

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

NEVANAC 1 mg/ml kapi za oko, suspenzija

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml suspenzije sadrži 1 mg nepafenaka.

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan ml suspenzije sadrži 0,05 mg benzalkonijeva klorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, suspenzija.

Svijetložuta do svijetlonarančasta homogena suspenzija, pH 7,4 (približno).

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

NEVANAC 1 mg/ml je indiciran u odraslih za:

- Prevenciju i liječenje postoperativne boli i upale povezane s operacijom katarakte
- Smanjenje rizika od postoperativnog makularnog edema povezanog s operacijom katarakte kod bolesnika s dijabetesom (vidjeti dio 5.1)

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

##### Odrasli, uključujući starije osobe

Za prevenciju i liječenje boli i upale, doza je 1 kap NEVANAC-a u konjunktivalnu vrećicu zahvaćenoga oka (očiju) 3 puta dnevno, a primjena započinje 1 dan prije operacije katarakte, nastavlja se na dan operacije i tijekom prva 2 tjedna nakon operacije. Liječenje se može produžiti na prva 3 tjedna nakon operacije prema uputama liječnika. Dodatnu kap valja primijeniti 30 do 120 minuta prije kirurškog zahvata.

Za smanjenje rizika od postoperativnog makularnog edema povezanog sa operacijom katarakte kod bolesnika s dijabetesom, doza je 1 kap NEVANAC-a u konjunktivalnu vrećicu zahvaćenoga oka (očiju) 3 puta dnevno, a primjena započinje 1 dan prije operacije katarakte, nastavlja se na dan operacije i do 60 dana nakon operacije, prema uputama liječnika. Dodatnu kap valja primijeniti 30 do 120 minuta prije kirurškog zahvata.

##### Posebne populacije

##### *Bolesnici s oštećenjem bubrega i jetre*

NEVANAC nije ispitan u bolesnika s bolešću jetre ili oštećenjem bubrega. Nepafenak se eliminira prvenstveno putem biotransformacije i sistemska izloženost je vrlo niska nakon topikalne okularne primjene. U tih bolesnika nije potrebno prilagođavati dozu.

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost NEVANAC-a u djece i adolescenata nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Ne preporuča se njegova primjena u ovih bolesnika sve do dostupnosti novih podataka.

### *Starija populacija*

Ukupno nisu uočene razlike u sigurnosti i učinkovitosti između starijih i mlađih bolesnika.

### Način primjene

Za okularnu primjenu.

Bolesnika je potrebno uputiti da dobro protrese bočicu prije primjene. Nakon skidanja zatvarača, ukoliko je zaštitni obruč s evidencijom otvaranja klimav, uklonite ga prije primjene lijeka.

Koristi li se više od jednog oftalmičkog lijeka za topikalnu primjenu, treba ih primijeniti u razmaku od najmanje 5 minuta. Masti za oko se moraju primjenjivati posljednje.

Da bi se spriječila kontaminacija vrha kapaljke i otopine, bolesnik mora paziti da vrhom kapaljke na bočici ne dodiruje vjeđe, okolna područja ili druge površine. Bolesnike treba uputiti da bočica mora biti dobro zatvorena, kada se lijek ne upotrebljava.

Ako se preskoči doza, treba primijeniti jednu kap što je prije moguće, prije povratka na redovan režim primjene. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Preosjetljivost na druge nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL).

Bolesnici u kojih acetilsalicilatna kiselina ili drugi NSAIL-i uzrokuju napadaje astme, urtikariju ili akutni rinitis.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Ovaj lijek ne smije se injicirati. Bolesnike treba uputiti da ne gutaju NEVANAC.

Bolesnike je potrebno uputiti da tijekom liječenja s lijekom NEVANAC izbjegavaju sunčevo svjetlo.

### Učinci na oko

Primjena topikalnih NSAIL-a može uzrokovati keratitis. U nekih podložnih bolesnika, kontinuirana primjena topikalnih NSAIL-a može dovesti do oštećenja epitela, stanjenja rožnice, erozije rožnice, ulceracije rožnice ili perforacije rožnice (vidjeti dio 4.8). Ti događaji mogu ugroziti vid. Bolesnici u kojih se jave znakovi oštećenja rožnice, trebaju odmah prekinuti primjenu NEVANAC-a, a stanje njihove rožnice treba pomno nadzirati.

Topikalni NSAIL-i mogu usporiti ili odgoditi zacjeljivanje. Za topikalne se kortikosteroide također zna, da usporavaju ili odgađaju zacjeljivanje. Istodobna primjena topikalnih NSAIL-a i topikalnih steroida može povećati mogućnost razvoja poteškoća sa zacjeljivanjem. Stoga, preporučuje se oprez kod istodobne primjene NEVANAC-a i kortikosteroida, osobito kod bolesnika kod kojih je povećan rizik pojave nuspojava na rožnici opisanih niže.

Postmarketinško iskustvo s topikalnim NSAIL-ima sugerira da bolesnici s kompliciranim operacijama na oku, denervacijom rožnice, defektima epitela rožnice, dijabetes melitusom, bolestima površine oka (npr. sindrom suhoga oka), reumatoidnim artritismom ili oni koji u kratkom vremenskom razdoblju imaju nekoliko kirurških zahvata na oku, mogu biti izloženi povećanom riziku od nuspojava na rožnici, koje mogu ugroziti vid. U tih bolesnika valja oprezno primjenjivati topikalne NSAIL-e. Prolongirana primjena topikalnih NSAIL-a može povećati rizik od pojave i težine nuspojava na rožnici.

Postoje izvještaji da NSAIL-i za okularnu primjenu mogu uzrokovati pojačano krvarenje očnih tkiva (uključujući hifeme) u svezi s kirurškim zahvatom na oku. NEVANAC treba oprezno primjenjivati u bolesnika za koje se zna da su skloni krvarenju, ili koji primaju druge lijekove koji mogu produžiti vrijeme krvarenja.

Akutna infekcija oka može biti prikrivena topikalnom primjenom protuupalnih lijekova. NSAIL-i nemaju antimikrobna svojstva. U slučaju infekcije oka, treba ih oprezno primjenjivati s antiinfektivima.

#### Kontaktne leće

Ne preporučuje se nošenje kontaktnih leća tijekom postoperativnog perioda nakon operacije katarakte. Zbog toga bolesnike treba savjetovati da ne nose kontaktne leće osim u slučaju da je to jasno indicirano od strane njihovog liječnika.

#### Benzalkonijev klorid

NEVANAC sadrži benzalkonijev klorid koji može izazvati iritaciju oka i za kojeg se zna da može promijeniti boju mekih kontaktnih leća. Ukoliko je potrebno nositi kontaktne leće tijekom liječenja, bolesnicima treba savjetovati da skinu kontaktne leće prije primjene terapije i pričekaju barem 15 minuta prije njihovog ponovnog stavljanja.

Zabilježeno je da benzalkonijev klorid može izazvati punktiiformnu keratopatiju i/ili toksičnu ulceroznu keratopatiju. S obzirom na to da NEVANAC sadrži benzalkonijev klorid, bolesnika treba pri čestoj ili produženoj primjeni pomno nadzirati.

#### Ukrižena osjetljivost

Postoji potencijal za ukriženu osjetljivost nepafenaka s acetilsalicilatnom kiselinom, derivatima fenilacetatne kiseline i drugim NSAIL-ima.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Ispitivanja *in vitro* su pokazala vrlo mali potencijal za interakciju s drugim lijekovima te za interakcije vezanja na proteine (vidjeti dio 5.2).

#### Analози prostaglandina

Postoje vrlo ograničeni podaci o istodobnoj primjeni analoga prostaglandina i NEVANAC-a. Uzimajući u obzir njihov mehanizam djelovanja, istodobna primjena ovih lijekova nije preporučena.

Istodobna primjena topikalnih NSAIL-a i topikalnih steroida može povećati mogućnost razvoja poteškoća sa zacjeljivanjem. Istodobna primjena NEVANAC-a i lijekova koji produljuju vrijeme krvarenja može povećati rizik od hemoragije (vidjeti dio 4.4).

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene reproduktivne dobi

NEVANAC se ne smije primjenjivati kod žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

### Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primjeni nepafenaka u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Nije poznat potencijalni rizik za ljude. Budući da je sistemski izloženost zanemariva nakon liječenja žena koje nisu trudne s NEVANAC-om, rizik tijekom trudnoće mogao bi se smatrati malim. Unatoč tome, budući da inhibicija sinteze prostaglandina može negativno djelovati na trudnoću i/ili razvoj embrija/fetusa i/ili porod i/ili postnatalni razvoj ne preporučuje se primjena NEVANAC-a tijekom trudnoće.

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se nepafenak u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se nepafenak izlučuje u mlijeko ženki štakora. No nije za očekivati učinak na dojenče, budući da je sistemski izlaganje žena koje doje zanemarivo. NEVANAC se može primjenjivati tijekom dojenja.

### Plodnost

Nema podataka o utjecaju NEVANAC-a na plodnost kod ljudi.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

NEVANAC ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Privremeno zamagljen vid i drugi poremećaji vida mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Zamuti li se vid nakon ukapavanja, bolesnik mora pričekati da se vid razbistri prije upravljanja vozilom ili rada sa strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak profila sigurnosti

U kliničkim ispitivanjima koja su uključila 2314 bolesnika koji su primali NEVANAC 1 mg/ml najučestalije nuspojave bile su punktififormni keratitis, osjećaj stranog tijela i stvaranje krusti na rubu vjeđe što je zabilježeno kod između 0,4% i 0,2% bolesnika.

### Tablični prikaz nuspojava

Niže navedene nuspojave razvrstane su na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Nuspojave su zabilježene kroz klinička ispitivanja i izvještaje nakon stavljanja lijeka u promet.

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Nuspojave</b>
Poremećaji imunološkog sustava	<i>Rijetko</i> : preosjetljivost
Poremećaji živčanog sustava	<i>Rijetko</i> : omaglica, glavobolja
Poremećaji oka	<p><i>Manje često</i>: keratitis, punktiformni keratitis, defekt epitela rožnice, osjećaj stranoga tijela u očima, stvaranje krusti na rubu vjeđe</p> <p><i>Rijetko</i>: iritis, efuzija žilnice, depoziti na rožnici, bol u oku, nelagoda u oku, suho oko, blefaritis, iritacija oka, svrbež oka, iscjedak iz oka, alergijski konjunktivitis, pojačano suzenje, hiperemija konjunktive</p> <p><i>Nepoznato</i>: perforacija rožnice, usporeno zacjeljivanje (rožnica), zamućenje rožnice, ožiljak rožnice, smanjena oštrina vida, oticanje oka, ulcerozni keratitis, stanjenje rožnice, zamagljen vid</p>
Krvožilni poremećaji	<i>Nepoznato</i> : povišeni krvni tlak
Poremećaji probavnog sustava	<i>Rijetko</i> : mučnina <i>Nepoznato</i> : povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<i>Rijetko</i> : cutis laxa (dermatohalaza), alergijski dermatitis

#### Bolesnici s dijabetesom

U dva klinička ispitivanja koja su uključila 209 bolesnika, bolesnici s dijabetesom bili su izloženi liječenju NEVANAC-om 60 i više dana radi prevencije makularnog edema nakon operacije katarakte. Najčešće zabilježena nuspojava bio je punktiformni keratitis koji se pojavio u 3% bolesnika, što je rezultiralo svrstavanjem unutar kategorije učestalosti često. Ostale zabilježene nuspojave bile su defekt epitela rožnice i alergijski dermatitis, a koje su se pojavile u 1% odnosno 0,5% bolesnika, obje nuspojave unutar kategorije učestalosti manje često.

#### Opis odabranih nuspojava

Iskustvo kliničkih ispitivanja dugotrajne primjene NEVANAC-a za prevenciju makularnog edema nakon operacije katarakte je ograničeno. Nuspojave na oku mogu se javljati s većom učestalošću kod bolesnika s dijabetesom, u odnosu na opću populaciju (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici koji imaju znakove oštećenja epitela rožnice uključujući perforaciju rožnice, moraju odmah prekinuti primjenu NEVANAC-a, a stanje njihove rožnice mora biti pomno nadzirano (vidjeti dio 4.4).

Kroz iskustvo nakon stavljanja lijeka NEVANAC u promet, zabilježeni su slučajevi defekta/poremećaja epitela rožnice. Težina ovih slučajeva varirala je od učinaka na epitelnu cjelovitost epitela rožnice koji nisu bili ozbiljni do ozbiljnih nuspojava koje su zahtjevale kiruršku intervenciju i/ili terapiju lijekovima kako bi se povratila jasnoća vida.

Iskustvo nakon stavljanja u promet topikalnih NSAIL-a navodi na zaključak, da bolesnici s kompliciranim operacijama na oku, denervacijom rožnice, defektima epitela rožnice, dijabetes melitusom, bolestima površine oka (npr. sindrom suhoga oka), reumatoidnim artritisom ili oni koji u kratkom vremenskom razdoblju imaju nekoliko kirurških zahvata na oku mogu biti izloženi povećanom riziku od nuspojava na rožnici, koje mogu početi ugrožavati vid. Prilikom propisivanja nepafenaka pacijentu s dijabetesom nakon operacije katarakte radi prevencije makularnog edema, postojanje bilo kakvog dodatnog faktora opasnosti zahtijeva ponovnu procjenu predviđenih koristi/rizika i pojačano praćenje bolesnika.

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost NEVANAC-a u djece i adolescenata nisu ustanovljene.

## Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

Malo je vjerojatno da će predoziranje kod okularne primjene, ili kod slučajne oralne ingestije uzrokovati toksično djelovanje.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: oftalmici, protuupalni lijekovi, nesteroidni, ATK oznaka: S01BC10

#### Mehanizam djelovanja

Nepafenak je nesteroidni protuupalni i analgetski predlijek. Nakon topikalnog doziranja u oko, nepafenak penetrira kroz rožnicu i hidrolaze ga u očnom tkivu pretvaraju u amfenak, nesteroidni protuupalni lijek. Amfenak inhibira djelovanje prostaglandin H sintaze (ciklooksigenaze), enzima koji je potreban za stvaranje prostaglandina.

#### Sekundarna farmakologija

U kunića se pokazalo da nepafenak inhibira raspad krvno-retinalne barijere, istodobno sa supresijom sinteze PGE<sub>2</sub>. *Ex vivo* se pokazalo da jednokratna topikalna okularna doza nepafenaka inhibira sintezu prostaglandina u šarenici/cilijarnom tijelu (85%-95%) do 6 sati i u mrežnici/žilnici (55%) do 4 sata.

#### Farmakodinamički učinci

Veći dio hidrolitičke konverzije lijeka odvija se u mrežnici/žilnici, nakon toga u šarenici/cilijarnom tijelu i rožnici, što je sukladno stupnju prokrvljenosti tkiva.

Rezultati kliničkih ispitivanja ukazuju na to da NEVANAC kapi za oko nemaju značajnog učinka na intraokularni tlak.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

##### *Prevenција i liječenje postoperativne boli i upale povezanih s operacijom katarakte*

Provedena su tri pivotalna ispitivanja za ocjenu djelotvornosti i sigurnosti NEVANAC-a koji je doziran 3 puta dnevno, u usporedbi s podlogom lijeka i/ili ketorolak trometamolom za prevenciju i liječenje postoperativne boli i upale u bolesnika koji su pripremani za operaciju katarakte. U tim se ispitivanjima započelo s primjenom ispitivanog lijeka jedan dan prije kirurškog zahvata, nastavilo na dan operacije te još do 2-4 tjedna tijekom postoperativnog perioda. Također, gotovo su svi bolesnici profilaktički liječeni s antibioticima po kliničkoj praksi ustanova gdje su vršena ispitivanja.

U dva dvostruko maskirana, randomizirana, podlogom lijeka kontrolirana ispitivanja, bolesnici, koji su liječeni NEVANAC-om imali su značajno manje upale (stanice i zamućenje u očnoj vodici) u početku postoperativnog razdoblja pa sve do kraja liječenja od onih koji su primali podlogu lijeka.

U jednom dvostruko maskiranom, randomiziranom ispitivanju koje je kontrolirano s podlogom lijeka i djelatnom tvari, bolesnici liječeni NEVANAC-om imali su značajno manje upale od onih koji su primali podlogu lijeka. Osim toga, u smanjenju upale i okularne boli NEVANAC nije bio inferioran u odnosu na ketorolak u dozi od 5 mg/ml, a po ukapavanju je bio malo ugodniji.

Značajno veći postotak bolesnika u skupini koja je primala NEVANAC izvijestio je da nakon operacije katarakte nema boli u usporedbi s onima u skupini koja je primala podlogu.

#### Redukcija rizika za postoperativni makularni edem povezan s operacijom katarakte kod bolesnika s dijabetesom

Provedena su četiri ispitivanja (dva kod bolesnika s dijabetesom i dva kod bolesnika bez dijabetesa) za ocjenu djelotvornosti i sigurnosti NEVANAC-a za prevenciju postoperativnog makularnog edema povezanog s operacijom katarakte. U tim ispitivanjima, ispitivani lijek počeo se primjenjivati dan prije operacije, nastavio na dan operacije i do 90 dana nakon operacije.

U 1 dvostruko maskiranom, randomiziranom, podlogom lijeka kontroliranom ispitivanju, provedenom u bolesnika s dijabetičkom retinopatijom, značajno veći postotak bolesnika u grupi s podlogom lijeka razvio je makularni edem (16,7%) u usporedbi s bolesnicima liječenim NEVANAC-om (3,2%). Veći postotak bolesnika liječenih podlogom lijeka doživio je smanjenje u vrijednosti u najbolje korigiranoj oštrini vida (BCVA, *engl. best corrected vision accuracy*) za više od 5 slova u danima od 7 do 90 (ili ranijeg izlaza) (11,5%) u usporedbi s bolesnicima liječenim s Nepafenakom (5,6%). Više bolesnika liječenih s NEVANAC-om postiglo je poboljšanje od 15 slova u BCVA u usporedbi s bolesnicima koji su primali podlogu lijeka, 56,8% u usporedbi s 41,9%,  $p=0,019$ .

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka NEVANAC-a u svim podskupinama pedijatrijske populacije u prevenciji i liječenju postoperativne boli i upale povezanih s operacijom katarakte i prevencijom postoperativnog makularnog edema (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Nakon doziranja NEVANAC kapi za oko u oba oka tri puta na dan, u većine su ispitanika zapažene niske, no mjerljive plazmatske koncentracije nepafenaka i amfenaka 2, odnosno 3 sata nakon doziranja. Srednje vrijednosti plazmatske  $C_{max}$  u stanju dinamičke ravnoteže za nepafenak i za amfenak bile su  $0,310 \pm 0,104$  ng/ml, odnosno  $0,422 \pm 0,121$  ng/ml, nakon okularne primjene.

### Distribucija

Amfenak ima visoki afinitet za serumske albumine. *In vitro*, postotak vezan na albumin štakora iznosio je 98,4%, na albumin čovjeka 95,4% i na humani serum 99,1%.

Ispitivanja na štakorima su pokazala da se radioaktivno obilježeni materijali, koji su srodni djelatnoj tvari, nakon jednokratnih i višestrukih oralnih doza  $^{14}C$ -nepafenaka, široko distribuiraju po tijelu.

Ispitivanja na kunićima pokazala su da se topikalno primijenjeni nepafenak distribuira lokalno iz prednjeg dijela oka u stražnji segment oka (mrežnica i žilnica).



## Biotransformacija

Nepafenak podliježe relativno brzom bioaktivaciji u amfenak pomoću intraokularnih hidrolaza. Nakon toga, amfenak se opsežno metabolizira u polarnije metabolite s hidroksilacijom aromatskog prstena, što dovodi do tvorbe konjugata glukuronida. Radiokromatografske analize prije i nakon hidrolize  $\beta$ -glukuronidazom pokazale su da su svi metaboliti bili u obliku konjugata glukuronida, s iznimkom amfenaka. Amfenak je bio glavni metabolit u plazmi i predstavljao je oko 13% ukupne radioaktivnosti u plazmi. Metabolit koji je po količini drugi u plazmi, identificiran je kao 5-hidroksinepafenak koji je predstavljao oko 9% ukupne radioaktivnosti pri  $C_{max}$ .

Interakcije s drugim lijekovima: Niti nepafenak niti amfenak inhibira bilo koju od glavnih metaboličkih aktivnosti humanog citokroma P450 (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4) *in vitro* pri koncentracijama do 3000 ng/ml. Zato interakcije koje uključuju metabolizam putem CYP istodobno primijenjenih lijekova nisu vjerojatne. Isto tako nisu vjerojatne ni interakcije posredovane vezanjem na proteine.

## Eliminacija

Nakon peroralne primjene  $^{14}C$ -nepafenaka u zdravih dobrovoljaca, utvrđeno je da je izlučivanje mokraćom glavni put izlučivanja radioaktivno obilježenog lijeka, na što otpada oko 85% doze, dok se sa stolicom izlučuje oko 6% doze. Količine nepafenaka i amfenaka nisu se mogle mjeriti u mokraći.

Nakon primjene jednostruke doze NEVANAC-a kod 25 bolesnika s operacijom katarakte mjerile su se koncentracije lijeka u očnoj vodici 15, 30, 45 i 60 minuta poslije davanja doze. Maksimalne srednje vrijednosti koncentracije u očnoj vodici zapažene su nakon 1 sat (nepafenak 177 mg/ml, amfenak 44,8 ng/ml). Ti nalazi ukazuju na to da lijek brzo penetrira kroz rožnicu.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

Nepafenak nije vrednovan u dugoročnim ispitivanjima kancerogenosti.

U ispitivanjima reprodukcije koja su s nepafenakom provedena u štakora, doze  $\geq 10$  mg/kg, koje su bile toksične po ženku, bile su povezane s distocijom, povećanim gubitkom nakon implantacije, smanjenom težinom i rastom fetusa te sa smanjenim preživljavanjem fetusa. U skotnih je kunića, doza od 30 mg/kg, koju su primale ženke i koja je u njih izazvala malu toksičnost, pokazala signifikantan porast u incidenciji malformacija kod mladunčadi.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

manitol (E421)  
karbomer  
natrijev klorid  
tiloksapol  
dinatrijev edetat  
benzalkonijev klorid  
natrijev hidroksid i/ili kloridna kiselina (za podešavanje pH)  
pročišćena voda

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine.

Baciti 4 tjedna nakon prvog otvaranja.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Okrugla bočica od polietilena niske gustoće volumena 5 ml, s nastavkom za kapanje i bijelim polipropilenskim zatvaračem s navojem koja sadrži 5 ml suspenzije.

Kutija sadrži 1 bočicu.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/07/433/001

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 11. prosinca 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 24. rujna 2012.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NAZIV LIJEKA**

NEVANAC 3 mg/ml kapi za oko, suspenzija

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

1 ml suspenzije sadrži 3 mg nepafenaka.

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan ml suspenzije sadrži 0,05 mg benzalkonijeva klorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Kapi za oko, suspenzija.

Svijetložuta do tamnonarančasta homogena suspenzija, pH 6,8 (približno).

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

NEVANAC 3 mg/ml kapi za oko, suspenzija je indicirana u odraslih za:

- Preveniraju i liječenje postoperativne boli i upale povezane s operacijom katarakte
- Smanjenje rizika od postoperativnog makularnog edema povezanog s operacijom katarakte kod bolesnika s dijabetesom (vidjeti dio 5.1).

### **4.2 Doziranje i način primjene**

#### Doziranje

##### Odrasli, uključujući starije osobe

Za prevenciju i liječenje boli i upale, doza je 1 kap NEVANAC-a u konjunktivalnu vrećicu zahvaćenoga oka (očiju) jedan puta dnevno, a primjena započinje 1 dan prije operacije katarakte, nastavlja se na dan operacije i tijekom prva 2 tjedna nakon operacije. Liječenje se može produžiti na prva 3 tjedna nakon operacije, prema uputama liječnika. Dodatnu kap valja primijeniti 30 do 120 minuta prije kirurškog zahvata.

U kliničkim ispitivanjima, bolesnici su liječeni do 21 dan s NEVANAC 3 mg/ml kapima za oko, suspenzijom (vidjeti dio 5.1).

Za smanjenje rizika od postoperativnog makularnog edema povezanog sa operacijom katarakte kod bolesnika s dijabetesom, doza je 1 kap NEVANAC-a u konjunktivalnu vrećicu zahvaćenoga oka (očiju) jedan puta dnevno, a primjena započinje 1 dan prije operacije katarakte, nastavlja se na dan operacije i do 60 dana nakon operacije, prema uputama liječnika. Dodatnu kap valja primijeniti 30 do 120 minuta prije kirurškog zahvata.

Doziranje jednom dnevno s NEVANAC 3 mg/ml kapima za oko, suspenzijom pruža istu ukupnu dnevnu dozu nepafenaka kao i doziranje tri puta dnevno s NEVANAC 1 mg/ml kapima za oko, suspenzijom.

### Posebne populacije

#### *Bolesnici s oštećenjem bubrega i jetre*

NEVANAC nije ispitan u bolesnika s bolešću jetre ili oštećenjem bubrega. Nepafenak se eliminira prvenstveno putem biotransformacije i sistemska izloženost je vrlo niska nakon topikalne okularne primjene. U tih bolesnika nije potrebno prilagođavati dozu.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost NEVANAC-a u djece i adolescenata nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Ne preporuča se njegova primjena u ovih bolesnika sve do dostupnosti novih podataka.

#### *Starija populacija*

Ukupno nisu uočene razlike u sigurnosti i učinkovitosti između starijih i mlađih bolesnika.

### Način primjene

Za okularnu primjenu.

Bolesnika je potrebno uputiti da dobro protrese bočicu prije primjene. Nakon skidanja zatvarača, ukoliko postoji zaštitni obruč s evidencijom otvaranja i klimav je, uklonite ga prije primjene lijeka.

Koristi li se više od jednog oftalmičkog lijeka za topikalnu primjenu, treba ih primjeniti u razmaku od najmanje 5 minuta. Masti za oko se moraju primjenjivati posljednje.

Da bi se spriječila kontaminacija vrha kapaljke i otopine, bolesnik mora paziti da vrhom kapaljke na bočici ne dodiruje vjeđe, okolna područja ili druge površine. Bolesnike treba uputiti da bočica mora biti dobro zatvorena, kada se lijek ne upotrebljava.

Ako se preskoči doza, treba primijeniti jednu kap što je prije moguće, prije povratka na redovan režim primjene. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako bi nadoknadili propuštenu.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Preosjetljivost na druge nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL).

Bolesnici u kojih acetilsalicilatna kiselina ili drugi NSAIL-i uzrokuju napadaje astme, urtikariju ili akutni rinitis.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Ovaj lijek ne smije se injicirati. Bolesnike treba uputiti da ne gutaju NEVANAC.

Bolesnike je potrebno uputiti da tijekom liječenja s lijekom NEVANAC izbjegavaju sunčevo svjetlo.

### Učinci na oko

Primjena topikalnih NSAIL-a može uzrokovati keratitis. U nekih podložnih bolesnika, kontinuirana primjena topikalnih NSAIL-a može dovesti do oštećenja epitela, stanjenja rožnice, erozije rožnice, ulceracije rožnice ili perforacije rožnice (vidjeti dio 4.8). Ti događaji mogu ugroziti vid. Bolesnici u kojih se jave znakovi oštećenja rožnice, trebaju odmah prekinuti primjenu NEVANAC-a, a stanje njihove rožnice treba pomno nadzirati.

Topikalni NSAIL-i mogu usporiti ili odgoditi zacjeljivanje. Za topikalne se kortikosteroide također zna, da usporavaju ili odgađaju zacjeljivanje. Istodobna primjena topikalnih NSAIL-a i topikalnih steroida može povećati mogućnost razvoja poteškoća sa zacjeljivanjem. Stoga, preporučuje se oprez kod istodobne primjene NEVANAC-a i kortikosteroida, osobito kod bolesnika kod kojih je povećan rizik pojave nuspojava na rožnici opisanih niže.

Postmarketinško iskustvo s topikalnim NSAIL-ima sugerira da bolesnici s kompliciranim operacijama na oku, denervacijom rožnice, defektima epitela rožnice, dijabetes melitusom, bolestima površine oka (npr. sindrom suhoga oka), reumatoidnim artritismom ili oni koji u kratkom vremenskom razdoblju imaju nekoliko kirurških zahvata na oku, mogu biti izloženi povećanom riziku od nuspojava na rožnici, koje mogu ugroziti vid. U tih bolesnika valja oprezno primjenjivati topikalne NSAIL-e. Prolongirana primjena topikalnih NSAIL-a može povećati rizik od pojave i težine nuspojava na rožnici.

Postoje izvještaji da NSAIL-i za okularnu primjenu mogu uzrokovati pojačano krvarenje očnih tkiva (uključujući hifeme) u svezi s kirurškim zahvatom na oku. NEVANAC treba oprezno primjenjivati u bolesnika za koje se zna da su skloni krvarenju, ili koji primaju druge lijekove koji mogu produžiti vrijeme krvarenja.

Akutna infekcija oka može biti prikrivena topikalnom primjenom protuupalnih lijekova. NSAIL-i nemaju antimikrobna svojstva. U slučaju infekcije oka, treba ih oprezno primjenjivati s antiinfektivima.

#### Kontaktne leće

Ne preporučuje se nošenje kontaktnih leća tijekom postoperativnog perioda nakon operacije katarakte. Zbog toga bolesnike treba savjetovati da ne nose kontaktne leće osim u slučaju da je to jasno indicirano od strane njihovog liječnika.

#### Benzalkonijev klorid

NEVANAC sadrži benzalkonijev klorid koji može izazvati iritaciju oka i za kojeg se zna da može promijeniti boju mekih kontaktnih leća. Ukoliko je potrebno nositi kontaktne leće tijekom liječenja, bolesnicima treba savjetovati da skinu kontaktne leće prije primjene terapije i pričekaju barem 15 minuta prije njihovog ponovnog stavljanja.

Zabilježeno je da benzalkonijev klorid može izazvati punktiiformnu keratopatiju i/ili toksičnu ulceroznu keratopatiju. S obzirom na to da NEVANAC sadrži benzalkonijev klorid, bolesnika treba pri čestoj ili produženoj primjeni pomno nadzirati.

#### Ukrižena osjetljivost

Postoji potencijal za ukriženu osjetljivost nepafenaka s acetilsalicilatnom kiselinom, derivatima fenilacetatne kiseline i drugim NSAIL-ima.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Ispitivanja *in vitro* su pokazala vrlo mali potencijal za interakciju s drugim lijekovima te za interakcije vezanja na proteine (vidjeti dio 5.2).

#### Analozi prostaglandina

Postoje vrlo ograničeni podaci o istodobnoj primjeni analoga prostaglandina i NEVANAC-a. Uzimajući u obzir njihov mehanizam djelovanja, istodobna primjena ovih lijekova nije preporučena.

Istodobna primjena topikalnih NSAID-a i topikalnih steroida može povećati mogućnost razvoja poteškoća sa zacjeljivanjem. Istodobna primjena NEVANAC-a i lijekova koji produljuju vrijeme krvarenja može povećati rizik od hemoragije (vidjeti dio 4.4).

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Žene reproduktivne dobi

NEVANAC se ne smije primjenjivati kod žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

##### Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primjeni nepafenaka u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Nije poznat potencijalni rizik za ljude. Budući da je sistemska izloženost zanemariva nakon liječenja žena koje nisu trudne s NEVANAC-om, rizik tijekom trudnoće mogao bi se smatrati malim. Unatoč tome, budući da inhibicija sinteze prostaglandina može negativno djelovati na trudnoću i/ili razvoj embrija/fetusa i/ili porod i/ili postnatalni razvoj ne preporučuje se primjena NEVANAC-a tijekom trudnoće.

##### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se nepafenak u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se nepafenak izlučuje u mlijeko ženki štakora. No nije za očekivati učinak na dojenče, budući da je sistemska izloženost zanemariva. NEVANAC se može primjenjivati tijekom dojenja.

##### Plodnost

Nema podataka o utjecaju NEVANAC-a na plodnost kod ljudi.

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

NEVANAC ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Privremeno zamagljen vid i drugi poremećaji vida mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Zamuti li se vid nakon ukapavanja, bolesnik mora pričekati da se vid razbistri prije upravljanja vozilom ili rada sa strojevima.

#### **4.8 Nuspojave**

##### Sažetak profila sigurnosti

U kliničkim ispitivanjima koja su uključila preko 1900 bolesnika koji su primali NEVANAC 3 mg/ml kapi za oko, suspenziju, najčešće zabilježene nuspojave bile su punktiformni keratitis, keratitis, osjećaj stranog tijela u oku i bol u oku, a pojavile su se kod između 0,4% i 0,1% bolesnika.

##### Bolesnici s dijabetesom

U dva klinička ispitivanja koja su uključila 594 bolesnika, bolesnici s dijabetesom bili su izloženi liječenju NEVANAC kapima za oko, suspenzijom tijekom 90 dana radi prevencije makularnog edema nakon operacije katarakte. Najčešće zabilježena nuspojava bio je punktiformni keratitis koji se pojavio u 1% bolesnika, što je rezultiralo svrstavanjem unutar kategorije učestalosti često. Ostale najčešće zabilježene nuspojave bile su keratitis i osjećaj stranog tijela u oku, a koje su se pojavile u 0,5% odnosno 0,3% bolesnika, obje nuspojave unutar kategorije učestalosti manje često.

## Tablični prikaz nuspojava

Niže navedene nuspojave razvrstane su na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Nuspojave su zabilježene kroz klinička ispitivanja ili kroz iskustvo nakon stavljanja u promet lijeka NEVANAC 3 mg/ml kapi za oko, suspenzija i NEVANAC 1 mg/ml kapi za oko, suspenzija.

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Nuspojave</b>
Poremećaji imunološkog sustava	<i>Rijetko</i> : preosjetljivost
Poremećaji živčanog sustava	<i>Rijetko</i> : omaglica, glavobolja
Poremećaji oka	<i>Manje često</i> : keratitis, punktiformni keratitis, defekt epitela rožnice, osjećaj stranoga tijela u očima, stvaranje krusti na rubu vjeđe  <i>Rijetko</i> : iritis, efuzija žilnice, depoziti na rožnici, bol u oku, nelagoda u oku, suho oko, blefaritis, iritacija oka, svrbež oka, iscjedak iz oka, alergijski konjunktivitis, pojačano suženje, hiperemija konjunktive  <i>Nepoznato</i> : perforacija rožnice, usporeno zacjeljivanje (rožnica), zamućenje rožnice, ožiljak rožnice, smanjena oštrina vida, oticanje oka, ulcerozni keratitis, stanjenje rožnice, zamagljen vid
Krvožilni poremećaji	<i>Nepoznato</i> : povišeni krvni tlak
Poremećaji probavnog sustava	<i>Rijetko</i> : mučnina <i>Nepoznato</i> : povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<i>Rijetko</i> : cutis laxa (dermatohalaza), alergijski dermatitis

## Opis odabranih nuspojava

Bolesnici koji imaju znakove oštećenja epitela rožnice uključujući perforaciju rožnice, moraju odmah prekinuti primjenu NEVANAC-a, a stanje njihove rožnice mora biti pomno nadzirano (vidjeti dio 4.4).

Kroz iskustvo nakon stavljanja lijeka NEVANAC 1 mg/ml kapi za oko, suspenzija, u promet, zabilježeni su slučajevi defekta/poremećaja epitela rožnice. Težina ovih slučajeva varirala je od učinaka na epitelnu cjelovitost epitela rožnice koji nisu bili ozbiljni do ozbiljnijih nuspojava koje su zahtijevale kiruršku intervenciju i/ili terapiju lijekovima kako bi se povratila jasnoća vida.

Iskustvo nakon stavljanja u promet topikalnih NSAIL-a navodi na zaključak, da bolesnici s kompliciranim operacijama na oku, denervacijom rožnice, defektima epitela rožnice, dijabetes melitusom, bolestima površine oka (npr. sindrom suhoga oka), reumatoidnim artritisom ili oni koji u kratkom vremenskom razdoblju imaju nekoliko kirurških zahvata na oku mogu biti izloženi povećanom riziku od nuspojava na rožnici, koje mogu početi ugrožavati vid.

## Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost NEVANAC-a kod djece i adolescenata nisu ustanovljene.

## Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## 4.9 Predoziranje

Malo je vjerojatno da će predoziranje kod okularne primjene, ili kod slučajne oralne ingestije uzrokovati toksično djelovanje.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: oftalmici, protuupalni lijekovi, nesteroidni, ATK oznaka: S01BC10

#### Mehanizam djelovanja

Nepafenak je nesteroidni protuupalni i analgetski predlijek. Nakon topikalnog doziranja u oko, nepafenak penetrira kroz rožnicu i hidrolaze ga u očnom tkivu pretvaraju u amfenak, nesteroidni protuupalni lijek. Amfenak inhibira djelovanje prostaglandin H sintaze (ciklooksigenaze), enzima koji je potreban za stvaranje prostaglandina.

#### Sekundarna farmakologija

U kunića se pokazalo da nepafenak inhibira raspad krvno-retinalne barijere, istodobno sa supresijom sinteze PGE<sub>2</sub>. *Ex vivo* se pokazalo da jednokratna topikalna okularna doza nepafenaka inhibira sintezu prostaglandina u šarenici/cilijarnom tijelu (85%-95%) do 6 sati i u mrežnici/žilnici (55%) do 4 sata.

#### Farmakodinamički učinci

Veći dio hidrolitičke konverzije lijeka odvija se u mrežnici/žilnici, nakon toga u šarenici/cilijarnom tijelu i rožnici, što je sukladno stupnju prokrvljenosti tkiva.

Rezultati kliničkih ispitivanja ukazuju na to da NEVANAC 3 mg/ml kapi za oko, suspenzija nemaju značajnog učinka na intraokularni tlak.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

##### *Prevenција i liječenje postoperativne boli i upale povezanih s operacijom katarakte*

Djelotvornost i sigurnost primjene NEVANAC-a 3 mg/ml u prevenciji i liječenju postoperativne boli i upale povezanih s operacijom katarakte dokazana je u dva maskirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana klinička ispitivanja na ukupno 1339 bolesnika. U ovim ispitivanjima u kojima su bolesnicima primjenjivane dnevne doze počevši jedan dan prije operacije katarakte, nastavljane na dan operacije i tijekom prvih 14 dana postoperativnog perioda, NEVANAC 3 mg/ml kapi za oko, suspenzija pokazao je superiornu kliničku djelotvornost u usporedbi s podlogom lijeka u liječenju postoperativne boli i upale.

Kod bolesnika liječenih NEVANAC-om bila je manja vjerojatnost pojave boli u oku i mjerljivih znakova upale (stanice i замуćenje u očnoj vodici) u ranom postoperativnom periodu sve do kraja liječenja od onih liječenih s podlogom lijeka. U dva ispitivanja, NEVANAC je uklonio upalu na dan 14 nakon operacije kod 65% i 68% bolesnika u usporedbi sa 25% i 35% bolesnika na podlozi lijeka.

Postotak bez boli u NEVANAC grupi bio je 89% i 91% u usporedbi sa 40% i 50% bolesnika na podlozi lijeka.

Neki bolesnici su primali NEVANAC 3 mg/ml kapi za oko, suspenziju do 21 dan nakon operacije. Ipak, djelotvornost nakon 14 dana poslije operacije nije mjerena.



Dodatno, u jednom od dva klinička ispitivanja, NEVANAC 3 mg/ml kapi za oko, suspenzija dozirana jednom dnevno bila je neinferiorana u odnosu na NEVANAC 1 mg/ml kapi za oko, suspenziju doziranu tri puta dnevno za prevenciju i liječenje postoperativne boli i upale nakon operacije katarakte. Postotak rješavanja upala i uklanjanja boli bio je sličan kod oba proizvoda u svim postoperativnim evaluacijama.

#### Redukcija rizika za postoperativni makularni edem povezan s operacijom katarakte kod bolesnika s dijabetesom

Provedena su dva ispitivanja kod bolesnika s dijabetesom za ocjenu djelotvornosti i sigurnosti NEVANAC 3 mg/ml kapi za oko, suspenzije dozirane jednom dnevno za prevenciju postoperativnog makularnog edema povezanog s operacijom katarakte. U tim ispitivanjima, ispitivani lijek počeo se primjenjivati dan prije operacije, nastavio na dan operacije i do 90 dana nakon operacije. U oba dvostruko maskirana, randomizirana, podlogom lijeka kontrolirana ispitivanja, provedena u bolesnika s dijabetičkom retinopatijom, značajno veći postotak bolesnika u grupi s podlogom lijeka razvio je makularni edem (17,3% i 14,3%) u usporedbi s bolesnicima liječenim lijekom NEVANAC 3 mg/ml (2,3% i 5,9%). Odgovarajući postotci u integriranim analizama 2 ispitivanja bili su 15,9% u grupi s podlogom lijeka i 4,1% u grupi s lijekom NEVANAC,  $p < 0,001$ ). Značajno veći postotak bolesnika postigao je poboljšanje od 15 ili više slova u 14. danu i zadržao je poboljšanje do 90. dana u grupi koja je primala NEVANAC 3 mg/ml (61,7%) u usporedbi s grupom koja je primala podlogu lijeka (43%) u jednom ispitivanju; postoci ispitanika bili su slični u dvije liječenje grupe za ovaj ishod u drugom ispitivanju (48,8% u grupi s lijekom NEVANAC i 50,5% u grupi s podlogom lijeka). U integriranoj analizi dva ispitivanja, postotak ispitanika sa poboljšanjem od 15 slova u 14. danu i održanim poboljšanjem do 90. dana bio je veći u grupi s lijekom NEVANAC 3 mg/ml (55,4%) u usporedbi s grupom koja je primala podlogu lijeka (46,7%,  $p = 0,003$ ).

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka NEVANAC-a u svim podskupinama pedijatrijske populacije u prevenciji i liječenju postoperativne boli i upale povezanih s operacijom katarakte (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Nakon doziranja NEVANAC 3 mg/ml kapi za oko, suspenzija u oba oka jedanputa na dan tijekom 4 dana, u većine su ispitanika zapažene niske, no mjerljive plazmatske koncentracije nepafenaka i amfenaka 2, odnosno 3 sata nakon doziranja. Srednje vrijednosti plazmatske  $C_{max}$  u stanju dinamičke ravnoteže za nepafenak i za amfenak bile su  $0,847 \pm 0,269$  ng/ml, odnosno  $1,13 \pm 0,491$  ng/ml, nakon okularne primjene.

### Distribucija

Amfenak ima visoki afinitet za serumske albumine. *In vitro*, postotak vezan na albumin štakora iznosio je 98,4%, na albumin čovjeka 95,4% i na humani serum 99,1%.

Ispitivanja na štakorima su pokazala da se radioaktivno obilježeni materijali, koji su srodni djelatnoj tvari, nakon jednokratnih i višestrukih oralnih doza  $^{14}C$ -nepafenaka, široko distribuiraju po tijelu.

Ispitivanja na kunićima pokazala su da se topikalno primjenjeni nepafenak distribuira lokalno iz prednjeg dijela oka u stražnji segment oka (mrežnica i žilnica).

## Biotransformacija

Nepafenak podliježe relativno brzom bioaktivaciji u amfenak pomoću intraokularnih hidrolaza. Nakon toga, amfenak se opsežno metabolizira u polarnije metabolite s hidroksilacijom aromatskog prstena, što dovodi do tvorbe konjugata glukuronida.

Radiokromatografske analize prije i nakon hidrolize  $\beta$ -glukuronidazom pokazale su da su svi metaboliti bili u obliku konjugata glukuronida, s iznimkom amfenaka. Amfenak je bio glavni metabolit u plazmi i predstavljao je oko 13% ukupne radioaktivnosti u plazmi. Metabolit koji je po količini drugi u plazmi, identificiran je kao 5-hidroksinepafenak koji je predstavljao oko 9% ukupne radioaktivnosti pri  $C_{max}$ .

Interakcije s drugim lijekovima: Niti nepafenak niti amfenak inhibira bilo koju od glavnih metaboličkih aktivnosti humanog citokroma P450 (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4) *in vitro* pri koncentracijama do 3000 ng/ml. Zato interakcije koje uključuju metabolizam putem CYP istodobno primjenjenih lijekova nisu vjerojatne. Isto tako nisu vjerojatne ni interakcije posredovane vezanjem na proteine.

## Eliminacija

Nakon peroralne primjene  $^{14}C$ -nepafenaka u zdravih dobrovoljaca, utvrđeno je da je izlučivanje mokraćom glavni put izlučivanja radioaktivno obilježenog lijeka, na što otpada oko 85% doze, dok se sa stolicom izlučuje oko 6% doze.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

Nepafenak nije vrednovan u dugoročnim ispitivanjima kancerogenosti.

U ispitivanjima reprodukcije koja su s nepafenakom provedena u štakora, doze  $\geq 10$  mg/kg, koje su bile toksične po ženku, bile su povezane s distocijom, povećanim gubitkom nakon implantacije, smanjenom težinom i rastom fetusa te sa smanjenim preživljavanjem fetusa. U skotnih je kunića, doza od 30 mg/kg, koju su primale ženke i koja je u njih izazvala malu toksičnost, pokazala signifikantan porast u incidenciji malformacija kod mladunčadi.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

boratna kiselina  
propilenglikol  
karbomer  
natrijev klorid  
gvar  
karmelozanatrij  
dinatrijev edetat  
benzalkonijev klorid  
natrijev hidroksid i/ili kloridna kiselina (za podešavanje pH)  
pročišćena voda

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

18 mjeseci

Baciti 4 tjedna nakon prvog otvaranja.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Okrugla ili ovalna bočica od polietilena niske gustoće s nastavkom za kapanje i bijelim polipropilenskim zatvaračem s navojem koja sadrži 3 ml suspenzije. Bočica se može nalaziti u vrećici.

Kutija sadrži 1 bočicu.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/07/433/002

EU/1/07/433/003

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 11. prosinca 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 24. rujna 2012.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

S.A. Alcon Couvreur N.V.  
Rijksweg 14  
B-2870 Puurs  
Belgija

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA ZA JEDNU BOČICU OD 5 ml**

**1. NAZIV LIJEKA**

NEVANAC 1 mg/ml kapi za oko, suspenzija  
nepafenak

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 ml suspenzije sadrži 1 mg nepafenaka.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Manitol E421, karbomer, natrijev klorid, tiloksapol, dinatrijev edetat, benzalkonijev klorid, natrijev hidroksid i/ili kloridna kiselina i pročišćena voda.

Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Kapi za oko, suspenzija

1 x 5 ml

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe dobro protresite.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za oko

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP  
Baciti 4 tjedna nakon prvog otvaranja.  
Otvoreno:



**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30° C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/7/433/001 1 x 5 ml

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Nevanac 1 mg/ml

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NAJLJEPNICA NA BOČICI**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

NEVANAC 1 mg/ml kapi za oko  
nepafenak  
Za oko

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

Otvoreno:

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

5 ml

**6 DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA ZA JEDNU BOČICU**

**1. NAZIV LIJEKA**

NEVANAC 3 mg/ml kapi za oko, suspenzija  
nepafenak

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 ml suspenzije sadrži 3 mg nepafenaka.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Boratna kiselina, propilenglikol, karbomer, natrijev klorid, gvar, karmelozanatrij, dinatrijev edetat, benzalkonijev klorid, natrijev hidroksid i/ili kloridna kiselina (za podešavanje pH) i pročišćena voda.

Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Kapi za oko, suspenzija

1 x 3 ml

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe dobro protresite.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za oko

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Jedanput dnevno

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Baciti 4 tjedna nakon prvog otvaranja.

Otvoreno:

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/07/433/002 1 x 3 ml – okrugla bočica

EU/1/07/433/003 1 x 3 ml – ovalna bočica

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Nevanac 3mg/ml

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NAJLJEPNICA NA BOČICI**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

NEVANAC 3 mg/ml kapi za oko  
nepafenak  
Za oko

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

3 ml

**6. DRUGO**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
VREĆICA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

NEVANAC 3 mg/ml kapi za oko  
nepafenak  
Za oko

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

Baciti 4 tjedna nakon prvog otvaranja.

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

3 ml

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**



## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### NEVANAC 1 mg/ml kapi za oko, suspenzija nepafenak

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je NEVANAC i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati NEVANAC
3. Kako primjenjivati NEVANAC
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati NEVANAC
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je NEVANAC i za što se koristi

NEVANAC sadrži djelatnu tvar nepafenak i pripada skupini lijekova koji se nazivaju nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL-i).

NEVANAC se koristi u odraslih osoba:

- za sprječavanje i ublažavanje boli u oku i upale nakon operacije mrežnice na oku
- za smanjenje rizika od makularnog edema (oticanje u pozadini oka) nakon operacije mrežnice na oku kod bolesnika sa šećernom bolesti.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati NEVANAC

##### Nemojte primjenjivati NEVANAC

- ako ste alergični na nepafenak ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.),
- ako ste alergični na druge nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL)
- ako ste imali astmu, kožnu alergiju, ili jaku upalu u nosu kada ste koristili druge NSAIL-e. U NSAIL-e se primjerice ubrajaju: acetilsalicilna kiselina, ibuprofen, ketoprofen, piroksikam, diklofenak.

##### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite NEVANAC:

- ako ste skloni stvaranju masnica ili imate probleme s krvarenjima ili ste ih imali u prošlosti.
- ako imate neki drugi poremećaj na očima (npr. očnu infekciju), ili ako koristite druge lijekove za oči (osobito lokalne steroide).
- ako imate šećernu bolest.
- ako imate reumatoidni artritis.
- ako ste unutar kratkog vremenskog razdoblja imali više kirurških zahvata na oku.

Tijekom liječenja s lijekom NEVANAC izbjegavajte izlaganje sunčevom svjetlu.

Nošenje kontaktnih leća ne preporučuje se nakon operacije mrežnice. Vaš liječnik savjetovati će Vas kada ih možete ponovno nositi (vidjeti dio "NEVANAC sadrži benzalkonijev klorid")

### **Djeca i adolescenti**

Ovaj lijek ne primjenjujte kod djece i adolescenata ispod 18 godina starosti jer sigurnost i djelotvornost u ovoj populaciji nije ustanovljena.

### **Drugi lijekovi i NEVANAC**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

NEVANAC može utjecati na druge lijekove ili drugi lijekovi koje uzimate mogu utjecati na djelovanje NEVANAC-a, uključujući druge kapi za oko za liječenje povišenog očnog tlaka.

Također obavijestite svog liječnika ako uzimate lijekove koji smanjuju zgrušavanje krvi (varfarin) ili druge NSAID-e. Oni mogu povećati rizik od krvarenja.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili mislite da biste mogli ostati trudni, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete NEVANAC. Ženama koje bi mogle ostati trudne preporučuje se primjena učinkovite kontracepcije tijekom liječenja s NEVANAC-om.

Primjena NEVANAC-a ne preporučuje se tijekom trudnoće. Ne uzimajte NEVANAC osim na izričitu preporuku Vašeg liječnika.

Ukoliko dojite, NEVANAC može prijeći u Vaše majčino mlijeko. Ipak, ne očekuje se utjecaj na dojenče. NEVANAC se može primijeniti tijekom dojenja.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nemojte upravljati vozilom ili strojevima dok Vam se ne razbistri vid. Vid Vam može biti zamagljen neko vrijeme nakon primjene NEVANAC-a.

### **NEVANAC sadrži benzalkonijev klorid**

Ovaj lijek sadrži 0,25 mg benzalkonijevog klorida u svakih 5 ml, što odgovara 0,05 mg/ml.

Konzervansi u lijeku NEVANAC, benzalkonijev klorid, mogu apsorbirati meke kontaktne leće zbog čega se može promijeniti njihova boja. Potrebno je ukloniti kontaktne leće prije primjene lijeka te pričekati najmanje 15 minuta prije ponovnog stavljanja leća. Benzalkonijev klorid može također uzrokovati nadražaj oka, osobito ako imate suhe oči ili poremećaje rožnice (prozirni sloj prednjeg dijela oka). U slučaju neuobičajenog osjećaja u oku, bockanja ili boli u oku nakon primjene ovog lijeka, obratite se svom liječniku.

## **3. Kako primjenjivati NEVANAC**

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

NEVANAC upotrebljavajte samo kao kapi za oko. Ne gutajte niti injicirajte.

### **Preporučena doza je**

Jedna kap u zahvaćeno oko ili oči, tri puta na dan - ujutro, u podne i navečer. Lijek primjenjujte svaki dan u isto vrijeme.

### **Kada primijeniti lijek i koliko dugo**

Započnite 1 dan prije operacije mrežne. Nastavite s primjenom lijeka na dan operacije. Nakon toga lijek primjenjujte tako dugo koliko Vas je uputio liječnik. To može biti do 3 tjedna (za sprječavanje i olakšavanje boli u oku i upale) ili 60 dana (za sprječavanje razvoja makularnog edema) nakon operacije.

### **Kako primijeniti**

Prije nego što započnete, operite ruke.



1



2

- Bočicu dobro protresite prije primjene.
- Odvrite zatvarač bočice.
- Nakon skidanja zatvarača, ukoliko je zaštitni obruč s evidencijom otvaranja klimav, uklonite ga prije primjene lijeka.
- Bočicu držite između palca i prstiju, okrenutu vrhom prema dolje.
- Zabacite glavu unatrag.
- Čistim prstom povlačite donju vjeđu, dok između vjeđe i oka ne nastane 'džep'. U njega treba ukapati jednu kap (slika 1).
- Vrh bočice približite oku. Ako Vam to pomaže, stanite pred ogledalo.
- Kapaljkom ne dodirujte oko ili vjeđu, okolna područja ili druge površine. Time biste mogli inficirati kapi.
- Laganim pritiskom na dno bočice istisnite po jednu kap NEVANAC-a.
- Nemojte stiskati bočicu: izrađena je tako da je dovoljno da samo lagano pritisnete na dno (slika 2).

Ako kapljice ukapavate u oba oka, te korake ponovite i na drugom oku. Odmah nakon primjene bočicu čvrsto zatvorite sa zatvaračem.

Ako kap promaši oko, pokušajte ponovno.

Ako koristite i druge kapi za oko, pričekajte najmanje pet minuta između korištenja lijeka NEVANAC i drugih kapi za oko.

### **Ako primijenite više NEVANAC-a nego što ste trebali**

Obratite se svom liječniku za detaljne upute. Kapi više ne ukapavajte dok ne dođe vrijeme za sljedeću redovnu dozu.

### **Ako ste zaboravili primijeniti NEVANAC**

Ukapajte jednu dozu čim se sjetite. Ako ste već bliže ukapavanju sljedeće doze, izostavite onu koju ste propustili i nastavite sa sljedećom dozom prema redovitoj shemi. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. U zahvaćeno oko(oči) ne ukapavajte više od jedne kapi 3 puta na dan.

### **Ako prestanete primjenjivati NEVANAC**

Nemojte prestati s primjenom NEVANAC-a, a da prije niste razgovarali sa svojim liječnikom. S primjenom kapi obično možete nastaviti, osim ako nuspojave nisu ozbiljne. Ukoliko ste zabrinuti, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

#### 4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Rizik od pojave nuspojava na rožnici (problemi površine oka) može biti povećan, ako ste imali

- komplicirani kirurški zahvat na oku
- više kirurških zahvata na oku u kratkom vremenskom razdoblju
- određene poremećaje površine oka, kao što su upala ili suho oko
- određene opće bolesti, kao što su šećerna bolest ili reumatoidni artritis.

Odmah se obratite svom liječniku ukoliko Vam oči postanu crvenije ili Vas počnu jače boljeti dok primjenjujete kapi. Uzrok tomu može biti upala površine oka sa ili bez gubitka ili oštećenja stanica ili upale obojenog dijela oka (iritis). Ove su nuspojave zabilježene u do 1 na 100 osoba.

Sljedeće su nuspojave također zabilježene s NEVANAC 1 mg/ml kapi za oko, suspenzijom ili NEVANAC 3 mg/ml kapi za oko, suspenzijom, ili s obje:

**Manje često** (*mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba*)

- **Nuspojave na oku:** upala površine oka s ili bez gubitka ili oštećenja stanica, osjećaj stranoga tijela u očima, stvaranje krusti na vjeđi ili obješenost vjeđa.

**Rijetko** (*mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba*)

- **Nuspojave na oku:** upala šarenice, bol u oku, nelagoda u oku, suho oko, oticanje vjeđa, iritacija oka, svrbež oka, iscjedak iz oka, alergijski konjunktivitis (alergija oka), pojačano stvaranje suza, depoziti na površini oka, tekućina ili oticanje u stražnjem dijelu oka, crvenilo oka.
- **Opće nuspojave:** omaglica, glavobolja, simptomi alergije (alergijsko oticanje vjeđa), mučnina, upala kože, crvenilo i svrbež.

**Nepoznato** (*učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka*)

- **Nuspojave na oku:** oštećenje površine oka kao što je stanjivanje ili perforacija, usporeno zacjeljivanje oka, ožiljak na površini oka, zamagljenje, smanjeni vid, iritacija oka, oticanje oka, zamagljen vid.
- **Opće nuspojave:** povraćanje, povišeni krvni tlak

#### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

#### 5. **Kako čuvati NEVANAC**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Baciti bočicu 4 tjedna nakon prvog otvaranja da bi se sprječile infekcije. Na naljepnici bočice i kutiji u predviđeni prostor napišite datum kada ste je otvorili.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što NEVANAC sadrži

- Djelatna tvar je nepafenak. Jedan ml suspenzije sadrži 1 mg nepafenaka.
- Drugi sastojci su benzalkonijev klorid (vidjeti dio 2), karbomer, dinatrijev edetat, manitol, pročišćena voda, natrijev klorid i tiloksapol. Dodane su i vrlo male količine natrijeva hidroksida i/ili kloridne kiseline, za održavanje normalne razine kiselosti (pH vrijednosti).

### Kako NEVANAC izgleda i sadržaj pakiranja

NEVANAC je tekućina (svijetložuta do svijetlonarančasta suspenzija) dostupna u pakiranju koje sadrži jednu plastičnu bočicu od 5 ml sa zatvaračem s navojem.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

### Proizvođač

S.A. Alcon-Couvreur N.V.  
Rijksweg 14  
B-2870 Puurs  
Belgija

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

#### **Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

#### **България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 489 98 28

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

#### **Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

#### **Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### NEVANAC 3 mg/ml kapi za oko, suspenzija nepafenak

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primjetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je NEVANAC i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati NEVANAC
3. Kako primjenjivati NEVANAC
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati NEVANAC
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je NEVANAC i za što se koristi

NEVANAC sadrži djelatnu tvar nepafenak i pripada skupini lijekova koji se nazivaju nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL-i).

NEVANAC se koristi u odraslih osoba:

- za sprječavanje i ublažavanje boli u oku i upale nakon operacije mrežnice na oku.
- za smanjenje rizika od makularnog edema (oticanje u pozadini oka) nakon operacije mrežnice na oku kod bolesnika sa šećernom bolesti

#### 2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati NEVANAC

##### Nemojte primjenjivati NEVANAC

- ako ste alergični na nepafenak ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.),
- ako ste alergični na druge nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL),
- ako ste imali astmu, kožnu alergiju, ili jaku upalu u nosu kada ste koristili druge NSAIL-e. U NSAIL-e se primjerice ubrajaju: acetilsalicilna kiselina, ibuprofen, ketoprofen, piroksikam, diklofenak.

##### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite NEVANAC:

- ako ste skloni stvaranju masnica ili imate probleme s krvarenjima ili ste ih imali u prošlosti
- ako imate neki drugi poremećaj na očima (npr. očnu infekciju), ili ako koristite druge lijekove za oči (osobito lokalne steroide)
- ako imate šećernu bolest
- ako imate reumatoidni artritis
- ako ste unutar kratkog vremenskog razdoblja imali više kirurških zahvata na oku.

Tijekom liječenja s lijekom NEVANAC izbjegavajte izlaganje sunčevom svjetlu.

Nošenje kontaktnih leća ne preporučuje se nakon operacije mrežnice. Vaš liječnik savjetovati će Vas kada ih možete ponovno nositi (pogledajte dio "NEVANAC sadrži benzalkonijev klorid").

### **Djeca i adolescenti**

Ovaj lijek ne primjenjujte kod djece i adolescenata ispod 18 godina starosti jer sigurnost i djelotvornost u ovoj populaciji nije ustanovljena.

### **Drugi lijekovi i NEVANAC**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

NEVANAC može utjecati na druge lijekove ili drugi lijekovi koje uzimate mogu utjecati na djelovanje NEVANAC-a, uključujući druge kapi za oko za liječenje povišenog očnog tlaka.

Također obavijestite svog liječnika ako uzimate lijekove koji smanjuju zgrušavanje krvi (varfarin) ili druge NSAID-e. Oni mogu povećati rizik od krvarenja.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili mislite da biste mogli ostati trudni, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete NEVANAC. Ženama koje bi mogle ostati trudne preporučuje se primjena učinkovite kontracepcije tijekom liječenja s NEVANAC-om. Primjena NEVANAC-a ne preporučuje se tijekom trudnoće. Ne uzimajte NEVANAC osim na izričitu preporuku Vašeg liječnika.

Ukoliko dojite, NEVANAC može prijeći u Vaše majčino mlijeko. Ipak, ne očekuje se utjecaj na dojenče. NEVANAC se može primijeniti tijekom dojenja.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nemojte upravljati vozilom ili strojevima dok Vam se ne razbistri vid. Vid Vam može biti zamagljen neko vrijeme nakon primjene NEVANAC-a.

### **NEVANAC sadrži benzalkonijev klorid**

Ovaj lijek sadrži 0,15 mg benzalkonijevog klorida u svakih 3 ml, što odgovara 0,05 mg/ml.

Konzervansi u lijeku NEVANAC, benzalkonijev klorid, mogu apsorbirati meke kontaktne leće zbog čega se može promijeniti njihova boja. Potrebno je ukloniti kontaktne leće prije primjene lijeka te pričekati najmanje 15 minuta prije ponovnog stavljanja leća. Benzalkonijev klorid može također uzrokovati nadražaj oka, osobito ako imate suhe oči ili poremećaje rožnice (prozirni sloj prednjeg dijela oka). U slučaju neuobičajenog osjećaja u oku, bockanja ili boli u oku nakon primjene ovog lijeka, obratite se svom liječniku.

## **3. Kako primjenjivati NEVANAC**

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

NEVANAC upotrebljavajte samo kao kapi za oko. Ne gutajte niti injicirajte.

### **Preporučena doza je**

Jedna kap u zahvaćeno oko ili oči, jedanput na dan. Lijek primjenjujte svaki dan u isto vrijeme.

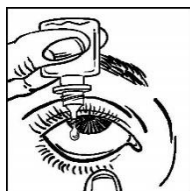


### **Kada primijeniti lijek i koliko dugo**

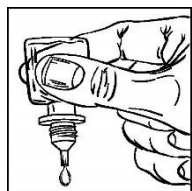
Započnite 1 dan prije operacije mrežne. Nastavite na dan operacije. Nakon toga lijek primjenjujte tako dugo koliko Vas je uputio liječnik. To može biti do 3 tjedna (za sprječavanje i olakšavanje boli u oku i upale) ili 60 dana (za sprječavanje razvoja makularnog edema i poboljšanje vida) nakon operacije.

### **Kako primijeniti**

Prije nego što započnete, operite ruke.



1



2

- Dobro protresite prije primjene.
- Prije svake primjene okrenite zatvorenu bočicu naopako i jednom protresite prema dolje.
- Odvrnite zatvarač bočice.
- Nakon skidanja zatvarača, ukoliko postoji zaštitni obruč s evidencijom otvaranja i klimav je, uklonite ga prije primjene lijeka.
- Bočicu držite između palca i prstiju, okrenutu vrhom prema dolje.
- Zabacite glavu unatrag.
- Čistim prstom povlačite donju vjeđu, dok između vjeđe i oka ne nastane ‘ džep ’. U njega treba ukapati jednu kap (slika 1).
- Vrh bočice približite oku. Ako Vam to pomaže, stanite pred ogledalo.
- Kapaljkom ne dodirujte oko ili vjeđu, okolna područja ili druge površine. Time biste mogli inficirati kapi.
- Lagano pritisnite stranice bočice sve dok ne istisnete jednu kap u oko (slika 2).

Ako kapljice ukapavate u oba oka, te korake ponovite i na drugom oku. Nije potrebno zatvarati i protresati bočicu između primjene u jedno i primjene u drugo oko. Odmah nakon primjene bočicu čvrsto zatvorite sa zatvaračem.

Ako kap promaši oko, pokušajte ponovno.

Ako koristite i druge kapi za oko, pričekajte najmanje pet minuta između korištenja lijeka NEVANAC i drugih kapi za oko.

### **Ako primijenite više NEVANAC-a nego što ste trebali**

Obratite se svom liječniku za detaljne upute. Kapi više ne ukapavajte dok ne dođe vrijeme za sljedeću redovnu dozu.

### **Ako ste zaboravili primijeniti NEVANAC**

Ukapajte jednu dozu čim se sjetite. Ako ste već bliže ukapavanju sljedeće doze, izostavite onu koju ste propustili i nastavite sa sljedećom dozom prema redovitoj shemi. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. U zahvaćeno oko(oči) ne ukapavajte više od jedne kapi.

### **Ako prestanete primjenjivati NEVANAC**

Nemojte prestati s primjenom NEVANAC-a, a da prije niste razgovarali sa svojim liječnikom. S primjenom kapi obično možete nastaviti, osim ako nuspojave nisu ozbiljne.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

#### 4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Rizik od pojave nuspojava na rožnici (problemi površine oka) može biti povećan, ako ste imali:

- komplicirani kirurški zahvat na oku
- više kirurških zahvata na oku u kratkom vremenskom razdoblju
- određene poremećaje površine oka, kao što su upala ili suho oko
- određene opće bolesti, kao što su šećerna bolest ili reumatoidni artritis.

Odmah se obratite svom liječniku ukoliko Vam oči postanu crvenije ili Vas počnu jače boljeti dok primjenjujete kapi. Uzrok tomu može biti upala površine oka sa ili bez gubitka ili oštećenja stanica ili upale obojenog dijela oka (iritis). Ove su nuspojave zabilježene u do 1 na 100 osoba.

Sljedeće su nuspojave zabilježene s NEVANAC 3 mg/ml kapi za oko, suspenzijom i NEVANAC 1 mg/ml kapi za oko, suspenzijom ili obje:

**Manje često** (*moгу se pojaviti u do 1 na 100 osoba*)

- **Nuspojave na oku:** upala površine oka s ili bez gubitka ili oštećenja stanica, osjećaj stranoga tijela u očima, stvaranje krusti na vjeđi ili obješenost vjeđa,

**Rijetko** (*moгу se pojaviti u do 1 na 1000 osoba*)

- **Nuspojave na oku:** upala šarenice, bol u oku, nelagoda u oku, suho oko, oticanje vjeđa, iritacija oka, svrbež oka, iscjedak iz oka, alergijski konjunktivitis (alergija oka), pojačano stvaranje suza, depoziti na površini oka, tekućina ili oticanje u stražnjem dijelu oka, crvenilo oka.
- **Opće nuspojave:** omaglica, glavobolja, simptomi alergije (alergijsko oticanje vjeđa), mučnina, upala kože, crvenilo i svrbež.

**Nepoznato** (*učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka*)

- **Nuspojave na oku:** oštećenje površine oka kao što je stanjivanje ili perforacija, usporeno zacjeljivanje oka, ožiljak na površini oka, zamagljenje, smanjeni vid, iritacija oka, oticanje oka, zamagljen vid.
- **Opće nuspojave:** povraćanje, povišeni krvni tlak.

#### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

#### 5. **Kako čuvati NEVANAC**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Baciti bočicu 4 tjedna nakon prvog otvaranja da bi se sprječile infekcije. Na kutiji u predviđeni prostor napišite datum kada ste je otvorili.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što NEVANAC sadrži

- Djelatna tvar je nepafenak. Jedan ml suspenzije sadrži 3 mg nepafenaka.
- Drugi sastojci su boratna kiselina, propileglikol, karbomer, natrijev klorid, gvar, karmelozanatrij, dinatrijev edetat, benzalkonijev klorid (vidjeti dio 2) i pročišćena voda. Dodane su i vrlo male količine natrijeva hidroksida i/ili kloridne kiseline, za održavanje normalne razine kiselosti (pH vrijednosti).

### Kako NEVANAC izgleda i sadržaj pakiranja

NEVANAC kapi za oko, suspenzija (kapi za oko) je tekućina (svijetložuta do tamnonarančasta suspenzija) dostupna u plastičnoj bočici sa zatvaračem s navojem. Svaka bočica može se nalaziti u vrećici.

Svako pakiranje sadrži jednu bočicu od 3 ml.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

### Proizvođač

S.A. Alcon-Couvreur N.V.  
Rijksweg 14  
B-2870 Puurs  
Belgija

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

#### **България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 489 98 28

#### **Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

#### **Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

#### **Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>