

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Broomfenac Rafarm 0,9 mg/ml oogdruppels, oplossing

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing bevat 0,9 mg broomfenac (als natriumsesquihydraat). Eén druppel bevat ongeveer 28 microgram broomfenac.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke ml oplossing bevat 50 microgram benzalkoniumchloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing. Heldere, gele oplossing  
pH: 8,1–8,5; osmolaliteit: 270–330 mOsmol/kg

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Broomfenac Rafarm is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van postoperatieve oogontsteking na cataractextractie.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

*Gebruik bij volwassenen, met inbegrip van ouderen*

De dosering is tweemaal daags één druppel Broomfenac Rafarm in het betrokken oog, te beginnen op de dag na de cataractoperatie en voort te zetten gedurende de eerste 2 weken na de operatie.

De behandeling mag niet langer dan 2 weken worden voortgezet, omdat er geen veiligheidsgegevens zijn over de periode daarna.

##### Lever- en nierinsufficiëntie

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar Broomfenac Rafarm bij patiënten met leverziekte of nierdysfunctie.

##### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van broomfenac is niet bij pediatrische patiënten onderzocht. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

##### Wijze van toediening

Oculair gebruik.

Als meer dan een topisch ooggeneeskundig middel wordt gebruikt, dienen deze met een tussenpoos van ten minste 5 minuten te worden toegediend.

Om verontreiniging van de tip van de druppelaar en de oplossing te voorkomen, mag de druppelaar van de flacon geen contact maken met de oogleden, het omgevende gebied of andere oppervlakken.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor broomfenac of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, of voor andere niet-steroïde ontstekingsremmende middelen (NSAID's).

Broomfenac Rafarm is gecontra-indiceerd bij patiënten bij wie een aanval van astma, netelroos of acute rhinitis wordt bespoedigd door acetylsalicylzuur of andere geneesmiddelen met een prostaglandinesynthetaseremmende werking.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Alle topische NSAID's kunnen de genezing net als topische corticosteroïden vertragen of uitstellen. Concomitant gebruik van NSAID's en topische steroïden kunnen de kans op problemen bij de genezing vergroten.

#### Kruisgevoeligheid

Het is mogelijk dat kruisgevoeligheid optreedt voor acetylsalicylzuur, fenylazijnzuurderivaten en andere NSAID's. Daarom moet behandeling van personen die eerder gevoelig zijn gebleken voor deze geneesmiddelen vermeden worden (zie rubriek 4.3).

#### Gevoelige personen

Bij gevoelige patiënten kan voortgezet gebruik van topische NSAID's, zoals broomfenac c tot afbraak van het epitheel en dunner worden, erosie, zweervorming of perforatie van het hoornvlies leiden. Deze voorvallen kunnen het gezichtsvermogen bedreigen. Patiënten bij wie het hoornvliesepitheel afbraak vertoont, moeten het gebruik van topische NSAID's onmiddellijk staken en de gezondheid van het hoornvlies dient bij hen nauwgezet te worden gecontroleerd. Bijgevolg kan het concomitante gebruik van oogheelkundige corticosteroïden en NSAID's bij risicopatiënten tot een groter risico van hoornvliesbijwerkingen leiden.

#### Post-marketingervaring

Post-marketingervaring met topische NSAID's suggereert dat patiënten met gecompliceerde oogoperaties, corneale denervatie, defecten aan het hoornvliesepitheel, diabetes mellitus en aandoeningen van het oogoppervlak, zoals droge ogen syndroom, reumatoïde artritis of verschillende oogoperaties binnen een kort tijdsbestek, een hoger risico lopen op corneale bijwerkingen die een bedreiging kunnen vormen van het gezichtsvermogen. Bij deze patiënten moeten topische NSAID's voorzichtig worden gebruikt.

Er zijn rapporten die erop wijzen dat oogheelkundige NSAID's in combinatie met oogoperaties tot toegenomen bloedingen in het oogweefsel (zoals hyphaema) kunnen leiden. Broomfenac Rafarm moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten van wie bekend is dat zij neiging tot bloeden hebben of die andere geneesmiddelen krijgen die de bloedingstijd kunnen verlengen.

In zeldzame gevallen werd waargenomen dat er bij het beëindigen van een behandeling met Broomfenac Rafarm een opflakking van de ontstekingsreactie kan optreden, bijv. in de vorm van macula-oedeem, ten gevolge van de cataractoperatie.

### Ooginfectie

Een acute ooginfectie kan worden gemaskeerd door het topische gebruik van ontstekingsremmende middelen.

### Gebruik van contactlenzen

Het wordt in het algemeen afgeraden contactlenzen te dragen gedurende de postoperatieve periode na een cataractoperatie. Patiënten dient derhalve te worden geadviseerd geen contactlenzen te dragen tijdens hun behandeling met Broomfenac Rafarm.

### Hulpstoffen

#### *Benzalkoniumchloride*

Dit geneesmiddel bevat 0,00155 mg benzalkoniumchloride in elke druppel, overeenkomend met 0,05 mg/ml.

Benzalkoniumchloride kan worden opgenomen door zachte contactlenzen en kan de kleur van de contactlenzen veranderen. U moet uw contactlenzen uit doen voordat u dit middel gebruikt en deze pas 15 minuten daarna weer indoen.

Er is gemeld dat benzalkoniumchloride oogirritatie en symptomen van droge ogen veroorzaakt en invloed kan hebben op de traanfilm en het corneaoppervlak.

Benzalkoniumchloride moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met droge ogen en bij patiënten bij wie de cornea mogelijk beschadigd is.

In geval van langdurig gebruik moeten patiënten worden gecontroleerd.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er zijn geen interactieonderzoeken verricht. Er zijn geen interacties gemeld met antibiotische oogdruppels die gebruikt werden in combinatie met operatieve ingrepen.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens beschikbaar over het gebruik van broomfenac bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Zelfs als de systemische blootstelling na behandeling met Broomfenac Rafarm heel laag is, is het niet bekend of de systemische blootstelling aan Broomfenac Rafarm die bereikt wordt na oftalmische toediening schadelijk kan zijn voor een embryo/foetus. Tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap mag Broomfenac Rafarm niet worden gebruikt tenzij het absoluut noodzakelijk is. Als het wordt gebruikt, moet de dosis zo laag mogelijk worden gehouden en de behandelingsduur zo kort mogelijk.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kan systemisch gebruik van prostaglandinesynthetaseremmers cardiopulmonale en renale toxiciteit veroorzaken bij de foetus. Aan het einde van de zwangerschap kunnen er bij zowel moeder als kind langdurige bloedingen optreden en kan de bevalling vertraagd worden. Daarom wordt Broomfenac Rafarm niet aanbevolen tijdens het laatste trimester van de zwangerschap.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of broomfenac of de metabolieten ervan in de moedermelk worden uitgescheiden. Dieronderzoek heeft aangetoond dat broomfenac na zeer hoge orale doses wordt uitgescheiden in de melk van ratten (zie rubriek 5.3). Er worden geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht aangezien de systemische blootstelling van de borstvoeding

gevende vrouw aan broomfenac verwaarloosbaar is. Broomfenac Rafarm kan tijdens de borstvoeding worden gebruikt.

#### Vruchtbaarheid

In dieronderzoek zijn geen effecten van broomfenac op de vruchtbaarheid waargenomen. Bovendien is de systemische blootstelling aan broomfenac verwaarloosbaar; daarom hoeven vrouwen niet te worden getest op zwangerschap en zijn er geen anticonceptieve maatregelen nodig.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Broomfenac Rafarm heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Wazig zicht kan na toediening tijdelijk optreden. Als wazig zicht optreedt na de toediening, moet de patiënt geadviseerd worden niet te rijden of machines te gebruiken tot het zicht weer helder is.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Gebaseerd op beschikbare klinische gegevens had in totaal 3,4% van de patiënten een of meer bijwerkingen ervaren.

De meest gebruikelijke of belangrijkste reacties in de gepoolde onderzoeken waren een abnormaal gevoel in het oog (0,5%), cornea-erosie (mild of matig) (0,4%), oogpruritus (0,4%), pijn in het oog (0,3%) en roodheid van het oog (0,3%). Corneale bijwerkingen werden alleen waargenomen in de Japanse populatie. Bijwerkingen leidden zelden tot terugtrekking uit het onderzoek; in totaal werden 8 (0,8%) patiënten wegens een bijwerking vroegtijdig uit de behandeling teruggetrokken. Dit betrof 3 (0,3%) patiënten met milde cornea-erosie, 2 (0,2%) patiënten met ooglidooedeem en 1 (0,1%) patiënt elk met een abnormaal gevoel in het oog, cornea-oedeem of oogpruritus.

##### Tabel met bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn geclassificeerd in overeenstemming met de volgende conventie: Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ). Bijverschijnselen worden binnen iedere frequentie categorie genoemd in volgorde van afnemende ernst.

In onderstaande tabel worden de bijwerkingen per systeem/orgaanklasse en frequentie beschreven.

<b>Systeem-/orgaanklasse volgens MedDRA</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerkingen</b>
Oogaandoeningen	Soms	Verminderde gezichtsscherpte Hemorragische retinopathie Defect aan hoornvliesepitheel** Cornea-erosie (mild of matig) Aandoening aan hoornvliesepitheel Cornea-oedeem Retinale exsudaten Pijn aan het oog Bloeding van ooglid Wazig zien Fotofobie Ooglidooedeem Oogafscheiding

		Oogpruritus Oogirritatie Rode ogen Conjunctivale hyperemie Abnormaal gevoel in het oog Ongemak in het oog
	Zelden	Perforatie van de cornea* Zweer aan cornea* Cornea-erosie, ernstig* Scleromalacie* Cornea-infiltraten* Corneale aandoeningen* Corneaal littekenweefsel*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Epistaxis Hoest Nasale sinusdrainage
	Zelden	Astma*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms	Zwelling in het gezicht

\*Ernstige meldingen uit post-marketing ervaring bij meer dan 20 miljoen patiënten

\*\* Waargenomen bij viermaal daagse dosis

Patiënten bij wie het hoornvliesepitheel afbraak vertoont, moeten worden geadviseerd onmiddellijk het gebruik van Broomfenac Rafarm te staken en de gezondheid van het hoornvlies dient bij deze patiënten nauwgezet te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

Na toediening van twee druppels van 2 mg/ml oplossing vier maal per dag gedurende een periode van 28 dagen werden geen abnormale bevindingen of bijwerkingen van klinisch belang waargenomen. Accidentele toediening van meer dan één druppel zou niet resulteren in verhoogde lokale blootstelling gezien overmatig volume uit het oog wordt gewassen door de beperkte capaciteit van de conjunctivale zak.

Er is bijna geen risico op bijwerkingen ten gevolge van accidentele orale inname. Inname van de inhoud van een 5 ml flacon komt overeen met een orale dosis van minder dan 5 mg broomfenac, wat 30 keer lager is dan de dagelijkse dosis van broomfenac orale oplossing die vroeger gebruikt werd. Indien Broomfenac Rafarm onbedoeld wordt ingeslikt, moet vloeistof worden ingenomen om het geneesmiddel te verdunnen.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: oogheelkundige middelen, ontstekingsremmende middelen, niet-steroïden, ATC-code: S01BC11.

### Werkingsmechanisme

Broomfenac is een niet-steroïde ontstekingsremmend geneesmiddel (NSAID) met ontstekingsremmende werking die vermoedelijk te danken is aan het vermogen om de prostaglandinesynthese te remmen door voornamelijk cyclo-oxygenase 2 (COX-2) te blokkeren. Cyclo-oxygenase 1 (COX-1) wordt slechts in lichte mate geremd.

*In vitro* blokkeert broomfenac de synthese van prostaglandinen in het straalvormig lichaam van de iris van het konijn. De IC50-waarden waren lager voor broomfenac (1,1 µM) dan voor indometacine (4,2 µM) en pranoprofen (11,9 µM). Broomfenac blokkeerde in een concentratie van 0,02%, 0,05%, 0,1% en 0,2% bijna alle tekenen van oogontsteking in een experimenteel uveitis model bij konijnen.

### Klinische werkzaamheid

Er zijn twee multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde fase II-onderzoeken uitgevoerd met parallelle groepen in Japan, en twee multicenter, gerandomiseerde (2:1), dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III-onderzoeken met parallelle groepen in de VS ter evaluatie van de klinische veiligheid en werkzaamheid van Broomfenac Rafarm in een dosis van tweemaal daags voor de behandeling van postoperatieve ontstekingen bij patiënten die een cataractoperatie hadden ondergaan. In deze onderzoeken werd het onderzoeksmiddel ongeveer 24 uur na de cataractoperatie toegediend en maximaal 14 dagen voortgezet. Het behandelingseffect werd tot maximaal 29 dagen na de ingreep geëvalueerd. Bij een significant hoger percentage patiënten in de Broomfenac Rafarm -groep (64%) dan in de placebogroep (43,3%;  $p < 0,001$ ) was de oogontsteking op onderzoeksdag 15 geheel verdwenen.

Er waren significant minder cellen en eiwitdeeltjes in de voorste oogkamer binnen de eerste 2 weken na de ingreep (85,1% van patiënten met flare-score van  $\leq 1$ ) vs. placebo (52%). Het verschil in het percentage opklaring van infecties was al op dag 3 te zien.

In een groot goed gecontroleerd onderzoek in Japan, werd van Broomfenac Rafarm aangetoond dat het even effectief was als pranoprofen oogdruppels.

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Broomfenac Rafarm in alle subgroepen van pediatrische patiënten met postoperatieve oogontstekingen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Broomfenac dringt op efficiënte wijze door in de cornea van cataractpatiënten: één dosis resulteerde 150-180 minuten na toediening in een gemiddelde piekconcentratie in het kamerwater van  $79 \pm 68$  ng/ml. Deze concentraties werden 12 uur in het kamerwater in stand gehouden met meetbare spiegels tot maximaal 24 uur in de belangrijkste oogweefsels, inclusief de retina. Na een tweemaal daagse dosering broomfenac waren de plasmaconcentraties van de oogdruppels niet meer kwantificeerbaar.

### Distributie

Broomfenac vertoont een sterke binding aan plasma-eiwitten. *In vitro* was 99,8% gebonden aan eiwitten in humaan plasma.

Er werd *in vitro* geen biologisch relevante binding aan melanine waargenomen.

Onderzoeken bij konijnen met radioactief gemarkeerde broomfenac hebben aangetoond dat de hoogste concentratie na topische toediening wordt waargenomen in de cornea gevolgd door de conjunctiva en het kamerwater. In de lens en het glasvocht werden slechts lage concentraties aangetroffen.

### Biotransformatie

*In vitro* onderzoeken geven aan dat broomfenac voornamelijk wordt gemetaboliseerd door CYP2C9, dat afwezig is in zowel de iris / het straalachtig lichaam als de retina / het choroïd en de hoeveelheid enzym in de cornea is minder dan 1% vergeleken met de overeenkomstige concentratie in de lever. In oraal behandelde mensen vormt de ongewijzigde uitgangsstof de hoofdcomponent in plasma. Er zijn verschillende geconjugeerde en ongeconjugeerde metabolieten geïdentificeerd, waarbij cyclische amide de belangrijkste metaboliet in urine is.

### Eliminatie

Na toediening in het oog bedraagt de halfwaardetijd van broomfenac in het kamerwater 1,4 uur, hetgeen op een snelle eliminatie duidt.

Na orale toediening van <sup>14</sup>C-broomfenac aan gezonde vrijwilligers werd vastgesteld dat de radioactieve stof voornamelijk, voor ongeveer 82%, via de urine werd uitgescheiden, terwijl 13% van de dosis het lichaam via de feces verlaat.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Orale toediening van 0,9 mg/kg/dag aan ratten (900 maal de aanbevolen oogheelkundige dosis) veroorzaakte echter embryo-foetale letaliteit, verhoogde neonatale mortaliteit en verminderde postnatale groei. Bij zwangere konijnen veroorzaakte een orale behandeling met 7,5 mg/kg/dag (7500 maal de aanbevolen oogheelkundige dosis) een toename in het verlies van geïmplanteerde foetussen (zie rubriek 4.6).

Dieronderzoek heeft aangetoond dat broomfenac in moedermelk wordt uitgescheiden na orale doses van 2,35 mg/kg hetgeen 2350 maal de aanbevolen oogheelkundige dosis is. Na toediening aan het oog kon broomfenac echter niet in plasma worden aangetoond (zie rubriek 5.2).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Boorzuur (E284)  
Boraxdecahydraat (E285)  
Natriumsulfiet (E221)  
Tyloxapol  
Povidon K-30 (E1201)  
Benzalkoniumchloride  
Dinatriumedetaatdihydraat (E385)  
Natriumhydroxide (voor aanpassing pH)  
Zoutzuur 1M (voor aanpassing pH)  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

Na eerste opening: 28 dagen.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Een witte fles met een inhoud van 5 ml, vervaardigd uit lagedichtheidpolyethyleen (LDPE), wordt gebruikt voor de oogdruppeloplossing. Een witte druppelaar van lagedichtheidpolyethyleen (LDPE) is boven op de fles geplaatst. De fles is afgesloten met een witte schroefdop van hogedichtheidpolyethyleen (HDPE).

Niet minder dan 150 druppels per fles.

Verpakkingsgrootte: 1 fles met 5 ml oplossing.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Rafarm S.A.  
Korinthou 12, Neo Psychiko, 154 51, Griekenland

### **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 133636

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning:

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.6: 6 mei 2026