (%) | Placebo n = 529 (%) | Kétorolac 0,5 % n = 73 (%) | Kétorolac 0,4 % n = 163 (%) | Diclofénac 0,1 % n = 44 (%) |
| Troubles oculaires | | | | | |
| Encroûtement des paupières | 0,6 | | 1,4 | | |
| Douleur oculaire | 0,5 | 0,9 | | 2,5 | |
| Kératite ponctuée | 0,5 | 0,6 | 1,4 | | |
| Vue trouble | 0,5 | 0,2 | | | |
| Sensation de corps étranger | 0,4 | 1,5 | | | |
| Sécheresse oculaire | 0,4 | 0,2 | | | |
| Prurit oculaire | 0,4 | | | | |
| Larmolement accru | 0,2 | 0,2 | | | |
| Troubles du système nerveux | | | | | |
| Maux de tête | 0,4 | | | | |

Effets indésirables moins fréquents lors des études cliniques ($\leq 0,1$ %)

Troubles oculaires : conjonctivite allergique, épanchement choroidien, hyperémie conjonctivale, dépôts cornéens, écoulement oculaire, irritation oculaire, trouble palpébral, iritis, kératite, gêne oculaire, photophobie

Troubles gastro-intestinaux : sécheresse de la bouche, nausées

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité

Résultats anormaux en hématologie et chimie clinique

NEVANAC n'a aucun effet cliniquement pertinent sur les paramètres de laboratoire.

Effets indésirables observés après commercialisation

Certains effets indésirables de NEVANAC identifiés en post-commercialisation (c'est-à-dire, dans des rapports spontanés et des études cliniques subséquentes) n'avaient pas été observés lors des études cliniques : perforation de la cornée, kératite ulcéreuse, anomalie/trouble de l'épithélium cornéen, abrasion de la cornée, inflammation de la chambre antérieure, inhibition de la cicatrisation (cornée), réduction de l'acuité visuelle, cicatrice cornéenne, opacité de la cornée, blépharite, amincissement de la cornée, gonflement de l'œil, hyperémie oculaire, étourdissements, vomissements, dermatite allergique et augmentation de la pression artérielle.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Ni le népafénac, ni l'amfénac n'inhibent l'activité métabolique *in vitro* de l'important système enzymatique du cytochrome P450 humain (isoenzymes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4) aux concentrations atteignant 300 ng/mL. Par conséquent, les interactions avec des médicaments concomitants métabolisés par des isoenzymes CYP sont improbables. Les interactions avec d'autres médicaments par fixation de protéines sont aussi improbables.

Interactions avec d'autres médicaments

NEVANAC peut être administrée en conjonction avec d'autres médicaments ophtalmiques topiques tels les bêtabloquants, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, les agonistes-alpha, les cycloplégiques et les mydriatiques.

L'administration de NEVANAC en conjonction avec des analogues de prostaglandine n'a fait l'objet d'aucune évaluation au cours des études cliniques. On ne prévoit aucune interaction entre NEVANAC et les analogues de prostaglandine après l'administration oculaire topique.

Il existe un potentiel de sensibilité croisée à l'acide acétylsalicylique, aux dérivés de l'acide phénylacétique et à d'autres agents anti-inflammatoires non stéroïdiens.

L'utilisation concomitante d'AINS topiques et de stéroïdes topiques peut augmenter le potentiel de problèmes de cicatrisation. L'utilisation concomitante de NEVANAC et de médicaments qui prolongent le temps de saignement peut augmenter le risque d'hémorragie.

Interactions avec la nourriture

On ne prévoit aucune interaction avec la nourriture après l'administration oculaire topique.

Interactions avec des plantes médicinales

On ne prévoit aucune interaction avec les produits à base d'herbes médicinales après l'administration oculaire topique.

Interaction avec des tests de laboratoire

On ne prévoit aucune interaction avec les tests de laboratoire après l'administration oculaire topique.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

NEVANAC n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale. Le népafénac est éliminé surtout par biotransformation et l'exposition générale est très faible après l'administration oculaire topique. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez ces patients.

Dose recommandée et ajustement de la posologie

Bien agiter la bouteille avant l'usage. Instiller une seule goutte de NEVANAC dans l'œil affecté ou dans les deux yeux trois fois par jour, en commençant la veille de l'opération de la cataracte, en continuant le jour de l'opération et pendant deux semaines par la suite.

Dose oubliée

Si une dose a été oubliée, instiller une seule goutte dans l'œil dès qu'on se rend compte de l'oubli, puis revenir à l'administration normale. Ne pas utiliser de double dose pour compenser une dose oubliée.

Administration

NEVANAC a été administré en toute sécurité en conjonction avec d'autres médicaments ophtalmiques : antibiotiques, anesthésiques, bêtabloquants, inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, agonistes-alpha, cycloplégiques et mydriatiques. L'administration de NEVANAC en conjonction avec des analogues de prostaglandine n'a fait l'objet d'aucune étude. N'utiliser les médicaments dans ces conditions que si l'avantage l'emporte sur tout risque éventuel.

Si on utilise deux médicaments ophtalmiques topiques ou plus, les médicaments doivent être administrés à 5 minutes d'intervalle au moins.

Le port des lentilles cornéennes est déconseillé durant la période suivant l'opération de la cataracte. On ne doit donc pas porter de lentilles cornéennes durant un traitement par NEVANAC.

Pour éviter de contaminer le compte-gouttes et la solution, on doit veiller à ne pas toucher les paupières, le pourtour de l'œil et les autres surfaces avec l'extrémité du compte-gouttes. Fermer hermétiquement la bouteille après l'usage.

SURDOSAGE

En cas de surdosage topique, rincer l'œil (les yeux) à l'eau courante tiède pour chasser le médicament.

L'ingestion accidentelle par un enfant du contenu d'une bouteille de 5 mL de NEVANAC (dose totale de 5 mg) s'accompagne d'un risque minime d'effet indésirable. La dose d'amfénac sodique (FENAZOX, commercialisé au Japon depuis 1986) recommandée pour les adultes est d'un à quatre comprimés de 50 mg par jour. Cette dose représente 1 à 4 mg/kg par jour pour une personne de 50 kg. Si un enfant de 20 kg ingère le contenu d'une bouteille de 5 mL de NEVANAC, la dose équivalente est de 0,25 mg/kg soit 6 % à 25 % seulement de la dose recommandée pour les adultes.

| |
|---|
| Si on soupçonne un surdosage du médicament, consulter le centre antipoison de la région |
|---|

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Le népafénac est un anti-inflammatoire non stéroïdien et un promédicament analgésique. Après l'administration oculaire topique, le népafénac pénètre dans la cornée où il est transformé, par les hydrolases des tissus oculaires, en amfénac, un anti-inflammatoire non stéroïdien. L'amfénac inhibe l'action de la prostaglandine H synthétase (cyclooxygénase), enzyme nécessaire à la production des prostaglandines.

Pharmacodynamie

On a montré chez le lapin que le népafénac inhibait la dégradation de la barrière hématorétinienne, de manière concomitante à la suppression de la synthèse de la PGE₂. On a montré *ex vivo*, qu'une seule dose oculaire topique de népafénac inhibait la synthèse des prostaglandines dans l'iris/le corps ciliaire (85 % à 95 %) et dans la rétine/la choroïde (55%) pendant 6 heures et 4 heures respectivement. Le népafénac topique inhibe la néovascularisation choroïdienne, ainsi que la néovascularisation rétinienne induite par l'ischémie. On a noté lors de ces études une diminution de la production de facteur de croissance de l'endothélium vasculaire.

La plupart de la conversion hydrolytique a lieu dans la rétine/la choroïde, suivie par l'iris/le corps ciliaire et la cornée, en proportion du degré de vascularisation des tissus. La perméabilité accentuée au népafénac et la bioactivation rapide du népafénac font de ce dernier un AINS ciblé pour inhiber la formation de prostaglandine dans les segments antérieur et postérieur de l'œil.

Les résultats des études cliniques montrent que NEVANAC n'a pas d'effet notable sur la pression intra-oculaire.

Pharmacocinétique

| | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (h) | ASC ₀₋₈ (ng•h/mL) | t _{1/2} (h) |
|-----------|-----------------------------|-------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| Népafénac | 0,310 ± 0,104 | 0,25 ± 0,10 | 0,368 ± 0,106 | 0,9 ± 0,2 |
| Amfénac | 0,422 ± 0,121 | 0,55 ± 0,14 | 0,976 ± 0,284 | 1,6 ± 0,3 |

Absorption : Après l'administration topique bilatérale trois fois par jour de NEVANAC, on a noté une concentration plasmatique faible, mais mesurable du médicament chez la majorité des sujets 2 heures (népafénac) et 5 heures (amfénac) après l'administration. Les C_{max} moyennes à l'état stationnaire du népafénac et de l'amfénac étaient respectivement de 0,310 ± 0,104 ng/mL et de 0,422 ± 0,121 ng/mL après l'administration oculaire.

Distribution : L'amfénac a une grande affinité pour les protéines sériques de l'albumine. Les pourcentages de fixation à l'albumine humaine et au sérum humain *in vitro* étaient respectivement de 95,4 % et de 99,1 %.

Les études chez le rat ont montré que les dérivés du médicament radiomarqué se distribuaient largement dans l'organisme après l'administration de doses orales uniques et multiples de népafénac-C¹⁴.

Métabolisme : Le népafénac est bioactivé de manière relativement rapide en amfénac par les hydrolases intra-oculaires. L'amfénac est ensuite largement métabolisé en métabolites plus polaires, avec une hydroxylation du noyau aromatique aboutissant à la formation de métabolites glucuroconjugués.

Les analyses de radiochromatographie avant et après l'hydrolyse par la 13-glucuronidase montrent que, à l'exception de l'amfénac, tous les métabolites se présentent sous la forme de glucuroconjugués. L'amfénac est le métabolite plasmatique principal, représentant 13 % environ de la radioactivité plasmatique totale. Le deuxième métabolite plasmatique (en abondance) qu'on ait identifié est le 5-hydroxynépafénac, correspondant à 9 % environ de la radioactivité totale à la C_{max} .

Excrétion : L'administration orale de népafénac- C^{14} à des volontaires en bonne santé a permis de constater que l'excrétion urinaire était la principale voie d'élimination de la radioactivité, représentant environ 85 % de la dose, alors que l'excrétion fécale ne représentait que 6 % environ de la dose. Les quantités de népafénac et d'amfénac dans l'urine n'étaient pas mesurables.

Populations et affections particulières

Enfants : L'utilisation de NEVANAC n'a pas été évaluée chez les enfants.

Personnes âgées : Globalement, on n'a observé aucune différence d'innocuité et d'efficacité chez des patients âgés et plus jeunes.

Sexe : Les différences de pharmacocinétique plasmatique du népafénac et de l'amfénac entre les sexes étaient faibles, sans pertinence clinique.

Race : La comparaison des données de pharmacocinétique du népafénac et de l'amfénac suivant une dose unique et à l'état stationnaire chez des sujets japonais et non japonais en bonne santé indique qu'il n'y a aucune différence cliniquement significative entre les ethnies pour l'exposition générale au népafénac ou à l'amfénac après l'administration oculaire topique de NEVANAC.

Insuffisance hépatique ou rénale : NEVANAC n'a pas été étudié chez des patients présentant une maladie hépatique ou une insuffisance rénale. L'exposition générale est très faible après une administration oculaire topique et aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez ces patients.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Entreposer le médicament entre 2 et 30° C. Jeter la bouteille 28 jours après l'ouverture.

INSTRUCTIONS DE MANUTENTION SPÉCIALES

Aucune.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET PRÉSENTATION

NEVANAC contient un ingrédient actif, le népafénac (1 mg/mL) 0,1%, un agent de conservation, le chlorure de benzalkonium 0,005%, et des ingrédients inactifs : mannitol, carbomère 974P, chlorure de sodium, tyloxapol, édétate disodique, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique (pour ajuster le pH) et eau purifiée.

NEVANAC est présenté en bouteille ronde de 8 mL en polyéthylène basse densité, avec un bouchon compte-gouttes de polyéthylène basse densité naturel et un capuchon blanc en polypropylène. La protection contre l'effraction est assurée par un dispositif de fermeture comportant une jupe allongée, immobilisée par le fini de la bouteille, qui se décolle à l'ouverture. Si, après avoir enlevé le capuchon, le collet de protection est détaché, l'enlever avant l'utilisation.

Contenu net : 5 mL dans une bouteille de 8 mL

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

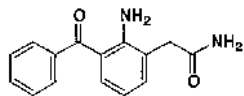
Substance active

Nom commun : népafénac

Nom chimique : 2-amino-3-benzoylbenzène acétamide
2-(2-amino-3-benzoylphényl) acétamide

Formule et masse moléculaire : C₁₅ H₁₄ N₂ O₂; 254,28

Formule structurelle :



Propriétés physico-chimiques : Le népafénac, la substance médicamenteuse, se présente comme une poudre ou des cristaux jaunes.

ÉTUDES CLINIQUES

Données démographiques et conception des études

Le tableau 2 résume des données démographiques des patients pour les quatre études de base pertinentes pour l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de la suspension ophtalmique 0,1 % NEVANAC^{MD} (népafénac). La population des études comprenait des patients de 18 ans révolus, requérant une extraction de cataracte avec implantation planifiée d'une lentille intra-oculaire dans la chambre postérieure. Globalement, les données démographiques de la population des patients de ces études sont représentatives de la population prévue pour recevoir le médicament après sa mise en marché. Environ 78 % des patients avaient plus de 65 ans et près de 86 % d'entre eux étaient de race blanche. Il y avait une légère prédominance de femmes (~59 %), ce qui est caractéristique d'une population vieillissante.

Tableau 2. Données démographiques des candidats à l'opération de la cataracte, études cliniques de base

| N° de l'étude | Conception de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Sujets de l'étude (n = nombre) | Âge moyen (Plage) | Sexe | Race |
|--|--|---|--|------------------------|----------------|--|
| C-02-53 Posologie Innocuité Efficacité | prospective, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo | Une goutte de népafénac 0,1 % ou de placebo 1 f/j, 2 f/j ou 3 f/j par jour / oculaire topique / 16 jours ¹ | n = 212 patients en intention de traiter | 70,3 ans (47 à 91 ans) | 91 M 121 F | A = 3 B = 10 C = 168 H = s.o. O = 31 |
| C-03-32 Innocuité Efficacité | prospective, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo | Une goutte de népafénac 0,1 % ou de placebo 3 f/j / oculaire topique / 16 jours ¹ | n = 476 patients en intention de traiter | 69,9 ans (27 à 90 ans) | 209 M 267 F | A = 4 B = 19 C = 426 H = 25 O = 2 |
| C-04-65 Innocuité Efficacité | prospective, randomisée, à double insu, contrôlée par substance active et par placebo | Une goutte de népafénac 0,1 % ou de kétorolac 0,5 % ou de placebo 3 f/j / oculaire topique / 23 jours ¹ | n = 225 patients en intention de traiter | 72,1 ans (42 à 90 ans) | 90 M 135 F | A = 3 B = 3 C = 217 H = 2 O = 0 |
| C-04-41 Innocuité Efficacité | prospective, randomisée, à l'insu de patient et de l'observateur, contrôlée par substance active | Une goutte de népafénac 0,1 % 3 f/j ou de kétorolac 0,4 % 4 f/j / oculaire topique / jusqu'à 30 jours ¹ | n = 264 patients en intention de traiter | 69,4 ans (32 à 89 ans) | 111 M 153 F | A = 1 B = 12 C = 243 H = 8 O = 0 |

A = asiatique; B = noire; C = blanche; H = hispanique; O = autre

¹ Administration commencée 1 jour avant l'opération.

Résultat des études

Dans chacune des 4 études d'efficacité de base (C-02-53, C-03-32, C-04-65 et C-04-41), les cellules et la diffusion aqueuses, caractéristiques de l'inflammation oculaire, ont servi de base pour évaluer l'efficacité du médicament. Cellules et diffusion aqueuses étaient évaluées au biomicroscope (lampe à fente). L'investigateur utilisait une échelle de 5 points pour les cellules aqueuses et une échelle de 4 points pour la diffusion aqueuse. Les échelles étaient conçues pour distinguer entre les différents niveaux d'inflammation du segment antérieur observés après une opération de la cataracte et pour décrire le moment où il n'y a plus d'inflammation (un score de 0 à l'échelle des cellules aqueuses indique l'absence de cellules et un score de 0 à l'échelle de diffusion aqueuse indique l'absence de diffusion.).

Une évaluation subjective de la douleur oculaire par l'investigateur sur une échelle de 6 points servait de variable d'efficacité secondaire dans les 4 études d'efficacité. Les échelles avaient pour but de distinguer entre les différents niveaux de douleur oculaire qui peuvent être observés après une opération de cataracte et aussi servir d'élément de détermination des échecs de traitement.

Tableau 3 : Résultats de l'étude C-02-53

| Paramètres | Valeur associée et signification statistique pour le médicament à des doses spécifiques, avec contrôle par placebo ou par substance active |
|---|---|
| <p>C-02-53 :</p> <p>La variable d'efficacité primaire était le pourcentage d'échecs de traitement déclarés (score de cellules aqueuses ≥ 3, score de diffusion aqueuse = 3 et/ou score de douleur oculaire ≥ 4) au jour 14.</p> <p>Les variables d'efficacité secondaires comprenaient le pourcentage de répondants au traitement (score de cellules aqueuses ≤ 1 et score de diffusion aqueuse = 0), le score moyen de cellules aqueuses, le score moyen de diffusion aqueuse et le taux de guérison clinique (scores cellules + diffusion = 0).</p> | <p>Le taux cumulé d'échecs de traitement le plus bas était celui du népafénac trois fois par jour (19,6 %), suivi du népafénac une fois par jour (25,0 %), du népafénac deux fois par jour (30,0 %) et du placebo (60,3 %) au jour 14 postopératoire. Le népafénac trois fois par jour était supérieur au placebo, depuis le jour 3 postopératoire jusqu'à la sortie de l'étude (jour 14), $P \leq 0,0080$.</p> <p>Toutes les posologies du népafénac se traduisaient par un abaissement des scores moyens de cellules aqueuses et de diffusion aqueuse par rapport au placebo, pour toutes les visites postopératoires. En outre, toutes les posologies de népafénac étaient supérieures au placebo pour les scores moyens de cellules aqueuses et de diffusion aqueuse du jour 3 jusqu'à la sortie de l'étude (jour 14), $P \leq 0,0330$. L'administration trois fois par jour s'accompagnait des scores moyens de cellules aqueuses et de diffusion aqueuse les plus bas aux jours 3, 7 et 14.</p> <p>Toutes les posologies du népafénac s'accompagnaient d'un pourcentage accru de répondants au traitement par rapport au placebo, à toutes les visites. Le népafénac trois fois par jour se traduisaient par un pourcentage statistiquement plus important de répondants au traitement lors des visites du jour 3 (41,1 %, $P = 0,0081$); du jour 7 (53,6 %, $P = 0,0001$) et du jour 14 (66,1 %, $P = 0,0002$) par rapport au placebo (19,0 %, 20,7 % et 32,8 %, respectivement, $P \leq 0,0081$). Un patient était considéré comme répondant au traitement lors d'une visite uniquement s'il répondait lors de cette visite et à toutes les visites ultérieures.</p> <p>Le népafénac trois fois par jour était supérieur au placebo dans le traitement de l'inflammation oculaire, comme l'a montré la diminution notable, statistiquement significative, des scores moyens des cellules aqueuses du jour 3 postopératoire à la sortie de l'étude (jour 14), $P \leq 0,0071$.</p> <p>Le népafénac trois fois par jour était supérieur au placebo dans le traitement de l'inflammation oculaire, comme l'a montré la diminution notable, statistiquement significative, des scores moyens de diffusion aqueuse du jour 3 postopératoire à la sortie de l'étude (jour 14), $P \leq 0,0052$.</p> <p>Toutes les posologies du népafénac (une fois, deux fois et trois fois par jour) ont montré au jour 14 une augmentation notable, statistiquement significative, des taux de guérison cumulés par rapport au placebo ($P \leq 0,0133$). L'administration de népafénac trois fois par jour s'est traduite par un taux de guérison notablement plus important et plus précoce le jour 7 par rapport au placebo ($P = 0,0144$). Un patient était considéré comme guéri lors d'une visite donnée uniquement s'il était guéri lors de cette visite et à toutes les visites ultérieures.</p> |

Tableau 4 : Résultats de l'étude C-03-32

| Paramètres | Valeur associée et signification statistique pour le médicament à des doses spécifiques, avec contrôle par placebo ou par substance active |
|---|---|
| <p>C-03-32 :</p> <p>La variable d'efficacité primaire était le pourcentage de patients déclarés guéris de l'inflammation oculaire (score de cellules aqueuses + score de diffusion aqueuse = 0) au jour 14.</p> <p>Les variables d'efficacité secondaires comprenaient le pourcentage d'échecs de traitement (score de cellules aqueuses ≥ 3, score de diffusion aqueuse = 3 et/ou score de douleur oculaire ≥ 4) à chaque visite, le pourcentage de patients présentant une inflammation cliniquement significative (score de cellules aqueuses + score de diffusion aqueuse ≥ 4) et le pourcentage de patients signalant l'absence de douleur oculaire.</p> | <p>Le népafénac 0,1 % administré trois fois par jour était supérieur au placebo pour le pourcentage de patients guéris au jour 14 (62,6 % c. 17,2 %, respectivement; $P < 0,0001$). En outre, le népafénac 0,1 % était supérieur au placebo pour les guérisons à toutes les autres visites postopératoires (jour 1, 0,4 %; jour 3, 6,6 % et jour 7, 29,6 %), comparé au placebo (0,0 %, 3,0 % et 3,0 %, respectivement; $P \leq 0,0050$). Un patient était considéré comme guéri lors d'une visite uniquement s'il était libre d'inflammation oculaire lors de cette visite et à toutes les visites ultérieures.</p> <p>L'utilisation du népafénac 0,1 % s'est traduite par une baisse statistiquement significative du pourcentage des échecs de traitement lors de toutes les visites postopératoires planifiées, par rapport au placebo ($P < 0,0001$).</p> <p>L'utilisation du népafénac 0,1 % s'est accompagnée d'une augmentation statistiquement significative du pourcentage des patients sans douleur oculaire lors de toutes les visites postopératoires planifiées, par rapport au placebo ($P < 0,0001$).</p> <p>Le népafénac 0,1 % s'est traduit par une diminution statistiquement significative de l'incidence de patients présentant une inflammation cliniquement significative lors de toutes les visites postopératoires planifiées, par rapport au placebo ($P < 0,0001$).</p> |

Tableau 5 : Résultats de l'étude C-04-65

| Paramètres | Valeur associée et signification statistique pour le médicament à des doses spécifiques, avec contrôle par placebo ou par substance active |
|---|---|
| <p>C-04-65 :</p> <p>La variable d'efficacité primaire était le pourcentage de patients déclarés guéris de l'inflammation oculaire (score de cellules aqueuses + score de diffusion aqueuse = 0) au jour 14</p> <p>Les variables d'efficacité secondaires comprenaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Scores moyens de cellules aqueuses et de diffusion aqueuse (népafénac 0,1 % c. kétorolac 0,5 %) ● Pourcentage d'échecs de traitement (score de cellules ≥ 3 ou score de diffusion = 3) ● Pourcentage de patients avec inflammation cliniquement significative ● Évaluation de la douleur oculaire par l'investigateur ● score moyen de confort au jour 7 (népafénac 0,1 % c. kétorolac 0,5 %) | <p>Le népafénac administré trois fois par jour était supérieur au placebo et égal au kétorolac 0,5 % pour la prévention et le traitement de la douleur oculaire et l'inflammation associées à une opération de la cataracte.</p> <p>Au jour 14, on a noté une augmentation statistiquement significative du taux de guérison chez les patients traités par le népafénac administré trois fois par jour, par rapport au placebo (76,3 % c. 59,2 %; $P = 0,0241$). Un patient était considéré comme guéri lors d'une visite postopératoire s'il était libre d'inflammation oculaire et demeurait libre d'inflammation oculaire à toutes les visites ultérieures.</p> <p>Le népafénac administré 3 fois par jour n'est pas inférieur (est égal) au kétorolac 0,5 % administré trois fois par jour pour le traitement de l'inflammation oculaire associée à une opération de la cataracte suivie de l'implantation d'une LIO, comme le révèlent les scores moyens similaires des cellules aqueuses + de la diffusion aqueuse, au jour 14.</p> <p>L'utilisation du népafénac 0,1 % s'est traduite par une diminution statistiquement significative du pourcentage des échecs de traitement aux jours 3 et 7, par rapport au placebo ($P \leq 0,0496$).</p> <p>L'utilisation de népafénac 0,1 % s'est traduite par un abaissement statistiquement significatif du pourcentage de patients présentant une inflammation postopératoire notable aux jours 3 et 7, par rapport au placebo ($p \leq 0,0284$).</p> <p>Les patients recevant du népafénac ont présenté une diminution statistiquement significative des scores moyens de douleur oculaire postopératoire signalée par le patient et évaluée par l'investigateur, par rapport au placebo ($P \leq 0,0103$).</p> <p>Les patients traités par le népafénac ont noté un confort notablement meilleur (sensations de brûlure et de piquûre moindres) à l'instillation des gouttes oculaires, par rapport aux patients traités par le kétorolac 0,5 % ($P = 0,0158$).</p> |

Tableau 6 : Résultats de l'étude C-04-41

| Paramètres | Valeur associée et signification statistique pour le médicament à des doses spécifiques, avec contrôle par placebo ou par substance active |
|--|--|
| <p>C-04-41: La variable d'efficacité primaire était le pourcentage de patients considérés comme réussites cliniques [score des cellules aqueuses = 0 (aucune) ou 1 (1 à 5 cellules) et score de diffusion aqueuse = 0] au jour 14. Les variables d'efficacité secondaires étaient :</p> <ul style="list-style-type: none">• Pourcentage de patients déclarés guéris de l'inflammation oculaire (scores cellules aqueuses + diffusion aqueuse = 0),• Évaluation par les patients du confort/de la gêne à l'instillation des gouttes oculaires de l'étude (népafénac 0,1 % c. kétorolac 0,4 %)• Évaluation de la satisfaction des patients (népafénac 0,1 % c. kétorolac 0,4 %) | <p>Le népafénac 0,1 % était statistiquement non inférieur au kétorolac 0,4 % pour l'incidence des patients considérés comme réussites cliniques pour l'inflammation oculaire au jour 14. L'administration trois fois par jour de népafénac 0,1 % s'est traduite par un pourcentage de patients guéris similaire à celui observé avec l'administration quatre fois par jour de kétorolac 0,4 % ($P > 0,05$) au jour 14. Les patients ont évalué les réactions oculaires désagréables aux gouttes des médicaments de l'étude sur une échelle de 5 points (0 = aucune à 4 = très intense) à la première application (1 jour avant l'opération) et les 7 jours suivants. L'instillation du népafénac 0,1 % était significativement plus confortable que celle du kétorolac 0,4 % un jour avant l'opération et sept jours après ($P \leq 0,0003$). Les patients ont indiqué leur satisfaction concernant les gouttes de l'étude (népafénac 0,1 % ou kétorolac 0,4 %) sur une échelle de 5 points (1 - entièrement d'accord à 5 - pas du tout d'accord). Le népafénac 0,1 % s'accompagnait de notablement moins de sensations de brûlure ($P < 0,0001$), de sensations de piquûre ($P < 0,0001$) et de rougeurs ($P = 0,0479$) et avait un effet notablement plus calmant à l'instillation ($P = 0,0067$) que le kétorolac 0,4 %.</p> |

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie humaine

Le népafénac est un promédicament de type amide de l'amfénac, puissant anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Après l'administration oculaire topique, il est transformé par hydrolyse de l'amide (due à des hydrolases intra-oculaires) en un métabolite pharmacologiquement actif, l'amfénac. L'amfénac inhibe l'activité de la cyclooxygénase 1 (COX-1) et de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2).

Si on compare les niveaux dans l'humeur aqueuse au moment des concentrations moyennes maximum observées par rapport aux valeurs CI_{50} de la cyclooxygénase 1 (COX-1) et de la cyclooxygénase 2 (COX-2), on note que l'amfénac s'accompagnait de ratios moyens plus élevés pour la COX-1 et pour la COX-2 que ceux du kétorolac et du népafénac. Pour l'amfénac, les ratios de concentration aux CI_{50} de la COX-1 et de la COX-2 (0,649 et 1,07) étaient approximativement 200 % et 900 % plus élevés, respectivement, que pour le kétorolac (0,302 et 0,116). Le ratio de concentration à la CI_{50} de la COX-1 était très inférieur (> 50 fois) pour le népafénac que pour l'amfénac. Ces observations suggèrent une activité anti-inflammatoire de la suspension ophtalmique NEVANAC supérieure à celle de la solution ophtalmique de kétorolac trométhamine 0,4%.

Pharmacodynamie animale

Après une seule dose oculaire topique de népafénac, le népafénac se distribue localement dans l'iris/le corps ciliaire et dans la rétine/la choroïde où, après bioactivation (hydrolyse), il supprime

effectivement *ex vivo* la synthèse des prostaglandines. On observe pendant plus de 6 heures une suppression soutenue de la synthèse des prostaglandines dans l'iris/le corps ciliaire. On note des effets inhibiteurs similaires, quoique d'amplitude légèrement plus faible, *ex vivo*, dans les tissus de la rétine/la choroïde. Du fait de sa biodistribution oculaire unique et de sa bioactivation par les tissus intra-oculaires, une seule dose prophylactique topique de népafénac suffit à inhiber efficacement l'accumulation de PGE2 (induite par le traumatisme) dans l'humeur aqueuse et la dégradation concomitante de la barrière hépato-aqueuse. On note, avec une administration unique de formulation à 0,3 mg/mL de népafénac, l'efficacité maximum (inhibition de 60 %) qui est maintenue durant toute l'étude à la concentration la plus forte (3 mg/mL). L'efficacité du médicament est aussi observée dans un modèle plus rigoureux d'inflammation panrétinienne induite par la concanavaline A, où l'administration topique de népafénac se traduit par une diminution notable de l'œdème rétinien et de la perméabilité des barrières hépato-aqueuse et hépato-rétinienne.

Les études de pharmacologie secondaires ont examiné l'aptitude du népafénac à inhiber l'expression et la transduction de signal du facteur VEGF, ainsi que la perméabilité vasculaire rétinienne induite par le VEGF chez le lapin. En outre, on a étudié l'effet de l'administration topique de népafénac sur le développement de la néovascularisation pré-rétinienne chez plusieurs modèles animaux, en particulier le modèle de la rétinopathie induite par l'oxygène chez le rat, un modèle de néovascularisation choroïdienne induite par laser chez la souris et un modèle de néovascularisation choroïdienne induite par des peroxydes lipidiques chez le lapin. L'effet du népafénac sur la rétinopathie diabétique a été examiné dans un modèle de diabète induit par la streptozotocine chez le rat.

Des études pharmacologiques d'innocuité ont examiné les effets du népafénac sur les systèmes nerveux central et autonome et sur les systèmes cardio-vasculaire, respiratoire, gastro-intestinal, métabolique et rénal. Lors d'études *in vitro*, les concentrations de 1 µM, de 10 µM et de 100 µM de népafénac n'ont amené aucune interaction avec 21 récepteurs et sites de fixation différents, y compris les récepteurs des stéroïdes, tandis que les concentrations de 1 µM et de 10 µM n'ont eu aucun effet statistiquement significatif sur la réponse de l'iléon de cobaye (muscle lisse) à l'acétylcholine, à l'histamine et au chlorure de baryum. Le métabolite actif du népafénac, l'amfénac, n'a eu aucun effet sur le courant de queue des canaux ioniques HERG (mesure de la repolarisation cardiaque) aux concentrations atteignant 100 ng/mL. Les études *in vivo* ont montré que le népafénac (3 mg/kg) n'avait aucun effet sur le comportement général, sur la température corporelle ni sur les convulsions induites par électrochoc (mesure de la capacité du népafénac à altérer le fonctionnement du système nerveux central). À la même concentration, le népafénac a produit une augmentation statistiquement significative du temps de sommeil induit par les barbituriques, augmentation considérée cependant comme n'étant pas cliniquement significative. L'administration de 3 mg/kg de népafénac n'a eu aucun effet sur l'étirement induit chez l'animal par la phénylquinone (mesure de son activité analgésique), tandis qu'une dose de 1 mg/kg administrée par voie sous-cutanée n'a eu aucun effet sur la fonction pulmonaire ni sur la fonction cardio-vasculaire, y compris l'ECG (dérivation II). De même, l'administration chez des chiens anesthésiés du sel sodique de l'amfénac à la dose de 1,08 mg/kg i.v. (dose cumulée de 1,55 mg/kg) n'a pas eu d'effet sur la pression artérielle, sur la fréquence cardiaque, sur l'ECG (dérivation II), ni sur le segment QTc. L'administration de népafénac (0,1 à 3 mg/kg) n'a pas eu d'effet notable sur la motilité gastro-intestinale, sur la production d'urine, sur le pH, ni sur les concentrations d'électrolytes. Les doses orales de 3 mg/kg n'ont révélé aucun potentiel d'ulcère

gastrique, tandis que les doses oculaires topiques atteignant 500 µg n'ont produit aucune activité anesthésique chez le lapin. Ces données suggèrent que la suspension ophtalmique de népafénac 0,1 % n'est pas susceptible de produire des effets secondaires si elle est administrée selon les recommandations.

Pharmacocinétique humaine

Études *in vitro*

On a démontré une bioactivation du népafénac en amfénac dans la cornée, dans l'iris/ le corps ciliaire et dans les tissus de la rétine/de la choroïde. Dans les préparations de tissus oculaires humains (obtenues dans les 10 heures suivant la mort), l'activité spécifique de l'hydrolase dans l'iris/le corps ciliaire et dans les tissus de la rétine/de la choroïde était supérieure à celle mesurée dans la cornée. Les résultats de la bioactivation ont montré que la production d'amfénac dans les tissus oculaires cibles augmentait linéairement en fonction de la concentration et du temps. Le taux d'hydrolyse des amides augmentait en même temps que la concentration de népafénac.

La fixation du népafénac aux protéines était modérée et indépendante de la concentration (intervalle de 10 à 1000 ng/mL) Le pourcentage moyen de fixation du népafénac C¹⁴ aux protéines du plasma humain était de 83,5 ± 0,8 %. L'amfénac, par contre, présente une forte affinité de fixation pour l'albumine. Le pourcentage d'amfénac fixé *in vitro* à l'albumine humaine et au sérum humain était de 95,4 % et 99,1 %, respectivement.

Le partitionnement de l'amfénac C¹⁴ dans les cellules sanguines est minimal. Le rapport des radioactivités dans le sang et dans le plasma était < 0,09 et < 0,04 aux concentrations de 0,2 µg/mL et de 2,0 µg/mL, respectivement. Les résultats indiquent seulement une légère distribution de radioactivité dans les cellules sanguines. Étant donné l'étroitesse de la plage de concentration de l'amfénac C¹⁴ examinée, un partitionnement léger de la radioactivité dans les cellules sanguines n'indiquait pas de dépendance envers la concentration.

On a évalué les effets inhibiteurs potentiels du népafénac sur le métabolisme de substrats spécifiques des isoenzymes du système de cytochrome P450 (CYP) humain (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4). Les résultats montrent que, jusqu'à 1000 ng/mL, le népafénac n'inhibe pas l'activité catalytique des 6 principales isoenzymes CYP étudiées. D'après ces observations, il est fort peu probable que la concentration plasmatique de népafénac jusqu'à 1000 ng/mL (approximativement 3000 fois la C_{max} à l'état stationnaire (0,310 ± 0,104 ng/mL) observée chez les sujets ayant reçu la solution ophtalmique népafénac, 0,1 % trois fois par jour) se traduise par une interaction avec d'autres médicaments administrés en même temps faisant intervenir un métabolisme à médiation par CYP.

Études *in vivo*

Dose unique

Après l'administration oculaire topique de népafénac, on a observé des concentrations plasmatiques mesurables de népafénac (≥ 0,025 ng/mL) et d'amfénac (≥ 0,05 ng/mL) au premier point d'échantillonnage (10 minutes) chez la majorité des sujets ; la C_{max} plasmatique était atteinte dans les trente minutes. Ce résultat indique que l'absorption du népafénac est rapide (C_{max} plasmatique atteinte dans les trente minutes) après l'administration oculaire topique. À la suite de l'administration oculaire topique bilatérale trois fois par jour de népafénac 0,1 % ou de népafénac

0,3 %, on a observé des concentrations plasmatiques faibles, mais mesurables de népafénac et d'amfénac chez la majorité des sujets 2 et 5 heures après la dose, respectivement. Dans une étude, après la première dose, le népafénac et l'amfénac ont atteint en moyenne la C_{max} plasmatique à $0,21 \pm 0,08$ heure et à $0,48 \pm 0,10$ heure après la dose respectivement. Les valeurs de C_{max} plasmatiques moyennes étaient, pour le népafénac et l'amfénac, respectivement, de $0,276 \pm 0,146$ ng/mL et de $0,293 \pm 0,107$ ng/mL. Les concentrations plasmatiques diminuaient avec un $t_{1/2}$ moyen de $1,1 \pm 0,4$ heure pour le népafénac et de $1,5 \pm 0,5$ heure pour l'amfénac.

État stationnaire

L'état pharmacocinétique stationnaire a été atteint le jour 2 après l'administration trois fois par jour de népafénac à 0,1 % ou de népafénac à 0,3 %, sans accumulation plasmatique inattendue de népafénac ou d'amfénac. Les valeurs moyennes de l'ASC et de la C_{max} pour le népafénac et pour l'amfénac augmentaient de manière proportionnelle à la dose après l'administration trois fois par jour d'une dose unique ou de doses multiples de népafénac 0,1 % ou 0,3 %. À l'état stationnaire, le népafénac et l'amfénac ont atteint la C_{max} plasmatique, en moyenne $0,25 \pm 0,10$ heure et $0,55 \pm 0,14$ heure après la dose, respectivement. Les valeurs moyennes de la C_{max} plasmatique étaient de $0,310 \pm 0,104$ ng/mL et de $0,422 \pm 0,121$ ng/mL pour le népafénac et pour l'amfénac, respectivement. À partir du maximum, la concentration plasmatique de népafénac et d'amfénac baissait avec un $t_{1/2}$ moyen de $0,9 \pm 0,2$ heure et de $1,6 \pm 0,3$ heure, respectivement. La C_{max} moyenne de l'amfénac ($0,422 \pm 0,121$ ng/mL) suivant l'application topique bilatérale trois fois par jour de népafénac 0,1 % est approximativement 1600 fois inférieure à la C_{max} moyenne (700 ng/mL) observée chez les sujets qui ont reçu de multiples doses orales de 50 mg d'amfénac sodique.

Pharmacocinétique animale

Les concentrations plasmatiques de népafénac et d'amfénac diminuaient rapidement, avec une demi-vie de 1 heure environ ou moins après l'administration intraveineuse de doses à des rats, des lapins et des singes. La biodisponibilité orale absolue du népafénac est relativement faible, 6 % environ, résultant probablement du métabolisme de premier passage. Toutefois, le pourcentage de la dose atteignant la circulation générale sous la forme d'amfénac est plus élevé, évalué à 30 à 40 %. Le pourcentage de la dose radiomarquée de népafénac absorbée est notablement plus élevé, 85 % environ.

Lors de l'administration oculaire topique d'une suspension ophtalmique de népafénac- C^{14} à des lapins blancs de Nouvelle-Zélande non pigmentés et à des lapins Dutch-Belted pigmentés, on a constaté que les niveaux de C_{max} et les demi-vies dans les tissus correspondants, tels que l'iris/le corps ciliaire, la choroïde et la rétine, étaient similaires entre les deux souches de lapin, indiquant que le népafénac et ses métabolites ne se fixent pas aux tissus pigmentés par la mélanine.

L'étude de doses multiples (doses orales quotidiennes de 3 mg/kg pendant 14 jours) montre une accumulation minimale chez les rats mâles normaux. Les études de distribution dans les tissus généraux chez le rat normal et la rate gravide montrent que les équivalents des médicaments radiomarqués se distribuent largement dans l'organisme, y compris le fœtus.

Chez le rat, 90 % environ de la dose est excrétée dans les 24 heures suivant l'administration intraveineuse.

On a retrouvé de la radioactivité dans le lait des rates allaitantes. Toutefois, les rapports lait/plasma étaient inférieurs à l'unité et les concentrations de radioactivité dans le lait et dans le plasma diminuaient avec des demi-vies similaires.

Le népafénac est métabolisé en amfénac et en métabolites plus polaires faisant intervenir l'hydroxylation du noyau aromatique et la formation de glucuroconjugués. À l'exception du népafénac et de l'amfénac, les métabolites plasmatiques circulants chez l'humain et le singe sont principalement des glucuroconjugués, alors que chez le rat, il n'y a pas de conjugaison. Le métabolite plasmatique le plus abondant chez toutes les espèces est l'amfénac. Chez l'humain, l'amfénac représente 13 % environ de la radioactivité plasmatique totale, alors que tous les autres métabolites sont < 10 %. En dehors de l'amfénac, le métabolite plasmatique humain le plus abondant qui ait été identifié est la 5-hydroxyamfénac amide, qui représente environ 9,5 % de la radioactivité totale à la C_{max} . Ce métabolite est aussi observé dans le plasma des rats et des singes. Le métabolite 5-hydroxy n'est pas conjugué dans le plasma des rats, mais l'est chez le singe et chez l'humain.

Lors d'études de toxicocinétique NOAEL (No Observed Adverse Effect Level - dose sans effet indésirable observé) chez des rats auxquels on administrait le médicament oralement à raison de 10 mg/kg/jour pendant 6 mois et chez des singes auxquels on l'administrait quatre fois par jour pendant trois mois par la voie oculaire topique, on estime que le niveau plasmatique maximum de 5-hydroxy amfénac amide se situe à 31 ng/mL et à 7,5 ng/mL, respectivement. On évalue la concentration maximale de 5-hydroxy amfénac amide à 0,07 ng/mL environ chez l'humain recevant trois fois par jour pendant 14 jours la solution ophtalmique topique de népafénac 0,1 %. Si on se base sur les doses NOAEL, les marges de sécurité à ces concentrations estimatives chez l'humain sont voisines de 450 fois celles du rat et de 110 fois celles du singe.

Dans toutes les études de toxicocinétique, on a constaté l'existence d'une marge de sécurité substantielle démontrée par les paramètres pharmacocinétiques d'innocuité, la C_{max} et l'ASC. Chez les singes auxquels on avait administré des doses NOAEL de 10 mg/mL de suspension népafénac quatre fois par jour pendant 3 mois, les marges de sécurité basées sur la C_{max} et sur l'ASC étaient, respectivement, de 56 et de 96 pour le népafénac et de 63 et de 49 pour l'amfénac.

MICROBIOLOGIE

Sans objet.

TOXICOLOGIE

Études de doses uniques

Des études de toxicité de doses uniques, utilisant la démarche haut/bas pour approcher la DL_{50} ont été menées chez la souris et chez le rat par les voies orale et intrapéritonéale (voir tableau 7). Les rats ont montré une létalité supérieure aux souris et la DL_{50} de cette espèce était similaire pour les voies p. o. et i. p. L'exposition générale à une dose élevée de népafénac (> 50 000 fois la dose clinique maximale proposée) n'a produit aucun signe de toxicité.

Tableau 7 : Toxicité de doses uniques de népafénac

| Espèce | Voie / doses (mg/kg) | DL ₅₀ (mg/kg) | Observations |
|---------------------|--|---|--|
| Souris/ICR | <u>Orale</u> 1000 mg/kg 2000 mg/kg | > 2000 | Aucun des animaux traités oralement par 2,0 g/kg de népafénac n'a montré de signe notable de toxicité durant l'étude. |
| | <u>Intrapéritonéale</u> 1000 mg/kg 2000 mg/kg | > 1000 | Les signes cliniques comprenaient une baisse de l'activité, le dos voûté et l'abdomen gonflé. |
| Rats/Sprague Dawley | <u>Orale</u> 100 mg/kg 500 mg/kg 1000 mg/kg | Mâle DL ₅₀ > 100 Femelle DL ₅₀ > 500 | Les signes cliniques observés comprenaient l'abdomen gonflé, des exsudats rouges sur le museau, peu ou pas du tout de selles et un comportement moins actif. |
| | <u>Intrapéritonéale</u> 100 mg/kg 250 mg/kg 500 mg/kg | Mâle DL ₅₀ > 250 mg/kg; Femelle DL ₅₀ > 100 mg/kg; | Les signes cliniques observés comprenaient l'abdomen gonflé, des exsudats rouges sur le museau, peu ou pas du tout de selles et un comportement moins actif. |

Études de doses orales répétées : Le tableau 8 résume les études de doses orales répétées de népafénac. Les doses quotidiennes de népafénac évaluées étaient notablement plus élevées que la dose quotidienne recommandée pour NEVANAC.

Tableau 8 : Études de doses systémiques multiples de népafénac

| Espèce/ Nombre par groupe | Dose/voie ^s | Durée du traitement | Observations |
|--|--|---------------------|---|
| Rats Sprague- Dawley / 10 mâles, 10 femelles | 0, 2,5, 7 5, 25 mg/kg/jour oralement par gavage. | 2 semaines | Baisse des globules rouges, de l'hémoglobine et de l'hématocrite dans le groupe 25 mg/kg. Rien ne permet de penser que les doses orales de 25 mg/kg/jour de substance testée ont produit les changements histomorphologiques habituellement associés à la toxicité des AINS. |
| Rats Sprague- Dawley / 10 mâles, 10 femelles | 0,1 (mâle), 5 (femelles), 15 mg/kg/jour oralement par gavage | 3 mois | Nécrose des papilles rénales (fréquente avec les AINS) chez 2 femelles sur 10 recevant 15 mg/kg/jour. Chez les mâles, légère baisse du poids corporel moyen dans les groupes de doses intermédiaire et forte (< 10 %). Les groupes de 5 et 1 mg/kg/jour étaient considérés comme représentatifs des niveaux sans effet observable chez les |
| Rats Fischer F344/ 25 mâles, 25 femelles | Véhicule, 1, 3, et 10 mg/kg/jour oralement par gavage | 6 mois | Observations les plus fréquentes : alopecie des pattes avant, décoloration autour du nez, des yeux, des pattes et de la gueule et de la région inguinale. Légère réduction des paramètres des globules rouges (numération, hémoglobine et hématocrite) chez les mâles sous forte dose après 26 semaines de traitement par rapport aux témoins, mais toujours dans la normale. Poids absolus du foie et des reins élevés chez les femelles sous forte dose par rapport aux témoins. Poids du thymus (absolu et relatif) notablement réduit chez les femelles sous dose faible et intermédiaire, par rapport aux témoins. Aucune différence dans le poids des organes chez les mâles. La dose de népafénac sans effet observable était supérieure à |

^a Les valeurs soulignées indiquent les doses sans effet indésirable observé ou sans effet observable

Études oculaires de doses répétées : Des solutions ophtalmiques de népafénac ont été évaluées au cours d'études de doses oculaires topiques répétées chez des lapins blancs de Nouvelle-Zélande/lapins pigmentés et des macaques de Buffon (voir tableau 9).

Tableau 9 : Résultats des études de doses oculaires topiques répétées de népafénac

| Espèce /Nombre par groupe | Dose/voie ^a | Durée du traitement | Observations |
|---|--|---|---|
| Lapins blancs de Nouvelle-Zélande / 4 mâles, 4 femelles | Véhicule, 0,1 %, 0,3 %, <u>1,0 %</u> ou fictif. Quatre gouttes par jour unilatérales / oculaire topique. | 7 jours avant l'incision cornéenne et 27 jours après. | Faible potentiel d'irritation oculaire, pas de complication oculaire postopératoire, pas d'irritation oculaire ou de retard de cicatrisation. |
| Lapins blancs de Nouvelle-Zélande / 4 mâles, 4 femelles | Témoins non traités, véhicule, 0,1 %, 0,3 %, <u>1,0 %</u> . Quatre doses par jour bilatérales (1 goutte/dose) / oculaire topique. | 1 mois | Congestion minimale de la conjonctive (hyperémie) notée pour tous les traitements et dans tous les groupes témoins. |
| Lapins blancs de Nouvelle-Zélande / 4 mâles, 4 femelles | Témoins non traités, véhicule, 0,1 %, 0,3 %, <u>1,0 %</u> . Quatre doses par jour bilatérales (1 goutte/dose) / oculaire topique. | 3 mois | Congestion minimale de la conjonctive (hyperémie) notée pour tous les traitements et dans tous les groupes témoins. |
| Lapins pigmentés / 7 mâles, 7 femelles | Témoins non traités, véhicule, 0,3 %, 1,0 % ou <u>1,5 %</u> . Trois doses par jour unilatérales (2 gouttes/dose) / oculaire topique. | 6 mois | Faible potentiel d'irritation oculaire; sans production de signe de toxicité oculaire ou générale. |
| Macaques de Buffon / 4 mâles, 4 femelles | Véhicule, 0,1 %, 0,3 % ou <u>1,0 %</u> unilatérales. Quatre doses par jour (2 gouttes / dose) / oculaire topique. | 3 mois | Faible potentiel d'irritation oculaire; sans production de signe de toxicité oculaire ou générale. |

^a Les valeurs soulignées indiquent les doses sans effet indésirable observé ou sans effet observable

Études de toxicocinétique

Des études de doses orales et oculaires topiques répétées ont caractérisé la toxicocinétique du népafénac et de l'amfénac. Elles ont permis de déterminer les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}), les aires sous les courbes de concentration et de temps (ASC) et les marges d'exposition (voir les tableaux 10 et 11).

Tableau 10 : Valeurs ASC et C_{max} plasmatiques du népafénac aux doses NOAEL les plus fortes dans les études de toxicologie

| Espèce | Voie, fréquence, durée | Dose (népafénac) | C _{max} (ng/mL) | ASC _{0-t} (ng*h/mL) (intervalle 0-t) | C _{max} Marge d'exposition ^a | ASC Marge d'exposition ^b |
|------------------|--|---|--------------------------|---|--|-------------------------------------|
| Rat | Orale, 1 /j, 6 mois | 10 mg/kg/jour | 118 ± 32 | 189 ± 22 (0 à 4 heures) | 381 | 509 |
| Rat Segment II | Orale, 1 f/j, jours de gestation 6 à 17 | 10 mg/kg/jour (dose NOEL) ^c données du jour 17 | 242 ± 196 | 207 ± 51 (0 à 6 heures) | 781 | 558 |
| Lapin Segment II | Orale, 1 f/j, jours de gestation 6 à 18 | 10 mg/kg/jour (dose NOEL) ^c données du jour 18 | 40,2 ± 59,6 | 28,4 ± 40,9 (0 à 6 heures) | 130 | 77 |
| Lapin | Oculaire topique, 3 f/j, 6 mois | Népafénac 1,5 % Suspension ophtalmique (3,6 mg/jour) | 6,01 ± 6,03 | 6,01 ± 5,98 (0 à 2,25 heures) | 19 | 16 |
| Macaque | Oculaire topique, 4 f/j, 3 mois (97 jours) | Népafénac 1,0 % Suspension ophtalmique (3,2 mg/jour) | 17,4 ± 5,8 | 35,7 ± 12,7 (0 à 3 heures) | 56 | 96 |

^a C_{max} divisée par C_{max} clinique de 0,310 ng/mL observée à la fin de 4 jours d'administration trois fois par jour de solution ophtalmique népafénac 0,1 %.

^b ASC divisée par l'ASC_{0-inf} clinique estimée à la fin de 4 jours d'administration trois fois par jour de suspension ophtalmique népafénac 0,1 %.

^c Une toxicocinétique rétrospective, sans évaluation toxicologique, a été effectuée durant cette étude.

Tableau 11 : Valeurs ASC et C_{max} plasmatiques de l'amfénac aux doses NOAEL les plus fortes dans les études de toxicologie

| Espèce | Voie, fréquence, durée | Dose (népafénac) | C _{max} (ng/mL) | ASC _{0-t} (ng*h/mL) (intervalle 0-t) | C _{max} Marge d'exposition ^a | ASC Marge d'exposition ^b |
|------------------|--|---|--------------------------|---|--|-------------------------------------|
| Rat | Orale, 1 f/j, 6 mois | 10 mg/kg/jour | 670 ± 137 | 1550 ± 106 (0 à 4 heures) | 1588 | 1505 |
| Rat Segment II | Orale, 1 f/j, jours de gestation 6 à 17 | 10 mg/kg/jour (dose NOEL) ^c données du jour 17 | 1710 ± 1620 | 4190 à ± 620 (0 à 6 heures) | 4052 | 4068 |
| Lapin Segment II | Orale, 1 f/j, jours de gestation 6 à 18 | 10 mg/kg/jour (dose NOEL) ^c données du jour 18 | 666 ± 608 | 663 ± 453 (0 à 6 heures) | 1578 | 644 |
| Lapin | Oculaire topique, 3 f/j, 6 mois | Népafénac 1,5 % Suspension ophtalmique (3,6 mg/jour) | 45,4 ± 18,0 | 50,6 ± 21,2 (0 2,25 heures) | 146 | 49 |
| Macaque | Oculaire topique, 4 f/j, 3 mois (97 jours) | Népafénac 1,0 % Suspension ophtalmique (3,2 mg/jour) | 26,4 ± 14,5 | 45,5 ± 16,1 (0 à 3 heures) à - | 63 | 44 |

^a C_{max} divisée par C_{max} clinique de 0,422 ng/mL observée à la fin de 4 jours d'administration trois fois par jour de solution ophtalmique népafénac 0,1 % (C-04-08).

^b ASC divisée par l'ASC_{0-inf} clinique estimée à 1,03 ng*h/mL à la fin de 4 jours d'administration trois fois par jour de suspension ophtalmique népafénac 0,1 % (C-04-08).

^c Une toxicocinétique rétrospective, sans évaluation toxicologique, a été effectuée durant cette étude.

Activité mutagène : On a observé une augmentation des aberrations chromosomiques dans des cellules ovariennes de hamster chinois exposées *in vitro* à la suspension de népafénac. Toutefois, le népafénac n'a montré aucun effet mutagène *in vitro* dans le test d'Ames ni dans les tests de mutation. En outre, des doses orales atteignant 5000 mg/kg n'ont produit aucune augmentation dans la formation d'érythrocytes polychromatiques micronucléés *in vivo* lors du test du micronoyau de souris dans la moelle osseuse de souris.

Activité carcinogène : Le népafénac n'a fait l'objet d'aucune étude d'activité carcinogène à long terme.

Reproduction et tératologie : Des études de reproduction effectuées avec le népafénac chez le lapin et chez le rat à doses orales atteignant 10 mg/kg/jour n'ont détecté aucun signe d'activité tératogène due au népafénac, malgré l'induction d'une toxicité maternelle. À cette dose, l'exposition plasmatique de l'animal au népafénac et à l'amfénac était respectivement 260 fois et 2400 fois (rat) et 80 fois et 680 fois (lapin) l'exposition plasmatique de l'humain à la dose ophtalmique topique humaine recommandée. Chez le rat, des doses maternelles toxiques > 10 mg/kg s'accompagnaient de dystocies, d'une augmentation des pertes post implantation, d'une réduction du poids et de la croissance du fœtus et d'une diminution de la survie fœtale. On a montré que le népafénac traversait la barrière placentaire chez le rat.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr NEVANAC^{MD}

Suspension ophtalmique de népafénac, 0,1 % p/v

La présente notice est la troisième partie de la monographie de produit en trois parties publiée lorsque la suspension NEVANAC^{MD} a été approuvée pour la vente au Canada. Elle est destinée spécifiquement à l'information des consommateurs. C'est un résumé qui ne donne pas tous les détails sur NEVANAC. Si vous avez des questions sur ce médicament, veuillez les poser à votre médecin ou au pharmacien.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT

Utilisation prévue du médicament :

NEVANAC est utilisé pour traiter la douleur et l'inflammation oculaires faisant suite à l'extraction de la cataracte.

Action du médicament :

En tant qu'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), NEVANAC peut réduire la production par le corps de substances qui, comme les prostaglandines, provoquent de la douleur et un gonflement dans l'œil.

Quand ne pas l'utiliser :

Vous ne devez pas utiliser NEVANAC si vous êtes :

- allergique (*hypersensible*) au népafénac ou à l'un des ingrédients de NEVANAC (voir Ingrédients non médicinaux importants).
- allergique à d'autres AINS.

Si vous avez des allergies, **dites-le à votre médecin.**

Ingrédient médicinal du médicament :

Le népafénac

Ingrédients non médicinaux importants :

Agent de conservation : chlorure de benzalkonium.

Autres : carbomère 974P, édétate disodique, mannitol, eau purifiée, chlorure de sodium et tyloxapol. Une minuscule quantité d'acide chlorhydrique ou d'hydroxyde de sodium est parfois ajoutée durant la fabrication du produit pour ajuster le pH.

Formes posologiques :

NEVANAC est un liquide transparent contenant de minuscules particules jaunes en suspension. Il est fourni en format de 5 mL de suspension dans une bouteille compte-gouttes de plastique DROP-TAINER^{MD} de 8 mL avec bouchon à vis.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser NEVANAC, consultez votre médecin ou un pharmacien si vous :

- êtes allergique à NEVANAC ou à l'un de ses ingrédients

(voir Ingrédients non médicinaux importants).

- faites facilement des ecchymoses (bleus) ou avez des problèmes de saignement.
- prenez des médicaments qui peuvent accroître les saignements, comme l'acide acétylsalicylique ou la warfarine.
- avez un trouble oculaire, par exemple, sécheresse oculaire, ulcération de la cornée, dénervation de la cornée ou anomalie de l'épithélium cornéen.
- êtes atteint de diabète.
- êtes atteint de polyarthrite rhumatoïde.
- avez eu de nombreuses interventions chirurgicales aux yeux en peu de temps.
- avez eu des interventions chirurgicales compliquées aux yeux.
- portez des lentilles cornéennes.
- utilisez d'autres stéroïdes ou AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) ophtalmiques, parce qu'ils peuvent ralentir la cicatrisation de la plaie dans votre œil.
- utilisez d'autres médicaments oculaires.
- avez déjà eu une réaction d'allergie à un anti-inflammatoire non stéroïdien, y compris l'acide acétylsalicylique; dans ce cas, vous pourriez être allergique à NEVANAC.

Grossesse ou allaitement

Si vous êtes enceinte ou envisagez de concevoir, consultez votre médecin avant d'utiliser NEVANAC. NEVANAC ne doit pas être utilisé durant la grossesse. Si vous allaitez, n'utilisez pas NEVANAC, car il peut passer dans le lait maternel.

Autres médicaments

Si vous prenez (ou avez pris récemment) d'autres médicaments, dites-le à votre médecin ou au pharmacien. N'oubliez pas de mentionner aussi les médicaments que vous avez achetés directement, sans ordonnance.

En prenant NEVANAC

Avertissez votre médecin si vous n'obtenez pas le soulagement désiré ou en cas de problème.

Si vous portez des lentilles cornéennes

NEVANAC contient un agent de conservation (le chlorure de benzalkonium) qui peut décolorer les lentilles cornéennes souples et irriter les yeux.

Le port des lentilles cornéennes est déconseillé après une opération de la cataracte. Ne portez pas de lentilles cornéennes pendant que vous utilisez NEVANAC.

Conduite d'un véhicule ou utilisation d'une machine

Il se peut que votre vue soit floue pendant un moment après l'instillation de NEVANAC. Ne prenez pas le volant ni n'utilisez de machine tant que votre vue n'est pas redevenue nette.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Signalez à votre médecin ou au pharmacien tous les médicaments que vous prenez, avez pris récemment ou envisagez de prendre, y compris les médicaments en vente libre.

Ne prenez pas d'acide acétylsalicylique, d'acide phénylacétique ni aucun autre anti-inflammatoire non stéroïdien avec NEVANAC si vous avez déjà eu des réactions à ces produits (voir la section Quand ne pas l'utiliser).

La prise d'un AINS topique comme NEVANAC en même temps qu'un stéroïde topique peut ralentir la cicatrisation. La prise de NEVANAC en même temps qu'un médicament qui prolonge le temps de saignements peut aussi augmenter le risque de saignement.

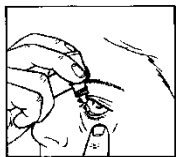
UTILISATION CORRECTE DE CE MÉDICAMENT

Utilisez toujours NEVANAC en suivant strictement les instructions de votre médecin.

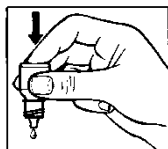
Dose usuelle pour les adultes :

Instillez une goutte de NEVANAC dans l'œil affecté ou dans les deux yeux trois fois par jour - le matin, au milieu de l'après-midi et le soir au coucher. Utilisez le médicament aux mêmes heures chaque jour. Commencez 1 jour avant l'opération de la cataracte, continuez le jour de l'opération. Utilisez ensuite le médicament aussi longtemps que votre médecin vous le prescrit. Cela pourrait être jusqu'à 2 semaines après l'opération.

Mode d'emploi :



1



2



3

- Prenez la bouteille de NEVANAC et un miroir.
- Lavez-vous les mains.
- Agitez vigoureusement la bouteille avant l'utilisation.
- Dévissez le bouchon de la bouteille.
- Si, après avoir enlevé le bouchon, le collet indicateur d'effraction se détache, enlevez-le complètement avant d'utiliser le produit.
- Saisissez la bouteille, pointée vers le bas, entre le pouce et les autres doigts.
- Inclinez la tête en arrière.
- Abaissez votre paupière inférieure avec un doigt propre, de manière à former une « poche » entre la paupière et l'œil. C'est là que la goutte doit aller (image 1).
- Rapprochez l'extrémité du compte-gouttes de l'œil. Utilisez le miroir au besoin.

- Veillez à ce que le compte-gouttes ne touche pas l'œil, la paupière, les zones avoisinantes ni aucune autre surface, pour éviter de contaminer les gouttes.
- Appuyez doucement sur le fond de la bouteille pour faire tomber une seule goutte de NEVANAC à la fois.
- Ne serrez pas la bouteille, qui est conçue pour qu'une légère pression sur le fond suffise à libérer une goutte (image 2).
- Après avoir instillé NEVANAC, placez un doigt dans le coin de l'œil, côté nez (image 3). Cela permet d'éviter qu'une partie de la goutte de NEVANAC passe dans le reste de l'organisme.
- Recommencez l'opération pour l'autre œil si vous devez traiter les deux yeux.
- Revissez le bouchon hermétiquement, tout de suite après l'utilisation.
- Terminez la bouteille avant d'en ouvrir une autre.
- Si une goutte tombe à côté de l'œil, essayez encore.

Si vous utilisez d'autres produits oculaires en gouttes, attendez cinq minutes au moins entre NEVANAC et les autres gouttes.

Surdosage :

Si vous vous mettez plus de gouttes de NEVANAC dans l'œil que prévu, rincez-vous l'œil avec de l'eau tiède pour chasser toute la suspension. Attendez l'heure de la dose suivante pour remettre une goutte. Si vous ingérez de la suspension par inadvertance, contactez le centre antipoison local ou votre médecin.

En cas de surdosage, contactez immédiatement un praticien de la santé, le service des urgences de l'hôpital ou le centre antipoison de la région, même en l'absence de symptôme.

Oubli d'une dose :

Si vous avez oublié une dose de NEVANAC, instillez une seule goutte du médicament dès que vous vous apercevez de l'oubli. Si le moment de la dose suivante est proche, attendez ce moment pour administrer la dose prévue et continuez l'administration normale. Ne doublez pas la dose pour « rattraper » l'oubli. N'utilisez pas plus d'une goutte 3 fois par jour dans l'œil affecté ou dans les deux yeux.

EFFETS SECONDAIRES ET CE QU'IL FAUT FAIRE

NEVANAC peut avoir des effets secondaires chez un petit nombre d'utilisateurs. Ces effets peuvent être désagréables, mais la plupart disparaissent rapidement.

N'arrêtez pas d'utiliser NEVANAC sans en parler d'abord à votre médecin. Vous pouvez habituellement continuer d'utiliser les gouttes, à moins que les effets secondaires ne soient graves. Si cela vous inquiète, parlez-en avec votre médecin ou avec le pharmacien. Les effets secondaires les plus fréquents sont : douleur oculaire, vue floue, démangeaisons des yeux, sécheresse oculaire, augmentation de la production des larmes, sensations anormales

dans l'œil, encroûtement des paupières, inflammation à l'intérieur de l'œil et maux de tête.

Parmi les effets secondaires moins fréquents, citons : dépôts à la surface de l'œil, présence de liquide en arrière de l'œil, écoulement oculaire, sensibilité à la lumière, irritation des yeux, allergie oculaire, gonflement ou paupières tombantes, rougeur des yeux, augmentation de l'allergie cutanée, nausées, sécheresse de la bouche et allergie.

D'autres effets secondaires peuvent aussi se produire chez les personnes utilisant NEVANAC, en particulier : inflammation (douleur, rougeur, enflure) de l'œil ou de la paupière, baisse de la vue, étourdissements, vomissements et augmentation de la pression artérielle.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET LEUR TRAITEMENT

| Symptôme/ effet | Parlez avec votre médecin ou le pharmacien | | Arrêtez le médicament et appelez votre médecin ou le pharmacien |
|---|--|-------------------|---|
| | Si sévère | Dans tous les cas | |
| Yeux plus rouges ou plus douloureux | | ✓ | |
| Atteinte de la cornée (enveloppe extérieure de l'œil), dont : ulcères, altération de la surface et lésion (amincissement ou perforation), guérison ralentie, formation d'une cicatrice, opacification : vision brouillée, douleur et rougeur de l'œil. | | ✓ | |

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. En cas d'effet secondaire inattendu durant l'utilisation de NEVANAC, consultez votre médecin ou le pharmacien.

CONSERVATION

Conservez le produit entre 2 et 30° C. Tenez le produit hors de la portée des enfants. Jetez la bouteille 28 jours après son ouverture.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR PLUS DE RENSEIGNEMENTS

On peut trouver le présent document et la monographie de produit complète, préparés pour les professionnels de la santé, au site www.novartis.ca ou en contactant le commanditaire, Novartis Pharma Canada inc., au 1-800-363-8883.

Ce dépliant a été préparé par Novartis Pharma Canada inc.

Dernière révision : 18 janvier 2018

NEVANAC et DROP-TAINER sont des marques déposées.