

Specification of (Nevxal) Pamphlet

Product Name	Nevxal (FR)	Parameters	Specification of (Nevxal) Pamphlet
Destination	Export West Africa	Material type	Printing paper
		weight (GSM)	60
Code number	PKSX 0302	Dimensions	14 x 32 cm
		Color Pantone	■ Pantone: 704U
Pamphlet issue no	WAF-P001	Grain direction	Horizontal "Text direction"
Effective date		Text	As attached scale
Copy No.			

14 cm

Nevxal

Suspension ophtalmique de népafénac à 0,1 %

COMPOSITION :
Chaque ml de **Nevxal** contient :
Principe actif : népafénac 1 mg, **Substances inactives :** mannitol, carbomère 974P, chlorure de sodium, polysorbate 80, édétate disodique, chlorure de benzalkonium à 0,005 % (conservateur), hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique pour équilibrer le pH et eau purifiée, USP.

FORME PHARMACEUTIQUE :
Suspension ophtalmique stérile

ACTION PHARMACOLOGIQUE :
Après administration topique oculaire, le népafénac pénètre dans la cornée où il est converti par les hydrolases des tissus oculaires en amfénac, un anti-inflammatoire non stéroïdien. On pense que l'amfénac inhibe l'action de la prostaglandine H synthase (cyclo-oxygénase), une enzyme essentielle à la production des prostaglandines.

PHARMACOCINÉTIQUE :
Des concentrations plasmatiques faibles mais quantifiables de népafénac et d'amfénac ont été retrouvées chez la majorité des sujets 2 et 3 heures après la dose, respectivement, après administration topique oculaire bilatérale trois fois par jour de la suspension ophtalmique de népafénac à 0,1 %. La C_{max} moyenne à l'état d'équilibre pour le népafénac et l'amfénac était de 0,310 ± 0,104 ng/ml et de 0,422 ± 0,121 ng/ml, respectivement, après administration oculaire.

À des concentrations allant jusqu'à 300 ng/ml, le népafénac n'a pas inhibé le métabolisme in vitro de 6 substrats marqueurs spécifiques des iso-enzymes du cytochrome P450 (CYP) (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4). Par conséquent, les interactions médicamenteuses impliquant le métabolisme dépendant du CYP de médicaments administrés simultanément sont peu probables. Les interactions médicamenteuses dépendant de la liaison aux protéines sont également peu probables.

INDICATIONS ET UTILISATION :
Nevxal suspension ophtalmique est indiqué dans le traitement de la douleur et de l'inflammation associées à la chirurgie de la cataracte.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION :
Dose recommandée
Appliquer une goutte de **Nevxal** dans l'œil/les yeux atteint(s) trois fois par jour en commençant le jour précédant la chirurgie de la cataracte, puis poursuivre le jour de la chirurgie et pendant les 2 premières semaines de la période postopératoire.

Utilisation avec d'autres médicaments ophtalmiques topiques
Nevxal peut être administré simultanément à d'autres médicaments ophtalmiques topiques tels que des bêta-bloquants, des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, des agonistes alpha, des cycloplégiques et des mydriatiques.

CONTRE-INDICATIONS :
Nevxal est contre-indiqué chez les patients ayant précédemment présenté une hypersensibilité à l'un des composants présents dans la formule ou à d'autres AINS.

EFFETS INDÉSIRABLES :
Les études cliniques étant conduites pour des affections très variables, les taux d'effets indésirables observés dans les études cliniques portant sur un médicament ne peuvent pas être comparés directement avec les taux constatés dans les études cliniques portant sur un autre médicament et peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique.

Effets indésirables oculaires
Les effets indésirables oculaires les plus fréquemment signalés après une chirurgie de la cataracte sont une opacité capsulaire, une baisse de l'acuité visuelle, la sensation d'avoir un corps étranger dans l'œil, une augmentation de la pression intra-oculaire et une sensation collante dans l'œil. Ces effets sont survenus chez 5 à 10 % des patients.

Les autres effets indésirables oculaires survenus à une incidence d'environ 1 à 5 % comprennent un œdème de la conjonctive, un œdème de la cornée, un œil sec, un enrouement des marges des paupières, une gêne oculaire, une hyperémie oculaire, une douleur oculaire, un prurit oculaire, une photophobie, un larmolement et un décollement du vitré.

Certains de ces effets peuvent être la conséquence de l'intervention chirurgicale sur la cataracte.

Effets indésirables non oculaires
Les effets indésirables non oculaires signalés à une incidence de 1 à 4 % comprennent des maux de tête, une hypertension, des nausées/vomissements et une sinusite.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT :
GROSSESSE :
EFFETS TÉRATOGENES :
Grossesse — Risque de catégorie C :
Les études sur la reproduction réalisées avec le népafénac chez le lapin et le rat à des doses orales pouvant atteindre 10 mg/kg/jour n'ont révélé aucun signe de tératogénéité due au népafénac, malgré l'induction d'une toxicité maternelle. À cette dose, l'exposition plasmatique au népafénac et à l'amfénac chez l'animal était respectivement, pour le rat, environ 260 et 2 400 fois supérieure à l'exposition plasmatique chez l'homme à la dose ophtalmique topique pour l'homme recommandée et pour le lapin, 80 et 680 fois supérieure à l'exposition plasmatique chez l'homme. Chez le rat, les doses toxiques pour la mère ≥ 10 mg/kg étaient associées à une dystocie, une augmentation des pertes post-implantation, une diminution du poids et de la croissance des fœtus et une diminution de la survie des fœtus.

Il a été montré que le népafénac traverse la barrière placentaire chez le rat. Aucune étude adaptée et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte. Les études de reproduction conduites chez l'animal ne permettant pas toujours de prédire la réponse chez l'homme, **Nevxal** ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque possible pour le fœtus.

Effets non térato-gènes :
En raison des effets connus des médicaments inhibiteurs de la biosynthèse des prostaglandines sur le système cardiovasculaire du fœtus (obstruction du canal artériel), l'utilisation de **Nevxal** doit être évitée en fin de grossesse.

Allaitement :
Nevxal est excrété dans le lait des rates allaitantes. On ne sait pas si ce médicament est excrété dans le lait maternel humain. De nombreux médicaments étant excrétés dans le lait maternel humain, la prudence est de rigueur lorsque **Nevxal** suspension ophtalmique est administré à une femme allaitante.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
Augmentation du temps de saignement :
Pour certains anti-inflammatoires non stéroïdiens, y compris **Nevxal**, une augmentation du temps de saignement est possible en raison de l'interférence avec l'agrégation des thrombocytes. D'après certains rapports, des anti-inflammatoires non stéroïdiens administrés par voie oculaire pourraient provoquer une augmentation des saignements des tissus oculaires (notamment des hyphèmes) lorsqu'ils sont associés à une chirurgie oculaire.

Il est recommandé d'utiliser **Nevxal** suspension ophtalmique avec prudence chez les patients présentant une tendance aux saignements ou recevant d'autres médicaments susceptibles de prolonger le temps de saignement.

Retard de guérison :
Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) topiques, y compris **Nevxal**, peuvent ralentir ou retarder la guérison. Les corticostéroïdes topiques sont également connus pour ralentir ou retarder la guérison. L'utilisation concomitante d'AINS topiques et de corticoïdes topiques peut augmenter le risque de connaître des problèmes de guérison.

Effets sur la cornée :
L'utilisation d'AINS topiques peut entraîner une kératite. Chez certains patients sensibles, l'utilisation continue d'AINS topiques peut entraîner une dégradation de l'épithélium, un amincissement de la cornée, une érosion cornéenne, une ulcération cornéenne ou une perforation de la cornée. Ces événements peuvent engager le pronostic visuel. Les patients présentant des signes de dégradation épithéliale cornéenne doivent immédiatement arrêter d'utiliser les AINS topiques, y compris **Nevxal**, et l'état de leur cornée doit faire l'objet d'un suivi étroit.

L'expérience post-commercialisation avec les AINS topiques suggère que les patients ayant subi des chirurgies oculaires compliquées ou présentant une dénervation cornéenne, des anomalies de l'épithélium cornéen, un diabète, des maladies de la surface oculaire (telles qu'un syndrome de l'œil sec), une polyarthrite rhumatoïde, ou ayant subi des chirurgies oculaires répétées sur une courte période pourraient présenter un risque accru d'événements indésirables de la cornée pouvant engager le pronostic visuel. Les AINS topiques doivent être utilisés avec précaution chez ces patients.

L'expérience post-commercialisation avec les AINS topiques suggère également que leur utilisation plus de 24 heures avant la chirurgie ou plus de 14 jours après la chirurgie pourrait augmenter le risque de survenue et la sévérité des effets indésirables cornéens.

Port de lentilles de contact :
Nevxal ne doit pas être administré pendant l'utilisation de lentilles de contact.

CONDITIONNEMENT :
Boîte en carton contenant un flacon en plastique (PE) de 5 ml et des notices.

CONSERVATION :
Conserver à une température ne dépassant pas 30 °C, utilisé dans les 30 jours après la première ouverture.

RENSEIGNEMENTS SUR LES CONSEILS À DONNER AUX PATIENTS :
Guérison lente ou retardée :
Les patients doivent être informés de la possibilité d'une guérison lente ou retardée associée à l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Éviter la contamination du produit :
Les patients doivent être informés qu'ils doivent éviter de laisser l'extrémité du récipient de distribution entrer en contact avec l'œil ou les structures environnantes car cela pourrait entraîner la contamination de l'extrémité par des bactéries courantes connues pour provoquer des infections oculaires. L'utilisation de solutions contaminées peut entraîner des lésions oculaires graves et une perte consécutive de vision.

Port de lentilles de contact :
Nevxal ne doit pas être administré en présence de lentilles de contact.

Affections oculaires intercurrentes :
Il convient d'informer les patients que s'ils développent une affection oculaire intercurrente (par ex., traumatisme ou infection) ou subissent une chirurgie oculaire, ils doivent immédiatement demander conseil à leur médecin pour savoir s'ils peuvent continuer à utiliser le récipient multidose.


Traitement oculaire topique concomitant :
Si l'on utilise plus d'un médicament ophtalmique topique, les médicaments doivent être administrés à au moins 5 minutes d'intervalle.

Bien agiter avant utilisation
Informez les patients qu'ils doivent bien agiter le flacon.

Durée de validité
24 mois.

Conditions de délivrance
List 1: Sous ordonnance

Fabriquant/titulaire de l'AMM
Orchidia pour les produits pharmaceutiques
Zone industrielle, Parties no. (H,15)
Bloc no. 12011-Ville d'Al-Oubon, Égypte
Révisé: Novembre 2018
WAF-P001



Orchidia
Pharmaceutical Inc.
www.orchidiapharma.com

32 cm

FSM-P-0001-001/04

Prepared by
Sign/Date

Reviewed by
Sign/Date

Approved by
Sign/Date

Specification of (Nevxal) Pamphlet

Product Name	Nevxal (FR)	Parameters	Specification of (Nevxal) Pamphlet
Destination	Export West Africa	Material type	Printing paper
		weight (GSM)	60
Code number	PKSX 0302	Dimensions	14 x 32 cm
		Color Pantone	■ Pantone: 704U
Pamphlet issue no	WAF-P001	Grain direction	Horizontal "Text direction"
Effective date		Text	As attached scale
Copy No.			

14 cm

Nevxal
Nepafenac 0.1% Sterile ophthalmic suspension

COMPOSITION :
Each ml of **Nevxal** contains: Active Ingredient: nepafenac 1 mg. Inactives Ingredients: mannitol, carbomer 974P, sodium chloride, polysorbate 80, edetate disodium, benzalkonium chloride 0.005% (preservative), sodium hydroxide and/or hydrochloric acid to adjust pH and water for injection.

PHARMACEUTICAL FORM :
Sterile ophthalmic suspension.

PHARMACOLOGICAL ACTION :
After topical ocular dosing, nepafenac penetrates the cornea and is converted by ocular tissue hydrolases to amfenac, a nonsteroidal anti-inflammatory drug. Amfenac is thought to inhibit the action of prostaglandin H synthase (cyclooxygenase), an enzyme required for prostaglandin production.

PHARMACOKINETICS :
Low but quantifiable plasma concentrations of nepafenac and amfenac were observed in the majority of subjects 2 and 3 hours post dose, respectively, following bilateral topical ocular three-times-daily dosing of nepafenac ophthalmic suspension 0.1%. The mean steady-state C_{max} for nepafenac and for amfenac were 0.310 ± 0.104 ng/ml and 0.422 ± 0.121 ng/ml, respectively, following ocular administration.

Nepafenac at concentrations up to 300 ng/ml did not inhibit the in vitro metabolism of 6 specific marker substrates of cytochrome P450 (CYP) isozymes (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 and CYP3A4). Therefore drug-drug interactions involving CYP mediated metabolism of concomitantly administered drugs are unlikely. Drug-drug interactions mediated by protein binding are also unlikely.

INDICATIONS & USAGE :
Nevxal ophthalmic suspension is indicated for the treatment of pain and inflammation associated with cataract surgery.

DOSAGE AND ADMINISTRATION :
Recommended Dosing
One drop of **Nevxal** should be applied to the affected eye(s) three-times-daily beginning 1 day prior to cataract surgery continued on the day of surgery and through the first 2 weeks of the postoperative period.

Use with Other Topical Ophthalmic Medications
Nevxal may be administered in conjunction with other topical ophthalmic medications such as beta-blockers, carbonic anhydrase inhibitors, alpha-agonists, cycloplegics, and mydriatics.

CONTRAINDICATIONS :
Nevxal is contraindicated in patients with previously demonstrated hypersensitivity to any of the ingredients in the formula or to other NSAIDs.

ADVERSE REACTIONS :
Because clinical studies are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical studies of a drug cannot be directly compared to the rates in the clinical studies of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Ocular Adverse Reactions
The most frequently reported ocular adverse reactions following cataract surgery were capsular opacity, decreased visual acuity, foreign body sensation, increased intraocular pressure, and sticky sensation. These reactions occurred in approximately 5 to 10% of patients.

Other ocular adverse reactions occurring at an incidence of approximately 1 to 5% included conjunctival edema, corneal edema, dry eye, lid margin crusting, ocular discomfort, ocular hyperemia, ocular pain, ocular pruritus, photophobia, tearing and vitreous detachment.

Some of these reactions may be the consequence of the cataract surgical procedure.

Non-Ocular Adverse Reactions
Non-ocular adverse reactions reported at an incidence of 1 to 4% included headache, hypertension, nausea/vomiting, and sinusitis.

PREGNANCY & LACTATION :
PREGNANCY :
TERATOGENIC EFFECTS :
Pregnancy Category C:
Reproduction studies performed with nepafenac in rabbits and rats at oral doses up to 10 mg/kg/day have revealed no evidence of teratogenicity due to nepafenac, despite the induction of maternal toxicity. At this dose, the animal plasma exposure to nepafenac and amfenac was approximately 260 and 2400 times human plasma exposure at the recommended human topical ophthalmic dose for rats and 80 and 680 times human plasma exposure for rabbits respectively. In rats, maternally toxic doses ≥10 mg/kg were associated with dystocia, increased postimplantation loss, reduced fetal weights and growth and reduced fetal survival.

Nepafenac has been shown to cross the placental barrier in rats. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, **Nevxal** should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Non-teratogenic Effects :
Because of the known effects of prostaglandin biosynthesis inhibiting drugs on the fetal cardiovascular system (closure of the ductus arteriosus), the use of **Nevxal** during late pregnancy should be avoided.

Nursing Mothers :
Nevxal is excreted in the milk of lactating rats. It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when **Nevxal** ophthalmic suspension is administered to a nursing woman.

WARNINGS AND PRECAUTIONS :
Increased Bleeding Time :
With some nonsteroidal anti-inflammatory drugs including **Nevxal**, there exists the potential for increased bleeding time due to interference with thrombocyte aggregation. There have been reports that ocularly applied nonsteroidal anti-inflammatory drugs may cause increased bleeding of ocular tissues (including hyphemas) in conjunction with ocular surgery. It is recommended that **Nevxal** ophthalmic suspension be used with caution in patients with known bleeding tendencies or who are receiving other medications which may prolong bleeding time.

Delayed Healing :
Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) including **Nevxal**, may slow or delay healing. Topical corticosteroids are also known to slow or delay healing. Concomitant use of topical NSAIDs and topical steroids may increase the potential for healing problems.

Corneal Effects :
Use of topical NSAIDs may result in keratitis. In some susceptible patients, continued use of topical NSAIDs may result in epithelial breakdown, corneal thinning, corneal erosion, corneal ulceration or corneal perforation. These events may be sight threatening. Patients with evidence of corneal epithelial breakdown should immediately discontinue use of topical NSAIDs including **Nevxal** and should be closely monitored for corneal health.

Post marketing experience with topical NSAIDs suggests that patients with complicated ocular surgeries, corneal denervation, corneal epithelial defects, diabetes mellitus, ocular surface diseases (e.g; dry eye syndrome), rheumatoid arthritis, or repeat ocular surgeries within a short period of time may be at increased risk for corneal adverse events which may become sight threatening. Topical NSAIDs should be used with caution in these patients.

Post marketing experience with topical NSAIDs also suggests that use more than 1 day prior to surgery or use beyond 14 days post surgery may increase patient risk and severity of corneal adverse events.

Contact Lens Wear :
Nevxal should not be administered while using contact lenses.

PACKAGE :
Carton box containing 5 ml (PE) plastic dropper bottle & insert leaflet.

STORAGE :
Store at temperature not exceeding 30°C to be used after first opening within 30 days at room temperature.

PATIENT COUNSELING INFORMATION :
Slow or Delayed Healing :
Patients should be informed of the possibility that slow or delayed healing may occur while using nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

Avoiding Contamination of the Product :
Patients should be instructed to avoid allowing the tip of the dispensing container to contact the eye or surrounding structures because this could cause the tip to become contaminated by common bacteria known to cause ocular infections. Serious damage to the eye and subsequent loss of vision may result from using contaminated solutions.


Contact Lens Wearing :
Nevxal should not be administered while wearing contact lens.

Intercurrent Ocular Conditions :
Patients should be advised that if they develop an intercurrent ocular condition (e.g; trauma, or infection) or have ocular surgery, they should immediately seek their physician's advice concerning the continued use of the multi-dose container.

Concomitant Topical Ocular Therapy :
If more than one topical ophthalmic medication is being used, the medicines must be administered at least 5 minutes apart.

Shake Well Before Use
Patients should be advised to shake the bottle well.

Manufacture/holder of Marketing authorization
Orchidia Pharmaceutical
Industries - Industrial zone, Parts no. (14,15)
Block 12011 - Al Obour City, Egypt
Revised : November 2018
WAF-P001



Orchidia
Pharmaceutical Inc.
www.orchidiapharma.com

32 cm

FSM-P-0001-001/04

Prepared by
Sign/Date

Reviewed by
Sign/Date

Approved by
Sign/Date