ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

НЕВАНАК®

(NEVANAC®)

Склад:

діюча речовина: непафенак; 1 мл суспензії містить 1 мг непафенаку;

допоміжні речовини: бензалконію хлорид, карбомер 974Р, тилоксапол, динатрію едетат дигідрат, маніт (Е 421), натрію хлорид, натрію гідроксид та/або кислота хлористоводнева концентрована (для регулювання pH), вода очищена.

Лікарська форма. Краплі очні.

Основні фізико-хімічні властивості: однорідна суспензія від світло-жовтого до світло-оранжевого кольору.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються в офтальмології. Нестероїдні протизапальні засоби. Непафенак. Код АТХ S01B C10.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Непафенак належить до нестероїдних протизапальних та знеболювальних проліків. Після місцевого застосування в око непафенак проникає у рогівку та за допомогою гідролази тканини ока перетворюється на амфенак, нестероїдний протизапальний препарат. Амфенак пригнічує дію синтази простагландину Н (циклооксигенази), ферменту, необхідного для продукування простагландину.

Вторинна фармакологія

У ході досліджень на тваринах було встановлено, що у кролів непафенак зменшує проникність гематоретинального бар'єра одночасно з пригніченням синтезу PGE_2 (простагландину E_2). В умовах *ex vivo* було підтверджено, що одноразова доза непафенаку місцево в око пригнічує синтез простагландину у райдужній оболонці/ циліарному тілі (85 – 95%) та сітківці/ судинній оболонці (55 %) на період до 6 годин та 4 годин відповідно.

Фармакодинамічні властивості

Більшість гідролітичних перетворень відбувається у сітківці/ судинній оболонці, потім у райдужній оболонці/циліарному тілі та рогівці залежно від ступеня васкуляризації тканини.

Результати клінічних досліджень вказують на те, що очні краплі Неванак® не виявляють значного впливу на внутрішньоочний тиск.

Клінічні ефекти

Попередження та лікування післяопераційного болю та запалення, пов'язаного з операцією з видалення катаракти.

Було проведено три основних дослідження для оцінки ефективності та безпеки застосування препарату Неванак® (по 1 краплі препарату у кон'юнктивальний мішок ураженого ока (очей) 3 рази на день) порівняно із застосуванням плацебо та/або кеторолаку трометамолу для попередження та лікування післяопераційного болю та запалення у пацієнтів, яким здійснювали операцію з видалення катаракти. Під час досліджень препарат почали застосовувати за 1 день до проведення операції, продовжували застосовувати в день операції та ще протягом 2–4 тижнів у післяопераційний період. Крім того, майже всі пацієнти отримували антибіотики з профілактичною метою відповідно до клінічної практики кожного з місць проведення клінічного дослідження.

У результаті двох подвійних сліпих рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень у пацієнтів, яким застосовували препарат Неванак®, спостерігалося значно менше запалення (преципітати у внутрішньоочній рідині та опалесценція) протягом раннього післяопераційного періоду і до кінця лікування, ніж у пацієнтів, яким застосовували плацебо.

В ході одного подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження з контролем активного компонента у пацієнтів, яким застосовували препарат Неванак®, спостерігалося значно менше запалення, ніж у тих, кому застосовували плацебо. Крім того, препарат Неванак® продемонстрував не нижчу ефективність щодо зменшення очного болю та запалення порівняно з кеторолаком 5 мг/мл та виявився більш зручним у закапуванні.

Значно більший відсоток пацієнтів, яким застосовували Неванак®, повідомили про відсутність очного болю після операції з видалення катаракти порівняно з пацієнтами, яким застосовували плацебо.

Зменшення ризику виникнення післяопераційного макулярного набряку, пов'язаного з операцією з видалення катаракти, у пацієнтів, хворих на цукровий діабет.

Для оцінки ефективності та безпеки застосування препарату Неванак® з метою попередження макулярного набряку після здійснення операції з видалення катаракти було проведено три дослідження (одне за участю пацієнтів, хворих на цукровий діабет, два інші – за участю пацієнтів без цукрового діабету). В ході цих досліджень препарат застосовували за 1 день до операції, в день операції та протягом післяопераційного періоду, що тривав до 90 днів.

У результаті одного подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження за участю пацієнтів з діабетичною ретинопатією було встановлено, що у пацієнтів, яким застосовували плацебо, макулярний набряк спостерігався значно частіше (16,7 %), ніж у пацієнтів, яким застосовували препарат Неванак® (3,2 %). У більшого відсотка пацієнтів, яким застосовували плацебо, спостерігалося зниження гостроти зору з корекцією на більш ніж 5

рядків у період з 7-го по 90-й день (або при достроковому припиненні участі у дослідженні) (11,5 %) порівняно з пацієнтами, яким застосовували препарат Неванак® (5,6 %). У більшості пацієнтів, яким застосовували препарат Неванак®, було досягнуто покращення гостроти зору з корекцією на 15 рядків порівняно з пацієнтами, яким застосовували плацебо, 56,8 % порівняно з 41,9 % відповідно, p=0,019.

Доклінічні дані з безпеки

Доклінічні дані не виявили жодного особливого ризику для людини на основі стандартних досліджень безпеки, фармакології, токсичності багаторазових доз та генотоксичності.

Довготривалі дослідження канцерогенних властивостей непафенаку не проводилися.

У результаті досліджень впливу непафенаку на репродуктивну функцію, що проводилися на щурах, при дозах ≥10 мг/кг, токсичних для матері, спостерігалася дистоція, підвищений ризик постімплантаційної втрати, зменшення маси тіла та уповільнення росту ембріона, а також зниження показників виживання плода. Застосування вагітним кролицям дози 30 мг/кг, яка призводила до незначної токсичності у кролиць, продемонструвало статистично значуще збільшення частоти вад розвитку плода.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Після закапування очних крапель Неванак® 3 рази на день в обидва ока концентрація непафенаку та амфенаку у плазмі крові більшості пацієнтів через 2 та 3 години після застосування відповідно була низькою, але такою, що піддавалася кількісному визначенню. Середнє постійне значення концентрації у плазмі $C_{макс}$ непафенаку та амфенаку після місцевого застосування становило 0,310±0,104 нг/мл та 0,422±0,121 нг/мл відповідно.

Розподіл

Амфенак має високу спорідненість з альбуміном сироватки крові. *In vitro* відсоток, який зв'язувався з альбуміном у щурів, альбуміном у людини та сироваткою крові людини, становив 98,4 %, 95,4 % та 99,1 % відповідно.

Дослідження на щурах показало, що після перорального введення одноразової чи багаторазової дози ^{14}C-непафенаку радіоактивно мічені речовини, пов'язані з активною субстанцією препарату, поширюються по всьому тілу.

Біотрансформація

Непафенак відносно швидко біоактивується до амфенаку за допомогою внутрішньоочної гідролази. Після цього амфенак піддається повному метаболізму до утворення більш полярних метаболітів, включаючи гідроксилювання ароматичного кільця, що призводить до утворення глюкуронідного кон'югату. Радіохроматографічний аналіз до та після гідролізу β-глюкуронідази показав, що всі метаболіти були у формі глюкуронідних кон'югатів, крім амфенаку. Амфенак переважав у плазмі, становлячи приблизно 13 % загальної радіоактивності плазми. Другим метаболітом, який у великій кількості був присутній у плазмі, виявився 5-гідроксинепафенак з показником приблизно 9 % від загальної радіоактивності при $C_{макс}$.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами: у людини непафенак та амфенак не пригнічують метаболізму основних цитохромів P450 (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 3A4) *in vitro* у

концентраціях до 300 нг/мл. Таким чином, взаємодія, пов'язана з CYP-опосередкованим метаболізмом інших лікарських засобів, що застосовуються супутньо, є малоймовірною. Взаємодія, опосередкована зв'язуванням з білком, також малоймовірна.

Виведення

Після перорального прийому ^{14}C-непафенаку здоровими добровольцями було встановлено, що речовина виводиться головним чином з сечею, приблизно 85 %, тоді як через кишечник виводиться лише близько 6 % дози. Кількість непафенаку та амфенаку у сечі була такою, що не піддається кількісному визначенню.

Після застосування одноразової дози препарату Неванак® 25 пацієнтам після операції з приводу видалення катаракти концентрацію речовин у внутрішньоочній рідині було виміряно через 15, 30, 45 та 60 хвилин після застосування препарату. Максимальна концентрація речовини у внутрішньоочній рідині спостерігалася через 1 годину (концентрація непафенаку становила 177 нг/мл, концентрація амфенаку – 44,8 нг/мл). Ці дані свідчать про швидке проникнення активної речовини препарату у рогівку.

Клінічні характеристики.

Показання.

Неванак® застосовують дорослим для:

- запобігання та лікування болю і запалення після операції з видалення катаракти;

- зниження ризику виникнення макулярного набряку після операції з видалення катаракти у пацієнтів, хворих на цукровий діабет (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини, будь-якого з компонентів препарату або інших нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП).

Неванак® протипоказаний пацієнтам, у яких застосування ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗП спричиняє напади астми, кропив'янку або гострий риніт.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одночасне застосування місцевих НПЗП та стероїдів може ускладнити загоювання ран. Одночасне застосування препарату Неванак® з лікарськими засобами, що збільшують час згортання крові, підвищує ризик виникнення кровотечі.

Дослідження *in vitro* продемонстрували дуже низьку імовірність взаємодії з іншими лікарськими засобами та можливість зв'язування з білками плазми.

Аналоги простагландинів.

Існують дуже обмежені дані щодо одночасного застосування аналогів простагландинів та препарату Неванак®. З огляду на механізм їх дії, одночасне застосування зазначених лікарських препаратів не рекомендується.

Особливості застосування.

Не застосовувати для ін'єкцій. Проінформуйте пацієнтів про те, що не слід ковтати препарат Неванак®, та про необхідність уникнення дії сонячних променів під час застосування препарату Неванак®.

НПЗП для місцевого застосування можуть призвести до кератиту. У деяких пацієнтів з підвищеною чутливістю тривале застосування місцевих НПЗП може призвести до пошкодження епітелію, потоншання рогівки, ерозії рогівки, утворення виразки або перфорації рогівки. Такі явища становлять загрозу втратити зір. Пацієнти, у яких спостерігаються ознаки пошкодження епітелію рогівки, повинні негайно припинити застосування препарату Неванак® та пройти обстеження стану рогівки.

Застосування НПЗП місцево може уповільнювати або затримувати загоювання ран. Відомо, що місцеве застосування кортикостероїдів також уповільнює або затримує загоювання ран. Одночасне застосування місцевих НПЗП та стероїдів може ускладнити загоювання ран.

Постмаркетинговий досвід застосування місцевих НПЗП підтверджує, що пацієнти, яким проводили повторні та/або складні офтальмологічні операції, пацієнти з денервацією рогівки, пацієнти з дефектом епітелію рогівки, цукровим діабетом, захворюваннями поверхні ока (наприклад синдромом сухого ока), ревматоїдним артритом знаходяться у групі ризику щодо виникнення побічних реакцій з боку рогівки, які несуть загрозу втрати зору. Таким пацієнтам застосовувати НПЗП слід з особливою обережністю. Тривале застосування місцевих НПЗП може підвищити ризик виникнення та ступінь тяжкості побічних реакцій з боку рогівки.

Повідомлялося, що одночасне застосування НПЗП в офтальмології та проведення офтальмологічної операції можуть бути причиною інтенсивних кровотеч у тканинах ока (включаючи гіфеми). Препарат Неванак® слід застосовувати з особливою обережністю пацієнтам з відомою схильністю до виникнення кровотечі або тим, які в даний час застосовують інші лікарські засоби, що можуть збільшити тривалість кровотечі.

Існує дуже обмежена кількість даних щодо супутнього застосування препарату Неванак® з аналогами простагландинів. З огляду на механізм їх дії супутнє застосування цих препаратів не рекомендується.

Неванак® містить бензалконію хлорид, який може спричинити подразнення ока та знебарвити м'які контактні лінзи. Крім того, не рекомендується носити контактні лінзи після операції з видалення катаракти.

Пацієнтів слід попередити не носити контактні лінзи під час лікуванням препаратом Неванак®. Якщо існує необхідність носити контактні лінзи протягом періоду лікування, пацієнтам слід порадити знімати контактні лінзи перед застосуванням лікарського препарату та почекати щонайменше 15 хвилин до того, як знову їх одягати.

Повідомлялося про випадки, коли бензалконію хлорид, який широко використовується як

консервант у складі офтальмологічних лікарських засобів, спричиняв точкову кератопатію та/або токсичну виразкову кератопатію. Оскільки препарат Неванак® містить бензалконію хлорид, слід здійснювати ретельний моніторинг при частому або тривалому застосуванні препарату.

Місцеве застосування протизапальних лікарських засобів може маскувати розвиток гострої інфекції ока. НПЗП не мають жодних антимікробних властивостей. У разі виникнення очної інфекції НПЗП слід з особливою обережністю застосовувати одночасно з антибактеріальними засобами.

Застосування пацієнтам з порушенням функції печінки та нирок

Застосування препарату Неванак® пацієнтам з порушенням функції печінки та нирок не досліджувалося. Непафенак виводиться з організму головним чином шляхом біотрансформації, а системна дія на організм після місцевого застосування є дуже незначною. Немає потреби у корегуванні дози для цієї категорії пацієнтів.

Перехресна чутливість

Можлива перехресна чутливість між непафенаком та ацетилсаліциловою кислотою, похідними фенілоцтової кислоти та іншими НПЗП.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Репродуктивна функція

Дані щодо впливу препарату Неванак® на репродуктивну функцію людини відсутні.

Лікарський препарат Неванак® не слід застосовувати жінкам репродуктивного віку, які не користуються належними методами контрацепції.

Вагітність

Немає адекватних даних щодо застосування препарату вагітним жінкам. Під час досліджень на тваринах було виявлено репродуктивну токсичність (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Потенційний ризик для репродуктивної функції людини невідомий. Оскільки системна дія препарату Неванак® на організм невагітних жінок є незначною, ризик застосування цього препарату під час вагітності можна вважати низьким. Однак оскільки затримка синтезу простагландинів може негативно вплинути на вагітність та/або розвиток ембріона/плода, та/або пологи, та/або постнатальний розвиток, не рекомендується застосовувати препарат Неванак® під час вагітності та жінкам репродуктивного віку, які не застосовують контрацептиви.

Годування груддю

Невідомо, чи потрапляє непафенак у грудне молоко. Дослідження на тваринах показали, що непафенак проникає у грудне молоко пацюків. Однак негативного впливу препарату на немовля не очікується, оскільки системна дія непафенаку на організм жінки, яка годує груддю, є дуже незначною. Таким чином, препарат Неванак® можна застосовувати під час годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Як і у разі застосування інших очних крапель, тимчасове затуманення зору або інші порушення зору можуть впливати на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Якщо затуманення зору виникає під час закапування, пацієнту необхідно зачекати, поки зір проясниться, перш ніж керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Застосування дорослим, включаючи пацієнтів літнього віку

Не перевищувати рекомендованого дозування.

Для запобігання та лікування болю і запалення закапувати по 1 краплі препарату Неванак® у кон'юнктивальний мішок ураженого ока (очей) 3 рази на день, починаючи застосування за 1 день до операції з видалення катаракти, потім у день операції та у післяопераційний період тривалістю до 21 дня згідно з призначенням лікаря. Додаткову краплю препарату потрібно застосувати за 30–120 хвилин до операції.

Для зниження ризику виникнення макулярного набряку після операції з видалення катаракти у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, закапувати по 1 краплі препарату Неванак® у кон'юнктивальний мішок ураженого ока (очей) 3 рази на день, починаючи застосування за 1 день до операції з видалення катаракти, потім у день операції та у післяопераційний період тривалістю до 60 днів згідно з призначенням лікаря. Додаткову краплю препарату потрібно застосувати за 30–120 хвилин до операції.

Спосіб застосування

Для офтальмологічного застосування.

Слід повідомити пацієнта про необхідність ретельно збовтувати флакон перед застосуванням.

Якщо одночасно застосовують кілька лікарських засобів для місцевого застосування в око, інтервал між їх застосуванням повинен бути щонайменше 5 хвилин.

Щоб попередити забруднення кінчика крапельниці та розчину, не слід торкатися повік, прилеглих ділянок та інших поверхонь кінчиком крапельниці. Необхідно тримати флакон щільно закритим, коли він не використовується.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату Неванак® дітям не встановлені, тому препарат не рекомендований для застосування дітям.

Передозування.

Дані про передозування препаратом при закапуванні в очі відсутні. Існує дуже мала ймовірність, що застосування більше ніж 1 краплі в око призведе до виникнення побічних реакцій. Виникнення побічних реакцій при випадковому проковтуванні препарату не очікується.

Побічні реакції.

У ході клінічних досліджень, в яких брали участь 800 пацієнтів, які застосовували препарат Неванак®, побічні реакції спостерігалися приблизно у 3 % пацієнтів. Це призвело до припинення застосування препарату у 0,6 % пацієнтів, що виявилося меншим, ніж у групі пацієнтів, які застосовували плацебо (1,3 %). Під час клінічних досліджень найбільш поширеними небажаними явищами були кератит, біль в очах, утворення лусочок по краях повік, які спостерігалися у 0,5 % пацієнтів.

Нижчезазначені побічні реакції, які в ході клінічних досліджень були визнані такими, що пов'язані із застосуванням препарату Неванак®, класифікуються таким чином: дуже часті (≥1/10), часті (≥1/100 до <1/10), нечасті (≥1/1000 до <1/100), поодинокі (≥1/10000 до <1/1000), рідкісні (<1/10000). У межах кожної групи побічні реакції представлені у порядку зменшення їх ступеня тяжкості.

Класи систем органів	**Побічні реакції згідно з класифікатором MedDRA**
Порушення з боку імунної системи	*Поодинокі:* підвищена чутливість.
Порушення з боку нервової системи	*Поодинокі:* запаморочення, головний біль.
Офтальмологічні порушення	*Нечасті:* кератит, точковий кератит, дефект епітелію рогівки, алергічний кон'юнктивіт, біль в оці, відчуття стороннього тіла в оці, утворення лусочок по краях повік. *Поодинокі:* затуманення зору, світлобоязнь, сухість ока, блефарит, свербіж ока, виділення з ока, підвищена сльозотеча, ірит, хороїдальна ефузія, відкладення на рогівці, відчуття дискомфорту в оці, гіперемія кон'юнктиви.
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	*Поодинокі:* нудота.
Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин	*Поодинокі:* дерматохалазис, алергійний дерматит.

В період післяреєстраційного спостереження були виявлені нижченаведені додаткові побічні реакції. За наявними даними не можна оцінити частоту їх виникнення. В межах кожного класу систем органів побічні реакції представлені в порядку зменшення їх тяжкості.

Класи систем органів	**Побічні реакції згідно з класифікатором MedDRA**
Офтальмологічні порушення	виразковий кератит, стоншення рогівки, помутніння рогівки, рубець на рогівці, порушення процесу загоєння (рогівка), зниження гостроти зору, набряк ока, подразнення ока, гіперемія ока
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	блювання
Лабораторні дослідження	підвищений артеріальний тиск

Пацієнти, хворі на цукровий діабет

У ході окремого дослідження обмеженої кількості пацієнтів, хворих на цукровий діабет (N=126), препарат Неванак® застосовували протягом 60 днів або довше для попередження виникнення макулярного набряку після операції з видалення катаракти. Приблизно у 2 % цих пацієнтів спостерігалися побічні реакції, які призвели до припинення застосування препарату у 0,8 %, та такі самі результати були отримані у пацієнтів, яким застосовували плацебо (0,8 %). Про виникнення серйозних побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням препарату Неванак®, не повідомлялося.

Нижчезазначені побічні реакції були визнані такими, що пов'язані із застосуванням препарату Неванак®; вони класифікуються таким чином: дуже часті (≥1/10), часті (≥1/100 до <1/10), нечасті (≥1/1000 до <1/100), поодинокі (≥1/10000 до <1/1000) або рідкісні (<1/10000). У межах кожної групи побічні реакції представлені у порядку зменшення їх ступеня тяжкості.

Класи систем органів	**Побічні реакції**
Офтальмологічні порушення	*Часті:* точковий кератит. *Нечасті:* дефект епітелію рогівки.

Окремі побічні ефекти

Клінічний досвід тривалого застосування препарату Неванак® для попередження макулярного набряку після операції з видалення катаракти у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, обмежений. Побічні реакції з боку органів зору у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, можуть виникати з більшою частотою, ніж у пацієнтів інших категорій (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти, у яких спостерігаються ознаки пошкодження епітелію рогівки, повинні негайно припинити застосування препарату Неванак® та пройти обстеження стану рогівки (див. розділ «Особливості застосування»).

З постмаркетингових досліджень застосування очних крапель Неванак® було отримано дані про випадки пошкодження/порушення рогівкового епітелію. Ступінь тяжкості таких побічних явищ варіює від несерйозних порушень цілісності рогівкового епітелію до більш серйозних явищ, які потребують хірургічного втручання та/або лікування для відновлення гостроти зору.

Згідно з даними постмаркетингового досвіду застосування місцевих НПЗП, пацієнти, яким

проводили складні офтальмологічні операції, пацієнти з денервацією рогівки, пацієнти з дефектом епітелію рогівки, цукровим діабетом, захворюваннями поверхні ока (наприклад синдромом сухого ока), ревматоїдним артритом та пацієнти, яким проводили повторні офтальмологічні операції з коротким інтервалом, знаходяться у групі ризику щодо виникнення побічних реакцій з боку рогівки, які несуть загрозу втрати зору. При призначенні непафенаку пацієнтам, хворим на цукровий діабет, з метою попередження виникнення макулярного набряку після операції з видалення катаракти та при існуванні інших факторів ризику слід повторно оцінити співвідношення користь/ризик та здійснювати ретельний моніторинг стану пацієнта.

Термін придатності. 2 роки.

Термін зберігання після першого відкриття флакона – 4 тижні.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С.

Зберігати в місцях, недоступних для дітей.

Упаковка.

По 5 мл у флаконі-крапельниці; по 1 флакону-крапельниці в коробці з картону.

Категорія відпустку. За рецептом.

Виробник.

Новартіс Мануфактурінг НВ/ Novartis Manufacturing NV.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Рійксвег 14, Пуурс-Сінт-Амандс, 2870, Бельгія/ Rijksweg 14, Puurs-Sint-Amands, 2870, Belgium.