

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Неванак, 1 мг/мл, капли глазные суспензия.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

1 мл содержит: непафенак 1,0 мг.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капли глазные суспензия.

Однородная суспензия от светло-желтого до светло-оранжевого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

- Профилактика и лечение послеоперационной боли и воспалительных явлений, связанных с хирургическими вмешательствами по поводу экстракции катаракты.
- Снижение риска развития послеоперационного макулярного отека, связанного с хирургическими вмешательствами по поводу экстракции катаракты у пациентов с диабетом.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Применение у взрослых лиц, включая пожилых

Для профилактики и лечения боли и воспаления Неванак закапывают в конъюнктивальный мешок больного(-ых) глаз(а) по 1 капле 3 раза в день начиная с 1-го дня перед экстракцией катаракты, в день операции, затем на протяжении 14 дней после операции. В соответствии с назначением врача лечение может быть продлено до 21 дня после операции. За 30 – 120 минут до операции следует закапать дополнительно еще одну каплю.

Для снижения риска послеоперационного макулярного отека, после экстракции катаракты у пациентов с диабетом, Неванак закапывают в конъюнктивальный мешок больного(-ых) глаза по 1 капле 3 раза в день начиная с 1-го дня перед удалением катаракты, в день операции, затем в течение 60 дней после операции в соответствии с назначением врача. За 30 – 120 минут до операции следует закапать дополнительно еще одну каплю.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени и почек

Применение препарата Неванак у пациентов с заболеваниями печени или нарушениями функции почек не изучено. Непафенак выводится преимущественно путем метаболизма,

воздействие на организм после местного применения очень незначительное. Изменение дозы для таких пациентов не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Неванак у детей не установлена.

Применение Неванак у данной категории пациентов не рекомендуется до получения дополнительных данных.

Способ применения

Только для местного применения в офтальмологии.

Пациент должен быть предупрежден о том, что перед применением флакон следует тщательно встряхнуть.

После вскрытия флакона, перед использованием лекарственного средства, снимите кольцо отрыва, обеспечивающее контроль первого вскрытия.

Если несколько глазных лекарственных препаратов должны использоваться для лечения одновременно, Неванак следует применять не ранее чем через 5 минут после применения предыдущего лекарственного препарата. Если для лечения используется, в том числе, глазная мазь, она должна применяться в последнюю очередь.

Для предотвращения загрязнения препарата не прикасайтесь кончиком капельницы-дозатора ни к какой поверхности (веки, область вокруг глаз и другие). После применения держите флакон плотно закрытым.

При пропуске дозы, не следует удваивать дозу для компенсации пропущенной. Следует как можно скорее закапать одну каплю, а затем вернуться к обычному расписанию применения.

4.3. Противопоказания

Индивидуальная гиперчувствительность к активному веществу, любому вспомогательному веществу или иным нестероидным противовоспалительным средствам (НПВС).

Бронхиальная астма, крапивница, острый ринит, приступы которых вызваны приемом ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Не для инъекций. Необходимо предупредить пациентов о том, что Неванак нельзя принимать внутрь.

Необходимо предупредить пациентов о том, что во время лечения препаратом Неванак следует избегать солнечного света.

Применение НПВС местно может приводить к развитию кератита. У некоторых восприимчивых пациентов длительное местное применение НПВС может приводить к

повреждению эпителия, истончению роговицы, развитию эрозии роговицы, изъязвлению или перфорации роговицы. Подобные явления могут угрожать зрению. Пациенты, у которых появляются признаки повреждения роговицы, должны немедленно прекратить применение препарата Неванак, за состоянием роговицы необходимо вести тщательное наблюдение. Местное применение НПВС может замедлять или отдалять заживление. Также известно, что местные кортикостероидные препараты способствуют замедлению или отдалению заживления. Одновременное местное применение НПВС и стероидных препаратов может повышать вероятность проблем с заживлением.

Постмаркетинговые результаты местного применения НПВС позволяют предположить, что у пациентов, перенесших сложные офтальмологические операции, имеющих повреждения эпителия роговицы, страдающих сахарным диабетом, заболеваниями поверхности глаз (например, синдромом сухого глаза), ревматоидным артритом или перенесших неоднократно операции на глазах за короткий период времени, может быть повышен риск негативного влияния на роговицу, которые могут угрожать зрению пациента. Применять НПВС местно у этих пациентов следует с осторожностью. Длительное местное применение НПВС может повышать риск развития и тяжесть отрицательного влияния на роговицу.

Имеются сообщения о том, что применение офтальмологических НПВС может повышать кровоточивость глазных тканей, включая гифему (кровоизлияние в переднюю камеру глаза), после офтальмологической операции. Необходимо применять Неванак с осторожностью у пациентов, склонных к кровотечениям или получающих другие лекарственные средства, которые могут способствовать увеличению продолжительности кровотечения.

Данных об одновременном применении аналогов простагландинов и препарата Неванак крайне мало. Принимая во внимание механизмы их действия, использовать одновременно эти лекарственные препараты не рекомендуется.

Неванак содержит бензалкония хлорид, который может вызывать раздражение и обесцвечивает мягкие контактные линзы. Кроме того, в послеоперационный период после экстракции катаракты не рекомендуется ношение контактных линз. Следовательно, пациентам не рекомендуется носить контактные линзы во время применения препарата Неванак.

Имеются сообщения о том, что бензалкония хлорид, который обычно используется в качестве консерванта в глазных препаратах, может вызывать точечную кератопатию и/или токсическую язвенную кератопатию. Поскольку Неванак содержит бензалкония хлорид, необходимо тщательное наблюдение пациентов при его частом или длительном применении.

При местном применении противовоспалительных препаратов может скрытно протекать острая глазная инфекция. НПВС не обладают противомикробным действием. В случае появления глазной инфекции применять данные препараты совместно с противоинфекционными средствами следует осторожно.

Перекрестная чувствительность

При применении препарата Неванак существует возможность развития перекрестной чувствительности к ацетилсалициловой кислоте, производным фенилуксусной кислоты, а также другим НПВС.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

В исследованиях *in vitro* ни непафенак, ни амфенак не оказывали ингибирующего действия на метаболическую активность человеческого цитохрома P450 (изофермент CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4) при концентрациях до 3000 нг/мл. Следовательно, при одновременном применении с другими лекарственными средствами, взаимодействие с вовлечением изоферментов цитохрома P450 маловероятно. Также маловероятны взаимодействия, опосредованные с белками плазмы.

Исследования *in vitro* показали, что взаимодействие данного препарата с другими лекарственными средствами и связывание с белками крайне незначительны.

Данных об одновременном применении аналогов простагландинов и препарата Неванак крайне мало. Принимая во внимание механизмы их действия, использовать одновременно эти лекарственные препараты не рекомендуется.

Одновременное применение местных НПВС и местных кортикостероидов может повышать вероятность возникновения проблем с заживлением. Одновременное применение лекарственного средства Неванак и лекарственных средств, продляющих время кровотечения, можем повысить риск кровоизлияния.

4.6. Фертильность, беременность и кормление грудью

Беременность

Адекватных данных о применении непафенака беременными женщинами нет. Исследования на животных выявили репродуктивную токсичность. Каков потенциальный риск для человека, неизвестно. Поскольку воздействие на организм небеременной женщины препарата Неванак ничтожно, можно предположить, что риск во время беременности также невысок. Тем не менее, замедление синтеза простагландинов может сказаться отрицательно на течении беременности и/или развитии эмбриона/плода, и/или на родах, и/или на постнатальном развитии, поэтому Неванак не рекомендуется применять во время беременности.

Лактация

Неизвестно, экскретируется ли непафенак в грудное молоко. Исследования на крысах показали, что непафенак попадает в молоко. Однако ожидается, что препарат не оказывает влияния на грудных младенцев, поскольку воздействие непафенака на кормящих грудью женщин ничтожно мало. Неванак можно применять кормящим женщинам.

Фертильность

Неванак, текст ОХЛП

Данные о влиянии препарата Неванак на фертильность отсутствуют. В исследованиях на крысах не наблюдалось значимого влияния на фертильность при применении доз, в 2500 раз превышающих максимальные рекомендуемые офтальмологические дозы для человека.

Неванак не рекомендуется применять женщинам детородного возраста, которые не используют противозачаточные средства.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

После применения препарата возможно временное снижение четкости зрительного восприятия и до ее восстановления не рекомендуется управлять автомобилем и заниматься видами деятельности, требующими повышенного внимания и реакции.

4.8. Нежелательные реакции

Краткое описание профиля безопасности

В клинических исследованиях с участием 2314 пациентов, получавших Неванак, наиболее частыми нежелательными реакциями были: точечный кератит, ощущение инородного тела в глазах и шелушение края век, отмечавшиеся у 0,2-0,4% пациентов.

Нежелательные реакции, представленные в виде таблицы

Следующие нежелательные реакции, вызванные применением препарата Неванак были классифицированы по частоте встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$) или частота неизвестна (по имеющимся данным оценить невозможно). В рамках каждой из этих групп нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их тяжести. Данные о серьезных нежелательных реакциях, были получены из проводимых клинических исследований и из постмаркетинговых отчетов.

Системно-органный класс	Термины по MedDRA (v.18.0)
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко: гиперчувствительность.
Нарушения со стороны нервной системы	Редко: головная боль, головокружение.
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто: кератит, точечный кератит, повреждение эпителия роговицы, ощущение инородного тела в глазах, шелушение края век. Редко: ирит, хориоидальный выпот, отложения на роговице, боль в глазах, зрительный дискомфорт, сухость глаз, блефарит, раздражение глаз, глазной

	зуд, выделения из глаз, аллергический конъюнктивит, повышенное слезотечение, гиперемия конъюнктивы. Частота неизвестна: перфорация роговицы, нарушение заживления (роговицы), помутнение роговицы, образование рубцов на роговице, снижение остроты зрения, отек век, язвенный кератит, истончение роговицы, нечеткость зрения.
Нарушения со стороны сосудов	Частота неизвестна: повышенное артериальное давление.
Желудочно-кишечные нарушения	Редко: тошнота. Частота неизвестна: рвота.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто: халазодермия, аллергический дерматит.

Пациенты с сахарным диабетом

В двух клинических исследованиях, пациенты с диабетом (n=209) получали лечение препаратом Неванак в течение 60 дней или более с целью профилактики макулярного отека после удаления катаракты. Наиболее часто сообщалось о следующих нежелательных реакциях: точечный кератит, который отмечался у 3% пациентов, попадая в категорию часто встречающихся нежелательных реакций. В категорию нечасто встречающихся нежелательных реакций попали повреждение эпителия роговицы, которое отмечалось у 1% и аллергический дерматит, отмечавшийся у 0,5% пациентов.

Описание отдельных нежелательных реакций

Опыт клинических исследований по долгосрочному применению лекарственного средства Неванак для профилактики макулярного отека после экстракции катаракты у пациентов с диабетом незначителен. Нежелательные офтальмологические реакции у пациентов с диабетом могут развиваться чаще, чем они наблюдаются в общей популяции.

Пациенты, у которых появляются признаки повреждения эпителия роговицы, а также перфорации роговицы, должны немедленно прекратить применение препарата Неванак, а состояние их роговицы следует тщательно контролировать.

В процессе постмаркетинговых наблюдений за применением препарата Неванак установлены случаи повреждения/нарушения эпителия роговицы. Тяжесть таких случаев варьирует от незначительного влияния на целостность эпителия до более серьезных явлений, когда для

Неванак, текст ОХЛП

восстановления четкого зрения требуется хирургическое вмешательство и/или медикаментозное лечение.

Постмаркетинговые наблюдения одновременного применения с НПВС показали, что у пациентов, перенесших сложные операции на глазах и многократные операции в течение короткого периода времени, имеющих дефекты роговицы, страдающих денервацией роговицы, сахарным диабетом, заболеваниями глаз (например, синдромом сухого глаза), ревматоидным артритом, может быть повышен риск негативного влияния на роговицу и угрозы зрению. Когда непафенак назначается пациенту с диабетом для профилактики макулярного отека после экстракции катаракты, наличие у него дополнительного фактора риска должно побуждать провести повторную оценку ожидаемого соотношения польза/риск и осуществлять особенно тщательное наблюдение за данным пациентом.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата.

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29; факс: +375 (17) 242 00 29.

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<http://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Случаев передозировки при местном применении не выявлено. Закапывание в глаз более одной капли, вряд ли может привести к развитию нежелательных реакций. Риск возникновения нежелательных реакций при случайном проглатывании препарата практически отсутствует.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Средства, применяемые в офтальмологии. Нестероидные противовоспалительные средства.

Код АТХ: S01BC10.

Механизм действия

Непафенак - нестероидное противовоспалительное средство с анальгезирующим действием. При местном применении непафенак проникает через роговицу глаза и под воздействием фермента гидролазы преобразуется в активную форму - амфенак. Амфенак ингибирует действие циклооксигеназы (простагландин - Н синтазы), фермента, необходимого для продукции простагландинов.

При местном применении непафенак уменьшает отек тканей глаза и боль, не оказывает существенного влияния на внутриглазное давление.

Фармакодинамические свойства

Большинство гидролитических преобразований происходит в сетчатке/сосудистой оболочке, а также в радужной оболочке/цилиарном теле и роговице, в зависимости от степени васкуляризации ткани.

Результаты клинических исследований указывают на то, что препарат Неванак не оказывает значимого эффекта на внутриглазное давление.

Клиническая эффективность и безопасность

Профилактика и лечение боли и воспаления в послеоперационном периоде экстракции катаракты

Три базовых исследования проводились с целью оценки эффективности и безопасности препарата Неванак при применении 3 раза в день по сравнению с плацебо (несущая лекарственное вещество среда) и/или кеторолака трометамолом в профилактике и лечении боли и воспаления у пациентов в послеоперационном периоде экстракции катаракты. В данных исследованиях применение исследуемого препарата начиналось за 1 день до операции, продолжалось в день операции и вплоть до 2-4 недель послеоперационного периода. Дополнительно почти все пациенты получали профилактическое лечение антибиотиками, в соответствии с клинической практикой в каждом из центров исследования.

В двух двойных слепых рандомизированных исследованиях с контролем плацебо у пациентов, получавших препарат Неванак, наблюдалось существенно менее выраженное воспаление (клетки и опалесценция водянистой влаги), начиная с раннего послеоперационного периода и до конца лечения, чем у пациентов, получавших плацебо.

В одном двойном слепом рандомизированном исследовании с контролем плацебо и активным контролем у пациентов, получавших препарат Неванак, наблюдалось существенно менее выраженное воспаление, чем у пациентов, получавших плацебо. Кроме того, препарат Неванак не уступал препарату кеторолак 5 мг/мл в уменьшении воспаления и боли в глазах и оказался существенно более комфортным при закапывании.

В группе препарата Неванак случаи отсутствия боли в глазах в послеоперационном периоде экстракции катаракты были зарегистрированы у существенно большего процента пациентов, чем в группе плацебо.

Снижение риска развития макулярного отека у пациентов с сахарным диабетом в послеоперационном периоде экстракции катаракты

Для оценки эффективности и безопасности препарата Неванак при применении для профилактики послеоперационного макулярного отека в связи с операцией экстракции катаракты было проведено четыре исследования (два - среди пациентов с сахарным диабетом и два - среди пациентов, не страдающих сахарным диабетом). В данных исследованиях применение исследуемого препарата начиналось за 1 день до операции, продолжалось в день операции и вплоть до 90 дней послеоперационного периода.

В одном двойном слепом рандомизированном исследовании с контролем плацебо, проводившемся среди пациентов с диабетической ретинопатией, макулярный отек развился у существенно большего процента пациентов в группе плацебо (16,7%) по сравнению с группой пациентов, у которых применяли препарат Неванак (3,2%). У большей доли пациентов, получавших плацебо, наблюдалось снижение максимально скорректированной остроты зрения на более чем 5 букв со дня 7 по день 90 (или преждевременное прекращение применения в группе плацебо) (11,5%) по сравнению с пациентами, применявшими непафенак (5,6%). Улучшение на 15 букв максимально скорректированной остроты зрения наблюдалось у большей доли пациентов, применявших препарат Неванак, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо, 56,8% по сравнению с 41,9% соответственно, $p=0,019$.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При трехкратном ежедневном закапывании препарата Неванак в оба глаза в плазме крови выявлены низкие измеряемые концентрации непафенака и амфенака через 2 и 3 часа соответственно. Максимальное значение средней концентрации непафенака (C_{max}) в плазме после местного применения составляло $0,310 \pm 0,104$ нг/мл, амфенака - (C_{max}) - $0,422 \pm 0,121$ нг/мл.

Распределение

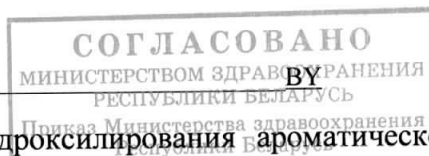
Амфенак обладает высоким сродством по отношению к сывороточным альбуминам. *In vitro* связывание с крысиным альбумином, человеческим альбумином и человеческой сывороткой составляло 98,4%, 95,4% и 99,1% соответственно.

Исследования на крысах показали, что радиоактивно меченые вещества, связанные с активной субстанцией, широко распространяются в организме после однократного и многократного применения пероральных доз ^{14}C -непафенака.

Исследования на кроликах показали, что непафенак при местном офтальмологическом применении локально распределяется с переднего на задние сегменты глаза (сетчатку и сосудистую оболочку).

Метаболизм

При местном применении под действием внутриглазных гидролаз непафенак подвергается быстро гидролизу до амфенака.



Дальнейший метаболизм амфенака протекает путем гидроксилирования ароматического кольца, с образованием конъюгатов с глюкуроновой кислотой. Радиохроматографический анализ, проведенный до и после гидролиза с участием β -глюкуронидазы показал, что все метаболиты были представлены в форме конъюгатов с глюкуроновой кислотой, за исключением амфенака. Амфенак был основным метаболитом в плазме - на его долю приходилось около 13% общей радиоактивности, выявленной в плазме. Вторым по встречаемости в плазме был метаболит 5-гидроксинепафенак с 9% общей радиоактивности при C_{max} .

В исследованиях *in vitro* ни непафенак, ни амфенак не оказывают ингибирующего действия на метаболическую активность человеческого цитохрома P450 (изофермент CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4) при концентрациях до 3000 нг/мл. Следовательно, при одновременном применении с другими лекарственными средствами, взаимодействие с вовлечением изоферментов цитохрома P450 маловероятно. Также маловероятны взаимодействия, опосредованные с белками плазмы. (см. раздел 4.5).

Элиминация

При пероральном применении ^{14}C -непафенака здоровыми добровольцами, было установлено, что препарат выводится преимущественно почками (около 85% радиоактивной метки при пероральном введении ^{14}C - непафенака обнаруживается в моче, около 6% - в фекалиях), однако концентрации непафенака и амфенака в моче не поддаются количественному определению.

У 25 пациентов, оперируемых по поводу катаракты, концентрацию препарата во внутриглазной жидкости определяли через 15, 30, 45 и 60 минут после закапывания одной дозы препарата Неванак. Максимальная средняя концентрация во внутриглазной жидкости выявлена через 1 час (непафенак – 177 нг/мл, амфенак – 44,8 нг/мл). Данные результаты указывают на быстрое проникновение через роговицу.

5.3 Данные доклинической безопасности

Доклинические данные не свидетельствуют о наличии каких-либо особых рисков для человека, принимая во внимание стандартные исследования токсичности однократной дозы, токсичности многократных доз и генотоксичности.

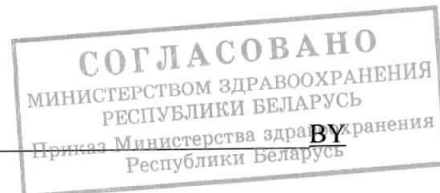
Долгосрочные исследования канцерогенности в отношении непафенака не проводились.

В исследованиях репродуктивности у крыс, с применением непафенака в токсичных материнских дозах ≥ 10 мг/кг, наблюдались дистоция, увеличение постимплантационных потерь, снижение массы и размеров плода, снижением выживаемости плода. У беременных крольчих, материнская доза 30 мг/кг, вызывавшая незначительную токсичность для матери, демонстрировала статистически значимое увеличение частоты пороков развития помета.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Бензалкония хлорида раствор, эквивалентно бензалкония хлорида



Неванак, текст ОХЛП

Карбомер 974Р

Тилоксапол

Динатрия эдетат

Маннит

Натрия хлорид

Натрия гидроксид и/или

Хлористоводородная кислота концентрированная

Вода очищенная

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности

2 года.

Использовать в течение 4 недель после вскрытия флакона.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30°C. Не охлаждать!

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5 мл во флаконе-капельнице из полиэтилена низкой плотности. По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной коробке.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Новартис Фарма АГ, Лихтштрассе 35, CH-4056 Базель, Швейцария /

Novartis Pharma AG, Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Представительство АО «Novartis Pharma Services AG» (Швейцарская Конфедерация) в Республике Беларусь;

220069, г. Минск, пр-т Дзержинского, 5, пом.3, офис 3-1



Тел.: +375173600365

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

№10152/13/17/18

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации: 29 августа 2013 г.

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 10 июля 2018 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА