

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

НЕВАНАК, 1 mg/ml, капки за око, суспензија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Еден ml суспензија содржи 1 mg непафенас.

Експциенс (и) со познат ефект:

Еден ml суспензија содржи 0,05 mg од бензалокониум хлорид.

За комплетната листа на експциенси видете дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Капки за око, суспензија

Светло до темно жолта униформна суспензија, pH 7.4 (приближно).

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтски индикации

НЕВАНАК 1 mg/ml е индициран кај возрасни за:

- Превенција и третман на постоперативна болка и воспаление поврзано со операција на катаракта
- Намалување на ризикот од постоперативен макуларен едем поврзан со операција на катаракта кај пациенти со дијабетес.
(види дел 5.1.).

4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Возрасни, вклучително и постари лица

За превенција и третман на болка и воспаление, дозата е 1 капка НЕВАНАК во конјунктивалното кесе на заболеното око (очи), 3 пати на ден почнувајќи 1 (еден) ден пред операцијата на катаракта, продолжувајќи на денот на операцијата па се до 21-виот ден по операцијата, според препораките на клиничкиот офталмолог. На 30 до 120 минути пред операцијата може да се капне по една дополнителна капка.

За намалување на ризикот од постоперативен макуларен едем поврзан со операција на катаракта кај пациенти со дијабетес, дозата е 1 капка НЕВАНАК во конјунктивалното кесе на заболеното око (очи), три пати на ден почнувајќи 1 (еден) ден пред операцијата на катаракта, продолжувајќи на денот на операцијата па се до 60-тиот ден по операцијата, според препораките на клиничкиот офталмолог. На 30 до 120 минути пред операција може да се капне по една дополнителна капка.

Посебна популација

Пациенти со хепатално или бубрежно нарушување

Употребата на НЕВАНАК кај пациенти со хепатално или бубрежно нарушување не е испитувана. Непафенас се елиминира примарно преку биотрансформација и системското изложување е многу мало по локална офталмолошка апликација. Не е дозволено прилагодување на дозата кај овие пациенти.

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на НЕВАНАК кај деца и адолесценти се уште не е позната, поради недостапноста на соодветни податоци.



Метод на администрација
За окуларна употреба.

Пациентите треба да се известат, добро да го протресат шишенцето пред употреба. Откако капчето е отстрането, доколку заштитниот прстен е олабавен, отстранете го пред да започнете со употреба на производот.

Ако се употребува повеќе од еден локален офталмолошки медицински производ, лекот мора да се даде на растојание од најмалаку 5 минути помеѓу двете апликации. Мастите за очи се аплицираат последни.

За да се спречи контаминација на врвот на капалката и на растворот, мора да се внимава со врвот на капалката да не се допира до очните капаци, окоlnите површини или до други делови од окото. Пациентите треба да се известат, по употреба цврсто да го затвораат шишенцето.

4.3. Контраиндикации

Пречувствителност на активната супстанција, или на било кој од ексципиенсите, наведени во дел 6.1.

Пречувствителност на други нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ).

Пациенти каде има појавата на астма, уртикарија, или акутен ринитис се предизвикани од употреба на ацетилсалицилна киселина или други НСАИЛ.

4.4. Специјални предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

Препаратот не е за инјектирање. Пациентите треба да се известат да не голтаат НЕВАНАК.

Известете ги пациентите да избегнуваат изложување на сонце за време на терапијата со НЕВАНАК.

Окуларни ефекти

Употребата на локални НСАИЛ може да резултира со појава на кератитис. Кај некои чувствителни пациенти, продолжената употреба на локални НСАИЛ може да резултира со епително нарушување, корнеално истенчување, корнеална ерозија, корнеална улцерација или корнеална перфорација. Овие појави може да го загрозат видот. Пациентите со присуство на корнеално епително нарушување веднаш треба да престанат со употребата на НЕВАНАК и внимателно треба да се следи состојбата на корнеата.

Локалните НСАИЛ може да го успорат или одложат заздравувањето. Познато е дека локалните кортикостероиди го успоруваат или одложуваат заздравувањето. Истовремена употреба на локални НСАИЛ и локални стероиди може да го зголеми потенцијалот од појава на здравствени проблеми. Поради тоа, се препорачува внимателна истовремена употреба на НЕВАНАК со кортикостероиди, особено кај пациенти со висок ризик на корнеални несакани реакции опишани подолу.

Постмаркетингското искуство со локални НСАИЛ укажува дека пациентите со комплицирани окуларни операции, корнеална денервација, корнеални епителни дефекти, дијабетес мелитус, заболувања на окуларната површина (пр. синдром на суво око), ревматоиден артритис или повеќекратни окуларни оперативни зафати во краток временски интервал имаат поголем ризик од појава на корнеални несакани ефекти кои може да го загрозат видот. Кај овие пациенти локалните НСАИЛ треба да се употребуваат со внимание. Продолжена употреба на НСАИЛ може да го зголеми ризикот кај пациентот од појава и јачина на корнеалните несакани реакции.



Постојат пријави дека офталмолошките НСАИЛ може да предизвикаат зголемено крварење на очните ткива (вклучувајќи хифема) со комбинација со окуларен оперативен зафат. Кај пациенти со позната тенденција кон крварења или кои примаат други медицински производи кои може да го продолжат времето на крварење, НЕВАНАК треба да се употребува со внимание.

Акутна окуларна инфекција може да биде маскирана од локалната употреба на антиинфламаторни лекови. НСАИЛ нема никакви антимикробни својства. Во случај на окуларна инфекција, нивната употреба со антиинфективни препарати треба да се дава со внимание.

Контактни леќи

Не се препорачува употреба на контактни леќи во постоперативниот период по операција на катаракта. Поради тоа, пациентите треба да се советуваат да не носат контактни леќи, освен доколку јасно не е наведено од страна на лекарот.

Бензалкониум хлорид

НЕВАНАК содржи бензалкониум хлорид кој може да предизвика иритација на очите и за кого е познато дека предизвикува обезбојување на меките контактни леќи. Ако контактните леќи мора да се употребуваат за време на третманот, пациентите треба да се советуваат да ги отстранат пред апликација и да причекаат 15 минути пред повторното ставање.

За бензалкониум хлорид, пријавено е дека предизвикува точкаста кератопатија и/или токсична улцеративна кератопатија. Бидејќи НЕВАНАК содржи бензалкониум хлорид потребно е внимателно набљудување при негова честа и/или продолжена употреба.

Вкрстена реактивност

Постои потенцијал за појава на вкрстена реактивност на непафенас со ацетилсалицилна киселина, деривати на фенолоцетна киселина и со други НСАИЛ.

4.5. Интеракции со други лекови и остати форми на интеракции

Ин vitro испитувањата покажале многу мал потенцијал за интеракција со други лекови и интеракции на протеинско врзување (види дел 5.2.).

Аналози на простагландин

Нема податоци за истовремена употреба на НЕВАНАК со аналози на простангладин. Земајќи ги во предвид нивните механизми на дејство, истовремена употреба на овие медицински производи не се препорачува.

Истовремената употреба со локални стероиди и локални НСАИЛ може да го зголеми потенцијалот за појава на проблеми при лекување. Истовремената употреба на НЕВАНАК со лекови кои го продолжуваат времето на крварење го зголемуваат ризикот од појава на хеморагија.

4.6. Плодност, бременост и доење

Жени во репродуктивниот период

НЕВАНАК не треба да се употребува кај жени кои за време на репродуктивниот период не употребуваат контрацепција.

Бременост

Нема соодветни податоци во однос на употреба на непафенас кај бремени жени. Испитувањата кај животни покажуваат репродуктивна токсичност (види дел 5.3.). Потенцијалниот ризик за луѓето е непознат. Бидејќи системската изложеност кај небремени жени е занемарувачка по терапија со НЕВАНАК, ризикот при употреба за



време на бременост може да се смета дека е мал. Сепак, бидејќи инхибицијата на синтезата на простагландините може негативно да влијае на бременоста и/или на ембрионалниот/феталниот развој и/или на породувањето и/или на постнаталниот развој, употребата на НЕВАНАК за време на бременост не се препорачува.

Доење

Не е познато дали овој лек се излучува во мајчиното млеко. Испитувањата кај животни покажале излучување на непafenac во млекото на стаорците. Сепак, не се предвидува никаков ефект врз доенчето бидејќи системската изложеност на жената доилка на непafenac е занемарувачка. НЕВАНАК може да се употребува за време на доење.

Плодност

Нема податоци за влијанието на НЕВАНАК врз плодноста на човекот.

4.7. Ефекти врз способноста за возење и управување со машини

НЕВАНАК нема или има незначително влијание врз способноста за возење и управување со машини.

Меѓутоа привременото заматување на видот или други нарушувања на видот можат да влијаат врз способноста за возење и управување со машини. Доколку настане замаглување на видот веднаш по апликација, пациентот треба да почека видот да се избистри пред да започне со возење или употреба на машини.

4.8. Несакани дејства

Преглед на безбедносниот профил

Во клинички испитувања, најчеста пријавена несакана реакција е точкаст кератитис, кој се појавил кај околу 0.4% од пациентите.

Табеларен приказ на несаканите ефекти

Следните несакани ефекти се класифицирани согласно следниов редослед: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), невообичаени ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$), многу ретки ($< 1/10,000$) или непознати (не може да се процени врз основа на расположливите податоци). Во секоја група на фреквенции, несаканите ефекти се наброени по опаѓачки редослед во однос на сериозност. Несаканите реакции се добиени од клиничките студии и постмаркетиншките извештаи.

Класификација според органски системи	Несакани реакции
Нарушувања на имуниот систем	<i>Ретки:</i> хиперсензитивност
Нарушувања на нервниот систем	<i>Ретки</i> вртоглавица, главоболка
Нарушувања на очите	<i>Невообичаени:</i> кератитис, точкаст кератитис, алергиски конјуктивитис, болка во очите, чувство на туѓо тело во окото, појава на крусти на работ на очниот капак, <i>Ретки:</i> заматен вид, фотофобиа, суво око, блефаритис, очен јадеж, очен исцедок, зголемено солзење <i>Непознати:</i> улцеративен кератитис, истенчување на корнеата, корнеална нејасност, корнеална лузна, нарушено здравување (корнеално), намалена видна острина, очен оток, очна иритација, очна хиперемија
Гастроинтестинални нарушувања	<i>Ретки:</i> наузеа



	Непознати: повраќање
Нарушувања на кожа и поткожно ткиво	Ретки алергиски дерматитис
Испитувања	Непознати: покачен крвен притисок

Опис на избраните несакани реакции

Искуствата од клиничките студии за долгорочна употреба на НЕВАНАК за превенција на постоперативен макуларен едем поврзан со операција на катаракта кај пациенти со дијабетес, се ограничени. Окуларните несакани реакции кај пациенти со дијабетес може да се појават со поголена честота одошто се забележани кај општата популација (види дел 4.4).

Пациентите со наод за корнелано епително нарушување треба веднаш да ја прекинат употребата на НЕВАНАК и внимателно треба да се набљудува состојбата на корнеата (види дел 4.4).

Од постмаркетиншкото искуство со НЕВАНАК, случаи со корнеален епителен дефект/нарушување се пријавени. Сериозноста на овие случаи варира од несериозни ефекти на епителниот интегритет на корнеалниот епител до посериозни настани каде хирушки интервенции или/и медицинска терапија е потребна за да се врати јасниот вид.

Постмаркетиншкото искуство со локални НСАИЛ укажува дека пациентите со комплицирани окуларни операции, корнеална денервација, корнеални епителни дефекти, дијабетес мелитус, заболувања на окуларната површина (пр. синдром на суво око), ревматоиден артритис или повеќекратни окуларни оперативни зафати во краток временски интервал имаат поголем ризик од појава на корнеални несакани ефекти кои може да го загорзат видот. Кога непафенас се препишува на пациенти со дијабетес по операција на катаракта за превенција на постоперативен макуларен едем, постоењето на дополнителен ризик фактор треба да доведе до повторна процена на предвидениот корист/ризик и да се интензивира следењето на пациентот.

Педијатриска популација

Ефикасноста и безбедноста од употребата на НЕВАНАК кај децата не е позната.

4.9. Предозирање

Нема искуство за предозирање при окуларна употреба, ниту во случај на случајна перорална ингестија.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Офталмолошки препарати, антиинфламаторно средство, нестероиди
АТЦ код: S01BC10

Механизам на дејство

Непафенас е нестероиден антиинфламаторен и аналгетски продукт. По локално офталмолошко дозирање, непафенас продира низ корнеата и со помош на очните ткива се хидролизира до амфенас, нестероиден антиинфламаторен лек. Амфенас го инхибира дејството на Н(ха) простагландин синтезата (циклооксигеназа), ензим кој е потребен за производство на простагландин.



Секундарна фармакологија

Кај зајаци, докажано е дека непафенак го инхибира распаѓањето на крвно-ретиналната бариера со истовремена супресија на синтезата на ПГЕ₂. *Ex vivo*, една локална очуларна доза на непафенак докажано е дека инхибира синтеза на простагландини во ирис/цилијарното тело (85%-95%) и во ретината/хориоидеа (55%) за време од 6 часа и 4 часа, соодветно.

Фармакодинамски ефекти

Поголемиот дел од хидролитичката конверзија се одвива во ретината/хориоидеа, а потоа во ирис/цилијарното тело и во корнеата, во согласност со степенот на васкуларизација на ткивото.

Резултатите од клиничките испитувања укажуваат дека НЕВАНАК, капките за очи немаат значаен ефект врз интраокуларниот притисок.

Клиничка ефикасност и безбедност

Превенција и третман на постоперативна болка и воспаление поврзано со операција на катаракта

Три основни испитувања биле спроведени за да се процени ефикасноста и безбедноста на НЕВАНАК дозиран 3 пати на ден во споредба со третманот со терапевтски неактивната супстанција и/или кеторолак трометамол во превенција и терапија на постоперативна болка и воспаление кај пациенти подложени на операција на катаракта. Во овие испитувања, испитуваниот лек почнал да се дава еден ден пред операција, било продолжено во тек на оперативниот ден и од 2-4 седмици во постоперативниот период. Дополнително, скоро сите пациенти примале профилактиска терапија со антибиотици, согласно клиничката пракса на секој од местата на клиничко испитување.

Во две двојно-маскирани, наизменични -контролирани испитувања со терапевтски неактивна супстанција, пациентите лекувани со НЕВАНАК имале значително помалку воспаленија (наталожени клетки и сјај) во раниот постоперативен период отколку оние третирани со терапевтски неактивната супстанција.

Во едно двојно-маскирано, наизменично, и активно-контролирано испитување со терапевтски неактивна супстанција, пациентите лекувани со НЕВАНАК имале значително помалку воспаление отколку оние третирани со терапевтски неактивна супстанција. Дополнително, НЕВАНАК не бил инфериорен во однос на кеторолак 5 mg/ml во намалување на воспалението и на очуларната болка и бил за малку поудобен по капнување.

Значително поголем процент на пациенти во групата со НЕВАНАК не пријавиле очуларна болка по операцијата во споредба со оние од групата што е третирана со терапевтски неактивна супстанција

Намалување на ризикот од постоперативен макуларен едем поврзан со операција на катаракта кај пациенти со дијабетес. Три студии (една кај пациенти со дијабетес и две кај пациенти без дијабетес) се спроведени за да се процени ефикасноста и безбедноста на НЕВАНАК во превенција на постоперативен макуларен едем поврзан со операција на катаракта. Во овие студии, лековите кои се предмет на студија се индицирани ден пред операцијата, на денот на операцијата и до 90-тиот ден во пост оперативниот период.

Во 1 двојно-маскирано, неизменично и активно-контролирано испитување со терапевтски неактивна супстанција, спроведена кај дијабетични пациенти со ретинопатија, голем дел од пациентите лекувани со терапевтски неактивна супстанција



развиле макуларна едема (16,7%) споредбено со пациентите третирани со НЕВАНАК (3,2%). Кај голем дел од пациентите лекувани со терапевтски неактивна супстанција се постигнало намалување на BCVA (најдобро коригирана визуелна острина) на повеќе од 5 букви од ден 7 до ден 90 (или порано) (11,5%) споредбено со пациентите третирани со НЕВАНАК (5,6%). Повеќе пациенти третирани со НЕВАНАК постигнале подобрување на 15 букви на BCVA споредбено со пациентите лекувани со терапевтски неактивна супстанција, 56,8% споредено со 41,9%, соодветно, $p=0.019$.

Европската агенција за лекови се откажува од обврската да ги достави резултати од студиите со НЕВАНАК во сите подгрупи на педијатриска популација во превенција и третман на постоперативна болка и воспаление поврзано со операција на катаракта и воспаление поврзано со операција на катаракта и превенција на постоперативен макуларен едем (види дел 4.2. за информации за педијатриска популација).

5.2. Фармакокинетички својства

Апсорпција

По 3 дневно дозирање на НЕВАНАК, капки за очи, во двете очи, забележани се ниски но мерливи плазма концентрации на непафенак и амфенак кај повеќето од лицата, соодветно за 2 до 3 часа по дозирањето. Средната вредност на максималната плазма концентрација во steady state на непафенак и амфенак била соодветно 0.310 ± 0.104 ng/ml и 0.422 ± 0.121 ng/ml по окуларна апликација.

Дистрибуција

Амфенак има висок афинитет кон серумските албумин протеини. *Ин витро*, процентот врзан за албумините кај стаорците, хуманиот албумин и хуманиот серум бил соодветно 98.4%, 95.4% и 99.1%.

Испитувањата кај стаорци покажале дека радиоактивно обележани материјали поврзани со активна супстанција се дистрибуираат нашироко низ телото само по единечна или по мултипни перорални дози на ^{14}C -непафенак.

Биотрансформација

Непафенак минува низ релативно брза биоактивација во амфенак со помош на интраокуларните хидролази. Последователно, амфенак минува низ обемен метаболизам до повеќе поларизирани метаболити вклучувајќи хидроксилација на ароматичниот прстен кој води до формирање на глукурониден конјугат.

Радиохроматографските анализи пред и по хидролизата на β -глукуронидаза укажуваат дека сите метаболити се во форма на глукуронидни конјугати, со исклучок на амфенак. Амфенак е главниот метаболит во плазмата, кој претставува приближно 13% од вкупната плазматска радиоактивност. Вториот најобемен плазма метаболит бил идентификуван како 5-хидрокси непафенак, кој претставува приближно 9% од вкупната радиоактивност на C_{max} .

Интеракција со другите лекови: ниту непафенак ниту амфенак инхибираат било која метаболитска активност на главниот хуман цитохром P450 (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4) *ин витро*, при концентрации и до 300 ng/ml. Оттука, малку се веројатни интеракциите кои вклучуваат CYP-посредуван метаболизам на истовремено аплицирани лекови. Малку е веројатна појавата на интеракциите посредувани со врзување на протеин.

Елиминација

По перорална апликација на ^{14}C -непафенак на здрави волонтери, најдено е дека уринарната екскреција е главниот пат на радиоактивно излучување, сметајќи на приближно 85%, додека пак фекалната екскреција претставува 6% од дозата. Нивоата на непафенак и амфенак во урина се немерливи.



По единечна доза на НЕВАНАК кај 25 пациенти оперирани од катаракта, концентрациите на очната водичка се мерени на 15, 30, 45 и 60 минути по давањето на дозата. Максималните средни концентрации на очна водичка биле забележани на мерење на секој час (непафенас 177 ng/ml, амфенас 44.8 ng/ml). Овие наоди укажуваат на брза корнеална пенетрација.

5.3. Предклинички податоци за безбедност

Неклиничките податоци не откриваат посебна опасност по луѓето врз основа на конвенционалните испитувања за безбедна фармакологија, повторувачка доза на токсичност и генотоксичност.

Непафенас не бил проценуван во долготрајните испитувања за карциногеност.

Во репродуктивните испитувања изведени со непафенас кај стаорци, употребата на токсични дози кај женките мајки ≥ 10 mg/kg била поврзана со дисточија, зголемена постимплантациона загуба, намалена фетална тежина и раст, намалено фетално преживување. Кај бремени зајаци, мајчинска доза од 30 mg/ml која предизвикала мала токсичност кај мајките покажала статистички значајно зголемување на инциденцата на малформации на цицалчињата.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенси

Манитол (E421), карбомер, натриум хлорид, тилоксапол, динатриум едетат, бензалкомиум хлорид, натриум хидроксид и/или хидрохлорна киселина (за прилагодување на pH) и прочистена вода.

6.2. Инкомпатибилност

Нема на располагање.

6.3. Рок на употреба

2 години.

Фрлете го четири седмици по првото отварање на шишенцето.

6.4. Посебни мерки на чување

Да се чува на собна температура до 30°C

За условите на чување по првото отварање на шишенцето, види дел 6.3.

6.5. Природа и содржина на пакувањето

Полипропиленско шишенце од 5 ml со ниска густина, со заштитен прстен и бело полипропиленско капаче капаче на навртка, кој содржи 5 ml суспензија.

6.6. Посебни мерки на отстранување

Нема посебни барања за отстранување.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Novartis Pharma Services Inc. Претставништво Македонија,
Бул. Партизански одреди 15A/2-14, Скопје, Македонија

8. ПРОИЗВОДИТЕЛ

SA Alcon Couvreur NV, Rijksweg 14, 2870 Пуурс, Белгија

9. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

15-7544/10 од 20.05.2011

