

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NEVANAC 1 mg/ml krople do oczu, zawiesina

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml zawiesiny zawiera 1 mg nepafenaku.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Jeden ml zawiesiny zawiera 0,05 mg benzalkoniowego chlorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, zawiesina

Jednorodna zawiesina koloru jasnożółtego do jasnopomarańczowego o pH około 7,4.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt NEVANAC 1 mg/ml jest wskazany u dorosłych w:

- Zapobieganiu i leczeniu bólu pooperacyjnego i stanu zapalnego związanego z chirurgicznym usuwaniem zaćmy,
- Zmniejszaniu ryzyka pooperacyjnego obrzęku płamki żółtej związanego z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy u pacjentów z cukrzycą (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli, w tym pacjenci w podeszłym wieku

Zalecaną dawką w zapobieganiu i leczeniu bólu i zapalenia jest 1 kropla produktu NEVANAC do worka spojówkowego chorego oka(oczu) 3 razy na dobę. Stosowanie produktu rozpoczyna się w dniu poprzedzającym zabieg chirurgicznego usunięcia zaćmy, kontynuuje w dniu zabiegu oraz przez pierwsze 2 tygodnie okresu pooperacyjnego. Leczenie może być przedłużone do pierwszych 3 tygodni okresu pooperacyjnego, zgodnie z zaleceniem lekarza. Na 30 do 120 minut przed zabiegiem należy podać dodatkową kroplę produktu.

Zalecaną dawką w celu zmniejszenia ryzyka pooperacyjnego obrzęku płamki żółtej związanego z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy u pacjentów z cukrzycą jest 1 kropla produktu NEVANAC do worka spojówkowego chorego oka (oczu) 3 razy na dobę począwszy od 1. dnia przed zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy, kontynuowana w dniu zabiegu i do 60 dni okresu pooperacyjnego, zgodnie z zaleceniem lekarza. Na 30 do 120 minut przed zabiegiem należy podać dodatkową kroplę produktu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby

Produktu NEVANAC nie badano u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i nerek. Nepafenak jest wydalany głównie poprzez procesy biotransformacji, a ekspozycja ogólnoustrojowa na ten

produkt po podaniu miejscowym do oczu jest bardzo mała. Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u tych pacjentów.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego NEVANAC u dzieci i młodzieży. Nie ma dostępnych danych. Stosowanie produktu u tych pacjentów nie jest zalecane do czasu, aż dostępne będą dodatkowe dane.

Osoby w podeszłym wieku

Nie stwierdzono ogólnych różnic pod względem bezpieczeństwa stosowania i skuteczności pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku i młodszymi.

Sposób podawania

Do stosowania do oczu

Pacjentów należy pouczyć o konieczności dokładnego wstrząśnięcia butelką przed użyciem. Jeśli po zdjęciu zakrętki kołnierz zabezpieczający jest poluzowany, należy go usunąć przed zastosowaniem produktu leczniczego.

Jeżeli pacjent stosuje więcej niż jeden produkt leczniczy podawany miejscowo do oczu, to każdy z produktów należy podawać oddzielnie, z zachowaniem co najmniej 5-minutowej przerwy. Maści do oczu należy stosować na końcu.

Aby zapobiec zanieczyszczeniu końcówki kroplomierza i roztworu, należy zachować ostrożność by nie dotykać końcówką kroplomierza powiek, okolic sąsiadujących z okiem lub innych powierzchni. Pacjentów należy pouczyć, aby pozostawiali butelkę dokładnie zamkniętą, gdy nie jest używana.

W przypadku pominięcia dawki należy jak najszybciej podać jedną kroplę, a następnie powrócić do ustalonego sposobu dawkowania. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).

Pacjenci, u których kwas acetylosalicylowy lub inne NLPZ wywołują napady astmy, pokrzywkę lub ostry nieżyt nosa.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu nie należy wstrzykiwać. Pacjentów należy pouczyć, aby nie połykali produktu NEVANAC.

Pacjenci powinni być pouczeni, aby unikali słońca podczas leczenia produktem NEVANAC.

Wpływ na oczy

Stosowanie miejscowych NLPZ może prowadzić do zapalenia rogówki. U niektórych wrażliwych pacjentów ciągłe stosowanie NLPZ może prowadzić do zniszczenia nabłonka, ścięczenia rogówki, nadżerek rogówki, owrzodzeń rogówki lub perforacji rogówki (patrz punkt 4.8). Zdarzenia te mogą stanowić zagrożenie dla wzroku. Pacjenci z oznakami zniszczenia nabłonka rogówki powinni natychmiast przerwać stosowanie produktu NEVANAC i być starannie monitorowani pod kątem stanu rogówki.

Miejscowo stosowane NLPZ mogą spowalniać lub opóźniać procesy gojenia. Wiadomo również, że miejscowo podawane kortykosteroidy spowalniają lub opóźniają gojenie. Jednoczesne stosowanie miejscowych NLPZ i miejscowych steroidów może zwiększać ryzyko zaburzeń gojenia. Dlatego, zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku jednoczesnego stosowania produktu NEVANAC i kortykosteroidów, zwłaszcza u pacjentów z dużym ryzykiem działań niepożądanych w obrębie rogówki, opisanych poniżej.

Doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu dotyczące miejscowych NLPZ wskazują, że zwiększonym ryzykiem reakcji niepożądanych ze strony rogówki, stanowiących zagrożenie dla wzroku, obarczeni są pacjenci po skomplikowanych zabiegach chirurgicznych na oku, z odnerwieniem rogówki, nieprawidłowościami nabłonka rogówki, cukrzycą, chorobami powierzchni oka (np. zespołem suchego oka), reumatoidalnym zapaleniem stawów lub pacjenci poddani zabiegom chirurgicznym na oku, wielokrotnie powtarzanym w krótkim okresie czasu. U tych pacjentów miejscowe NLPZ powinny być stosowane z zachowaniem ostrożności. Przedłużone stosowanie miejscowych NLPZ może zwiększać narażenie pacjenta na ryzyko występowania reakcji niepożądanych ze strony rogówki oraz ich nasilenie.

Istnieją doniesienia, że NLPZ stosowane do oczu mogą powodować zwiększone krwawienie tkanek oka (z krwotokami do komory przedniej oka włącznie) w związku z zabiegami chirurgicznymi przeprowadzanymi na oku. NEVANAC należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze znaną skłonnością do krwawień lub otrzymujących inne produkty lecznicze mogące wydłużać czas krwawienia.

Stosowanie do oka miejscowych produktów leczniczych o działaniu przeciwzapalnym może maskować objawy ostrego zakażenia oka. NLPZ nie mają żadnego działania przeciwdrobnoustrojowego. W przypadku zakażenia oka, ich stosowanie wraz z lekami przeciw zakażeniom powinno być podejmowane z zachowaniem ostrożności.

Soczewki kontaktowe

Używanie soczewek kontaktowych nie jest zalecane w okresie pooperacyjnym po usunięciu zaćmy. Dlatego pacjenci powinni być uprzedzeni, aby nie nosić soczewek kontaktowych, o ile nie zaleci tego lekarz.

Benzalkoniowy chlorek

NEVANAC zawiera benzalkoniowy chlorek, który może powodować podrażnienie oka i o którym wiadomo, że przebarwia miękkie soczewki kontaktowe. Jeżeli konieczne jest używanie soczewek kontaktowych w trakcie leczenia, pacjenci powinni być pouczeni o konieczności zdejmowania soczewek kontaktowych przed zakropieniem produktu i odczekania co najmniej 15 minut przed ich ponownym założeniem.

Istnieją doniesienia, że beznalkoniowy chlorek może powodować punktową keratopatię i (lub) toksyczną wrzodziejącą keratopatię. Ponieważ NEVANAC zawiera benzalkoniowy chlorek, wymagane jest staranne monitorowanie pacjentów, którzy często lub długotrwale stosują ten produkt.

Nadwrażliwość krzyżowa

Istnieje możliwość występowania nadwrażliwości krzyżowej na nepafenak i kwas acetylosalicylowy, pochodne kwasu fenyllooctowego i inne NLPZ.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania *in vitro* wykazały bardzo mały potencjał występowania interakcji z innymi produktami leczniczymi i interakcji na poziomie wiązania z białkami (patrz punkt 5.2).

Analogi prostaglandyn

Istnieją bardzo ograniczone dane dotyczące jednoczesnego stosowania analogów prostaglandyn i produktu NEVANAC. Biorąc pod uwagę ich mechanizmy działania, nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych.

Jednoczesne stosowanie miejscowych NLPZ i miejscowo działających steroidów może zwiększać ryzyko zaburzeń gojenia. Jednoczesne stosowanie produktu NEVANAC z lekami wydłużającymi czas krwawienia może zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Nie należy stosować produktu NEVANAC u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania nepafenaku u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Ponieważ ogólnoustrojowa ekspozycja u kobiet niebędących w ciąży jest po leczeniu produktem NEVANAC znikoma, ryzyko związane ze stosowaniem w ciąży można uznać za małe. Niemniej jednak, ze względu na fakt, że hamowanie syntezy prostaglandyn może mieć negatywny wpływ na przebieg ciąży i (lub) rozwój płodowy, i (lub) przebieg porodu, i (lub) rozwój pourodzeniowy, NEVANAC nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy nepafenak przenika do mleka ludzkiego. Badania prowadzone na zwierzętach wykazały, że przenika on do mleka szczurów. Jednakże, nie należy spodziewać się wystąpienia żadnych efektów u dziecka karmionego piersią, ponieważ ogólnoustrojowa ekspozycja na nepafenak kobiety karmiącej piersią jest znikoma. NEVANAC może być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu NEVANAC na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

NEVANAC nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Przejściowe niewyraźne widzenie lub inne zaburzenia widzenia mogą wpływać na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeżeli po zakropleniu wystąpi niewyraźne widzenie, pacjent przed rozpoczęciem jazdy lub obsługi maszyn musi odczekać, aż powróci ostrość widzenia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

W badaniach klinicznych obejmujących 2314 pacjentów, otrzymujących produkt NEVANAC 1 mg/ml krople do oczu, najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były punktowe zapalenie rogówki, uczucie obecności ciała obcego w oczach oraz strupki na brzegach powiek, występujące u 0,4% do 0,2% pacjentów.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Reakcje niepożądane wymienione poniżej, zostały sklasyfikowane według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) lub częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy określającej częstość występowania, reakcje niepożądane wymieniono, rozpoczynając od działań najpoważniejszych. Dane dotyczące działań niepożądanych uzyskano z badań klinicznych i z doniesień zebranych po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Reakcje niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	<i>Rzadko</i> : nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	<i>Rzadko</i> : zawroty głowy, ból głowy
Zaburzenia oka	<i>Niezbyt często</i> : zapalenie rogówki, punktowe zapalenie rogówki, wady nabłonka rogówki, uczucie obecności ciała obcego w oczach, strupki na brzegach powiek <i>Rzadko</i> : zapalenie tęczówki, wysięk do naczyniówki, złogi w rogówce, ból oka, dyskomfort w okolicy oczu, suche oko, zapalenie powiek, podrażnienie oka, świąd oka, wydzielina z oka, alergiczne zapalenie spojówek, zwiększone łzawienie, przekrwienie spojówek <i>Częstość nieznana</i> : perforacja rogówki, zaburzenie gojenia (rogówki), zmętnienie rogówki, zbliźnowacenie rogówki, pogorszona ostrość widzenia, obrzęk oczu, wrzodziejące zapalenie rogówki, ścięczenie rogówki, niewyraźne widzenie
Zaburzenia naczyniowe	<i>Częstość nieznana</i> : wzrost ciśnienia krwi
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Rzadko</i> : nudności <i>Częstość nieznana</i> : wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Rzadko</i> : skóra wiotka (<i>dermatochalasis</i>), alergiczne zapalenie skóry

Pacjenci z cukrzycą

W dwóch badaniach klinicznych, 209 pacjentów z cukrzycą poddano leczeniu produktem NEVANAC przez okres 60 dni lub dłużej, w celu zapobiegania wystąpieniu obrzęku płamki żółtej po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym było punktikowe zapalenie rogówki, które wystąpiło u 3% pacjentów, co odpowiada częstości występowania „Często”. Innymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były wady nabłonka rogówki oraz alergiczne zapalenie skóry, występujące odpowiednio u 1% i 0,5% pacjentów, co w obydwu przypadkach odpowiada częstości występowania „Niezbyt często”.

Opis wybranych reakcji niepożądanych

Zakres doświadczeń zebranych w toku badań klinicznych dotyczących długotrwałego stosowania produktu NEVANAC w zakresie zapobiegania wystąpieniu obrzęku płamki żółtej po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy w przypadku pacjentów z cukrzycą jest ograniczony. Reakcje niepożądane dotyczące oczu w przypadku pacjentów z cukrzycą mogą występować częściej niż zaobserwowano w populacji ogólnej (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z oznakami zniszczenia nabłonka rogówki, w tym perforacji rogówki należy natychmiast przerwać stosowanie produktu NEVANAC i dokładnie kontrolować stan rogówki (patrz punkt 4.4).

W ramach doświadczeń, po wprowadzeniu do obrotu, dotyczących stosowania produktu NEVANAC wykazano przypadki występowania ubytku i (lub) zaburzenia nabłonka rogówki. Ciężkość tych

przypadków jest różna, od łagodnego wpływu na integralność tkanki nabłonkowej rogówki, po bardziej poważne zdarzenia, w przypadku których do odzyskania wyraźnego widzenia konieczne były zabiegi chirurgiczne i (lub) inne metody leczenia.

Doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu dotyczące miejscowo stosowanych NLPZ wskazują, że zwiększonym ryzykiem reakcji niepożądanych dotyczących rogówki, stanowiących zagrożenie dla wzroku, obarczeni są pacjenci po skomplikowanych zabiegach chirurgicznych na oku, z odnerwieniem rogówki, nieprawidłowościami nabłonka rogówki, cukrzycą, chorobami powierzchni oka (np. zespołem suchego oka), reumatoidalnym zapaleniem stawów lub poddani wielokrotnym zabiegom chirurgicznym na oku w krótkim okresie czasu. U pacjentów z cukrzycą, którym przepisano nepafenak w celu zapobiegania obrzękowi plamki żółtej po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy, istnienie dodatkowych czynników ryzyka powinno prowadzić do ponownej oceny przewidywanego stosunku korzyści do ryzyka i zintensyfikowania monitorowania pacjenta.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu NEVANAC u dzieci i młodzieży.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Nie jest prawdopodobne wystąpienie działania toksycznego, zarówno po podaniu do oczu, jak i po przypadkowym przyjęciu doustnym.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki okulistyczne. Leki przeciwzapalne, niesteroidowe, kod ATC: S01BC10

Mechanizm działania

Nepafenak jest prekursorowym niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym i przeciwbólowym. Po podaniu miejscowym do oka nepafenak przenika przez rogówkę i jest przekształcany przez hydrolazę obecną w tkance oka w amfenak, niesteroidowy lek przeciwzapalny. Amfenak hamuje działanie syntazy H prostaglandyn (cyklooksygenazy), enzymu koniecznego do wytwarzania prostaglandyn.

Farmakologia wtórna

Wykazano, że u królików nepafenak hamuje niszczenie bariery krew-siatkówka wraz z jednoczesnym zahamowaniem syntezy PGE₂. *Ex vivo* wykazano, że jednorazowe miejscowe podanie do oka

nepafenaku hamowało syntezę prostaglandyn w tęczęwce/ciele rzęskowym (85%-95%) oraz w siatkówce/naczyniówce (55%), odpowiednio przez okres do 6 i 4 godzin.

Działanie farmakodynamiczne

Proces hydrolitycznego przekształcenia nepafenaku przebiega głównie w siatkówce/naczyniówce, a następnie w tęczęwce/ciele rzęskowym i w rogówce, proporcjonalnie do stopnia unaczynienia tkanki.

Wyniki uzyskane w badaniach klinicznych wskazują, że NEVANAC krople do oczu nie ma żadnego istotnego wpływu na ciśnienie wewnątrzgałkowe.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zapobieganie i leczenie bólu pooperacyjnego i zapalenia związanego z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu NEVANAC podawanego 3 razy na dobę w zapobieganiu i leczeniu bólu pooperacyjnego i zapalenia u pacjentów poddanych chirurgicznemu usunięciu zaćmy, przeprowadzono trzy podstawowe badania kliniczne w porównaniu z podłożem i (lub) trometamolem ketorolaku. W badaniach tych, lek badany rozpoczynano podawać w przeddzień zabiegu, kontynuowano w dniu zabiegu i w ciągu 2-4 tygodni okresu pooperacyjnego. Dodatkowo, prawie wszyscy pacjenci otrzymywali profilaktyczne leczenie antybiotykami, według praktyki przyjętej w danym ośrodku klinicznym.

W dwóch, podwójnie zaślepionych, randomizowanych i kontrolowanych podłożem badaniach klinicznych, pacjenci leczeni produktem NEVANAC mieli znacząco mniejszy stan zapalny (komórki zapalne) we wczesnym okresie pooperacyjnym i aż do zakończenia leczenia, w porównaniu z pacjentami leczonymi podłożem produktu.

W jednym, podwójnie zaślepionym, randomizowanym, kontrolowanym podłożem i aktywną kontrolą badaniu klinicznym, pacjenci leczeni produktem NEVANAC mieli znacząco mniejszy stan zapalny w porównaniu z pacjentami leczonymi podłożem. Ponadto, NEVANAC nie słabiej niż ketorolak 5 mg/ml zmniejszał zapalenie i ból oka, i był nieco lepszy pod względem komfortu odczuwanego po zakropieniu.

W grupie stosującej NEVANAC znacząco większy odsetek pacjentów nie zgłaszał żadnego bólu oka po operacji zaćmy w porównaniu do pacjentów z grupy, której podawano podłoże

Zapobieganie obrzękowi płamki związanemu z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy u pacjentów z cukrzycą.

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu NEVANAC w zapobieganiu obrzękowi płamki związanemu z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy przeprowadzono cztery badania kliniczne (dwa dotyczyły pacjentów chorych na cukrzycę, a dwa pacjentów nie chorujących na cukrzycę). W badaniach tych lek rozpoczynano podawać w przeddzień zabiegu, kontynuowano w dniu zabiegu i w ciągu pierwszych 90 dni okresu pooperacyjnego.

W 1 podwójnie zaślepionym, randomizowanym i kontrolowanym podłożem badaniu klinicznym, przeprowadzonym na pacjentach z cukrzycą i retinopatią, u większego odsetka pacjentów rozwinął się obrzęk płamki w grupie z podłożem (16,7%) w porównaniu do grupy z produktem NEVANAC (3,2%). W okresie od 7 do 90 dni (lub do wcześniejszego wycofania się z badania) u większego odsetka pacjentów leczonych podłożem występowało obniżenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku o ponad 5 liter (11,5%) w porównaniu do pacjentów leczonych nepafenakiem (5,6%). Większa liczba pacjentów leczonych produktem NEVANAC osiągnęła poprawę najlepszej skorygowanej ostrości wzroku o 15 liter w porównaniu do pacjentów leczonych podłożem, odpowiednio 56,8% w stosunku do 41,9%, $p=0,019$.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań klinicznych produktu NEVANAC we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w zapobieganiu i leczeniu bólu pooperacyjnego i stanu zapalnego związanego z chirurgicznym usuwaniem zaćmy oraz w zmniejszaniu ryzyka pooperacyjnego obrzęku płamki żółtej (stosowanie u dzieci i młodzieży - patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podawaniu do obu oczu produktu NEVANAC krople do oczu trzy razy na dobę, stwierdzano obecność małych, ale oznaczalnych stężeń nepafenaku i amfenaku w osoczu u większości ochotników, odpowiednio po 2 i 3 godzinach od podania. Po podaniu do oczu średnie wartości C_{max} nepafenaku i amfenaku w osoczu w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio $0,310 \pm 0,104$ ng/ml i $0,422 \pm 0,121$ ng/ml.

Dystrybucja

Amfenak ma duże powinowactwo do albumin surowicy. W badaniach *in vitro*, procent leku związanego z albuminą szczura, albuminą ludzką i surowicą ludzką wynosił odpowiednio 98,4%, 95,4% i 99,1%.

Badania z substancją czynną znakowaną radioaktywnie prowadzone na szczurach wykazały, że radioaktywność pochodząca z tej cząsteczki ulegała rozległej dystrybucji w organizmie po jednorazowym i wielokrotnym podawaniu ^{14}C -nepafenaku.

Badania prowadzone na królikach wykazały, że miejscowo podawany nepafenak jest dystrybuowany lokalnie z przedniej powierzchni oka do tylnych segmentów oka (siatkówki i błony naczyniowej).

Metabolizm

Nepafenak podlega względnie szybkiej bioaktywacji do amfenaku przy udziale hydrolaz zlokalizowanych wewnątrz oka. Następnie, amfenak podlega intensywnemu metabolizmowi prowadzącemu do wytworzenia bardziej polarnych metabolitów, obejmującemu hydroksylację pierścienia aromatycznego, prowadzącą do wytworzenia połączeń glukuronidowych. Analiza radiochromatograficzna przeprowadzana przed i po hydrolizie przy udziale β -glukuronidazy wykazała, że wszystkie metabolity oprócz amfenaku znajdowały się w formie połączeń z kwasem glukuronidowym. Amfenak był głównym metabolitem w osoczu, na który przypadało około 13% całkowitej radioaktywności osocza. Drugim najistotniejszym metabolitem zidentyfikowanym w osoczu był 5-hydroksynepafenak, stanowiący około 9% całkowitej radioaktywności przy stężeniu C_{max} .

Interakcje z innymi produktami leczniczymi: Zarówno nepafenak, jak i amfenak nie hamują *in vitro* aktywności metabolicznej żadnego z głównych ludzkich izoenzymów cytochromu P450 (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4) w stężeniach do 3000 ng/ml. A zatem, interakcje z innymi jednocześnie stosowanymi lekami, związane z metabolizmem zależnym od CYP, nie są prawdopodobne. Interakcje na poziomie wiązania z białkami również nie są prawdopodobne.

Eliminacja

Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom ^{14}C -nepafenaku, stwierdzono, że wydzielenie z moczem jest główną drogą wydalania pochodnych radioaktywnych, na którą przypada 85% dawki, podczas gdy z kałem wydalana się około 6% dawki. Nepafenak i amfenak nie występowały w moczu w ilościach oznaczalnych.

Po podaniu 25 pacjentom poddanym zabiegowi usunięcia zaćmy pojedynczej dawki produktu NEVANAC, stężenia w cieczy wodnistej oznaczano po upływie 15, 30, 45 i 60 minut od podania. Maksymalne średnie stężenia w cieczy wodnistej obserwowano po 1 godzinie (nepafenak 177 ng/ml, amfenak 44,8 ng/ml). Te dane wskazują na szybkie przenikanie leku przez rogówkę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nepafenak nie był poddawany długotrwałym badaniom rakotwórczości.

W badaniach dotyczących wpływu nepafenaku na reprodukcję prowadzonych na szczurach, dawki toksyczne dla matek, tzn. ≥ 10 mg/kg, wiązały się z utrudnionym porodem, zwiększeniem poimplantacyjnej utraty płodów, zmniejszeniem masy i wzrostu płodu, a także przeżywalności płodów. U ciężarnych królików, dawka 30 mg/kg, powodująca słabe działanie toksyczne u matek, powodowała statystycznie istotne zwiększenie częstości wad wrodzonych u potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E 421)
Karbomer
Sodu chlorek
Tyloksapol
Disodu edetynian
Benzalkoniowy chlorek
Sodu wodorotlenek i (lub) kwas solny (dla uzyskania właściwego pH)
Woda oczyszczona.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Wyrzucić po upływie 4 tygodni od pierwszego otwarcia.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu produktu leczniczego – patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Okrągła butelka o pojemności 5 ml, wykonana z polietylenu o małej gęstości, zaopatrzona w kroplomierz i polipropylenową nakrętkę; zawierająca 5 ml zawiesiny.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIA DO OBROTU

EU/1/07/433/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 grudnia 2007
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 września 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10/2021

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NEVANAC 3 mg/ml krople do oczu, zawiesina

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml zawiesiny zawiera 3 mg nepafenaku.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Jeden ml zawiesiny zawiera 0,05 mg benzalkoniowego chlorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, zawiesina

Jednorodna zawiesina koloru jasnożółtego do ciemnopomarańczowego o pH około 6,8.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt NEVANAC 3 mg/ml krople do oczu, zawiesina jest wskazany u dorosłych w:

- Zapobieganiu i leczeniu bólu pooperacyjnego i stanu zapalnego związanego z chirurgicznym usuwaniem zaćmy
- Zmniejszaniu ryzyka pooperacyjnego obrzęku płamki żółtej związanego z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy u pacjentów z cukrzycą (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli, w tym pacjenci w podeszłym wieku

Zalecaną dawką w zapobieganiu i leczeniu bólu i zapalenia jest 1 kropla produktu NEVANAC do worka spojówkowego chorego oka (oczu) 1 raz na dobę. Stosowanie produktu rozpoczyna się w dniu poprzedzającym zabieg chirurgicznego usunięcia zaćmy, kontynuuje w dniu zabiegu oraz przez pierwsze 2 tygodnie okresu pooperacyjnego. Leczenie może być przedłużone do pierwszych 3 tygodni okresu pooperacyjnego, zgodnie z zaleceniem lekarza. Na 30 do 120 minut przed zabiegiem należy podać dodatkową kroplę produktu.

W badaniach klinicznych, pacjenci byli leczeni produktem NEVANAC 3 mg/ml krople do oczu, zawiesina, przez okres do 21 dni (patrz punkt 5.1).

Zalecaną dawką w celu zmniejszenia ryzyka pooperacyjnego obrzęku płamki żółtej związanego z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy u pacjentów z cukrzycą jest 1 kropla produktu NEVANAC do worka spojówkowego chorego oka (oczu) 1 raz na dobę począwszy od 1. dnia przed zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy, kontynuowana w dniu zabiegu i do 60 dni okresu pooperacyjnego, zgodnie z zaleceniem lekarza. Na 30 do 120 minut przed zabiegiem należy podać dodatkową kroplę produktu.

Podawanie raz na dobę produktu NEVANAC 3 mg/ml krople do oczu, zawiesina dostarcza taką samą dawkę dobową nepafenaku jak podawanie trzy razy na dobę produktu NEVANAC 1 mg/ml krople do oczu, zawiesina.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby

Produktu NEVANAC nie badano u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i nerek. Nepafenak jest wydalany głównie poprzez procesy biotransformacji, a ekspozycja ogólnoustrojowa na ten produkt po podaniu miejscowym do oczu jest bardzo mała. Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u tych pacjentów.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego NEVANAC u dzieci i młodzieży. Nie ma dostępnych danych. Stosowanie produktu u tych pacjentów nie jest zalecane do czasu, aż dostępne będą dodatkowe dane.

Osoby w podeszłym wieku

Nie stwierdzono ogólnych różnic pod względem bezpieczeństwa stosowania i skuteczności pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku i młodszymi.

Sposób podawania

Do stosowania do oczu.

Pacjentów należy pouczyć o konieczności dokładnego wstrząśnięcia butelką przed użyciem. Jeśli obecny jest kołnierz zabezpieczający i po zdjęciu zakrętki jest on poluzowany, należy go usunąć przed zastosowaniem produktu leczniczego.

Jeżeli pacjent stosuje więcej niż jeden produkt leczniczy podawany miejscowo do oczu, to każdy z produktów musi być podawany oddzielnie, z zachowaniem co najmniej 5-minutowej przerwy. Maści do oczu należy stosować na końcu.

Aby zapobiec zanieczyszczeniu końcówki kroplomierza i roztworu, należy zachować ostrożność by nie dotykać końcówką kroplomierza powiek, okolic sąsiadujących z okiem lub innych powierzchni. Pacjentów należy pouczyć, aby pozostawiali butelkę dokładnie zamkniętą, gdy nie jest używana.

W przypadku pominięcia dawki należy jak najszybciej podać jedną kroplę, a następnie powrócić do normalnego sposobu dawkowania. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).

Pacjenci, u których kwas acetylosalicylowy lub inne NLPZ wywołują napady astmy, pokrzywkę lub ostry nieżyt nosa.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tego produktu leczniczego nie należy wstrzykiwać. Pacjentów należy pouczyć, aby nie połykali produktu NEVANAC.

Pacjenci powinni być pouczeni, aby unikali słońca podczas leczenia produktem NEVANAC.

Wpływ na oczy

Stosowanie miejscowych NLPZ może prowadzić do zapalenia rogówki. U niektórych wrażliwych pacjentów ciągłe stosowanie NLPZ może prowadzić do zniszczenia nabłonka, ścięczenia rogówki, nadżerek rogówki, owrzodzeń rogówki lub perforacji rogówki (patrz punkt 4.8). Zdarzenia te mogą stanowić zagrożenie dla wzroku. Pacjenci z oznakami zniszczenia nabłonka rogówki powinni natychmiast przerwać stosowanie produktu NEVANAC i być starannie monitorowani pod kątem stanu rogówki.

Miejscowo stosowane NLPZ mogą spowalniać lub opóźniać procesy gojenia. Wiadomo również, że miejscowo podawane kortykosteroidy spowalniają lub opóźniają gojenie. Jednoczesne stosowanie miejscowych NLPZ i miejscowych steroidów może zwiększać ryzyko zaburzeń gojenia. Dlatego, zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku jednoczesnego stosowania produktu NEVANAC i kortykosteroidów, zwłaszcza u pacjentów z dużym ryzykiem działań niepożądanych w obrębie rogówki, opisanych poniżej.

Doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu postmarketingowe dotyczące miejscowych NLPZ wskazują, że zwiększonym ryzykiem reakcji niepożądanych ze strony rogówki, stanowiących zagrożenie dla wzroku, obarczeni są pacjenci po skomplikowanych zabiegach chirurgicznych na oku, z odnerwieniem rogówki, nieprawidłowościami nabłonka rogówki, cukrzycą, chorobami powierzchni oka (np. zespołem suchego oka), reumatoidalnym zapaleniem stawów lub pacjenci poddani zabiegom chirurgicznym na oku, wielokrotnie powtarzanym w krótkim okresie czasu. U tych pacjentów miejscowe NLPZ powinny być stosowane z zachowaniem ostrożności. Przedłużone stosowanie miejscowych NLPZ może zwiększać narażenie pacjenta na ryzyko występowania reakcji niepożądanych ze strony rogówki oraz ich nasilenie.

Istnieją doniesienia, że NLPZ stosowane do oczu mogą powodować zwiększone krwawienie tkanek oka (z krwotokami do komory przedniej oka włącznie) w związku z zabiegami chirurgicznymi przeprowadzanymi na oku. NEVANAC należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze znaną skłonnością do krwawień lub otrzymujących inne produkty lecznicze mogące wydłużać czas krwawienia.

Stosowanie do oka miejscowych produktów leczniczych o działaniu przeciwzapalnym może maskować objawy ostrego zakażenia oka. NLPZ nie mają żadnego działania przeciwdrobnoustrojowego. W przypadku zakażenia oka, ich stosowanie wraz z lekami przeciw zakażeniom powinno być podejmowane z zachowaniem ostrożności.

Soczewki kontaktowe

Używanie soczewek kontaktowych nie jest zalecane w okresie pooperacyjnym po usunięciu zaćmy. Dlatego pacjenci powinni być uprzedzeni, aby nie nosić soczewek kontaktowych, o ile nie zaleci tego lekarz.

Benzalkoniowy chlorek

NEVANAC zawiera benzalkoniowy chlorek, który może powodować podrażnienie oka i o którym wiadomo, że przebarwia miękkie soczewki kontaktowe. Jeżeli konieczne jest używanie soczewek kontaktowych w trakcie leczenia, pacjenci powinni być pouczeni o konieczności zdejmowania soczewek kontaktowych przed zakropieniem produktu i odczekania co najmniej 15 minut przed ich ponownym założeniem.

Istnieją doniesienia, że beznzalkoniowy chlorek może powodować punktową keratopatię i (lub) toksyczną wrzodziejącą keratopatię. Ponieważ NEVANAC zawiera benzalkoniowy chlorek, wymagane jest staranne monitorowanie pacjentów, którzy często lub długotrwale stosują ten produkt.

Nadwrażliwość krzyżowa

Istnieje możliwość występowania nadwrażliwości krzyżowej na nepafenak i kwas acetylosalicylowy, pochodne kwasu fenyllooctowego i inne NLPZ.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania *in vitro* wykazały bardzo mały potencjał występowania interakcji z innymi produktami leczniczymi i interakcji na poziomie wiązania z białkami (patrz punkt 5.2).

Analogi prostaglandyn

Istnieją bardzo ograniczone dane dotyczące jednoczesnego stosowania analogów prostaglandyn i produktu NEVANAC. Biorąc pod uwagę ich mechanizmy działania, nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych.

Jednoczesne stosowanie miejscowych NLPZ i miejscowo działających steroidów może zwiększać ryzyko zaburzeń gojenia. Jednoczesne stosowanie produktu NEVANAC z lekami wydłużającymi czas krwawienia może zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Nie należy stosować produktu NEVANAC u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania nepafenaku u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Ponieważ ogólnoustrojowa ekspozycja u kobiet niebędących w ciąży jest po leczeniu produktem NEVANAC znikoma, ryzyko związane ze stosowaniem w ciąży można uznać za małe. Niemniej jednak, ze względu na fakt, że hamowanie syntezy prostaglandyn może mieć negatywny wpływ na przebieg ciąży i (lub) rozwój płodowy, i (lub) przebieg porodu, i (lub) rozwój pourodzeniowy, NEVANAC nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy nepafenak przenika do mleka ludzkiego. Badania prowadzone na zwierzętach wykazały, że przenika on do mleka szczurów. Jednakże, nie należy spodziewać się wystąpienia żadnych efektów u dziecka karmionego piersią, ponieważ ogólnoustrojowa ekspozycja na nepafenak kobiety karmiącej piersią jest znikoma. NEVANAC może być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu NEVANAC na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

NEVANAC nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Przejściowe niewyraźne widzenie lub inne zaburzenia widzenia mogą wpływać na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeżeli po zakropleniu wystąpi niewyraźne widzenie, pacjent przed rozpoczęciem jazdy lub obsługi maszyn musi odczekać, aż powróci ostrość widzenia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

W badaniach klinicznych obejmujących 1900 pacjentów, otrzymujących produkt NEVANAC 3 mg/ml krople do oczu, zawiesina, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były punktowe zapalenie rogówki, zapalenie rogówki, uczucie obecności ciała obcego w oczach oraz ból oka, występujące u 0,1% do 0,4% pacjentów.

Pacjenci z cukrzycą

W dwóch badaniach klinicznych, 594 pacjentów z cukrzycą poddano leczeniu produktem NEVANAC krople do oczu, zawiesina przez okres 90 dni w celu zapobiegania wystąpieniu obrzęku plamki żółtej po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym było punktowe zapalenie rogówki, które wystąpiło u 1% pacjentów, co odpowiada częstości występowania „Często”. Innymi najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zapalenie rogówki i uczucie obecności ciała obcego w oczach, które występowały odpowiednio u 0,5% i 0,3% pacjentów, co w obydwu przypadkach odpowiada częstości występowania „Niezbyst często”.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Reakcje niepożądane wymienione poniżej, zostały sklasyfikowane według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$) lub częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy określającej częstość występowania, reakcje niepożądane wymieniono, rozpoczynając od działań najpoważniejszych. Dane dotyczące działań niepożądanych uzyskano z badań klinicznych i z doniesień zebranych po wprowadzeniu do obrotu produktów NEVANAC 3 mg/ml krople do oczu, zawiesina i NEVANAC 1 mg/ml, krople do oczu, zawiesina.

Klasyfikacja układów i narządów	Reakcje niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	<i>Rzadko</i> : nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	<i>Rzadko</i> : zawroty głowy, ból głowy
Zaburzenia oka	<i>Niezbyt często</i> : zapalenie rogówki, punktowe zapalenie rogówki, wady nabłonka rogówki, uczucie obecności ciała obcego w oczach, strupki na brzegach powiek <i>Rzadko</i> : zapalenie tęczówki, wysięk do naczyniówki, złogi w rogówce, ból oka, dyskomfort w okolicy oczu, suche oko, zapalenie powiek, podrażnienie oka, świąd oka, wydzielina z oka, alergiczne zapalenie spojówek, zwiększone łzawienie, przekrwienie spojówek <i>Częstość nieznana</i> : perforacja rogówki, zaburzenie gojenia (rogówki), zmętnienie rogówki, zbliźnowacenie rogówki, pogorszona ostrość widzenia, obrzęk oczu, wrzodziejące zapalenie rogówki, ścięczenie rogówki, niewyraźne widzenie
Zaburzenia naczyniowe	<i>Niezbyt często</i> : nadciśnienie tętnicze <i>Częstość nieznana</i> : wzrost ciśnienia krwi
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Rzadko</i> : nudności <i>Częstość nieznana</i> : wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Rzadko</i> : skóra wiotka (<i>dermatochalasis</i>), alergiczne zapalenie skóry

Opis wybranych reakcji niepożądanych

U pacjentów z oznakami zniszczenia nabłonka rogówki, w tym perforacji rogówki należy natychmiast przerwać stosowanie produktu NEVANAC i dokładnie kontrolować stan rogówki (patrz punkt 4.4).

W ramach doświadczeń zebranych po wprowadzeniu do obrotu produktu NEVANAC 1 mg/ml krople do oczu, zawiesina zidentyfikowano przypadki występowania ubytku i (lub) zaburzenia nabłonka rogówki. Ciężkość tych przypadków jest różna, od łagodnego wpływu na integralność tkanki nabłonkowej rogówki, po bardziej poważne zdarzenia, w przypadku których do odzyskania wyraźnego widzenia konieczne były zabiegi chirurgiczne i (lub) inne metody leczenia.

Doświadczenia zebrane po wprowadzeniu do obrotu, dotyczące miejscowo stosowanych NLPZ, wskazują, że zwiększonym ryzykiem reakcji niepożądanych dotyczących rogówki, stanowiących zagrożenie dla wzroku, obarczeni są pacjenci po skomplikowanych zabiegach chirurgicznych na oku, z odnerwieniem rogówki, nieprawidłowościami nabłonka rogówki, cukrzycą, chorobami powierzchni oka (np. zespołem suchego oka), reumatoidalnym zapaleniem stawów lub poddani wielokrotnym zabiegom chirurgicznym na oku w krótkim okresie czasu.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu NEVANAC u dzieci i młodzieży.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Nie jest prawdopodobne wystąpienie działania toksycznego, zarówno po podaniu do oczu, jak i po przypadkowym przyjęciu doustnym.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki okulistyczne, leki przeciwzapalne, niesteroidowe, kod ATC: S01BC10

Mechanizm działania

Nepafenak jest prekursorowym niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym i przeciwbólowym. Po podaniu miejscowym do oka nepafenak przenika przez rogówkę i jest przekształcany przez hydrolazę obecną w tkance oka w amfenak, niesteroidowy lek przeciwzapalny. Amfenak hamuje działanie syntazy H prostaglandyn (cyklooksygenazy), enzymu koniecznego do wytwarzania prostaglandyn.

Farmakologia wtórna

Wykazano, że u królików nepafenak hamuje niszczenie bariery krew-siatkówka wraz z jednoczesnym zahamowaniem syntezy PGE₂. *Ex vivo* wykazano, że jednorazowe miejscowe podanie do oka nepafenaku hamowało syntezę prostaglandyn w tęczówce/ciele rzęskowym (85%-95%) oraz w siatkówce/naczyniówce (55%), odpowiednio przez okres do 6 i 4 godzin.

Działanie farmakodynamiczne

Proces hydrolitycznego przekształcenia nepafenaku przebiega głównie w siatkówce/naczyniówce, a następnie w tęczówce/ciele rzęskowym i w rogówce, proporcjonalnie do stopnia unaczynienia tkanki.

Wyniki uzyskane w badaniach klinicznych wskazują, że NEVANAC 3 mg/ml krople do oczu, zawiesina, nie ma żadnego istotnego wpływu na ciśnienie wewnątrzgałkowe.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zapobieganie i leczenie bólu pooperacyjnego i zapalenia związanego z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu NEVANAC 3 mg/ml w zapobieganiu i leczeniu bólu pooperacyjnego i zapalenia związanych z chirurgicznym usunięciem zaćmy, wykazano w dwóch zamaskowanych, podwójnie ślepych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, obejmujących ogółem 1339 pacjentów. W badaniach tych, lek badany podawano raz na dobę począwszy od dnia poprzedzającego zabieg chirurgicznego usunięcia zaćmy, kontynuowano w dniu zabiegu i w ciągu pierwszych 14 dni okresu pooperacyjnego. NEVANAC 3 mg/ml krople do oczu, zawiesina okazał się lepszy pod względem skuteczności od podłoża w leczeniu bólu pooperacyjnego i zapalenia.

Pacjenci leczeni produktem NEVANAC rzadziej odczuwali ból oka i mierzalne objawy zapalenia (komórki zapalne) we wczesnym okresie pooperacyjnym aż do końca leczenia w porównaniu do tych, którzy otrzymywali podłoże. W dwóch badaniach, NEVANAC usuwał zapalenie po 14 dniach od operacji u 65% i 68% pacjentów w porównaniu z 25% i 35% pacjentów otrzymujących podłoże. W grupie stosującej NEVANAC odsetek pacjentów nie zgłaszających bólu wynosił 89% i 91% w porównaniu do 40% i 50% w grupie, której podawano podłoże.

Niektórzy pacjenci otrzymywali NEVANAC 3 mg/ml krople do oczu, zawiesina, przez okres do 21 dni po operacji. Jednakże, skuteczność w okresie pooperacyjnym dłuższym niż 14 dni, nie była oceniana.

Dodatkowo, w jednym z dwóch badań klinicznych, produkt NEVANAC 3 mg/ml krople do oczu, zawiesina, podawany raz na dobę, okazał się nie gorszy od produktu NEVANAC 1 mg/ml krople do oczu, zawiesina, podawanego trzy razy na dobę w zapobieganiu i leczeniu bólu pooperacyjnego i zapalenia po operacji chirurgicznego usunięcia zaćmy. Ustąpienie zapalenia i brak bólu występowały z podobną częstością dla obu produktów we wszystkich ocenach pooperacyjnych.

Zmniejszenie ryzyka pooperacyjnego obrzęku plamki związanego z operacją zaćmy u pacjentów z cukrzycą

Przeprowadzono dwa badania u pacjentów z cukrzycą, aby ocenić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu NEVANAC 3 mg/ml krople do oczu, zawiesina podawanego jeden raz na dobę w celu zapobiegania pooperacyjnemu obrzękowi plamki żółtej związanemu z chirurgicznym usunięciem zaćmy. W badaniach tych podawanie badanego produktu leczniczego było rozpoczynane jeden dzień przed zabiegiem chirurgicznym, kontynuowane w dniu zabiegu i przez okres do 90 dni w okresie pooperacyjnym.

W obydwu podwójnie zaślepionych, randomizowanych i kontrolowanych podłożem badaniach prowadzonych u pacjentów z retinopatią cukrzycową u znacząco większego odsetka pacjentów w grupie otrzymującej podłoże wystąpił obrzęk (17,3% i 14,3%) w porównaniu do pacjentów leczonych produktem NEVANAC 3 mg/ml (2,3% i 5,9%). Odpowiednie odsetki w łącznej analizie 2 badań

wynosiły 15,9% w grupie otrzymującej podłoże i 4,1% w grupie otrzymującej NEVANAC ($p < 0,001$). W jednym badaniu znacząco większy odsetek pacjentów uzyskał poprawę o 15 lub więcej liter w Dniu 14 i utrzymał poprawę do Dnia 90 w grupie otrzymującej NEVANAC 3 mg/ml (61,7%) w porównaniu do grupy otrzymującej podłoże (43%). W drugim badaniu odsetek pacjentów dla tego punktu końcowego był podobny w obydwu grupach terapeutycznych (48,8% w grupie otrzymującej NEVANAC i 50,5% w grupie otrzymującej podłoże). W łącznej analizie 2 badań odsetek pacjentów z poprawą o 15 liter w Dniu 14 utrzymującą się do Dnia 90 był wyższy w grupie otrzymującej NEVANAC 3 mg/ml (55,4%) w porównaniu do grupy otrzymującej podłoże (46,7%, $p = 0,003$).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań klinicznych produktu NEVANAC we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w zapobieganiu i leczeniu bólu pooperacyjnego i stanu zapalnego związanego z chirurgicznym usuwaniem zaćmy oraz w zmniejszaniu ryzyka pooperacyjnego obrzęku płamki żółtej (stosowanie u dzieci i młodzieży - patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podawaniu do obu oczu, raz na dobę, przez cztery dni, po jednej kropli produktu NEVANAC 3 mg/ml krople do oczu, zawiesina, stwierdzano obecność małych, ale oznaczalnych stężeń nepafenaku i amfenaku w osoczu u większości ochotników, odpowiednio po 2 i 3 godzinach od podania. Po podaniu do oczu średnie wartości C_{max} nepafenaku i amfenaku w osoczu w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio $0,847 \pm 0,269$ ng/ml i $1,13 \pm 0,491$ ng/ml.

Dystrybucja

Amfenak ma duże powinowactwo do albumin surowicy. W badaniach *in vitro*, procent leku związanego z albuminą szczura, albuminą ludzką i surowicą ludzką wynosił odpowiednio 98,4%, 95,4% i 99,1%.

Badania z substancją czynną znakowaną radioaktywnie prowadzone na szczurach wykazały, że radioaktywność pochodząca z tej cząsteczki ulegała rozległej dystrybucji w organizmie po jednorazowym i wielokrotnym podawaniu ^{14}C -nepafenaku.

Badania prowadzone na królikach wykazały, że miejscowo podawany nepafenak jest dystrybuowany lokalnie z przedniej powierzchni oka do tylnych segmentów oka (siatkówki i błony naczyniowej).

Metabolizm

Nepafenak podlega względnie szybkiej bioaktywacji do amfenaku przy udziale hydrolaz zlokalizowanych wewnątrz oka. Następnie, amfenak podlega intensywnemu metabolizmowi prowadzącemu do wytworzenia bardziej polarnych metabolitów, obejmującemu hydroksylację pierścienia aromatycznego, prowadzącą do wytworzenia połączeń glukuronidowych. Analiza radiochromatograficzna przeprowadzana przed i po hydrolizie przy udziale β -glukuronidazy wykazała, że wszystkie metabolity oprócz amfenaku znajdowały się w formie połączeń z kwasem glukuronidowym. Amfenak był głównym metabolitem w osoczu, na który przypadło około 13% całkowitej radioaktywności osocza. Drugim najistotniejszym metabolitem zidentyfikowanym w osoczu był 5-hydroksynepafenak, stanowiący około 9% całkowitej radioaktywności przy stężeniu C_{max} .

Interakcje z innymi produktami leczniczymi: Zarówno nepafenak, jak i amfenak nie hamują *in vitro* aktywności metabolicznej żadnego z głównych ludzkich izoenzymów cytochromu P450 (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4) w stężeniach do 3000 ng/ml. A zatem, interakcje z innymi jednocześnie

stosowanymi lekami, związane z metabolizmem zależnym od CYP, nie są prawdopodobne. Interakcje na poziomie wiązania z białkami również nie są prawdopodobne.

Eliminacja

Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom ¹⁴C-nepafenaku, stwierdzono, że wydzielenie z moczem jest główną drogą wydalania pochodnych radioaktywnych, na którą przypada 85% dawki, podczas gdy z kałem wydala się około 6% dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nepafenak nie był poddawany długotrwałym badaniom rakotwórczości.

W badaniach dotyczących wpływu nepafenaku na reprodukcję prowadzonych na szczurach, dawki toksyczne dla matek, tzn. ≥ 10 mg/kg, wiązały się z utrudnionym porodem, zwiększeniem poimplantacyjnej utraty płodów, zmniejszeniem masy i wzrostu płodu, a także przeżywalności płodów. U ciężarnych królików, dawka 30 mg/kg, powodująca słabe działanie toksyczne u matek, powodowała statystycznie istotne zwiększenie częstości wad wrodzonych u potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas borowy
Glikol propylenowy
Karbomer
Sodu chlorek
Guar
Karmelloza sodowa
Disodu edetynian
Benzalkoniowy chlorek
Sodu wodorotlenek i (lub) kwas solny (dla uzyskania właściwego pH)
Woda oczyszczona.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy.

Wyrzucić po upływie 4 tygodni od pierwszego otwarcia.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać butelkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Okrągła lub owalna butelka wykonana z polietylenu o małej gęstości, zaopatrzona w kroplomierz i polipropylenową nakrętkę; zawierająca 3 ml zawiesiny. Butelka może dodatkowo znajdować się w torebce.

Pudełko tekturowe zawierające 1 butelkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIA DO OBROTU

EU/1/07/433/002

EU/1/07/433/003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03 maj 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10/2021

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>