

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NEVANAC 3 mg/ml collyre en suspension

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de suspension contient 3 mg de népafénac.

Excipient à effet notoire

Chaque ml de suspension contient 0,05 mg de chlorure de benzalkonium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en suspension.

Suspension uniforme jaune pâle à orange foncé, pH de 6,8 (approximativement).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

NEVANAC 3 mg/ml collyre en suspension est indiqué chez l'adulte pour :

- la prévention et le traitement de la douleur et de l'inflammation post-opératoires liées à une chirurgie de la cataracte
- la réduction du risque d'œdème maculaire post-opératoire lié à une chirurgie de la cataracte chez les patients diabétiques (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et sujets âgés

Pour la prévention et le traitement de la douleur et de l'inflammation, la posologie est de 1 goutte de NEVANAC dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil ou des yeux atteints, 1 fois par jour, en commençant le jour précédant la chirurgie de la cataracte, puis en continuant le jour de l'intervention et pendant les 2 premières semaines suivant l'intervention. Le traitement peut être prolongé aux 3 premières semaines suivant l'intervention sur décision du médecin. Une goutte supplémentaire doit être administrée 30 à 120 minutes avant l'intervention.

Lors des études cliniques, les patients étaient traités jusqu'à 21 jours avec NEVANAC 3 mg/ml collyre en suspension (voir rubrique 5.1).

Pour la réduction du risque d'œdème maculaire post-opératoire lié à une chirurgie de la cataracte chez les patients diabétiques, la posologie est de 1 goutte de NEVANAC dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil ou des yeux atteints, 1 fois par jour, en commençant le jour précédant la chirurgie de la cataracte, puis en continuant le jour de l'intervention et jusqu'à 60 jours suivant l'intervention sur décision du médecin. Une goutte supplémentaire doit être administrée 30 à 120 minutes avant l'intervention.

NEVANAC 3 mg/ml collyre en suspension administré 1 fois par jour apporte la même quantité journalière totale de nepafénac que NEVANAC 1 mg/ml collyre en suspension administré 3 fois par jour.

Populations spécifiques

Patients ayant une insuffisance hépatique ou rénale

NEVANAC n'a pas été étudié chez les patients présentant une maladie hépatique ou une insuffisance rénale. Le nepafénac est éliminé principalement par biotransformation et l'exposition systémique est très faible après une instillation oculaire. Aucune adaptation de la posologie n'est justifiée chez ces patients.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de NEVANAC chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation n'est pas recommandée dans cette population de patients jusqu'à ce que des données supplémentaires soient disponibles.

Population gériatrique

Aucune différence globale de tolérance ou d'efficacité n'a été observée entre les personnes âgées et les patients plus jeunes.

Mode d'administration

Voie oculaire.

Il faut demander au patient de bien agiter le flacon avant utilisation. Après avoir retiré le capuchon, si une bague de sécurité est présente et est trop lâche, la retirer avant utilisation du produit.

En cas d'utilisation de plusieurs médicaments topiques ophtalmiques, les administrations de médicaments doivent être espacées d'au moins 5 minutes. Les pommades ophtalmiques doivent être administrées en dernier.

Pour éviter la contamination de l'embout compte-gouttes et de la solution, il faut faire attention de ne pas toucher les paupières, les surfaces voisines ou d'autres surfaces avec l'embout compte-gouttes du flacon. Il faut demander au patient de conserver le flacon hermétiquement fermé quand il n'est pas utilisé.

En cas d'oubli d'une dose, instiller une seule goutte dès que possible avant de reprendre le schéma d'administration normal. Ne pas administrer de dose double pour compenser une dose oubliée.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Hypersensibilité à tout autre médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS).

Patients pour lesquels l'acide acétylsalicylique ou un autre AINS ont déclenché des crises d'asthme, de l'urticaire ou des rhinites aiguës.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le médicament ne doit pas être injecté. Il faut demander aux patients de ne pas avaler NEVANAC.

Il faut demander aux patients d'éviter l'exposition au soleil pendant le traitement avec NEVANAC.

Effets oculaires

L'utilisation d'un AINS topique peut entraîner une kératite. Chez quelques patients ayant une prédisposition, l'utilisation continue d'AINS topiques peut entraîner une perte épithéliale, un amincissement de la cornée, une érosion cornéenne, un ulcère cornéen ou une perforation de la cornée (voir rubrique 4.8). Ces effets peuvent menacer le pronostic visuel. Les patients présentant une perte épithéliale cornéenne doivent interrompre immédiatement l'utilisation de NEVANAC et l'état de leur cornée doit être soigneusement surveillé.

Les AINS topiques peuvent ralentir ou retarder la cicatrisation. Les corticoïdes topiques sont également connus pour ralentir ou retarder la cicatrisation. L'utilisation concomitante d'AINS topiques et de stéroïdes topiques peut augmenter les risques liés à la cicatrisation. Par conséquent, il est recommandé de faire attention si NEVANAC est administré en même temps que des corticostéroïdes, en particulier chez les patients ayant un risque élevé de survenue d'effets indésirables cornéens décrits ci-dessous.

Les données obtenues suite à la commercialisation d'AINS topiques suggèrent que les patients présentant une intervention ophtalmologique compliquée, une dénervation cornéenne, des pertes épithéliales cornéennes, un diabète sucré, des maladies de la surface oculaire (ex : syndrome de l'œil sec), une arthrite rhumatoïde ou des interventions ophtalmologiques répétées sur une courte période peuvent présenter une augmentation du risque d'effets indésirables cornéens pouvant menacer le pronostic visuel. Les AINS topiques doivent être administrés avec précaution chez ces patients. L'utilisation prolongée d'AINS topiques peut augmenter la fréquence et la gravité des effets indésirables cornéens.

Il a été rapporté que les AINS ophtalmiques utilisés à l'occasion d'une intervention ophtalmologique peuvent provoquer une augmentation du saignement des tissus oculaires (incluant des hyphémas). NEVANAC doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une prédisposition connue aux saignements ou qui reçoivent d'autres médicaments pouvant prolonger le temps de saignement.

Une infection oculaire aiguë peut être masquée par l'utilisation de médicaments anti-inflammatoires topiques. Les AINS n'ont pas de propriété anti-bactérienne. En cas d'infection oculaire, leur utilisation avec des anti-infectieux doit être instaurée avec précaution.

Lentilles de contact

Le port des lentilles de contact est déconseillé pendant la période post-opératoire après une chirurgie de la cataracte. En conséquence, les patients doivent être avertis de ne pas porter de lentilles de contact à moins que cela soit clairement indiqué par leur médecin.

Chlorure de benzalkonium

NEVANAC contient du chlorure de benzalkonium qui peut entraîner une irritation oculaire et est connu pour teinter les lentilles de contact souples. Si des lentilles de contact doivent être utilisées pendant le traitement, les patients doivent être informés qu'ils doivent enlever leurs lentilles de contact avant l'instillation et qu'ils doivent attendre au moins 15 minutes après l'instillation avant de remettre des lentilles de contact.

Des kératopathies ponctuées et/ou des kératopathies ulcéraives toxiques ont été rapportées avec le chlorure de benzalkonium. NEVANAC contenant du chlorure de benzalkonium, une surveillance étroite des patients est nécessaire lors d'une utilisation fréquente ou prolongée.

Sensibilité croisée

Il y a une possibilité de sensibilité croisée entre le népafénac et l'acide acétylsalicylique, les dérivés de l'acide phénylacétique, et les autres AINS.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études *in vitro* ont montré une très faible possibilité d'interactions avec les autres médicaments et avec les protéines de liaison (voir rubrique 5.2).

Analogues des prostaglandines

Il n'existe que très peu de données sur l'utilisation concomitante des analogues des prostaglandines et de NEVANAC. Compte tenu de leurs mécanismes d'action, l'utilisation concomitante de ces médicaments n'est pas recommandée.

L'utilisation concomitante d'AINS topiques et de stéroïdes topiques peut accentuer les problèmes de cicatrisation. L'utilisation concomitante de NEVANAC et de médicaments qui prolongent le temps de saignement peut augmenter les risques d'hémorragie (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

NEVANAC ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Grossesse

Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation du népafénac chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'homme n'est pas connu. Dans la mesure où l'exposition systémique après un traitement par NEVANAC est faible chez les femmes en âge de procréer, le risque pendant la grossesse peut être considéré comme faible. Cependant, comme l'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter la grossesse, et/ou le développement de l'embryon/du fœtus, et/ou l'accouchement, et/ou le développement post-natal, NEVANAC n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Allaitement

Il n'a pas été établi que le népafénac est excrété dans le lait maternel. Les études sur l'animal ont montré l'excrétion du népafénac dans le lait chez le rat. Cependant, aucun effet sur le nourrisson allaité n'est attendu, car l'exposition systémique de la femme allaitante est négligeable. NEVANAC peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur l'effet de NEVANAC sur la fertilité humaine.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

NEVANAC n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Une vision floue transitoire ou d'autres troubles visuels peuvent diminuer l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. En cas de trouble de la vision survenant lors de l'instillation, le patient doit attendre que sa vision redevienne normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Lors des études cliniques incluant plus de 1900 patients traités avec NEVANAC 3 mg/ml collyre en suspension, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la kératite ponctuée, la kératite, la sensation de corps étrangers dans les yeux et la douleur oculaire présents chez 0,4% à 0,1% des patients.

Patients diabétiques

Dans les deux études cliniques incluant 594 patients, les patients diabétiques ont été exposés au traitement par NEVANAC collyre en suspension pendant 90 jours pour la prévention de l'œdème maculaire après une chirurgie de la cataracte. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était la kératite ponctuée qui a concerné 1% des patients, faisant, par conséquent, partie de la catégorie des réactions indésirables fréquentes. Les autres effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la kératite et la sensation de corps étrangers dans les yeux qui ont concerné respectivement 0,5% et 0,3% des patients, les deux faisant, par conséquent, partie de la catégorie des réactions indésirables peu fréquentes.

Liste tabulée des réactions indésirables

Les réactions indésirables suivantes sont classées selon la convention suivante : très fréquentes ($\geq 1/10$), fréquentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), très rares ($< 1/10\ 000$) ou indéterminées (ne peuvent être estimées sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les réactions indésirables sont présentées suivant un ordre décroissant de gravité. Les réactions indésirables ont été obtenues à partir des essais cliniques ou du recueil des effets indésirables rapportés après commercialisation de NEVANAC 1 mg/ml collyre en suspension et de NEVANAC 3 mg/ml collyre en suspension.

Classe de systèmes d'organes	Réactions indésirables
Troubles du système immunitaire	<i>Rare</i> : hypersensibilité
Troubles du système nerveux	<i>Rares</i> : vertiges, maux de tête
Troubles oculaires	<i>Peu fréquentes</i> : kératite, kératite ponctuée, perte d'épithélium cornéen, sensation de corps étranger dans les yeux, croûtes sur le bord des paupières. <i>Rares</i> : iritis, épanchement choroïdien, dépôts cornéens, douleur oculaire, gêne oculaire, sécheresse oculaire, blépharite, irritation oculaire, prurit oculaire, écoulement oculaire, conjonctivite allergique, larmoiement accru, hyperhémie conjonctivale <i>Fréquence indéterminée</i> : perforation de la cornée, retard de cicatrisation (cornée), opacité de la cornée, cicatrice de la cornée, acuité visuelle réduite, gonflement de l'œil, kératite ulcéraire, amincissement de la cornée, vision trouble
Troubles vasculaires	<i>Peu fréquente</i> : hypertension <i>Fréquence indéterminée</i> : augmentation de la pression artérielle
Troubles gastro-intestinaux	<i>Rare</i> : nausée <i>Fréquence indéterminée</i> : vomissement
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	<i>Rares</i> : relâchement du tissu (dermatochalasis), dermatite allergique

Description de certaines réactions indésirables

Les patients présentant une perte épithéliale de la cornée y compris une perforation de la cornée doivent interrompre immédiatement l'utilisation de NEVANAC et l'état de leur cornée doit être soigneusement surveillé (voir rubrique 4.4).

Suite à la commercialisation de NEVANAC 1 mg/ml collyre en suspension, des cas de troubles/pertes d'épithélium cornéen ont été identifiés. La gravité de ces cas est variable : des effets peu graves sur l'intégrité épithéliale de l'épithélium cornéen jusqu'à des effets plus graves où des interventions chirurgicales et/ou des traitements médicaux sont nécessaires pour retrouver une vision nette.

Les données obtenues suite à la commercialisation d'AINS topiques suggèrent que les patients présentant une intervention ophtalmologique compliquée, une dénervation cornéenne, des pertes épithéliales cornéennes, un diabète sucré, des maladies de la surface oculaire (ex : syndrome d'œil sec), une arthrite rhumatoïde ou des interventions ophtalmologiques répétées sur une courte période peuvent présenter une augmentation du risque d'effets indésirables cornéens pouvant menacer le pronostic visuel.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de NEVANAC chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun effet toxique n'est attendu en cas de surdosage oculaire ou en cas d'ingestion accidentelle.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments ophtalmologiques, Anti-inflammatoires non stéroïdiens, Code ATC : S01BC10

Mécanisme d'action

Le népafénac est une prodrogue anti-inflammatoire non stéroïdienne et un analgésique. Après instillation oculaire, le népafénac pénètre dans la cornée où il est transformé par les hydrolases des tissus oculaires en amfénac, un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien. L'amfénac inhibe l'action de la prostaglandine H synthase (cyclooxygénase) qui est une enzyme nécessaire dans la production des prostaglandines.

Pharmacologie secondaire

Chez le lapin, il a été démontré que le népafénac inhibait la rupture de la barrière hématorétinienne, de façon concomitante avec la suppression de la synthèse des PGE₂. *Ex vivo*, il a été démontré qu'une application locale unique de népafénac inhibait la synthèse des prostaglandines dans l'iris/corps ciliaire (85%-95%) et la rétine/choroïde (55%) pour une durée pouvant atteindre respectivement 6 et 4 heures.

Effets pharmacodynamiques

La plus grande partie de la conversion hydrolytique a lieu dans la rétine/choroïde puis dans l'iris/corps ciliaire et dans la cornée, en liaison avec le niveau de vascularisation des tissus.

Les résultats d'études cliniques montrent que NEVANAC 3 mg/ml collyre en suspension n'a pas d'effet significatif sur la pression intraoculaire.

Efficacité et sécurité cliniques

Prévention et traitement de la douleur et de l'inflammation post-opératoires liées à une chirurgie de la cataracte

L'efficacité et la tolérance de NEVANAC 3 mg/ml pour la prévention et le traitement de la douleur et l'inflammation post-opératoires associées à une chirurgie de la cataracte ont été démontrées par deux essais cliniques masqués en double aveugle, contrôlés versus placebo, sur un total de 1339 patients. Dans ces études, pendant lesquelles les patients ont reçu le traitement une fois par jour à partir du jour précédant la chirurgie de la cataracte, puis le jour de l'intervention et pendant les 14 premiers jours suivant l'intervention, NEVANAC 3 mg/ml collyre en suspension a démontré une efficacité clinique supérieure par rapport à son placebo pour le traitement de la douleur et de l'inflammation post-opératoires.

Les patients traités avec NEVANAC ont été moins susceptibles de développer une douleur oculaire et des signes quantifiables d'inflammation (Tyndall protéique et cellulaire) que ceux traités avec le placebo du début de la période post-opératoire jusqu'à la fin du traitement. Dans les deux études, NEVANAC a mis un terme à l'inflammation au 14^e jour post-opératoire pour 65 et 68% des patients par rapport à 25 et 35% pour le placebo. Dans le groupe NEVANAC les pourcentages de patients sans douleur ont été de 89% et 91% par rapport à 40% et 50% des patients sous placebo.

Quelques patients ont été traités avec NEVANAC 3 mg/ml collyre en suspension jusqu'à 21 jours après l'opération. Cependant, l'efficacité n'a pas été mesurée au-delà du 14^e jour post-opératoire.

De plus, dans l'un des deux essais cliniques, NEVANAC 3 mg/ml collyre en suspension administré une fois par jour a été non inférieur à NEVANAC 1 mg/ml collyre en suspension administré 3 fois par jour pour la prévention et le traitement de la douleur et de l'inflammation post-opératoires après chirurgie de la cataracte. Les taux enregistrés pour la disparition de l'inflammation et de la douleur ont été similaires pour les deux produits lors de tous les examens post-opératoires.

Réduction du risque d'œdème maculaire post-opératoire lié à une chirurgie de la cataracte chez les patients diabétiques

Deux études chez des patients diabétiques ont été conduites afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de NEVANAC 3 mg/ml collyre en suspension administré 1 fois par jour dans la prévention de l'œdème maculaire post-opératoire lié à une chirurgie de la cataracte. Dans ces études, le traitement avec le médicament à l'étude a été initié le jour précédant l'intervention, puis le jour de l'intervention et jusqu'à 90 jours après l'intervention.

Dans les deux études en double aveugle, randomisées, contrôlées versus placebo, conduites chez des patients atteints de rétinopathie diabétique, un pourcentage significativement plus élevé de patients dans le groupe placebo a développé un œdème maculaire (17,3% et 14,3%) par rapport aux patients traités avec NEVANAC 3 mg/ml (2,3% et 5,9%). Les pourcentages correspondants dans l'analyse intégrée des 2 études étaient de 15,9% dans le groupe placebo et de 4,1% dans le groupe NEVANAC ($p < 0,001$). Dans l'une des études, un pourcentage significativement plus élevé de patients a obtenu une amélioration de 15 lettres ou plus à Jour 14 post-opératoire et a maintenu cette amélioration jusqu'au Jour 90 dans le groupe traité avec NEVANAC 3 mg/ml (61,7%) par rapport au groupe placebo (43%) ; dans la seconde étude, le pourcentage de sujets était similaire dans les deux groupes de traitement pour ce critère d'évaluation (48,8% dans le groupe NEVANAC et 50,5% dans le groupe placebo). Dans l'analyse intégrée des 2 études, le pourcentage de sujets ayant obtenu une amélioration

de 15 lettres à Jour 14 post-opératoire et maintenue jusqu'au Jour 90 était plus élevée dans le groupe traité avec NEVANAC 3 mg/ml (55,4%) que dans le groupe placebo (46,7%, $p=0,003$).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec NEVANAC dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la prévention et le traitement de la douleur et de l'inflammation post-opératoires liées à une chirurgie de la cataracte (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Suite à l'instillation d'une goutte de NEVANAC 3 mg/ml collyre en suspension dans les deux yeux, une fois par jour pendant 4 jours, des concentrations plasmatiques faibles mais quantifiables de népafénac et d'amfénac ont été observées chez la majorité des sujets, respectivement 2 et 3 heures après l'administration. A l'état d'équilibre, après l'administration oculaire, les C_{max} plasmatiques du népafénac et de l'amfénac étaient respectivement de $0,847 \pm 0,269$ ng/ml et de $1,13 \pm 0,491$ ng/ml.

Distribution

L'amfénac a une forte affinité envers les protéines sériques de l'albumine. *In vitro*, le pourcentage de liaison avec l'albumine du rat, l'albumine humaine et le sérum humain était respectivement de 98,4%, 95,4% et 99,1%.

Des études chez le rat ont montré que des produits radio-marqués apparentés à la substance active sont distribués largement dans le corps après administration de doses orales uniques et répétées de népafénac- ^{14}C .

Des études chez le lapin ont démontré que le népafénac administré par voie topique est distribué localement de l'avant de l'œil jusqu'aux segments postérieurs de l'œil (rétine et choroïde).

Biotransformation

Le népafénac est bioactivé relativement rapidement en amfénac par les hydrolases intraoculaires. Ensuite, l'amfénac est largement métabolisé en métabolites plus polaires impliquant une hydroxylation du noyau aromatique, et conduisant à la formation de métabolites glucuroconjugés.

Les analyses par radiochromatographie avant et après hydrolyse de la β -glucuronidase montrent que tous les métabolites étaient sous forme de glucuroconjugés à l'exception de l'amfénac. L'amfénac était le métabolite plasmatique principal, représentant environ 13% de la radioactivité plasmatique totale. Le deuxième métabolite plasmatique identifié comme le plus abondant, était le 5-hydroxy-népafénac correspondant à environ 9% de la radioactivité totale à C_{max} .

Interaction avec d'autres médicaments : *In vitro*, à des concentrations allant jusqu'à 3000 ng/ml, ni le népafénac ni l'amfénac n'inhibe l'activité métabolique de la plupart des cytochromes P450 humains (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4). Les interactions avec des médicaments administrés en même temps ayant une activité sur le métabolisme des cytochromes sont donc improbables. Les interactions induites par les protéines de liaison sont également improbables.

Élimination

Après administration orale de népafénac- ^{14}C à des volontaires sains, l'élimination urinaire a été déterminée comme étant la voie principale d'élimination de la radioactivité, comptant pour environ 85% de la dose alors que l'élimination fécale représentait environ 6% de la dose.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Le népafénac n'a pas été évalué dans des études de carcinogénicité à long terme.

Dans les études de reproduction réalisées avec le népafénac chez le rat, des doses maternelles toxiques ≥ 10 mg/kg ont été associées à des dystocies, une augmentation de la perte post-implantation, une réduction du poids et de la taille du fœtus et une réduction de la survie fœtale. Chez les lapines gravides, une dose maternelle de 30 mg/kg qui a provoqué une légère toxicité maternelle, a entraîné une augmentation statistiquement significative de l'incidence des malformations de la portée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide borique
Propylène glycol
Carbomère
Chlorure de sodium
Guar
Carmellose sodique
Edétate disodique
Chlorure de benzalkonium
Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique (ajustement du pH)
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

18 mois.

Jeter 4 semaines après la première ouverture.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon rond ou ovale en polyéthylène basse densité avec embout de dispensation et bouchon à vis en polypropylène blanc contenant 3 ml de suspension. Le flacon peut se trouver dans un sachet.

Etui contenant 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/07/433/002
EU/1/07/433/003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 03 mai 2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>