

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

НЕПАФЕНАК-ОПТИК

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: НЕПАФЕНАК-ОПТИК

Международное непатентованное наименование или группировочное наименование:
непафенак

Лекарственная форма: капли глазные

Состав

Состав на 1 мл:

Действующее вещество: непафенак – 1,0 мг;

Вспомогательные вещества:

маннитол – 30,00 мг, карбомер – 5,00 мг, натрия хлорид – 3,50 мг, динатрия эдетата дигидрат – 0,10 мг, тилоксапол – 0,10 мг, бензалкония хлорид – 0,05 мг, натрия гидроксид или хлористоводородная кислота концентрированная до pH 7,5, вода для инъекций до 1,00 мл.

Описание

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

Фармакотерапевтическая группа: нестероидный противовоспалительный препарат

Код АТХ: S01BC10

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Непафенак – предшественник активной формы нестероидных лекарственных препаратов с противовоспалительным и анальгезирующим действием. При местном применении непафенак проникает через роговицу глаза, где при помощи гидролаз преобразуется в тканях глаза в амфенак, активную форму. Амфенак ингибирует действие простагландин-Н-синтазы (циклооксигеназы) – фермента, необходимого для выработки простагландина.

Вторичный фармакологический эффект

У кроликов непафенак уменьшает проницаемость гематоретинального барьера, одновременно с угнетением синтеза PGE₂. В условиях *ex vivo* было подтверждено, что однократная доза непафенака при местном применении подавляет синтез простагландина в радужной оболочке/цилиарном теле (85-95 %) и сетчатке/сосудистой оболочке (55 %) на период до 6 часов и 4 часов соответственно.

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 непафенак 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, содержащего непафенак, при применении 3 раза в сутки по сравнению с плацебо и/или кеторолака трометамолом в профилактике и лечении боли и воспаления у пациентов в послеоперационном периоде экстракции катаракты. В данных исследованиях прием исследуемого препарата начинался за 1 день до операции, продолжался 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 непафенак, 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 непафенак, наблюдалось существенно менее выраженное воспаление, чем у пациентов, получавших плацебо. Кроме того, непафенак не уступал препарату кеторолак 5 мг/мл в уменьшении воспаления и боли в глазах и оказался существенно более удобным при закапывании.

В группе препарата непафенак 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 непафенак при использовании 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 прием исследуемого препарата начинался за 1 день до операции, продолжался 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, принимавшей непафенак (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 приема в группе плацебо) (11,5 %) по сравнению с пациентами, принимавшими непафенак (5,6 %). Улучшение на 15 букв максимально скорректированной остроты зрения наблюдалось у большей доли пациентов, принимавших непафенак, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо, 56,8% по сравнению с 41,9 %, соответственно, $p=0,019$.

Фармакокинетика

Всасывание

При трехкратном ежедневном закапывании препарата непафенак 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 составляет $0,310 \pm 0,104$ нг/мл; амфенака (C_{max}) – $0,422 \pm 0,121$ нг/мл.

Максимальная концентрация непафенака в среднем в водянистой влаге наблюдается через 1 час.

Распределение

Непафенак быстро абсорбируется через роговицу глаза.

После приема однократной дозы препарата непафенак среди 25 пациентов с катарактой измерение концентрации водянистой влаги проводилось в точках 15, 30, 45 и 60 минут после приема дозы. Максимальное среднее значение концентрации водянистой влаги наблюдалось во временной точке 1 час (непафенак 177 нг/мл, амфенак 44,8 нг/мл). Полученные данные указывают на быстрое проникновение сквозь роговицу.

Амфенак обладает высоким сродством 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 действующим веществом, широко распространяются в организме после однократного и многократного перорального применения ^{14}C -непафенака.

Метаболизм

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

Дальнейший метаболизм амфенака протекает путем гидроксилирования ароматического кольца, что приводит к образованию конъюгатов с глюкуроновой кислотой.

Радиохроматографический анализ, проведенный до и после гидролиза с участием β -глюкоуронидазы, показал, что все метаболиты были представлены в форме конъюгатов с глюкуроновой кислотой за исключением амфенака. Амфенак был основным метаболитом в плазме – на долю этого вещества приходилось около 13 % общей радиоактивности, выявленной в плазме. Вторым по встречаемости в плазме был метаболит 5-гидроксинепафенак с 9 % общей радиоактивности при C_{max} .

Выведение

Исследования выведения препарата проводились как у здоровых добровольцев, так и у пациентов в послеоперационном периоде экстракции катаракты.

После перорального приема ^{14}C -непафенака здоровыми добровольцами около 85 % радиоактивной метки при пероральном введении ^{14}C -непафенака обнаруживается в моче, и около 6 % - в фекалиях. Концентрации непафенака и амфенака в моче не поддаются количественному определению.

Показания для применения

- Профилактика и лечение боли и воспаления в послеоперационном периоде экстракции катаракты;
- Снижение риска развития макулярного отека у пациентов с сахарным диабетом в послеоперационном периоде экстракции катаракты.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к компонентам препарата, а также к другим нестероидным противовоспалительным препаратам;
- Бронхиальная астма, крапивница, острый ринит, вызванные приемом

ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов;

- Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности);
- Беременность;
- Период грудного вскармливания.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Фертильность

Данные о влиянии непафенака на фертильность отсутствуют.

Беременность

Применение препарата при беременности противопоказано.

Испытания на животных выявили репродуктивную токсичность. При исследовании воздействия непафенака на репродуктивные органы крыс, прием токсических доз ≥ 10 мг/кг приводил к дистоции, увеличению количества самопроизвольных абортов на этапе после имплантации, снижению массы тела и роста эмбрионов, снижению выживаемости эмбрионов. У беременных крольчих прием малотоксичных доз 30 мг/кг приводил к увеличению пороков развития потомства.

Период грудного вскармливания

Применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано.

При необходимости назначения препарата грудное вскармливание рекомендуется прекратить на время лечения.

Способ применения и дозы

Способ применения

Местно, в виде инстилляций в конъюнктивальную полость.

В случае применения нескольких офтальмологических лекарственных препаратов их следует закапывать с интервалом не менее 5 минут. Мази для глаз следует наносить последними. Если доза препарата была пропущена, то 1 каплю следует закапать как можно скорее, перед возвратом к обычному режиму дозирования. Не следует компенсировать пропущенную дозу путем удваивания дозы. Не следует прикасаться кончиком флакона-капельницы к поверхностям, чтобы избежать контаминации. Также следует избегать контакта кончика флакона-капельницы с глазами, так как такой контакт может травмировать глаз. Необходимо предупредить пациента о необходимости хранить флакон плотно закрытым, когда он не используется.

Следует сообщить пациенту о необходимости ~~тщательно встряхивать флакон~~ перед применением. После снятия крышки, если кольцо защиты от вскрытия не прилегает к горловине, его необходимо удалить перед использованием препарата.

Взрослые, включая пациентов пожилого возраста

Профилактика и лечение боли и воспаления в послеоперационном периоде экстракции катаракты

По 1 капле препарата непафенак в конъюнктивальный мешок глаза (глаз) 3 раза в сутки. Лечение начинают за 1 день до хирургического вмешательства по удалению катаракты и продолжают в течение первых 2 недель послеоперационного периода (включая день операции). Лечение может быть продлено до 3 недель послеоперационного периода по назначению врача. За 30-120 минут до операции необходимо закапать дополнительную каплю препарата.

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

По 1 капле препарата непафенак в конъюнктивальный мешок глаза (глаз) 3 раза в сутки. Лечение начинают за 1 день до хирургического вмешательства по удалению катаракты, затем продолжают в день операции и в послеоперационный период продолжительностью до 60 дней по назначению врача.

За 30-120 минут до операции необходимо закапать дополнительную каплю препарата.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью

Применение препарата непафенак у пациентов с заболеванием печени или почек не изучалось. Непафенак выводится из организма главным образом путем биотрансформации, а системное действие на организм после местного применения незначительное. Необходимость коррекции дозы для этой категории пациентов отсутствует.

Пациенты детского возраста

Безопасность и эффективность применения препарата непафенак у детей и подростков не установлены. Данные о применении препарата в данной популяции отсутствуют.

Инструкция по применению флакона-капельницы

1. Для прокола горловины поверните, приложив некоторое усилие, колпачок по часовой стрелке до упора нижнего края колпачка в корпус флакон-капельницы.
2. После прокола горловины поверните колпачок против часовой стрелки и снимите его.

3. Закапайте в глаза капли, нажав на корпус флакон-капельницы.
4. Закройте флакон-капельницу, для этого наденьте колпачок и поверните его по часовой стрелке до упора нижнего края колпачка в корпус флакон-капельницы.

Применяйте препарат только согласно тем показаниям, тому способу применения и в тех дозах, которые указаны в инструкции.

Побочное действие

Общий профиль безопасности

В клинических исследованиях с участием 2314 пациентов, применявших непафенак 1 мг/мл, наиболее часто встречающимися нежелательными явлениями были точечный кератит, ощущение инородного тела в глазу и образование корок на краях век, которые наблюдались у 0,4 % - 0,2 % пациентов.

Нежелательные явления, представленные ниже, перечисленные в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (не может быть определена на основании имеющихся данных). В рамках каждой из групп частоты встречаемости нежелательные явления представлены в порядке снижения степени серьезности.

Сведения о нежелательных явлениях были получены на основании клинических исследований и в ходе постмаркетингового наблюдения препарата.

Классификация по системе органов	Нежелательные явления
<i>Со стороны иммунной системы</i>	<i>Редко:</i> гиперчувствительность.
<i>Со стороны нервной системы</i>	<i>Редко:</i> головокружение. <i>Частота неизвестна:</i> головная боль.
<i>Со стороны органа зрения</i>	<i>Нечасто:</i> кератит, точечный кератит, дефект эпителия роговицы, ощущения инородного тела в глазах, образование корок на краях век, нарушения со стороны век. <i>Редко:</i> ирит, цилиохориоидальная отслойка, отложения в роговице, боль в глазу, дискомфорт в глазах, фотофобия, синдром «сухого глаза», блефарит, зуд в

	глазах, выделения из глаз, аллергический конъюнктивит, повышенное слезотечение, конъюнктивальная инъекция. <i>Частота неизвестна:</i> перфорация роговицы, замедленное заживление роговицы, помутнение роговицы, рубец на роговице, снижение остроты зрения, раздражение глаз, отек глаз, язвенный кератит, истончение роговицы, затуманивание зрения.
<i>Со стороны сосудов</i>	<i>Частота неизвестна:</i> повышение артериального давления.
<i>Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	<i>Часто:</i> синусит.
<i>Со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	<i>Нечасто:</i> сухость во рту. <i>Редко:</i> тошнота. <i>Частота неизвестна:</i> рвота.
<i>Со стороны кожи и подкожных тканей</i>	<i>Редко:</i> растяжимость кожи (дерматохалазис), аллергический дерматит.

Пациенты с сахарным диабетом

В процессе двух клинических исследований, включавших 209 пациентов, пациенты с сахарным диабетом прошли лечение препаратом непафенак в течение 60 дней или более с целью профилактики макулярного отека в послеоперационном периоде экстракции катаракты. Наиболее часто встречающейся нежелательной реакцией был точечный кератит, отмеченный у 3% пациентов (категория частоты – *часто*). Другими зарегистрированными случаями были дефект эпителия роговицы и аллергический дерматит, отмеченный у 1% и 0,5% пациентов соответственно (категория частоты – *нечасто*).

Описание отдельных нежелательных явлений

Опыт долгосрочного клинического применения препарата непафенака для профилактики макулярного отека в связи с операцией по экстракции катаракты у пациентов, страдающих диабетом, ограничен. Нежелательные явления со стороны органа зрения у пациентов,

страдающих диабетом, могут возникать чаще, чем в общей популяции (см. раздел «Особые указания»).

У пациентов с признаками повреждения эпителия роговицы, включая перфорацию роговицы, применение препарата непафенак необходимо немедленно прекратить и также необходимо вести тщательный мониторинг за состоянием роговицы (см. раздел «Особые указания»).

В рамках постмаркетингового наблюдения препарата непафенак были зарегистрированы случаи дефекта эпителия роговицы/нарушения со стороны роговицы. Тяжесть данных случаев варьируется от легкого воздействия на целостность эпителия роговицы до более серьезных явлений, при которых для восстановления четкости зрения потребовалось хирургическое вмешательство и/или применение дополнительных лекарственных препаратов.

Опыт постмаркетингового применения нестероидных противовоспалительных препаратов для местного применения свидетельствует о том, что пациенты после сложных операций на глазах, с денервацией роговицы, дефектами эпителия роговицы, сахарным диабетом, заболеваниями поверхности глаз (например, синдром «сухого глаза»), ревматоидным артритом или после повторных операций на глазах в течение короткого периода времени имеют повышенный риск развития нежелательных реакций со стороны роговицы, которые могут представлять угрозу для зрения.

При назначении препарата непафенак пациентам с диабетом после операции по поводу экстракции катаракты для предотвращения макулярного отека присутствие любого дополнительного фактора риска требует проведения повторной оценки предполагаемого соотношения польза/риск и более интенсивного наблюдения за пациентом.

Педиатрическая популяция

Безопасность и эффективность препарата непафенак у детей и подростков не установлены.

Передозировка

Данные по передозировке препарата отсутствуют.

При попадании в глаза избыточного количества препарата рекомендуется промыть глаза теплой водой.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Индукторы/ингибиторы ферментов цитохрома P450

В исследованиях *in vitro* ни непафенак, ни амфенак не ингибируют метаболическую активность человеческого цитохрома P450 (изофермент CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4) при концентрации до 300 нг/мл. Следовательно, при одновременном применении с другими лекарственными препаратами взаимодействие с вовлечением изоферментов цитохрома P450 маловероятно. Также маловероятны взаимодействия, опосредованные связыванием с белками плазмы.

Аналоги простагландина

Данные по одновременному применению препарата непафенак и аналогов простагландина отсутствуют. Учитывая механизмы их действия, одновременное применение не рекомендуется.

Другие офтальмологические препараты

В случае применения нескольких препаратов для местного лечения глазных заболеваний интервал между их применением должен составлять не менее 5 минут. Глазные мази должны применяться в последнюю очередь.

Особые указания

Пациентам следует избегать воздействия солнечного света.

Длительное использование нестероидных противовоспалительных препаратов для местного применения

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов для местного применения может привести к развитию кератита. У некоторых восприимчивых пациентов длительное применение нестероидных противовоспалительных препаратов для местного применения может вызвать разрыв клеток эпителия, истончение роговицы, эрозию роговицы, образование язвы на роговице или перфорацию роговицы. Эти побочные явления могут создавать риск потери зрения. Пациенты с признаками разрыва клеток эпителия роговицы должны немедленно прекратить применение препарата, и находиться под наблюдением, целью которого является мониторинг состояния роговицы.

Применение глюкокортикостероидов для местного применения

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов для местного применения может замедлять или задерживать процесс заживления. Также известно, что глюкокортикостероиды для местного применения замедляют или задерживают заживление. Одновременное применение нестероидных противовоспалительных

препаратов для местного применения и глюкокортикостероидов для местного применения может замедлять или задерживать заживления.

Хирургические офтальмологические вмешательства

Опыт применения нестероидных противовоспалительных препаратов для местного применения предполагает, что пациенты с осложнениями после хирургических офтальмологических вмешательств, денервацией роговицы, дефектами эпителия роговицы, сахарным диабетом, поверхностными заболеваниями глаз (например, синдромом «сухого глаза»), ревматоидным артритом или повторными хирургическими вмешательствами, проведенными в течение которого промежутка времени, могут иметь повышенный риск развития побочных реакций со стороны роговицы, что может создать угрозу потери зрения. Нестероидные противовоспалительные препараты для местного применения должны использоваться с осторожностью при лечении таких пациентов. Длительное применение может увеличить риск возникновения и степень тяжести побочных реакций со стороны роговицы.

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов для местного применения в сочетании с хирургической операцией на глазах могут вызывать интенсивное кровотечение в тканях глаза (включая гифему). Препарат непафенак должен использоваться с осторожностью у пациентов, в анамнезе которых зафиксирована склонность к кровотечению, или если пациенты получают другие лекарственные препараты, которые могут повышать время свертываемости крови.

Аналоги простагландина

Данные по одновременному применению аналогов простагландина и препарата непафенак отсутствуют. Учитывая механизмы их действия, одновременное применение не рекомендуется.

Бензалкония хлорид

Препарат содержит консервант бензалкония хлорид, который может вызывать раздражение глаз и обесцвечивание мягких контактных линз. Кроме того, ношение контактных линз не рекомендуется во время послеоперационного периода после хирургической операции по поводу катаракты. Не рекомендуется использовать контактные линзы при лечении препаратом непафенак.

Исследования показали, что бензалкония хлорид, который содержится в препарате непафенак, может вызывать точечный кератит и/или токсический язвенный кератит. Поэтому при частом или длительном использовании препарата необходимо тщательное медицинское наблюдение за состоянием пациентов.

Глазная инфекция

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов для местного применения может препятствовать своевременному распознаванию признаков острой глазной инфекции, т.к. они не обладают какими-либо противомикробными свойствами. В случае развития глазной инфекции, применение нестероидных противовоспалительных препаратов для местного применения одновременно с антибактериальными средствами должно осуществляться с соблюдением мер предосторожности.

Перекрестная чувствительность

При применении непафенака существует возможность развития перекрестной чувствительности к ацетилсалициловой кислоте, производным фенилуксусной кислоты, а также другим нестероидным противовоспалительным препаратам!

Не следует прикасаться кончиком флакона-капельницы к какой-либо поверхности, чтобы избежать загрязнения флакона и его содержимого.

Флакон необходимо закрывать после каждого использования.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, 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.

Форма выпуска

Капли глазные, 1 мг/мл.

По 5 мл или 10 мл во флакон-капельницу с винтовой горловиной, изготовленный по технологии «blow-fill-seal» «выдувание-наполнение-герметизация» из гранул полиэтилена низкой плотности или полиэтилена высокого давления (низкой плотности) и колпачком полимерным навинчиваемым из полиэтилена низкого давления или во флакон-капельницу полимерную из полиэтилена высокого давления с винтовой горловиной, пробкой-капельницей и навинчиваемой крышкой с контролем первого вскрытия из полиэтилена низкого давления.

На флакон-капельницу наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По 1 флакону-капельнице вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

По 1 флакону-капельнице помещают в пакет из фольгированной пленки. Один пакет из фольгированной пленки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке (флакон-капельница в пакете из фольгированной пленки и пачке) или (флакон-капельница в пачке) при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

После вскрытия флакона-капельницы: не более 28 сут.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителей

Открытое акционерное общество «Фармстандарт-Уфимский витаминный завод»

(ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»), Россия

450077, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28,

тел./факс: (347) 272 92 85,

www.pharmstd.ru

Производитель

Открытое акционерное общество «Фармстандарт-Уфимский витаминный завод»

(ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»), Россия

Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28,

тел./факс: (347) 272 92 85,

www.pharmstd.ru