

# Rx NEVANAC®

**Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.**

**Đề xa tầm tay trẻ em.**

**Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.**

**Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.**

## THÀNH PHẦN

Mỗi lọ 5 ml chứa:

**Thành phần hoạt chất:** Nepafenac 5,0 mg

**Thành phần tá dược:**

*Chất bảo quản:* Benzalkonium clorid 0,25 mg.

Mannitol, carbomer 974P, natri clorid, tyloxapol, dinatri edetat, natri hydroxyd và/hoặc acid hydrocloric (để điều chỉnh pH), nước tinh khiết.

## DẠNG BẢO CHẾ

Hỗn dịch nhỏ mắt.

Hỗn dịch vô khuẩn, đồng nhất màu vàng nhạt đến cam nhạt, pH từ 7,0 đến 8,0, nồng độ thẩm thấu 260 – 340 mOsm/kg.

## CHỈ ĐỊNH

- Dự phòng và điều trị viêm và đau sau khi phẫu thuật đục thủy tinh thể.
- Giảm nguy cơ phù hoàng điểm sau phẫu thuật đục thủy tinh thể ở bệnh nhân tiểu đường

## LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

### Liều dùng

Người trưởng thành, kể cả người cao tuổi

Để dự phòng và điều trị viêm và đau, liều dùng là một giọt NEVANAC vào trong túi kết mạc của mắt bị tổn thương, 3 lần một ngày, bắt đầu dùng từ một ngày trước ngày phẫu thuật đục thủy tinh thể, tiếp tục dùng vào ngày phẫu thuật và kéo dài trong vòng 2 tuần đầu sau khi phẫu thuật. Quá trình điều trị có thể kéo dài tới 3 tuần đầu sau khi phẫu thuật nếu có chỉ định của bác sĩ. Có thể dùng thêm một giọt từ 30 đến 120 phút trước khi phẫu thuật.

Để giảm nguy cơ phù hoàng điểm sau phẫu thuật đục thủy tinh thể ở bệnh nhân đái tháo đường, liều dùng là một giọt NEVANAC vào trong túi kết mạc của mắt bị tổn thương, 3 lần một ngày, bắt đầu dùng từ một ngày trước ngày phẫu thuật đục thủy tinh thể, tiếp tục dùng vào ngày phẫu

thuật và kéo dài lên tới 60 ngày sau khi phẫu thuật nếu có chỉ định của bác sĩ. Có thể dùng thêm một giọt từ 30 đến 120 phút trước khi phẫu thuật.

### Đối tượng đặc biệt

#### Bệnh nhân suy gan hoặc suy thận

NEVANAC chưa được nghiên cứu ở các bệnh nhân có bệnh về gan hay suy thận. Nepafenac chủ yếu được đào thải thông qua chuyển hóa sinh học, và sự phơi nhiễm toàn thân là rất thấp sau khi nhỏ mắt. Không cần hiệu chỉnh liều dùng với những bệnh nhân này.

#### Bệnh nhân nhi

Tính an toàn và hiệu quả điều trị của hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC ở trẻ em và thanh thiếu niên chưa được thiết lập. Không có sẵn dữ liệu. Không khuyến cáo dùng hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC cho đối tượng bệnh nhân nhi cho đến khi có thêm các dữ liệu.

#### Người cao tuổi

Không có sự khác biệt về tính an toàn và hiệu quả giữa bệnh nhân cao tuổi và trẻ tuổi.

### **Cách dùng**

Chỉ dùng để nhỏ mắt.

Hướng dẫn bệnh nhân lắc kỹ lọ thuốc trước khi dùng. Sau khi mở nắp, nếu vòng gắn đảm bảo bị lỏng, loại bỏ nó trước khi dùng.

Nếu dùng nhiều hơn một loại thuốc tra mắt, các thuốc phải dùng cách nhau ít nhất là 5 phút. Thuốc mỡ tra mắt nên được dùng sau cùng.

Để tránh nhiễm khuẩn đầu ống nhỏ thuốc và hỗn dịch thuốc, cần thận trọng không để đầu nhỏ của lọ thuốc chạm vào mí mắt và các vùng xung quanh mắt, hoặc bất cứ bề mặt nào. Hướng dẫn bệnh nhân đóng chặt lọ thuốc khi không sử dụng.

Nếu quên nhỏ một liều, nhỏ 1 liều ngay khi có thể trước khi trở lại với lịch dùng thuốc thông thường. Không dùng gấp đôi liều để bù cho liều bị bỏ sót.

### **Hướng dẫn sử dụng, xử lý và hủy bỏ**

Không có yêu cầu đặc biệt về hủy bỏ.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Quá mẫn với hoạt chất, với bất kỳ tá dược nào của thuốc,
- Quá mẫn với các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) khác.
- Bệnh nhân bị cơn hen, mày đay hay viêm mũi cấp do gây ra bởi acid acetylsalicylic hay các thuốc NSAIDs khác.

### **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**

Không được tiêm. Hướng dẫn bệnh nhân không uống NEVANAC.

Hướng dẫn bệnh nhân về việc cần tránh ánh nắng trong quá trình điều trị với NEVANAC.

### Ảnh hưởng đến mắt

Việc dùng các thuốc NSAIDs nhỏ mắt có thể gây viêm giác mạc. Ở một số bệnh nhân nhạy cảm, việc dùng kéo dài các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) tại chỗ có thể gây suy yếu các biểu mô, mỏng giác mạc, trợt giác mạc, loét giác mạc hoặc thủng giác mạc (xem phần PHẢN ỨNG BẤT LỢI). Các sự cố này có thể đe dọa đến thị lực. Với những bệnh nhân có bằng chứng suy giảm chức năng biểu mô giác mạc phải ngừng ngay việc dùng NEVANAC và cần được theo dõi chặt chẽ về tình trạng giác mạc.

Các thuốc NSAIDs dùng tại chỗ, có thể làm chậm hoặc cản trở quá trình lành vết thương. Các thuốc corticosteroid dùng tại chỗ cũng cho thấy làm chậm hoặc cản trở quá trình lành vết thương. Việc dùng đồng thời các thuốc NSAIDs dùng tại chỗ với các steroid dùng tại chỗ có thể làm tăng thêm mức độ nghiêm trọng của các vấn đề trong quá trình lành vết thương. Do đó, cần thận trọng khi dùng đồng thời NEVANAC với các thuốc corticosteroid, đặc biệt là ở những bệnh nhân có nguy cơ cao gặp các phản ứng bất lợi với giác mạc được miêu tả dưới đây.

Những kinh nghiệm trong giám sát hậu mãi các thuốc NSAIDs dùng tại chỗ cho thấy những bệnh nhân phẫu thuật mắt có biến chứng, cắt dây thần kinh giác mạc, có khuyết tật ở biểu mô giác mạc, bị bệnh đái tháo đường, bệnh ở bề mặt nhãn cầu (ví dụ hội chứng khô mắt), viêm khớp dạng thấp hoặc phẫu thuật mắt nhiều lần trong một khoảng thời gian ngắn thì nguy cơ gặp phải các phản ứng bất lợi ở giác mạc có thể tăng lên, có thể gây đe dọa đến thị lực. Cần sử dụng thận trọng các thuốc NSAIDs tại chỗ ở những bệnh nhân này. Sử dụng kéo dài các thuốc NSAIDs tại chỗ có thể làm tăng xuất hiện nguy cơ và tăng mức độ nghiêm trọng của các phản ứng bất lợi ở giác mạc.

Đã có những báo cáo về các thuốc NSAIDs dùng ở mắt làm tăng xuất huyết ở các mô nhãn cầu (bao gồm cả xuất huyết tiền phòng) khi sử dụng trong phẫu thuật mắt. Cần thận trọng khi dùng NEVANAC ở bệnh nhân có khuynh hướng dễ chảy máu đã biết hay những bệnh nhân đang dùng các thuốc khác gây kéo dài thời gian chảy máu.

Hiện tượng nhiễm khuẩn mắt cấp tính có thể bị che lấp khi dùng các thuốc chống viêm tại chỗ. Các thuốc NSAIDs không có tác dụng kháng khuẩn. Khi có nhiễm khuẩn ở mắt, cần thận trọng khi dùng thuốc này với các thuốc kháng khuẩn.

### Kính áp tròng

Không nên sử dụng kính áp tròng sau thời gian phẫu thuật đục thủy tinh thể. Do đó, bệnh nhân được khuyên không nên đeo kính áp tròng trừ khi có chỉ định rõ ràng từ bác sĩ.

### Benzalkonium clorid

Hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC có chứa benzalkonium clorid có thể gây kích ứng mắt và đổi màu kính áp tròng mềm. Nếu cần sử dụng kính áp tròng khi đang điều trị, nên tháo kính áp tròng trước khi dùng thuốc và chờ ít nhất 15 phút trước khi đeo kính lại.

Benzalkonium clorid đã được báo cáo gây ra bệnh giác mạc chấm và/hoặc bệnh loét giác mạc do độc tính. Do NEVANAC chứa benzalkonium clorid, cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân khi sử dụng thuốc thường xuyên hoặc kéo dài.

### Mẫn cảm chéo

Có khả năng xuất hiện mẫn cảm chéo giữa nepafenac với acid acetylsalicylic, các dẫn chất của acid phenylacetic và các thuốc NSAIDs khác.

## **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC**

Các nghiên cứu *in vitro* đã chứng minh thuốc này rất ít có khả năng tương tác với các thuốc khác hoặc tương tác với các protein liên kết (xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC).

### Chất tương tự prostaglandin

Có ít dữ liệu về sử dụng đồng thời các chất tương tự prostaglandin và NEVANAC. Khi xem xét cơ chế tác dụng của chúng, việc sử dụng đồng thời các thuốc này không được khuyến cáo.

Sử dụng đồng thời các thuốc NSAIDs và các steroid tại chỗ có thể làm tăng nguy cơ trong quá trình lành vết thương. Sử dụng đồng thời NEVANAC với các thuốc kéo dài thời gian chảy máu có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

### **Tính tương kỵ**

Không áp dụng.

## **PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN**

### **Phụ nữ có khả năng mang thai**

Không nên sử dụng NEVANAC cho phụ nữ có khả năng mang thai mà không sử dụng các biện pháp tránh thai.

### **Phụ nữ có thai**

Chưa có đầy đủ dữ liệu về việc sử dụng nepafenac cho phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy thuốc có độc tính đối với sinh sản (xem phần DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG). Nguy cơ tiềm tàng này trên con người chưa rõ. Vì sự phơi nhiễm toàn thân ở những phụ nữ không mang thai là không đáng kể sau khi điều trị với NEVANAC, nên nguy cơ do thuốc gây ra ở những trường hợp mang thai có thể là thấp.

Tuy nhiên, sự ức chế tổng hợp prostaglandin có thể có ảnh hưởng xấu đến thai kỳ và/hoặc sự phát triển của phôi/bào thai và/hoặc quá trình sinh đẻ và/hoặc sự phát triển của trẻ sau khi sinh. Không khuyến cáo sử dụng NEVANAC trong thai kỳ.

### **Phụ nữ cho con bú**

Chưa biết liệu nepafenac có được tiết vào sữa mẹ hay không. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy nepafenac được bài tiết vào sữa chuột. Tuy nhiên, dự kiến thuốc không ảnh hưởng đến trẻ

bú mẹ do sự phơi nhiễm toàn thân của người mẹ với nepafenac là không đáng kể. Có thể dùng NEVANAC khi cho con bú.

### **Khả năng sinh sản**

Chưa có dữ liệu về ảnh hưởng của hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC đến khả năng sinh sản của người.

### **ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC**

NEVANAC không có hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Nhìn mờ tạm thời hoặc các rối loạn thị giác khác có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Nếu nhìn mờ xuất hiện sau khi nhỏ mắt, bệnh nhân phải chờ cho tới khi nhìn rõ lại mới được lái xe hoặc vận hành máy móc.

### **PHẢN ỨNG BẤT LỢI**

#### Tóm tắt thông tin an toàn

Trong những nghiên cứu trên lâm sàng gồm hơn 2314 bệnh nhân được dùng NEVANAC 1 mg/ml, các phản ứng bất lợi phổ biến nhất là viêm giác mạc chấm, cảm giác có vật lạ trong mắt và đóng vảy bờ mí mắt xảy ra ở 0,4% đến 0,2% bệnh nhân.

#### Bảng tóm tắt các phản ứng bất lợi

Các phản ứng bất lợi sau đây được phân loại theo quy ước như sau: rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ), thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $<1/10$ ), ít gặp ( $\geq 1/1.000$  đến  $<1/100$ ), hiếm gặp ( $\geq 1/10.000$  đến  $<1/1.000$ ) và rất hiếm gặp ( $<1/10.000$ ). Trong mỗi nhóm tần số, các phản ứng bất lợi được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần. Các phản ứng bất lợi được ghi nhận từ các thử nghiệm lâm sàng và báo cáo hậu mãi.

| <b>Nhóm hệ thống cơ quan</b> | <b>Các phản ứng bất lợi</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rối loạn hệ miễn dịch        | <i>Hiếm gặp</i> : quá mẫn                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Rối loạn hệ thần kinh        | <i>Hiếm gặp</i> : chóng mặt, nhức đầu                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Rối loạn mắt                 | <i>Ít gặp</i> : viêm giác mạc, viêm giác mạc chấm, khuyết tật biểu mô giác mạc, cảm giác có vật lạ trong mắt, đóng vảy bờ mí mắt<br><br><i>Hiếm gặp</i> : viêm móng mắt, tràn dịch qua màng, có cặn lắng đọng ở giác mạc, đau mắt, khó chịu ở nhãn cầu, khô mắt, viêm bờ mi, kích ứng mắt, ngứa mắt, tiết gỉ |

|                           |                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                           | <p>mắt, viêm kết mạc do dị ứng, tăng chảy nước mắt, xung huyết kết mạc</p> <p><i>Chưa rõ:</i> thủng giác mạc, chậm quá trình lành vết thương (giác mạc), đục giác mạc, sẹo giác mạc, giảm thị lực, sung mắt, viêm loét giác mạc, mỏng giác mạc, nhìn mờ.</p> |
| Rối loạn mạch máu         | <i>Chưa rõ:</i> tăng huyết áp                                                                                                                                                                                                                                |
| Rối loạn hệ tiêu hóa      | <p><i>Hiếm gặp:</i> buồn nôn.</p> <p><i>Chưa rõ:</i> nôn</p>                                                                                                                                                                                                 |
| Rối loạn da và mô dưới da | <i>Hiếm gặp:</i> chứng nhão da, viêm da dị ứng                                                                                                                                                                                                               |

### Bệnh nhân đái tháo đường

Trong hai nghiên cứu lâm sàng bao gồm 209 bệnh nhân, các bệnh nhân đái tháo đường được điều trị bằng NEVANAC trong 60 ngày hoặc hơn 60 ngày để phòng phù hoàng điểm sau phẫu thuật đục thủy tinh thể. Các phản ứng bất lợi được ghi nhận thường xuyên là viêm giác mạc chấm xảy ra ở 3% bệnh nhân nên được xếp vào nhóm thường gặp. Các phản ứng bất lợi khác là khuyết tật biểu mô giác mạc và viêm da dị ứng xảy ra ở lần lượt 1% và 0,5% bệnh nhân nên cả hai phản ứng bất lợi được xếp vào nhóm không thường gặp.

### Mô tả một số biến cố bất lợi chọn lọc

Những kinh nghiệm về lâm sàng khi sử dụng NEVANAC thời gian dài để dự phòng phù hoàng điểm sau phẫu thuật thủy tinh thể ở bệnh nhân đái tháo đường còn hạn chế. Tác dụng bất lợi trên nhãn cầu ở bệnh nhân đái tháo đường có thể xảy ra với tần suất cao hơn so với quan sát ở các nhóm đối tượng chung khác (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Với những bệnh nhân có bằng chứng suy giảm chức năng biểu mô giác mạc bao gồm thủng giác mạc phải ngừng dùng NEVANAC ngay lập tức và cần được theo dõi chặt chẽ về tình trạng giác mạc (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Những kinh nghiệm hậu mãi của NEVANAC cho thấy đã xác định được những trường hợp báo cáo khuyết tật biểu mô giác mạc. Tính nghiêm trọng của các trường hợp này thay đổi từ ảnh hưởng không nghiêm trọng đến sự toàn vẹn biểu mô của biểu mô giác mạc đến các biến cố nghiêm trọng hơn mà sự can thiệp phẫu thuật và/hoặc điều trị y khoa là cần thiết để phục hồi lại thị lực rõ hơn.

Những kinh nghiệm hậu mãi của các thuốc NSAID dùng tại chỗ cho thấy với những bệnh nhân phẫu thuật mắt có biến chứng, bị cắt dây thần kinh giác mạc, có khuyết tật ở biểu mô giác mạc, mắc bệnh đái tháo đường, có những bệnh ở bề mặt nhãn cầu (như hội chứng khô mắt), có viêm khớp dạng thấp, hay có phẫu thuật mắt nhiều lần trong khoảng một thời gian ngắn, thì nguy cơ

gặp những tác dụng không mong muốn ở giác mạc sẽ tăng lên, có thể ảnh hưởng đến thị lực. Khi nepafenac được kê đơn sử dụng ở bệnh nhân đái tháo đường sau phẫu thuật thủy tinh thể để ngăn phù hoàng điểm, do tồn tại các yếu tố nguy cơ gia tăng, nên đánh giá lại nguy cơ/lợi ích và giám sát bệnh nhân chặt chẽ hơn.

### Bệnh nhân nhi

Tính an toàn và hiệu quả của NEVANAC ở trẻ em và thanh thiếu niên chưa được thiết lập.

## **QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**

Tác dụng độc tính không có khả năng xuất hiện trong trường hợp nhỏ mắt quá liều hoặc thậm chí uống nhầm thuốc vào đường tiêu hóa.

Nên điều trị các tác dụng toàn thân bằng điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

## **ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC**

**Nhóm dược lý:** thuốc nhãn khoa, chống viêm không steroid.

**Mã ATC:** S01BC10

### **Cơ chế tác dụng:**

Nepafenac làm một tiền thuốc chống viêm và giảm đau không steroid. Sau khi nhỏ mắt, nepafenac thẩm qua giác mạc, rồi được chuyển hóa bởi hydrolase tại mô mắt thành amfenac, là một thuốc chống viêm không steroid. Amfenac ức chế tác dụng của prostaglandin H synthase (cyclo-oxygenase), là enzym cần thiết cho việc sản sinh prostaglandin.

### Dược lý học thứ yếu

Các nghiên cứu trên thỏ cho thấy nepafenac ngăn chặn sự suy yếu của hàng rào máu - võng mạc, đi kèm với sự ức chế tổng hợp PGE<sub>2</sub>. Trong thí nghiệm *ex vivo*, nhỏ mắt liều đơn nepafenac đã cho thấy tác dụng ức chế sự tổng hợp prostaglandin trong mống mắt/thể mi (85% - 95%) và trong võng mạc/hắc mạc (55%) trong khoảng thời gian tương ứng lên tới 6 giờ và 4 giờ.

### Tác dụng dược lực học

Phần lớn sự chuyển hóa thuốc qua thủy phân xảy ra ở võng mạc/hắc mạc, sau đó là ở mống mắt/thể mi và giác mạc, phù hợp với mức độ tưới máu của mô.

Các kết quả từ những nghiên cứu trên lâm sàng cho thấy hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC không có tác dụng đáng kể trên áp lực nội nhãn.

### An toàn và hiệu quả lâm sàng

### Dự phòng và điều trị viêm và đau sau phẫu thuật đục thủy tinh thể

Đã tiến hành ba nghiên cứu then chốt nhằm đánh giá tính hiệu quả và tính an toàn của việc dùng NEVANAC ba lần một ngày so sánh với giả dược và/hoặc ketorolac trometamol trong việc dự phòng và điều trị viêm và đau sau phẫu thuật ở bệnh nhân trải qua phẫu thuật đục thủy tinh thể. Trong những nghiên cứu này, thuốc nghiên cứu được bắt đầu dùng từ một ngày trước ngày phẫu thuật, tiếp tục dùng trong ngày phẫu thuật và dùng kéo dài từ 2 đến 4 tuần sau khi phẫu thuật. Thêm vào đó, hầu hết tất cả các bệnh nhân được dùng dự phòng với kháng sinh theo thực hành lâm sàng tại mỗi trung tâm thử nghiệm lâm sàng.

Trong hai nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược, các bệnh nhân được điều trị với NEVANAC cho thấy tình trạng viêm ít hơn đáng kể so với những bệnh nhân được điều trị với giả dược, (hiện tượng viêm được đánh giá dựa vào tế bào thủy dịch và mức độ chói sáng) kể từ sau khi phẫu thuật một thời gian ngắn cho đến hết quá trình điều trị.

Trong một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược, những bệnh nhân được điều trị với NEVANAC cho thấy tình trạng viêm ít hơn đáng kể so với bệnh nhân được điều trị với giả dược. Thêm vào đó, NEVANAC cho thấy có tác dụng không kém hơn ketorolac 5mg/ml trong việc làm giảm tình trạng viêm và giảm đau ở mắt, và hơi dễ chịu hơn khi nhỏ thuốc.

Tỷ lệ những bệnh nhân trong nhóm dùng NEVANAC được báo cáo không cảm thấy đau ở mắt sau khi phẫu thuật đục thủy tinh thể cao hơn đáng kể so với nhóm bệnh nhân dùng giả dược.

#### Giảm nguy cơ phù hoàng điểm sau phẫu thuật đục thủy tinh thể ở bệnh nhân tiểu đường

4 nghiên cứu (2 nghiên cứu ở bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường và 2 nghiên cứu ở bệnh nhân không bị tiểu đường) được tiến hành để đánh giá tính hiệu quả và an toàn của NEVANAC trong dự phòng phù hoàng điểm sau phẫu thuật đục thủy tinh thể. Trong những nghiên cứu này, thuốc nghiên cứu được dùng bắt đầu dùng từ một ngày trước ngày phẫu thuật, tiếp tục dùng trong ngày phẫu thuật và dùng kéo dài lên tới 90 ngày sau phẫu thuật.

Trong một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược được tiến hành trên bệnh nhân bị bệnh võng mạc đái tháo đường, tỷ lệ gia tăng phù hoàng điểm ở nhóm bệnh nhân dùng giả dược lớn hơn đáng kể (16,7 %) so với nhóm bệnh nhân được điều trị với hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC (3,2 %).

Ở các bệnh nhân dùng giả dược, tỉ lệ có giảm thị lực chỉnh kính tốt nhất (BCVA) nhiều hơn 5 chữ cái từ ngày thứ 7 đến ngày 90 (hoặc sớm hơn kết thúc) (11,5 %) so với bệnh nhân điều trị bằng nepafenac (5,6 %).

Phần lớn bệnh nhân điều trị bằng NEVANAC cải thiện được 15 chữ cái đối với thị lực chỉnh kính tốt nhất so với bệnh nhân giả dược, lần lượt là 56,8 % so với 41,9 %,  $p=0,019$ .

## **ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC**

### **Hấp thu**



Sau khi nhỏ mắt NEVANAC ba lần/ngày ở cả hai mắt, đã phát hiện được một lượng nhỏ, nhưng đủ để có thể định lượng của nepafenac và amfenac trong huyết tương ở phần lớn bệnh nhân vào thời gian từ 2 đến 3 giờ sau khi nhỏ thuốc tương ứng. Nồng độ cực đại  $C_{max}$  trung bình trong huyết tương ở trạng thái ổn định sau khi nhỏ mắt của nepafenac và amfenac tương ứng là  $0,310 \pm 0,104$  ng/ml và  $0,422 \pm 0,121$  ng/ml.

### **Phân bố**

Amfenac có ái lực cao với các protein albumin trong huyết thanh. Trên thử nghiệm *in vitro*, tỷ lệ phần trăm amfenac liên kết với albumin của chuột, albumin của người và huyết thanh người tương ứng là 98,4%, 95,4% và 99,1%.

Các nghiên cứu trên chuột cho thấy khi dùng thuốc được đánh dấu phóng xạ  $^{14}C$  nepafenac liều đơn hoặc đa liều theo đường uống, những chất có liên quan được phân bố rộng rãi trong cơ thể.

Các nghiên cứu trên thỏ chỉ ra rằng nepafenac dùng tại chỗ được phân bố tại chỗ từ trước mắt tới các phần sau của mắt (võng mạc và hắc mạc).

### **Chuyển hóa sinh học**

Nepafenac trải qua sự biến đổi sinh học tương đối nhanh thành amfenac nhờ các hydrolase trong nội nhãn. Sau đó, amfenac trải qua sự chuyển hóa mạnh thành các chất chuyển hóa có tính phân cực cao hơn, trong đó có quá trình hydroxyl hóa nhân thơm để hình thành phức hợp glucuronid.

Các phân tích sắc ký phóng xạ trước và sau khi thủy phân bằng beta-glucuronidase cho thấy tất cả các chất chuyển hóa đều dưới dạng phức hợp glucuronid, trừ amfenac. Amfenac là chất chuyển hóa chủ yếu trong huyết tương, với khoảng 13 % hoạt tính phóng xạ toàn phần của huyết tương. Chất chuyển hóa nhiều thứ hai trong huyết tương được xác định là 5-hydroxy nepafenac, với khoảng 9 % hoạt tính phóng xạ toàn phần tại  $C_{max}$ .

Tương tác với các thuốc khác: cả nepafenac và amfenac đều không ức chế bất kỳ hoạt động chuyển hóa *in vitro* cytochrom P450 chính nào của người (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 và 3A4), với nồng độ lên tới 300 ng/ml. Do đó, hầu như không có khả năng xảy ra tương tác với các thuốc khác dùng đồng thời, nếu các tương tác này thông qua sự chuyển hóa có CYP tham gia. Những tương tác thuốc thông qua cơ chế liên kết với protein cũng khó có khả năng xảy ra.

### **Thải trừ**

Sau khi dùng thuốc đánh dấu phóng xạ  $^{14}C$ -nepafenac đường uống cho những người tình nguyện khỏe mạnh, bài tiết qua nước tiểu đã được xác định là con đường bài tiết chủ yếu qua xác định phóng xạ, chiếm tới khoảng 85% trong khi đó bài tiết qua phân chỉ chiếm khoảng 6% liều đưa vào. Nepafenac và amfenac không định lượng được trong nước tiểu.

Sau khi dùng liều đơn NEVANAC cho 25 bệnh nhân phẫu thuật đục thủy tinh thể, nồng độ thuốc trong thủy dịch được đo tại 15, 30, 45 và 60 phút sau khi dùng thuốc. Nồng độ thuốc trung bình trong thủy dịch đạt cực đại được xác định tại thời điểm 1 giờ sau khi dùng thuốc

(nepafenac 177 ng/ml, amfenac 44,8 ng/ml). Những kết quả này cho thấy thuốc thấm vào giác mạc nhanh.

## **DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG**

Các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy không có mối nguy hiểm đặc biệt nào cho người dựa trên các nghiên cứu thường quy về dược lý an toàn, độc tính liều nhắc lại và đột biến gen.

Nepafenac chưa được đánh giá trong các nghiên cứu dài hạn về khả năng gây ung thư.

Trong những nghiên cứu về khả năng sinh sản khi dùng nepafenac trên chuột, liều gây độc ở chuột mẹ là  $\geq 10$  mg/kg có liên quan đến sự khó sinh, tăng khả năng sảy thai sau khi cấy, giảm trọng lượng và sự phát triển của thai và giảm khả năng sống sót của thai. Ở thỏ đang mang thai, liều 30 mg/kg gây độc nhẹ ở thỏ mẹ cho thấy có sự gia tăng có ý nghĩa thống kê của tỉ lệ mắc các dị tật bẩm sinh.

## **HẠN DÙNG**

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Không dùng sau khi mở nắp lọ lần đầu 28 ngày.

## **ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN**

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C.

## **QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

Hộp 1 lọ đếm giọt DROPTAINER® chứa 5 ml.

**TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:** TCCS

## **CƠ SỞ SẢN XUẤT**

**S.A. ALCON-COUVREUR N.V.**

Rijksweg 14, B-2870 Puurs, Bỉ.

## **PHIÊN BẢN**

PI\_Nevanac\_BE\_UK SmPC Jun2017/VN Jan2018\_V1.1