BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
TĐ/BS ngày 21 tháng 3 năm 2019
(theo công văn 3734/QLD-ĐK)

VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

BẢNG TÓM TẮT THAY ĐỔI TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

~~Rx~~ NEVANAC®

Nepafenac 1 mg/ml

Hỗn dịch nhỏ mắt

Ghi chú:

~~Phần chữ đỏ gạch ngang~~: Phần nội dung trong tờ hướng dẫn sử dụng được duyệt bị bỏ đi để cập nhật theo tờ hướng dẫn sử dụng cập nhật.

Phần chữ xanh dương: Phần nội dung thêm vào trong tờ hướng dẫn sử dụng cập nhật.

Phần chữ xanh lá: Phần nội dung được chuyển vị trí trong tờ hướng dẫn sử dụng cập nhật.

Tờ hướng dẫn sử dụng được duyệt *(CCSI TDOC-0009089_v4.0)*	**Tờ hướng dẫn sử dụng cập nhật** *(UK SmPC Jun2017/VN Jan2018_V1.1)*	**Lý do thay đổi**
Rx **NEVANAC*** **Nepafenac 1 mg/ml** **Hỗn dịch nhỏ mắt vô trùng** **THUỐC BÁN THEO ĐƠN**	~~**Rx**~~ **Rx NEVANAC®*** **Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.** **Để 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.** ~~**Nepafenac 1 mg/ml**~~ ~~**Hỗn dịch nhỏ mắt vô trùng**~~ ~~**THUỐC BÁN THEO ĐƠN**~~	Bổ sung theo yêu cầu tại thông tư quy định ghi nhãn thuốc 01/2018/TT-BYT
THÀNH PHẦN Hoạt chất: Mỗi ml hỗn dịch có chứa 1 mg nepafenac. Tá dược:	**THÀNH PHẦN** Mỗi lọ 5 ml chứa:	Nội dung không đổi. Viết lại theo

Chất bảo quản: Benzalkonium clorid 0,05 mg/ml. Mannitol, carbomer 974P, natri clorid, tyloxapol, disnatri edetat, natri hydroxyd và/hoặc acid hydrocloric (để điều chỉnh pH), nước tinh khiết.	**Thành phần ~~H~~hoạt chất:** Nepafenac 5,0 mg~~Mỗi ml hỗn dịch có chứa 1 mg nepafenac.~~ **Thành phần ~~T~~tá dược:** *Chất bảo quản:* Benzalkonium clorid 0,~~0~~25 mg~~/ml~~. Mannitol, carbomer 974P, natri clorid, tyloxapol, di~~s~~natri edetat, natri hydroxyd và/hoặc acid hydrocloric (để điều chỉnh pH), nước tinh khiết.	yêu cầu tại thông tư quy định ghi nhãn thuốc 01/2018/TT-BYT
DẠNG BÀO CHẾ Hỗn dịch nhỏ mắt. Hỗn dịch đồng nhất màu vàng nhạt đến cam nhạt với pH khoảng 7,4.	**DẠNG BÀO 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 msOm/kg.	
LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG **Liều lượng** Đối với người trưởng thành, kể cả người cao tuổi Để dự phòng và điều trị viêm và đau, liều dùng là một giọt hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC vào trong túi kết mạc của mắt bị tổn thương, ba lần một ngày, bắt đầu dùng từ một ngày trước ngày phẫu thuật đục thủy tinh thể, tiếp theo là dùng trong 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 trong khoảng thời gian 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 tiểu đường, liều dùng là một giọt hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC vào trong túi kết mạc của mắt bị tổn thương, ba lần một ngày, bắt đầu dùng từ một ngày trước ngày phẫu thuật đục	**LIỀU ~~LƯỢNG~~ DÙNG VÀ CÁCH DÙNG** **Liều ~~lượng~~dùng** ~~Đối với n~~Người trưởng thành, kể cả người cao tuổi Để dự phòng và điều trị viêm và đau, liều dùng là một giọt ~~hỗn dịch nhỏ mắt~~ NEVANAC vào trong túi kết mạc của mắt bị tổn thương, 3~~ba~~ lần một ngày, bắt đầu dùng từ một ngày trước ngày phẫu thuật đục thủy tinh thể, tiếp ~~theo là~~tục dùng ~~trong~~ 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 ~~trong khoảng thời gian từ~~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 ~~tiểu~~ đái tháo đường, liều dùng là một giọt ~~hỗn dịch nhỏ mắt~~ NEVANAC vào trong túi kết mạc của mắt bị tổn thương, 3~~ba~~ lần một ngày, bắt đầu dùng từ một ngày trước ngày phẫu thuật đục thủy tinh thể, tiếp ~~theo là~~ tục dùng ~~trong~~ vào ngày phẫu thuật và kéo dài lên tới 60 ngày	Cập nhật theo EMC-UK 06/2017

thủy tinh thể, tiếp theo là dùng trong 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 trong khoảng thời gian từ 30 đến 120 phút trước khi phẫu thuật. Đối với bệnh nhi: Tính an toàn và hiệu quả điều trị của hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC ở trẻ em chưa được thiết lập. Không có sẵn dữ liệu. Không khuyến cáo dùng hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC cho đối tượng bệnh nhi. Sử dụng ở các bệnh nhân suy gan, thận Hỗn dịch nhỏ mắt 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. **Cách dùng** Chỉ dùng để nhỏ mắt. Hướng dẫn bệnh nhân lắc kỹ lọ thuốc trước khi dùng.	sau khi phẫu thuật nếu có chỉ định của bác sĩ. Có thể dùng thêm một giọt ~~trong khoảng thời gian từ~~từ 30 đến 120 phút trước khi phẫu thuật. Đối tượng đặc biệt ~~*Sử dụng ở các b*~~*Bệnh nhân suy gan hoặc suy~~, *thận* ~~Hỗn dịch nhỏ mắt~~ 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. ~~*Đối với b*~~*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. ~~Sử dụng ở các bệnh nhân suy gan, thận~~ ~~Hỗn dịch nhỏ mắt 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.~~ **Cách dùng** Chỉ dùng để nhỏ mắt.	

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.	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, hoặc các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) khác. • Cũng giống như các thuốc chống viêm không steroid khác, hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC cũng chống chỉ định với những bệnh nhân bị cơn hen, mày đay hay viêm mũi cấp do sự thúc đẩy của acid acetylsalicylic hay các thuốc chống viêm không steroid khác.	**CHỐNG CHỈ ĐỊNH** • Quá mẫn với hoạt chất, với bất kỳ tá dược nào của thuốc, • Quá mẫn với ~~hoặc~~ các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) khác. • ~~Cũng giống như các thuốc chống viêm không steroid khác, hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC cũng chống chỉ định với những b~~Bệnh nhân bị cơn hen, mày đay hay viêm mũi cấp do ~~sự thúc đẩy~~gây ra bởi ~~của~~ acid acetylsalicylic hay các thuốc NSAIDs ~~chống viêm không steroid~~ khác.	Cập nhật theo EMC-UK 06/2017
CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG • Không được tiêm. Hướng dẫn bệnh nhân không uống hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC.	**CẢNH BÁO ~~ĐẶC BIỆT~~ VÀ THẬN TRỌNG ~~KHI SỬ DỤNG~~** - Không được tiêm. Hướng dẫn bệnh nhân không uống ~~hỗn dịch nhỏ mắt~~ NEVANAC.	Cập nhật theo EMC-UK 06/2017

• Hướng dẫn bệnh nhân về việc cần tránh ánh nắng trong quá trình điều trị với hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC.	Hướng dẫn bệnh nhân về việc cần tránh ánh nắng trong quá trình điều trị với ~~hỗn dịch nhỏ mắt~~ 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 và thủng giác mạc. 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 hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC và cần được theo dõi chặt chẽ về tình trạng giác mạc.	- 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 ~~và~~ 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 ~~hỗn dịch nhỏ mắt~~ 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. Cũng như vậy, 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 sẽ làm tăng thêm mức độ nghiêm trọng của các vấn đề trong quá trình lành vết thương.	- Các thuốc NSAIDs dùng tại chỗ, có thể làm chậm hoặc cản trở quá trình lành vết thương. ~~Cũng như vậy, c~~ 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 ~~sẽ~~ 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 coritosteroid, 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 nhắc lại và/hoặc phức tạp, 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, khô mắt hoặc viêm khớp dạng thấp thì nguy cơ gặp phải các tác dụng không mong muốn ở giác mạc 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, tăng mức	- Những kinh nghiệm trong giám sát hậu mãi các thuốc NSAIDs dùng tại chỗ cho thấy những bệnh nhân phẫu thuật mắt ~~mắt nhắc lại và/hoặc phức tạp~~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 (~~u~~,ví dụ hội chứng khô mắt) ~~hoặc~~, viêm khớp dạng thấp hoặc phẫu thuật mắt nhiều lần trong một khoảng thời gian ngắn thì nguy cơ gặp phải các ~~tác dụng không mong muốn~~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	

độ nghiêm trọng của các tác dụng không mong muốn ở giác mạc. • Đã có những báo cáo về các thuốc NSAIDs tra 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 hỗn dịch nhỏ mắt 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. • Có ít dữ liệu về sử dụng đồng thời các thuốc tương tự prostaglandin và hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC. Khi xem xét cơ chế tác dụng của chúng, việc sử dụng đồng thời các thuốc này không được khuyến cáo. • Hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC có chứa benzalkonium clorid có thể gây kích ứng mắt và đổi màu kính áp tròng mềm. Mặt khác, trong thời gian sau phẫu thuật đục thủy tinh thể không khuyến cáo bệnh nhân đeo kính áp tròng. Do đó, bệnh nhân cần được cảnh báo không đeo kính áp tròng trong khi điều trị với hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC. Benzalkonium clorid là chất bảo	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 ~~tác dụng không mong~~ phản ứng bất lợi~~muốn~~ ở giác mạc. Đã có những báo cáo về các thuốc NSAIDs ~~tra~~ 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 ~~hỗn dịch nhỏ mắt~~ 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 ~~Có ít dữ liệu về sử dụng đồng thời các thuốc tương tự prostaglandin và hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC. Khi xem xét cơ chế tác dụng của chúng, việc sử dụng đồng thời các thuốc này không được khuyến cáo.~~ 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.	

quản thường được sử dụng trong các thuốc tra mắt, đã được báo cáo gây ra bệnh giác mạc chấm và/hoặc bệnh loét giác mạc do độc tính. Cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân khi sử dụng hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC thường xuyên hoặc kéo dài. • 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. • Mẫn cảm chéo Có khả năng xuất hiện mẫn cảm chéo giữa nepafenac với acid acetylsalicylic, các dẫn chất của acid phenylacitic và các thuốc NSAIDs khác.	- ~~Mặt khác, trong thời gian sau phẫu thuật đục thủy tinh thể không khuyến cáo bệnh nhân đeo kính áp tròng. Do đó, bệnh nhân cần được cảnh báo không đeo kính áp tròng trong khi điều trị với hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC.~~ Benzalkonium clorid ~~là chất bảo quản thường được sử dụng trong các thuốc tra mắt,~~ đã được báo cáo gây ra bệnh giác mạc chấm và/hoặc bệnh loét giác mạc do độc tính. Do NEVANAC~~Nevanac~~ chứa benzalkonium clorid, ~~C~~cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân khi sử dụng ~~hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC~~thuốc thường xuyên hoặc kéo dài. ~~- 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.~~ - Mẫn cảm chéo Có khả năng xuất hiện mẫn cảm chéo giữa nepafenac với acid acetylsalicylic, các dẫn chất của acid phenylacitic và các thuốc NSAIDs khác.	
TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC 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.	**TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC ~~VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC~~** 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 ~~thuốc~~chất tương tự prostaglandin và ~~hỗn dịch nhỏ mắt~~ NEVANAC. Khi xem xét cơ chế tác dụng của chúng, việc sử dụng đồng thời các thuốc này không được khuyến cáo.	Cập nhật theo EMC-UK 06/2017

Sử dụng đồng thời các thuốc NSAIDs và các sterorid tại chỗ có thể làm tăng nguy cơ trong quá trình lành vết thương. Sử dụng đồng thời hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC với các thuốc kéo dài thời gian chảy máu có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết.	Sử dụng đồng thời các thuốc NSAIDs và các sterorid tại chỗ có thể làm tăng nguy cơ trong quá trình lành vết thương. Sử dụng đồng thời ~~hỗn dịch nhỏ mắt~~ 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.	
KHẢ NĂNG SINH SẢN, THAI KỲ VÀ 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. ***Thai kỳ*** Chưa có đầy đủ dữ liệu về việc sử dụng nepafenac cho phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật thí nghiệm đã cho thấy thuốc có độc tính trong sinh sản. 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 hỗn dịch nhỏ mắt 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 hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC trong thai kỳ	**PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN** ~~**KHẢ NĂNG SINH SẢN, THAI KỲ VÀ CHO CON BÚ**~~ **Phụ nữ có khả năng mang thai** Không nên sử dụng NEVANAC~~Nevanac~~ cho phụ nữ có khả năng mang thai mà không sử dụng các biện pháp tránh thai. ~~**Khả năng sinh sản**~~ ~~Chưa có dữ liệu về ảnh hưởng của hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC đến khả năng sinh sản của người.~~ **Phụ nữ có thai**~~**Thai kỳ**~~ Chưa có đầy đủ dữ liệu về việc sử dụng nepafenac cho phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật ~~thí nghiệm~~ đã cho thấy thuốc có độc tính ~~trong~~ đối với sinh sản (xem phần~~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 ~~hỗn dịch nhỏ mắt~~ 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	Cập nhật theo EMC-UK 06/2017

và phụ nữ có khả năng mang thai mà không sử dụng các biện pháp tránh thai. *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 được dùng hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC khi cho con bú.	~~hỗn dịch nhỏ mắt~~ NEVANAC trong thai kỳ ~~và phụ nữ có khả năng mang thai mà không sử dụng các biện pháp tránh thai~~. **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 ~~được~~ dùng ~~hỗn dịch nhỏ mắt~~ 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 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.	**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.	Cập nhật theo EMC-UK 06/2017
TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN Trong những công trình nghiên cứu trên lâm sàng gồm hơn 800 bệnh nhân được dùng hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC, có khoảng 3% bệnh nhân bị những tác dụng không mong muốn. Những sự cố này đã làm cho 0,6% số bệnh nhân phải ngừng dùng thuốc và tỷ lệ này thấp hơn ở nhóm những bệnh nhân dùng placebo (1,3%) cùng tham gia trong những nghiên cứu này. Không có báo cáo gặp	~~**TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**~~**PHẢN ỨNG BẤT LỢI** Tóm tắt thông tin an toàn Trong những ~~công trình~~ nghiên cứu trên lâm sàng gồm hơn ~~800~~ 2314 bệnh nhân được dùng ~~hỗn dịch nhỏ mắt~~ NEVANAC 1 mg/ml, ~~có khoảng 3% bệnh nhân bị những tác dụng không mong muốn. Những sự cố này đã làm cho 0,6% số bệnh nhân phải ngừng dùng thuốc và tỷ lệ này thấp~~	Cập nhật theo EMC-UK 06/2017

những tác dụng không mong muốn nghiêm trọng do sử dụng hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC ở những nghiên cứu này.

Các tác dụng không mong muốn sau đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng với hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC và được phân loại theo quy ước như sau: rất phổ biến (≥ 1/10), phổ biến (≥ 1/100 đến <1/10), không phổ biến (≥1/1.000 đến <1/100), hiếm gặp (≥1/10.000 đến <1/1.000) và rất hiếm gặp (<1/10.000). Trong mỗi nhóm tần số, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Nhóm hệ thống cơ quan	**Các tác dụng không mong muốn [Thuật ngữ của MedDRA (v. 15.1)]**
Rối loạn hệ thần kinh	*Hiếm gặp*: chóng mặt, nhức đầu.
Rối loạn mắt	*Không phổ biến*: viêm giác mạc, viêm giác mạc chấm, khuyết tật biểu mô giác mạc, viêm kết mạc do dị ứng, đau mắt, cảm giác có vật lạ trong mắt, đóng vảy bờ mí mắt, viêm mống mắt, tràn dịch qua màng, có cặn lắng đọng ở giác mạc, khó chịu ở nhãn cầu, xung huyết kết mạc *Hiếm gặp:* nhìn mờ, sợ ánh sáng, khô mắt, viêm bờ mi, ngứa mắt, tiết gỉ mắt, tăng chảy nước mắt.

~~hơn ở nhóm những bệnh nhân dùng placebo (1,3%) cùng tham gia trong những nghiên cứu này. Không có báo cáo gặp những tác dụng không mong muốn nghiêm trọng do sử dụng hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC ở những nghiên cứu này.~~ các phản ứng bất lợi phổ biến nhất là viêm giác mạc chấm, cảm giác có vật la 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 ~~tác dụng không mong muốn~~phản ứng bất lợi sau đây ~~đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng với hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC và~~ được phân loại theo quy ước như sau: rất ~~phổ biến~~thường gặp (≥ 1/10), ~~phổ biến~~thường gặp (≥ 1/100 đến <1/10), ~~không phổ biến~~ít gặp (≥1/1.000 đến <1/100), hiếm gặp (≥1/10.000 đến <1/1.000) và rất hiếm gặp (<1/10.000). Trong mỗi nhóm tần số, các ~~tác dụng không mong muốn~~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.

Nhóm hệ thống cơ quan	**Các phản ứng bất lợi~~tác dụng không mong muốn~~ ~~[Thuật ngữ của MedDRA (v. 15.1)]~~**
Rối loạn hệ miễn dịch	*Hiếm gặp:* quá mẫn
Rối loạn hệ thần kinh	*Hiếm gặp*: chóng mặt, nhức đầu~~.~~

Rối loạn hệ miễn dịch	*Hiếm gặp:* quá mẫn.
Rối loạn hệ tiêu hóa	*Hiếm gặp:* buồn nôn.
Rối loạn da và mô dưới da	*Hiếm gặp:* viêm da dị ứng, chứng nhão da.

Bệnh nhân tiểu đường

Một số lượng hạn chế bệnh nhân tiểu đường (n=126), trong một nghiên cứu đơn, có được điều trị bằng hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC trong khoảng ≥ 60 ngày để phòng phù hoàng điểm

Rối loạn mắt	*Ít gặp*~~*Không phổ biến*~~: viêm giác mạc, viêm giác mạc chấm, khuyết tật biểu mô giác mạc, ~~viêm kết mạc do dị ứng, đau mắt,~~ cảm giác có vật lạ trong mắt, đóng vảy bờ mí mắt~~, viêm mống mắt, tràn dịch qua màng, có cặn lắng đọng ở giác mạc, khó chịu ở nhãn cầu, xung huyết kết mạc~~ *Hiếm gặp:* viêm mống mắt, tràn dịch qua màng, có cặn lắng đọng ở giác mạc, đau mắt, khó chịu ở nhãn cầu~~nhìn mờ, sợ ánh sáng~~, khô mắt, viêm bờ mi, kích ứng mắt, ngứa mắt, tiết gỉ mắt, viêm kết mạc do dị ứng, tăng chảy nước mắt, xung huyết kết mạc~~.~~ *Chưa rõ*: thủng giác mạc, chậm quá trình lành vết thương (giác mạc), đục giác mạc, seo giác mạc, giảm thị lực, sưng mắt, viêm loét giác mạc, mỏng giác mạc, nhìn mờ.
~~Rối loạn hệ miễn dịch~~	~~*Hiếm gặp:* quá mẫn.~~
Rối loạn mạch máu	*Chưa rõ:* tăng huyết áp
Rối loạn hệ tiêu hóa	*Hiếm gặp:* buồn nôn. *Chưa rõ*: nôn
Rối loạn da và mô dưới da	*Hiếm gặp:* chứng nhão da, viêm da dị ứng~~, chứng nhão da.~~

sau phẫu thuật đục thủy tinh thể. Khoảng 2% trong số những bệnh nhân này có tác dụng không mong muốn của thuốc và những tác dụng không mong muốn này dẫn đến việc ngừng sử dụng thuốc ở 0,8% số bệnh nhân, tỷ lệ này tương tự với nhóm placebo (0,8%). Trong nghiên cứu này không có phản ứng có hại nghiêm trọng được báo cáo liên quan đến hốn dịch nhỏ mắt NEVANAC.

Các tác dụng không mong muốn dưới đây được xác định từ giám sát hậu mãi. Tần suất không thể ước tính từ những dữ liệu sẵn có. Với mỗi hệ cơ quan, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Nhóm hệ thống cơ quan	**Các tác dụng không mong muốn [Thuật ngữ của MedDRA (v. 15.1)]**
Rối loạn tại mắt	Loét giác mạc, mỏng giác mạc, đục giác mạc, sẹo giác mạc, chậm quá trình lành vết thương (giác mạc), giảm thị lực, sưng mắt, kích ứng mắt, xung huyết mắt.
Rối loạn hệ tiêu hóa	Nôn

Bệnh nhân ~~tiểu~~ đái tháo đường

~~Một số lượng hạn chế bệnh nhân tiểu đường (n=126), t~~Trong ~~một~~ hai nghiên cứu ~~đơn~~lâm sàng bao gồm 209 bệnh nhân, các bệnh nhân đái tháo đường ~~có~~ được điều trị bằng ~~hỗn dịch nhỏ mắt~~ NEVANAC trong ~~khoảng ≥~~ 60 ngày hoặc hơn 60 ngày để phòng phù hoàng điểm sau phẫu thuật đục thủy tinh thể. ~~Khoảng 2% trong số những bệnh nhân này có tác dụng không mong muốn của thuốc và những tác dụng không mong muốn này dẫn đến việc ngừng sử dụng thuốc ở 0,8% số bệnh nhân, tỷ lệ này tương tự với nhóm placebo (0,8%). Trong nghiên cứu này không có phản ứng có hại nghiêm trọng được báo cáo liên quan đến hốn dịch nhỏ mắt NEVANAC.~~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.

~~Các tác dụng không mong muốn dưới đây được xác định từ giám sát hậu mãi. Tần suất không thể ước tính từ những dữ liệu sẵn có. Với mỗi hệ cơ quan, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo mức độ nghiêm trọng giảm dần.~~

~~**Nhóm hệ thống cơ quan**~~	~~**Các tác dụng không mong muốn [Thuật ngữ của MedDRA (v. 15.1)]**~~

Các điều tra khác	Tăng huyết áp

Mô tả một số tác dụng không mong muốn

Những kinh nghiệm về lâm sàng khi sử dụng hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC thời gian dài để dự phòng phù hoàng điểm sau phẫu thuật thủy tinh thể ở bệnh nhân tiểu đường còn hạn chế. Tác dụng không mong muốn trên nhãn cầu ở bệnh nhân tiểu đường có thể xảy ra với tần suất cao hơn khi quan sát ở các nhóm đối tượng chung khác.

Với những bệnh nhân có bằng chứng suy giảm chức năng biểu mô giác mạc, phải ngừng ngay việc dùng hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC và cần được theo dõi chặt chẽ về tình trạng giác mạc.

Những kinh nghiệm sau khi lưu hành của hỗn dịch nhỏ mắt 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 khi cần có sự can thiệp phẫu thuật và/hoặc điều trị y khoa để phục hồi lại thị lực rõ hơn.

Những kinh nghiệm sau khi lưu hành của các thuốc chống viêm không steroid (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, có 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

~~Rối loạn tại mắt~~	~~Loét giác mạc, mỏng giác mạc, đục giác mạc, sẹo giác mạc, chậm quá trình lành vết thương (giác mạc), giảm thị lực, sưng mắt, kích ứng mắt, xung huyết mắt.~~
~~Rối loạn hệ tiêu hóa~~	~~Nôn~~
~~Các điều tra khác~~	~~Tăng huyết áp~~

Mô tả một số ~~tác dụng không mong muốn~~biến cố~~tác dụng~~ bất lợi chọn lọc

Những kinh nghiệm về lâm sàng khi sử dụng ~~hỗn dịch nhỏ mắt~~ NEVANAC thời gian dài để dự phòng phù hoàng điểm sau phẫu thuật thủy tinh thể ở bệnh nhân đái tháo~~tiểu~~ đường còn hạn chế. Tác dụng bất lợi~~không mong muốn~~ trên nhãn cầu ở bệnh nhân ~~tiểu~~ đái tháo đường có thể xảy ra với tần suất cao hơn ~~khi~~ so với quan sát ở các nhóm đối tượng chung khác (xem phần~~mục~~ 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 ~~ngay việc~~ dùng ~~hỗn dịch nhỏ mắt~~ 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 ~~sau khi lưu hành~~ hậu mãi của ~~hỗn dịch nhỏ mắt~~ 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 ~~khi cần~~mà ~~có~~ sự can

giác mạc sẽ tăng lên, có thể ảnh hưởng đến thị lực. Khi nepafenac được kê toa sử dụng ở bệnh nhân tiểu đường phẫu thuật thủy tinh thể để ngăn phù hoàng điểm, do tồn tại các yếu tố nguy cơ gia tăng, nên cần đánh giá lại nguy cơ – lợi ích và giám sát bệnh nhân chặt chẽ hơn. ***Thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ của bạn những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc***	thiệp phẫu thuật và/hoặc điều trị y khoa là cần thiết để phục hồi lại thị lực rõ hơn. Những kinh nghiệm ~~sau khi lưu hành~~hậu mãi của các thuốc ~~chống viêm không steroid (~~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 ~~có~~ 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 ~~toa~~ đơn sử dụng ở bệnh nhân ~~tiểu đường~~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 ~~cần~~ 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. ~~***Thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ của bạn những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc***~~	
QUÁ LIỀU Chưa có những kinh nghiệm dùng quá liều với thuốc nhỏ mắt. Tác dụng độc tính không có khả năng xuất hiện trong trường hợp nhỏ mắt quá liều hoặc thập chí uống nhầm thuốc vào đường tiêu hóa.	**QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ** ~~Chưa có những kinh nghiệm dùng quá liều với thuốc nhỏ mắt.~~ Tác dụng độc tính không có khả năng xuất hiện trong trường hợp nhỏ mắt quá liều hoặc ~~thập~~ 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.	Cập nhật theo EMC-UK 06/2017 Cập nhật theo yêu cầu tại thông tư nhãn 01/2018/TT-BYT

ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ **Đặc tính dược lực học** Nhóm dược lý điều trị: thuốc 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 thấm 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 enzyme 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 PGE2. 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.	~~**ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ**~~**ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC** ~~**Đặc tính dược lực học**~~ **Nhóm dược lý**: ~~**điều trị:**~~ thuốc nhãn khoa~~mắt,~~ ~~thuốc~~ 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 thấm 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~~e~~ 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_2. 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.	Cập nhật theo EMC-UK 06/2017

Tác dụng 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 hỗn dịch nhỏ mắt 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 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 hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC cho thấy tình trạng viêm ít hơn đáng kể so với những bệnh nhân được điều trị với giả dược, kể từ sau khi phẫu thuật một thời gian ngắn cho đến hết quá trình điều trị (Hiện tượng viêm được đánh giá theo những tế bào nước và mức độ đỏ do thương tổn). Trong một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược và hoạt chất, những bệnh nhân được điều trị với hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC cho thấy tình trạng viêm ít hơn đáng kể so với bệnh nhân được điều trị với giả dược. Thêm vào đó, hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC cho tác dụng không kém ketorolac 5mg/ml trong việc làm giảm tình trạng viêm và giảm đau ở mắt, hơn nữa việc nhỏ thuốc này dễ dàng, thuận tiện hơn. Tỷ lệ những bệnh nhân trong nhóm dùng hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC được báo cáo không cảm thấy đau ở mắt sau khi phẫu	~~Tác dụng~~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 ~~hỗn dịch nhỏ mắt~~ 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 ~~hỗn dịch nhỏ mắt~~ 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. ~~(Hiện tượng viêm được đánh giá theo những tế bào nước và mức độ đỏ do thương tổn).~~ Trong một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược ~~và hoạt chất~~, những bệnh nhân được điều trị với ~~hỗn dịch nhỏ mắt~~ NEVANAC cho thấy tình trạng viêm ít hơn đáng kể so với bệnh nhân được điều trị với giả dược. Thêm vào đó, ~~hỗn dịch nhỏ mắt~~ 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. ~~hơn nữa việc nhỏ thuốc lại này dễ dàng, thuận tiện hơn.~~ Tỷ lệ những bệnh nhân trong nhóm dùng ~~hỗn dịch nhỏ mắt~~ 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.	

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 3 nghiên cứu (1 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 hiệu quả và độ an toàn của hỗn dịch nhỏ mắt 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%).	Giảm nguy cơ phù hoàng điểm sau phẫu thuật đục thủy tinh thể ở bệnh nhân tiểu đường ~~3~~4 nghiên cứu (~~1~~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 ~~độ~~ an toàn của ~~hỗn dịch nhỏ mắt~~ 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 hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC ba lần/ngày ở cả hai mắt, đã phát hiện được nepafenac và amphenac trong huyết tương với lượng nhỏ, nhưng đủ để có thể định lượng được ở phần lớn bệnh nhân vào thời gian từ 2 đến 3 giờ sau khi nhỏ thuốc tương	**ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC** **Hấp thu** Sau khi nhỏ mắt ~~hỗn dịch 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 am~~ph~~fenac trong huyết tương ~~với lượng nhỏ, nhưng đủ để có thể định lượng được~~ ở phần lớn bệnh nhân vào thời gian từ 2 đến 3	Cập nhật theo EMC-UK 06/2017

ứng. Nồng độ cực đại Cmax trung bình ở trạng thái ổn định sau khi nhỏ mắt của nepafenac và amfenac tương ứng là 0,310 ± 0,104 ng/ml và 0,422 ± 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. Chuyển hóa 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 glucoronid. 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 Cmax. 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	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 ± 0,104 ng/ml và 0,422 ± 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 glucoronid. 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	

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 hỗn dịch nhỏ mắt 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.	người (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 và 3A4), với nồng độ lên tới 300 ng/ml~~L~~. 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 ~~hỗn dịch nhỏ mắt~~ 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~~L~~). 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 độcđộc ở chuột me là ≥ 10 mg/kg có liên quan đến sự khó	Cập nhật theo EMC-UK 06/2017

	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 me cho thấy có sự gia tăng có ý nghĩa thống kê của tỉ lệ mắc các dị tật bẩm sinh.	
THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO SỰ KÊ ĐƠN CỦA THẦY THUỐC **ĐỂ XA TẦM TAY VÀ TẦM NHÌN CỦA TRẺ EM** **ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG** **NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SĨ.**	~~**THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO SỰ KÊ ĐƠN CỦA THẦY THUỐC**~~ ~~**ĐỂ XA TẦM TAY VÀ TẦM NHÌN CỦA TRẺ EM**~~ ~~**ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG**~~ ~~**NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SĨ.**~~	
HẠN DÙNG 24 tháng kể từ ngày sản xuất. Hạn dùng sau khi mở nắp: 28 ngày sau khi mở nắp lọ lần đầu.	**HẠN DÙNG** 24 tháng kể từ ngày sản xuất. ~~Hạn dùng sau khi mở nắp:~~Không dùng ~~28 ngày~~ sau khi mở nắp lọ lần đầu 28 ngày.	Nội dung không đổi, thay đổi lại cách viết
BẢO QUẢN Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C. Không dùng thuốc sau ngày hết hạn ghi trên nhãn. Không dùng thuốc sau khi đã mở nắp lọ 28 ngày.	~~**BẢO QUẢN**~~ ~~Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C.~~ ~~Không dùng thuốc sau ngày hết hạn ghi trên nhãn.~~ ~~Không dùng thuốc sau khi đã mở nắp lọ 28 ngày.~~ **ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN** Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C.	Bỏ bớt nội dung không cần thiết
QUY CÁCH ĐÓNG GÓI Hộp 1 lọ đếm giọt DROPTAINER* chứa 5 ml hỗn dịch.	**QUY CÁCH ĐÓNG GÓI** Hộp 1 lọ đếm giọt DROPTAINER*® chứa 5 ml ~~hỗn dịch~~.	Nội dung không đổi, thay đổi lại cách viết

	TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS	Bổ sung theo quy định tại thông tư 01/2018/TT-BYT
SẢN XUẤT BỞI **S.A. Alcon-Couvreur N.V.** Rijksweg 14, 2870 Puurs, Bỉ. Dựa trên CCSI TDOC-0009089_v4.0 ngày 02-05-2013 NEVSUS 1015-4.0/020513 * nhãn hiệu thương mại của Novartis © 2015 Novartis	~~**SẢN XUẤT BỞI**~~**CƠ SỞ SẢN XUẤT** **S.A. ALCON-COUVREUR N.V.** Rijksweg 14, B-2870 Puurs, Bỉ. ~~Dựa trên CCSI TDOC-0009089_v4.0 ngày 02-05-2013~~ ~~NEVSUS 1015-4.0/020513~~ ~~* nhãn hiệu thương mại của Novartis~~ ~~© 2015 Novartis~~ **PHIÊN BẢN** PI_Nevanac_BE_UK SmPC Jun2017/VN Jan2018_V1.1	Thay đổi lại cách viết tên mục và địa chỉ nhà sản xuất cho phù hợp với hồ sơ đã được phê duyệt

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
TĐ/BS ngày 18 tháng 3 năm 2016
(theo công văn 4001/QLD-ĐK)

ALCON PHARMACEUTICALS LTD. THUỴ SỸ
VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI T.P HÀ NỘI

Bảng so sánh nội dung thay đổi giữa tờ hướng dẫn sử dụng hiện tại và tờ hướng dẫn sử dụng dự kiến của hỗn dịch nhỏ mắt vô trùng NEVANAC.

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ HIỆN TẠI	TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG DỰ KIẾN
NEVANAC® (Hỗn dịch nhỏ mắt nepafenac) 0,1% **TÊN THUỐC** Hỗn dịch nhỏ mắt Nevanac 1mg/ml (0,1%)	**Rx** **NEVANAC*** **Nepafenac 1 mg/ml** **Hỗn dịch nhỏ mắt vô trùng** **THUỐC BÁN THEO ĐƠN**
THÀNH PHẦN ĐỊNH TÍNH VÀ ĐỊNH LƯỢNG 1ml hỗn dịch chứa 1mg nepafenac *Tá dược*: mannitol, carbomer 974P, sodium chloride, tyloxapol, edetate disodium, benzalkonium chloride 0,005% (chất bảo quản), sodium hydroxyde và/hoặc hydrochloric acid để điều chỉnh pH và nước tinh khiết.	**THÀNH PHẦN** Hoạt chất: Mỗi ml hỗn dịch có chứa 1 mg nepafenac. Tá dược: *Chất bảo quản:* Benzalkonium clorid 0,05 mg/ml. Mannitol, carbomer 974P, natri clorid, tyloxapol, disnatri edetat, natri hydroxyd và/hoặc acid hydrocloric (để điều chỉnh pH), nước tinh khiết.
DẠNG BÀO CHẾ Hỗn dịch nhỏ mắt dạng dịch treo Màu vàng nhạt đến vàng cam nhạt, dưới dạng dịch treo đồng nhất, pH khoảng 7,4.	**DẠNG BÀO CHẾ** Hỗn dịch nhỏ mắt. Hỗn dịch đồng nhất màu vàng nhạt đến cam nhạt với pH khoảng 7,4.
ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ **Đặc tính dược lực học** Nhóm dược điều trị học: thuốc chống viêm không steroid Mã ATC: S01BC10 Cơ chế tác dụng: Nepafenac làm một tiền thuốc (prodrug) chống viêm và giảm đau không	**ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ** **Đặc tính dược lực học** Nhóm dược lý điều trị: thuốc chống viêm không steroid. Mã ATC: S01BC10 Cơ chế tác dụng: Nepafenac làm một tiền thuốc chống viêm và giảm đau không steroid.

steroid. Sau khi nhỏ thuốc đường mắt, nepafenac thâm nhập qua giác mạc, rồi bị các hydrolase ở mô mắt chuyển hóa thành amfenac, là một thuốc chống viêm không steroid. Amfenac ức chế tác dụng của prostaglandin H synthase (cyclo-oxygenase), là enzyme cần thiết cho việc sản sinh prostaglandin Dược lý học thứ yếu Thực nghiệm trên thỏ cho chấy Nepafenac có tác dụng ngăn chặn sự suy yếu của hàng rào máu – võng mạc, sự suy yếu này đi song song với sự ức chế tổng hợp PGE_2. Thí nghiệm ex vivo dùng một lần đơn nhất thuốc nhỏ mắt nepafenac đã có tác dụng ức chế sự tổng hợp prostaglandin trong mống mắt/ thể mi (85% - 95%) và trong võng mạc/màng mạch (55%), tương ứng trong khoảng thời gian là 6 giờ và 4 giờ. Tác dụng dược lực học Phần lớn sự chuyển hóa thuốc qua thủy phân xảy ra ở võng mạc/màng mạch, sau đó là ở mống mắt/thể mi và giác mạc phù hợp với mức độ tưới máu của mô. Những nghiên cứu trên lâm sàng cho kết quả là thuốc nhỏ mắt Nevanac không có tác dụng đáng kể trên nhãn áp. Tác dụng lâm sàng Dự phòng và điều trị viêm và đau sau khi phẫu thuật đục thủy tinh thể Đã tiến hành ba công trình nghiên cứu chủ yếu nhằm đánh giá tính hiệu quả và tính an toàn của việc dùng Nevanac ba lần một ngày so sánh với placebo và/hoặc với ketorolac/trometamol trong việc dự phòng và điều trị hiện tượng viêm và đau sau phẫu thuật đục thủy tinh thể. Trong những công trình nghiên cứu này, bắt đầu dùng thứ thuốc nghiên cứu một ngày trước khi phẫu thuật, tiếp theo là dùng trong ngày phẫu thuật và dùng kéo dài từ 2 đến 4 tuần lễ sau khi phẫu thuật. Thêm vào đó, hầu hết bệnh nhân được dùng thêm kháng sinh như biện pháp dự phòng theo đúng với quy định trong lâm sàng ở tại nơi mà công trình nghiên cứu được thực hiện.	Sau khi nhỏ mắt, nepafenac thấm 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 enzyme 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 PGE2. 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. Tác dụng 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 hỗn dịch nhỏ mắt 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 thử nghiệm lâm sàng. Trong hai nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược,

Trong hai công trình theo phương pháp mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng placebo, các bệnh nhân được điều trị với Nevanac thì hiện tượng viêm ít hơn một cách có ý nghĩa so với các bệnh nhân được điều trị với placebo, kể từ sau khi phẫu thuật một thời gian ngắn cho đến hết quá trình điều trị (Hiện tượng viêm được đánh giá theo những tế bào nước và mức độ đỏ do thương tổn). Trong công trình nghiên cứu thứ ba theo phương pháp mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng với placebo và với thuốc chứng có hoạt tính, thấy ở những bệnh nhân điều trị với Nevanac, hiện tượng viêm là ít hơn một cách có ý nghĩa so với ở những bệnh nhân điều trị với placebo. Ngoài ra, tác dụng của Nevanac có tác dụng không kém so với Ketorolac 5ml/ml trong việc làm giảm viêm và giảm đau ở mắt, hơn nữa việc nhỏ thuốc này dễ dàng, thuận tiện hơn. Tỷ lệ những bệnh nhân không cảm thấy đau ở mắt sau khi phẫu thuật đục thủy tinh thể là cao hơn một cách có ý nghĩa so với tỷ lệ này ở những bệnh nhân dùng placebo. <u>Giảm nguy cơ phù hoàng điểm sau phẫu thuật đục thủy tinh thể ở bệnh nhân tiểu đường</u> 3 nghiên cứu (1 ở bệnh nhân tiểu đường và 2 ở bệnh nhân không tiểu đường) được tiến hành để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của Nevanac để dự phòng phù hoàng điểm sau phẫu thuật thủy tinh thể. Trong những nghiên cứu này, sử dụng thuốc 1 ngày phẫu thuật, tiếp tục vào ngày phẫu thuật và tiếp tục sử dụng đến 90 ngày sau phẫu thuật. Trong một nghiên cứu theo phương pháp mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng với placebo được tiến hành trên bệnh nhân tiểu đường màng lưới, tỷ lệ gia tăng đáng kể ở nhóm placebo phát triển phù hoàng điểm (16,7%) so với nhóm được điều trị bằng Nevanac (3,2%).	các bệnh nhân được điều trị với hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC cho thấy tình trạng viêm ít hơn đáng kể so với những bệnh nhân được điều trị với giả dược, kể từ sau khi phẫu thuật một thời gian ngắn cho đến hết quá trình điều trị (Hiện tượng viêm được đánh giá theo những tế bào nước và mức độ đỏ do thương tổn). Trong một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược và hoạt chất, những bệnh nhân được điều trị với hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC cho thấy tình trạng viêm ít hơn đáng kể so với bệnh nhân được điều trị với giả dược. Thêm vào đó, hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC cho tác dụng không kém ketorolac 5mg/ml trong việc làm giảm tình trạng viêm và giảm đau ở mắt, hơn nữa việc nhỏ thuốc này dễ dàng, thuận tiện hơn. Tỷ lệ những bệnh nhân trong nhóm dùng hỗn dịch nhỏ mắt 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. <u>Giảm nguy cơ phù hoàng điểm sau phẫu thuật đục thủy tinh thể ở bệnh nhân tiểu đường</u> 3 nghiên cứu (1 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 hiệu quả và độ an toàn của hỗn dịch nhỏ mắt 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%).

Đặc tính dược động học Hấp thu Sau khi dùng Nevanac nhỏ mắt ba lần một ngày ở cả hai mắt đã phát hiện được Nepafenac và amphenac trong huyết tương với lượng nhỏ, nhưng đủ để có thể định lượng được ở phần lớn bệnh nhân vào thời gian từ 2 đến 3 giờ sau khi nhỏ thuốc. Nồng độ cực đại Cmax trung bình ở trạng thái ổ định (steady state) của Nepafenac và amfenac tương ứng bằng 0,310 ± 0,104 ng/ml và 0,422 ± 0,121 ng/ml. Phân bổ Amfenac có ái lực mạnh với các protein-albumin của thuyết thanh. Trên thí nghiệm invitro, tỷ lệ phần trăm amfenac liên kết với albumin của chuột cống, albumin của người và với huyết thanh người tương ứng bằng 98,4%, 95,4% và 99,1%. Các công trình nghiên cứu trên chuột cho thấy khi dùng thuốc đánh dấu phóng xạ ^{14}C-nepafenac một lần đơn nhất hay nhiều lần liên tiếp theo đường uống, thì những chất có liên quan được phân bố rộng rãi trong cơ thể. Chuyển hóa Nepafenac được hoạt hóa theo đường sinh học thành amfenac tương đối nhanh nhờ các hydrolase trong nội nhãn cầu. Tiếp sau đó, amfenac được chuyển hóa mạnh thành các chất chuyển hóa có tính phân cực cao hơn, trong đó có quá trình hydroxyl hóa của nhân thơm để hình thành phức hợp glucoronid. Các thí nghiệm phân tích sắc ký phóng xạ trước và sau sự thủy phân bằng beta-glucuronidase cho thấy tất cả các dẫn chất chuyển hóa đều dưới dạng phức hợp glucuronid, trừ chất amfenac. Amfenac là dẫn chất chuyển hóa chủ yếu trong huyết tương, đại diện cho khoảng 13% hoạt tính phóng xạ toàn phần của huyết tương. Chất chuyển hóa nhiều thứ hai trong huyết tương là 5-hydroxy nepafenac, đại diện cho khoảng 9% hoạt tính phóng xạ toàn phần khi có Cmax.	**Đặc tính dược động học** Hấp thu Sau khi nhỏ mắt hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC ba lần/ngày ở cả hai mắt, đã phát hiện được nepafenac và amphenac trong huyết tương với lượng nhỏ, nhưng đủ để có thể định lượng được ở phần lớn bệnh nhân vào thời gian từ 2 đến 3 giờ sau khi nhỏ thuốc tương ứng. Nồng độ cực đại Cmax trung bình ở trạng thái ổn định sau khi nhỏ mắt của nepafenac và amfenac tương ứng là 0,310 ± 0,104 ng/ml và 0,422 ± 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. Chuyển hóa 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 glucoronid. 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 Cmax.

Tương tác với các thuốc khác: Cả nepafenac lẫn amfenac đều không ức chế một enzyme cytochrom P450 chính nào của người (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 và 3A4) in vitro, với nồng độ cho tới 300 ng/mL. Như vậy khó 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 thông qua cơ chế liên kết với protein cũng khó có khả năng xảy ra. Thải trừ/Đào thải Sau khi dùng thuốc đánh dấu phóng xạ ^{14}C-nepafenac cho những người tình nguyện khỏe mạnh, thì con đường đào thải qua nước tiểu đã được xác định là con đường chủ yếu trong việc bài tiết các chất có tính phóng xạ (chiếm tới 85% hoạt tính phóng xạ tổng cộng được đào thải), còn con đường đào thải qua phân chỉ chiếm khoảng 6% lượng phóng xạ của thuốc đưa vào. Lượng Nepafenac và amfenac nguyên vẹn trong nước tiểu chỉ còn với nồng độ không định lượng nổi. Trên một nghiên cứu ở 25 bệnh nhân đục thủy tinh thể được phẫu thuật đã dùng một lần đơn nhất Nevanac, thì nồng độ thuốc trong thủy dịch đã được định lượng sau khi dùng thuốc 15, 30, 45 và 60 phút. Giá trị trung bình của cực đại nồng độ thuốc trong thủy dịch gặp ở thời điểm sau khi dùng thuốc được 1 giờ. (Nepafenac 177 ng/ml, amfenac 44,8 ng/mL). Những kết quả này cho thấy thuốc thâm nhập nhanh qua giác mạc.	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 hỗn dịch nhỏ mắt 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.
QUY CÁCH ĐÓNG GÓI Hộp 1 lọ 5 ml.	**QUY CÁCH ĐÓNG GÓI** Hộp 1 lọ đếm giọt DROPTAINER* chứa 5 ml hỗn dịch.
ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG: **Chỉ định điều trị** 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.	**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 lượng và cách dùng ***Liều lượng:***	**LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG** **Liều lượng**

Đối với 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, ba lần một ngày, bắt đầu dùng một ngày trước khi phẫu thuật đục thủy tinh thể, tiếp theo là dùng vào ngày phẫu thuật và kéo dài đến 21 ngày nếu có chỉ định của bác sỹ. Có thể dùng thêm một giọt trong khoảng thời gian 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 tiểu đường, liều dùng là một giọt Nevanac vào trong túi kết mạc của mắt bị tổn thương, ba lần một ngày, bắt đầu dùng một ngày trước khi phẫu thuật đục thủy tinh thể, tiếp theo là dùng vào ngày phẫu thuật và kéo dài đến 60 ngày nếu có chỉ định của bác sỹ. Có thể dùng thêm một giọt trong khoảng thời gian từ 30 đến 120 phút trước khi phẫu thuật. Đối với bệnh nhi: Tính an toàn và hiệu quả của Nevanac ở trẻ em chưa được thiết lập. Không khuyến nghị dùng Nevanac cho nhóm bệnh nhi do thiếu những dữ liệu về tính an toàn và tính hiệu quả cho nhóm bệnh nhân này. Đối với các bệnh nhân suy gan, thận Chưa nghiên cứu dùng Nevanac cho những bệnh nhân có bệnh về gan hay suy thận. Nepafenac chủ yếu được đào thải sau khi thuốc được chuyển hóa, và sự phơi nhiễm toàn thân là rất nhỏ khi dùng theo đường nhỏ mắt. Không cần phải hiệu chỉnh liều dùng với những bệnh nhân này. ***Cách dùng:*** Dùng theo đường mắt Cần hướng dẫn bệnh nhân phải lắc đều lọ thuốc trước khi dùng. Nếu dùng hơn một loại thuốc tra mắt, thì các thuốc phải dùng cách nhau ít nhất là 5 phút Để dự phòng sự nhiễm khuẩn của dung dịch thuốc và đầu lọ thuốc, cần	Đối với người trưởng thành, kể cả người cao tuổi Để dự phòng và điều trị viêm và đau, liều dùng là một giọt hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC vào trong túi kết mạc của mắt bị tổn thương, ba lần một ngày, bắt đầu dùng từ một ngày trước ngày phẫu thuật đục thủy tinh thể, tiếp theo là dùng trong 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 trong khoảng thời gian 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 tiểu đường, liều dùng là một giọt hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC vào trong túi kết mạc của mắt bị tổn thương, ba lần một ngày, bắt đầu dùng từ một ngày trước ngày phẫu thuật đục thủy tinh thể, tiếp theo là dùng trong 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 trong khoảng thời gian từ 30 đến 120 phút trước khi phẫu thuật. Đối với bệnh nhi: Tính an toàn và hiệu quả điều trị của hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC ở trẻ em chưa được thiết lập. Không có sẵn dữ liệu. Không khuyến cáo dùng hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC cho đối tượng bệnh nhi. Sử dụng ở các bệnh nhân suy gan, thận Hỗn dịch nhỏ mắt 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. **Cách dùng** Chỉ dùng để nhỏ mắt. Hướng dẫn bệnh nhân lắc kỹ lọ thuốc 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

phải thận trọng không để đầu lọ thuốc chạm vào mi mắt, hay các vùng xung quanh mắt hay các vị trí khác của cơ thể - cần dặn kỹ bệnh nhân phải đậy lọ thuốc cẩn thận khi không dùng tới.	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.
Chống chỉ định Quá mẫn cảm với hoạt chất hay với một tá dược nào khác, hay với một loại thuốc chống viêm không steroid (NSAID) khác. Cũng giống như các thuốc chống viêm không steroid khác, Nevanac cũng chống chỉ định với những bệnh nhân mà acid acetylsalicylic hay các thuốc chống viêm không steroid khác làm đẩy nhanh và mạnh các cơn hen, mày đay hay viêm mũi cấp.	**CHỐNG CHỈ ĐỊNH** • Quá mẫn với hoạt chất, với bất kỳ tá dược nào của thuốc, hoặc các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) khác. • Cũng giống như các thuốc chống viêm không steroid khác, hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC cũng chống chỉ định với những bệnh nhân bị cơn hen, mày đay hay viêm mũi cấp do sự thúc đẩy của acid acetylsalicylic hay các thuốc chống viêm không steroid khác.
Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng Không dùng để tiêm. Hướng dẫn bệnh nhân không uống Nevanac. Hướng dẫn bệnh nhân tránh ánh nắng khi điều trị với Nevanac. Việc dùng các thuốc chống viêm không steroid tại chỗ có thể gây viêm giác mạc. Ở một số bệnh nhân nhạy cảm, việc dùng kéo dài các thuốc chống viêm không steroid tại chỗ có thể gây suy yếu các biểu mô, giác mạc bị trợt đi và mỏng đi, có thể bị loét giác mạc, thủng giác mạc. Các sự cố này có thể làm giảm 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 chống viêm không steroid dùng tại chỗ, có thể làm chậm lại quá trình lành vết thương. Cũng như vậy, các corticosteroid dùng tại chỗ cũng cho thấy là làm chậm lại quá trình lành vết thương. Việc dùng đồng thời các thuốc chống viêm không steroid tại chỗ với các steroid dùng tại chỗ sẽ làm tăng thêm mức độ nghiêm trọng của các vấn đề trong quá trình lành vết thương. Những kinh nghiệm trong việc dùng các thuốc chống viêm không steroid	**CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG** • Không được tiêm. Hướng dẫn bệnh nhân không uống hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC. • Hướng dẫn bệnh nhân về việc cần tránh ánh nắng trong quá trình điều trị với hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC. • 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 và thủng giác mạc. 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 hỗn dịch nhỏ mắt 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. Cũng như vậy, 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 sẽ làm tăng thêm mức độ nghiêm trọng của các vấn đề trong quá trình lành vết thương. • Những kinh nghiệm trong giám sát hậu mãi các thuốc NSAIDs dùng

tại chỗ thu được sau khi đưa thuốc ra thị trường 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, có 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 có những tác dụng phụ ở giác mạc sẽ tăng lên, có thể gây ảnh hưởng đến thị lực. Ở những bệnh nhân này, phải thận trọng khi dùng các thuốc chống viêm không steroid tại chỗ. Việc dùng lâu dài các thuốc chống viêm không steroid tại chỗ có thể làm tăng xuất hiện nguy cơ, tăng mức độ nghiêm trọng của các phản ứng có hại trên giác mạc. Đã có những báo cáo là các thuốc chống viêm không steroid dùng trong nhãn khoa có thể làm tăng hiện tượng xuất huyết ở các mô nhãn cầu (bao gồm cả xuất huyết tiền phòng) khi phẫu thuật mắt. Phải thận trọng trong việc dùng Nevanac cho những bệnh nhân có khuynh hướng dễ chảy máu, hay những bệnh nhân có dùng những thứ thuốc có khả năng kéo dài thời gian chảy máu. Không có những dữ liệu về việc sử dụng đồng thời các chất tương tự prostaglandin với Nevanac. Nếu chú ý tới cơ chế tác dụng của các loại thuốc này, thì không khuyến nghị dùng các thuốc này đồng thời với nhau. Nevanac có chứa benzalkonium clorid có thể gây kích ứng, chất này đã được biết là gây hoen ố kính áp tròng mềm. Mặt khác, trong thời gian sau phẫu thuật đục thủy tinh thể, không khuyến khích dùng kính áp tròng. Do đó các bệnh nhân cần được cảnh báo không dùng kính áp tròng khi điều trị với Nevanac. Benzalkonium clorid là một thuốc thường dùng làm chất bảo quản các sản phẩm dùng trong nhãn khoa. Đã có những báo cáo cho thấy thuốc này có thể gây ra những tổn thương nhỏ ở giác mạc tụ tập thành đám, và/hoặc loét giác mạc. Vì Nevanac có chứa benzalkonium clorid, nên cần theo dõi chặt chẽ khi dùng thường xuyên hay dùng kéo dài thứ thuốc này. Hiện tượng nhiễm khuẩn mắt cấp tính có thể bị che lấp khi dùng các	tại chỗ cho thấy những bệnh nhân phẫu thuật mắt nhắc lại và/hoặc phức tạp, 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, khô mắt hoặc viêm khớp dạng thấp thì nguy cơ gặp phải các tác dụng không mong muốn ở giác mạc 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, tăng mức độ nghiêm trọng của các tác dụng không mong muốn ở giác mạc. • Đã có những báo cáo về các thuốc NSAIDs tra 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 hỗn dịch nhỏ mắt 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. • Có ít dữ liệu về sử dụng đồng thời các thuốc tương tự prostaglandin và hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC. Khi xem xét cơ chế tác dụng của chúng, việc sử dụng đồng thời các thuốc này không được khuyến cáo. • Hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC có chứa benzalkonium clorid có thể gây kích ứng mắt và đổi màu kính áp tròng mềm. Mặt khác, trong thời gian sau phẫu thuật đục thủy tinh thể không khuyến cáo bệnh nhân đeo kính áp tròng. Do đó, bệnh nhân cần được cảnh báo không đeo kính áp tròng trong khi điều trị với hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC. Benzalkonium clorid là chất bảo quản thường được sử dụng trong các thuốc tra mắt, đã được báo cáo gây ra bệnh giác mạc chấm và/hoặc bệnh loét giác mạc do độc tính. Cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân khi sử dụng hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC thường xuyên hoặc kéo dài. • Hiện tượng nhiễm khuẩn mắt cấp tính có thể bị che lấp khi dùng các

thuốc chống viêm tại chỗ. Các thuốc chống viêm không steroid không có tác dụng kháng khuẩn. Khi có nhiễm khuẩn ở mắt, việc dùng thuốc này cùng với các thuốc kháng khuẩn cần được tiến hành một cách thận trọng. Mẫn cảm chéo: Có tiềm năng có mẫn cảm chéo giữa nepafenac với acid acetylsalicylic, các dẫn chất của acid phenylacitic, các thuốc chống viêm không steroid khác.	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. • Mẫn cảm chéo Có khả năng xuất hiện mẫn cảm chéo giữa nepafenac với acid acetylsalicylic, các dẫn chất của acid phenylacitic và các thuốc NSAIDs khác.
Ảnh hưởng đến sinh sản, mang thai và cho con bú ***Sinh sản:*** Chưa có dữ liệu về ảnh hưởng của Nevanac đối với sinh sản của người ***Phụ nữ mang thai*** Chưa có đầy đủ dữ liệu về việc dùng nepafenac cho phụ nữ mang thai. Những nghiên cứu trên súc vật thí nghiệm đã cho thấy thuốc có độc tính trong sinh sản, nhưng nguy này trên con người còn chưa rõ. Vì sự phơi nhiễm trên toàn thân với thuốc 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, hiện tượng ức chế sinh tổng hợp prostaglandin có thể có ảnh hưởng xấu trên quá trình mang thai và trên sự phát triển của phôi/ thai nhi và/hoặc trên sự sinh sản đẻ tự nhiên, và/hoặc trên sự phát triển của trẻ sau khi sinh. Không khuyến nghị dùng Nevanac trong thời gian mang thai trừ khi những lợi ích thu được vượt quá những nguy cơ tiềm năng. ***Thời kỳ cho con bú*** Hiện vẫn chưa biết là Nepafenac có đào thải qua sữa mẹ hay không. Trên súc vật thí nghiệm, đã chứng minh là Nepafenac có đào thải qua sữa ở loài chuột cống. Tuy nhiên, người ta cho rằng ở trẻ bú mẹ sẽ không có ảnh hưởng gì đáng kể, vì khi người mẹ được dùng thuốc này, sự phơi nhiễm thuốc trên toàn thân là không đáng kể. Do đó có thể dùng Nevanac khi cho con bú.	**KHẢ NĂNG SINH SẢN, THAI KỲ VÀ 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. ***Thai kỳ*** Chưa có đầy đủ dữ liệu về việc sử dụng nepafenac cho phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật thí nghiệm đã cho thấy thuốc có độc tính trong sinh sản. 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 hỗn dịch nhỏ mắt 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 hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC trong thai kỳ và phụ nữ có khả năng mang thai mà không sử dụng các biện pháp tránh thai. ***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 được dùng hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC khi cho con bú.

Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và điều khiển máy móc Cũng như với các thuốc nhỏ mắt khác, Nevanac sau khi dùng có thể tạm thời làm mờ mắt hoặc gây ra những rối loạn khác về thị giác, có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe hay điều khiển máy móc. Nếu ngay sau khi nhỏ thuốc mắt bị mờ, bệnh nhân cần nghỉ và chờ cho mắt nhìn rõ ra, rồi hãy lái xe hay điều khiển máy móc	**ẢNH HƯỞNG 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.
Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác Các nghiên cứu in vitro đã chứng minh là thuốc này rất ít có tiềm năng tương tác với các thuốc khác, cũng như tương tác trong liên kết với protein. Việc dùng đồng thời các thuốc chống viêm không steroid tại chỗ với các steroid dùng tại chỗ sẽ làm tăng thêm nguy cơ trong quá trình lành vết thương. Việc sử dụng đồng thời Nevanac với các loại thuốc kéo dài thời gian lành vết thương có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết.	**TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC** 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. Sử dụng đồng thời các thuốc NSAIDs và các sterorid tại chỗ có thể làm tăng nguy cơ trong quá trình lành vết thương. Sử dụng đồng thời hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC với các thuốc kéo dài thời gian chảy máu có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết.
Các tác dụng không mong muốn Trong những công trình nghiên cứu trên lâm sàng gồm hơn 800 bệnh nhân được dùng thuốc nhỏ mắt Nevanac, có khoảng 3% bệnh nhân có những phản ứng phụ. Những sự cố này đã làm cho 0,6% số bệnh nhân phải ngừng dùng thuốc, và tỷ lệ này là thấp hơn ở nhóm những bệnh nhân dùng placebo (1,3%) cùng trong những công trình nghiên cứu này. Không có những phản ứng phụ nghiêm trọng do Nevanac ở những công trình nghiên cứu này. Những tác dụng không mong muốn sau đây được cho là có liên quan đến việc dùng thuốc và được sắp xếp theo quy ước sau: rất hay gặp (≥ 1/10), thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10), ít gặp (≥ 1/1000 đến <1/100), hiếm gặp (≥ 1/10000 đến < 1/1000), rất hiếm gặp (< 1/10000), hoặc không xác định (không thể xác định được từ dữ liệu sẵn có) Trong mỗi nhóm có tần	**TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN** Trong những công trình nghiên cứu trên lâm sàng gồm hơn 800 bệnh nhân được dùng hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC, có khoảng 3% bệnh nhân bị những tác dụng không mong muốn. Những sự cố này đã làm cho 0,6% số bệnh nhân phải ngừng dùng thuốc và tỷ lệ này thấp hơn ở nhóm những bệnh nhân dùng placebo (1,3%) cùng tham gia trong những nghiên cứu này. Không có báo cáo gặp những tác dụng không mong muốn nghiêm trọng do sử dụng hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC ở những nghiên cứu này. Các tác dụng không mong muốn sau đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng với hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC và được phân loại theo quy ước như sau: rất phổ biến (≥ 1/10), phổ biến (≥ 1/100 đến <1/10), không phổ biến (≥1/1.000 đến <1/100), hiếm gặp (≥1/10.000 đến <1/1.000) và rất hiếm gặp (<1/10.000). Trong mỗi nhóm tần số, các

suất nói trên, các tác dụng phụ được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần:

Phân loại hệ thống cơ quan	
Rối loạn hệ thống miễn dịch	*Ít gặp*: mẫn cảm
Rối loạn hệ thống thần kinh	*Ít gặp*: nhức đầu *Không xác định*: choáng đầu
Rối loạn về mắt	*Ít gặp*: viêm giác mạc, viêm mống mắt, tràn dịch qua màng, có cặn lắng đọng ở giác mạc, đau mắt, sợ ánh sáng, khó chịu ở nhãn cầu, nhìn mờ, mắt khô, nhử mắt, viêm kết mạc dị ứng, ngứa mắt, có cảm giác có vật lạ ở mắt, bờ mi mắt cứng lại, tăng tiết nước mắt, xung huyết kết mạc. *Không xác định:* quá trình lành vết thương (giác mạc) bị ảnh hưởng, khuyết tật/rối loạn biểu mô giác mạc, giác mạc đục mờ, sẹo giác mạc, giảm thị lực, mắt bị kích thích, sưng mắt.
Rối loạn đường tiêu hóa	*Ít gặp*: buồn nôn
Rối loạn mô da và mô dưới da	*Ít gặp*: Chứng nhão da
Đang nghiên cứu	*Chưa xác định*: áp huyết tăng

Bệnh nhân tiểu đường

Một số lượng hạn chế bệnh nhân tiểu đường (n=126), trong một nghiên cứu đơn, có được điều trị Nevanac trong khoảng 60 ngày hoặc hơn để phòng phù hoàng điểm sau phẫu thuật đục thủy tinh thể. Khoảng 2% trong số những bệnh nhân này có phản ứng phụ của thuốc và những phản

tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Nhóm hệ thống cơ quan	Các tác dụng không mong muốn [Thuật ngữ của MedDRA (v. 15.1)]
Rối loạn hệ thần kinh	*Hiếm gặp*: chóng mặt, nhức đầu.
Rối loạn mắt	*Không phổ biến*: viêm giác mạc, viêm giác mạc chấm, khuyết tật biểu mô giác mạc, viêm kết mạc do dị ứng, đau mắt, cảm giác có vật lạ trong mắt, đóng vảy bờ mí mắt, viêm mống mắt, tràn dịch qua màng, có cặn lắng đọng ở giác mạc, khó chịu ở nhãn cầu, xung huyết kết mạc *Hiếm gặp:* nhìn mờ, sợ ánh sáng, khô mắt, viêm bờ mi, ngứa mắt, tiết gỉ mắt, tăng chảy nước mắt.
Rối loạn hệ miễn dịch	*Hiếm gặp:* quá mẫn.
Rối loạn hệ tiêu hóa	*Hiếm gặp:* buồn nôn.
Rối loạn da và mô dưới da	*Hiếm gặp:* viêm da dị ứng, chứng nhão da.

Bệnh nhân tiểu đường

Một số lượng hạn chế bệnh nhân tiểu đường (n=126), trong một nghiên cứu đơn, có được điều trị bằng hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC trong khoảng ≥ 60 ngày để phòng phù hoàng điểm sau phẫu thuật đục thủy tinh thể. Khoảng 2% trong số những bệnh nhân này có tác dụng không

ứng phụ này dẫn đến việc gừng sử dụng thuốc ở 0,8% số bệnh nhân, tỷ lệ này tương tự với nhóm placebo (0,8%). Trong nghiên cứu này không có phản ứng có hại nghiêm trọng đươc báo cáo liên quan đến Nevanac.

Những tác dụng không mong muốn sau đây được cho là có liên quan đến việc dùng thuốc và được sắp xếp theo quy ước sau: rất hay gặp (≥ 1/10), thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10), ít gặp (≥ 1/1000 đến <1/100), hiếm gặp (≥ 1/10000 đến < 1/1000), rất hiếm gặp (< 1/10000), hoặc không xác định (không thể xác định được từ dữ liệu sẵn có) Trong mỗi nhóm có tần suất nói trên, các tác dụng phụ được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần:

Phân loại hệ thống cơ quan	
Rối loạn về mắt	*Thường gặp*: viêm giác mạc có đốm *Ít gặp*: khuyết tật/rối loạn biểu mô giác mạc

Mô tả biến cố ngoại ý lựa chọn

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 tiểu đường còn hạn chế. Phản ứng ngoại ý về nhãn cầu ở bệnh nhân tiểu đường có thể xảy ra với tần suất cao hơn khi quan sát ở các nhóm nói chung khác.

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.

mong muốn của thuốc và những tác dụng không mong muốn này dẫn đến việc ngừng sử dụng thuốc ở 0,8% số bệnh nhân, tỷ lệ này tương tự với nhóm placebo (0,8%). Trong nghiên cứu này không có phản ứng có hại nghiêm trọng đươc báo cáo liên quan đến hốn dịch nhỏ mắt NEVANAC.

Các tác dụng không mong muốn dưới đây được xác định từ giám sát hậu mãi. Tần suất không thể ước tính từ những dữ liệu sẵn có. Với mỗi hệ cơ quan, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Nhóm hệ thống cơ quan	**Các tác dụng không mong muốn [Thuật ngữ của MedDRA (v. 15.1)]**
Rối loạn tại mắt	Loét giác mạc, mỏng giác mạc, đục giác mạc, sẹo giác mạc, chậm quá trình lành vết thương (giác mạc), giảm thị lực, sưng mắt, kích ứng mắt, xung huyết mắt.
Rối loạn hệ tiêu hóa	Nôn
Các điều tra khác	Tăng huyết áp

Mô tả một số tác dụng không mong muốn

Những kinh nghiệm về lâm sàng khi sử dụng hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC thời gian dài để dự phòng phù hoàng điểm sau phẫu thuật thủy tinh thể ở bệnh nhân tiểu đường còn hạn chế. Tác dụng không mong muốn trên nhãn cầu ở bệnh nhân tiểu đường có thể xảy ra với tần suất cao hơn khi quan sát ở các nhóm đối tượng chung khác.

Với những bệnh nhân có bằng chứng suy giảm chức năng biểu mô giác mạc, phải ngừng ngay việc dùng hỗn dịch nhỏ mắt NEVANAC và cần được theo dõi chặt chẽ về tình trạng giác mạc.

Những kinh nghiệm với Nevanac sau khi đưa thuốc ra thị trường cho thấy đã xác định được những trường hợp báo cáo khuyết tật biểu mô giác mạc. Tính nghiêm trọng của 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 khi cần có sự can thiệp phẫu thuật và/hoặc điều trị y khoa để đem lại thị lực rõ hơn. Những kinh nghiệm trong việc dùng các thuốc chống viêm không steroid tại chỗ thu được sau khi đưa thuốc ra thị trường 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, có 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 có những tác dụng phụ ở giác mạc sẽ tăng lên, có thể ảnh hưởng đến thị lực. Khi nepafenac được kê toa sử dụng ở bệnh nhân tiểu đường phẫu thuật thủy tinh thể để ngăn phù hoàng điểm, việc tồn tại yếu tố nguy cơ gia tăng sẽ dẫn tới việc đánh giá lại nguy cơ – lợi ích và giám sát bệnh nhân chặt chẽ hơn. <u>Nhóm bệnh nhi</u> Tính an toàn và hiệu quả của Nevanac ở trẻ em chưa được thiết lập. ***"Thông báo cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn khi sử dụng"***	Những kinh nghiệm sau khi lưu hành của hỗn dịch nhỏ mắt 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 khi cần có sự can thiệp phẫu thuật và/hoặc điều trị y khoa để phục hồi lại thị lực rõ hơn. Những kinh nghiệm sau khi lưu hành của các thuốc chống viêm không steroid (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, có 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 toa sử dụng ở bệnh nhân tiểu đường phẫu thuật thủy tinh thể để ngăn phù hoàng điểm, do tồn tại các yếu tố nguy cơ gia tăng, nên cần đánh giá lại nguy cơ – lợi ích và giám sát bệnh nhân chặt chẽ hơn. ***Thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ của bạn những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc***
Quá liều: Chưa có những kinh nghiệm dùng quá liều với thuốc nhỏ mắt. Khi dùng trong một lần quá một giọt thuốc cho một mắt thì chắc là không dẫn đến những tác dụng phụ không mong muốn. Trên thực tế thì không có nguy cơ có những tác dụng phụ khi dùng nhầm thuốc theo đường uống.	**QUÁ LIỀU** Chưa có những kinh nghiệm dùng quá liều với thuốc nhỏ mắt. Tác dụng độc tính không có khả năng xuất hiện trong trường hợp nhỏ mắt quá liều hoặc thập chí uống nhầm thuốc vào đường tiêu hóa.
KHUYẾN CÁO: **Thuốc này chỉ dùng theo đơn của thầy thuốc. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ.**	**THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO SỰ KÊ ĐƠN CỦA THẦY THUỐC** **ĐỂ XA TẦM TAY VÀ TẦM NHÌN CỦA TRẺ EM**

	ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG **NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SĨ.**
Lưu ý đặc biệt về điều kiện bảo quản Không bảo quản quá 30°C. **Để xa tầm tay trẻ em**	**BẢO QUẢN** Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C. Không dùng thuốc sau ngày hết hạn ghi trên nhãn. Không dùng thuốc sau khi đã mở nắp lọ 28 ngày.
Hạn dùng: Hai năm kể từ ngày sản xuất Phải bỏ lọ thuốc khi đã mở ra được 4 tuần lễ	**HẠN DÙNG** 24 tháng kể từ ngày sản xuất. Hạn dùng sau khi mở nắp: 28 ngày sau khi mở nắp lọ lần đầu.
Bản chất và thành phần của bao bì Lọ bằng polyethylene tỷ trọng thấp, hình ống tròn, dung tích 5ml có đầu để nhỏ thuốc, có nút xoáy bằng polypropylene trắng, trong lọ có chứa 5ml dich treo thuốc. Mỗi lọ thuốc được chứa trong một hộp bìa cứng **Lưu ý đặc biệt về tiêu huỷ** Không có yêu cầu gì đặc biệt. **TIÊU CHUẨN:** nhà sản xuất.	
Sản xuất bởi: Alcon® **s.a. ALCON-COUVREUR n.v.** Rijksweg 14, 2870 Puurs- Bỉ	**SẢN XUẤT BỞI** **S.A. Alcon-Couvreur N.V.** Rijksweg 14, 2870 Puurs, Bỉ. Alcon®
	Dựa trên CCSI TDOC-0009089_v4.0 ngày 02-05-2013 NEVSUS 1015-4.0/020513 * nhãn hiệu thương mại của Novartis © 2015 Novartis

NEVANAC®

(Hỗn dịch nhỏ mắt nepafenac) 0,1%

TÊN THUỐC

Hỗn dịch nhỏ mắt Nevanac 1mg/ml (0,1%)

THÀNH PHẦN ĐỊNH TÍNH VÀ ĐỊNH LƯỢNG

1ml hỗn dịch chứa 1mg nepafenac

Tá dược: mannitol, carbomer 974P, sodium chloride, tyloxapol, edetate disodium, benzalkonium chloride 0,005% (chất bảo quản), sodium hydroxyde và/hoặc hydrochloric acid để điều chỉnh pH và nước tinh khiết.

DẠNG BÀO CHẾ

Hỗn dịch nhỏ mắt dạng dịch treo

Màu vàng nhạt đến vàng cam nhạt, dưới dạng dịch treo đồng nhất, pH khoảng 7,4.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 lọ 5 ml.

ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG:

Chỉ định điều trị

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 lượng và cách dùng

Liều lượng:

Đối với 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, ba lần một ngày, bắt đầu dùng một ngày trước khi phẫu thuật đục thủy tinh thể, tiếp theo là dùng vào ngày phẫu thuật và kéo dài đến 21 ngày nếu có chỉ định của bác sỹ. Có thể dùng thêm một giọt trong khoảng thời gian 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 tiểu đường, liều dùng là một giọt Nevanac vào trong túi kết mạc của mắt bị tổn thương, ba lần một ngày, bắt đầu dùng một ngày trước khi phẫu thuật đục thủy tinh thể, tiếp theo là dùng vào ngày phẫu thuật và kéo dài đến 60 ngày nếu có chỉ định của bác sỹ. Có thể dùng thêm một giọt trong khoảng thời gian từ 30 đến 120 phút trước khi phẫu thuật.

Đối với bệnh nhi:

Tính an toàn và hiệu quả của Nevanac ở trẻ em chưa được thiết lập. Không khuyến nghị dùng Nevanac cho nhóm bệnh nhi do thiếu những dữ liệu về tính an toàn và tính hiệu quả cho nhóm bệnh nhân này.

Đối với các bệnh nhân suy gan, thận

Chưa nghiên cứu dùng Nevanac cho những bệnh nhân có bệnh về gan hay suy thận. Nepafenac chủ yếu được đào thải sau khi thuốc được chuyển hóa, và sự phơi nhiễm toàn

thân là rất nhỏ khi dùng theo đường nhỏ mắt. Không cần phải hiệu chỉnh liều dùng với những bệnh nhân này.

Cách dùng:

Dùng theo đường mắt

Cần hướng dẫn bệnh nhân phải lắc đều lọ thuốc trước khi dùng. Nếu dùng hơn một loại thuốc tra mắt, thì các thuốc phải dùng cách nhau ít nhất là 5 phút

Để dự phòng sự nhiễm khuẩn của dung dịch thuốc và đầu lọ thuốc, cần phải thận trọng không để đầu lọ thuốc chạm vào mi mắt, hay các vùng xung quanh mắt hay các vị trí khác của cơ thể - cần dặn kỹ bệnh nhân phải đậy lọ thuốc cẩn thận khi không dùng tới.

Chống chỉ định

Quá mẫn cảm với hoạt chất hay với một tá dược nào khác, hay với một loại thuốc chống viêm không steroid (NSAID) khác. Cũng giống như các thuốc chống viêm không steroid khác, Nevanac cũng chống chỉ định với những bệnh nhân mà acid acetylsalicylic hay các thuốc chống viêm không steroid khác làm đẩy nhanh và mạnh các cơn hen, mày đay hay viêm mũi cấp.

Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng

Không dùng để tiêm.

Hướng dẫn bệnh nhân không uống Nevanac. Hướng dẫn bệnh nhân tránh ánh nắng khi điều trị với Nevanac.

Việc dùng các thuốc chống viêm không steroid tại chỗ có thể gây viêm giác mạc. Ở một số bệnh nhân nhạy cảm, việc dùng kéo dài các thuốc chống viêm không steroid tại chỗ có thể gây suy yếu các biểu mô, giác mạc bị trợt đi và mỏng đi, có thể bị loét giác mạc, thủng giác mạc. Các sự cố này có thể làm giảm 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 chống viêm không steroid dùng tại chỗ, có thể làm chậm lại quá trình lành vết thương.

Cũng như vậy, các corticosteroid dùng tại chỗ cũng cho thấy là làm chậm lại quá trình lành vết thương. Việc dùng đồng thời các thuốc chống viêm không steroid tại chỗ với các steroid dùng tại chỗ sẽ làm tăng thêm mức độ nghiêm trọng của các vấn đề trong quá trình lành vết thương.

Những kinh nghiệm trong việc dùng các thuốc chống viêm không steroid tại chỗ thu được sau khi đưa thuốc ra thị trường 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, có 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 có những tác dụng phụ ở giác mạc sẽ tăng lên, có thể gây ảnh hưởng đến thị lực. Ở những bệnh nhân này, phải thận trọng khi dùng các thuốc chống viêm không steroid tại chỗ. Việc dùng lâu dài các thuốc chống viêm không steroid tại chỗ có thể làm tăng xuất hiện nguy cơ, tăng mức độ nghiêm trọng của các phản ứng có hại trên giác mạc.

Đã có những báo cáo là các thuốc chống viêm không steroid dùng trong nhãn khoa có thể làm tăng hiện tượng xuất huyết ở các mô nhãn cầu (bao gồm cả xuất huyết tiền phòng) khi phẫu thuật mắt. Phải thận trọng trong việc dùng Nevanac cho những bệnh nhân có khuynh hướng dễ chảy máu, hay những bệnh nhân có dùng những thứ thuốc có khả năng kéo dài thời gian chảy máu.

Không có những dữ liệu về việc sử dụng đồng thời các chất tương tự prostaglandin với Nevanac. Nếu chú ý tới cơ chế tác dụng của các loại thuốc này, thì không khuyến nghị dùng các thuốc này đồng thời với nhau.
Nevanac có chứa benzalkonium clorid có thể gây kích ứng, chất này đã được biết là gây hoen ố kính áp tròng mềm. Mặt khác, trong thời gian sau phẫu thuật đục thủy tinh thể, không khuyến khích dùng kính áp tròng. Do đó các bệnh nhân cần được cảnh báo không dùng kính áp tròng khi điều trị với Nevanac.
Benzalkonium clorid là một thuốc thường dùng làm chất bảo quản các sản phẩm dùng trong nhãn khoa. Đã có những báo cáo cho thấy thuốc này có thể gây ra những tổn thương nhỏ ở giác mạc tụ tập thành đám, và/hoặc loét giác mạc. Vì Nevanac có chứa benzalkonium clorid, nên cần theo dõi chặt chẽ khi dùng thường xuyên hay dùng kéo dài thứ thuốc này.
Hiện tượng nhiễm khuẩn mắt cấp tính có thể bị che lấp khi dùng các thuốc chống viêm tại chỗ. Các thuốc chống viêm không steroid không có tác dụng kháng khuẩn. Khi có nhiễm khuẩn ở mắt, việc dùng thuốc này cùng với các thuốc kháng khuẩn cần được tiến hành một cách thận trọng.
Mẫn cảm chéo:
Có tiềm năng có mẫn cảm chéo giữa nepafenac với acid acetylsalicylic, các dẫn chất của acid phenylacitic, các thuốc chống viêm không steroid khác.
Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác
Các nghiên cứu in vitro đã chứng minh là thuốc này rất ít có tiềm năng tương tác với các thuốc khác, cũng như tương tác trong liên kết với protein.
Việc dùng đồng thời các thuốc chống viêm không steroid tại chỗ với các steroid dùng tại chỗ sẽ làm tăng thêm nguy cơ trong quá trình lành vết thương. Việc sử dụng đồng thời Nevanac với các loại thuốc kéo dài thời gian lành vết thương có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết.
Ảnh hưởng đến sinh sản, mang thai và cho con bú
Sinh sản:
Chưa có dữ liệu về ảnh hưởng của Nevanac đối với sinh sản của người
Phụ nữ mang thai
Chưa có đầy đủ dữ liệu về việc dùng nepafenac cho phụ nữ mang thai. Những nghiên cứu trên súc vật thí nghiệm đã cho thấy thuốc có độc tính trong sinh sản, nhưng nguy này trên con người còn chưa rõ. Vì sự phơi nhiễm trên toàn thân với thuốc 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, hiện tượng ức chế sinh tổng hợp prostaglandin có thể có ảnh hưởng xấu trên quá trình mang thai và trên sự phát triển của phôi/ thai nhi và/hoặc trên sự sinh sản đẻ tự nhiên, và/hoặc trên sự phát triển của trẻ sau khi sinh. Không khuyến nghị dùng Nevanac trong thời gian mang thai trừ khi những lợi ích thu được vượt quá những nguy cơ tiềm năng.
Thời kỳ cho con bú
Hiện vẫn chưa biết là Nepafenac có đào thải qua sữa mẹ hay không. Trên súc vật thí nghiệm, đã chứng minh là Nepafenac có đào thải qua sữa ở loài chuột cống. Tuy nhiên, người ta cho rằng ở trẻ bú mẹ sẽ không có ảnh hưởng gì đáng kể, vì khi người mẹ được dùng thuốc này, sự phơi nhiễm thuốc trên toàn thân là không đáng kể. Do đó có thể dùng Nevanac khi cho con bú.
Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và điều khiển máy móc

Cũng như với các thuốc nhỏ mắt khác, Nevanac sau khi dùng có thể tạm thời làm mờ mắt hoặc gây ra những rối loạn khác về thị giác, có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe hay điều khiển máy móc. Nếu ngay sau khi nhỏ thuốc mắt bị mờ, bệnh nhân cần nghỉ và chờ cho mắt nhìn rõ ra, rồi hãy lái xe hay điều khiển máy móc

Các tác dụng không mong muốn

Trong những công trình nghiên cứu trên lâm sàng gồm hơn 800 bệnh nhân được dùng thuốc nhỏ mắt Nevanac, có khoảng 3% bệnh nhân có những phản ứng phụ. Những sự cố này đã làm cho 0,6% số bệnh nhân phải ngừng dùng thuốc, và tỷ lệ này là thấp hơn ở nhóm những bệnh nhân dùng placebo (1,3%) cùng trong những công trình nghiên cứu này. Không có những phản ứng phụ nghiêm trọng do Nevanac ở những công trình nghiên cứu này.

Những tác dụng không mong muốn sau đây được cho là có liên quan đến việc dùng thuốc và được sắp xếp theo quy ước sau: rất hay gặp (≥ 1/10), thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10), ít gặp (≥ 1/1000 đến <1/100), hiếm gặp (≥ 1/10000 đến < 1/1000), rất hiếm gặp (< 1/10000), hoặc không xác định (không thể xác định được từ dữ liệu sẵn có) Trong mỗi nhóm có tần suất nói trên, các tác dụng phụ được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần:

Phân loại hệ thống cơ quan	
Rối loạn hệ thống miễn dịch	*Ít gặp*: mẫn cảm
Rối loạn hệ thống thần kinh	*Ít gặp*: nhức đầu *Không xác định*: choáng đầu
Rối loạn về mắt	*Ít gặp*: viêm giác mạc, viêm mống mắt, tràn dịch qua màng, có cặn lắng đọng ở giác mạc, đau mắt, sợ ánh sáng, khó chịu ở nhãn cầu, nhìn mờ, mắt khô, nhử mắt, viêm kết mạc dị ứng, ngứa mắt, có cảm giác có vật lạ ở mắt, bờ mi mắt cứng lại, tăng tiết nước mắt, xung huyết kết mạc. *Không xác định:* quá trình lành vết thương (giác mạc) bị ảnh hưởng, khuyết tật/rối loạn biểu mô giác mạc, giác mạc đục mờ, sẹo giác mạc, giảm thị lực, mắt bị kích thích, sưng mắt.
Rối loạn đường tiêu hóa	*Ít gặp*: buồn nôn
Rối loạn mô da và mô dưới da	*Ít gặp*: Chứng nhão da
Đang nghiên cứu	*Chưa xác định*: áp huyết tăng

Bệnh nhân tiểu đường

Một số lượng hạn chế bệnh nhân tiểu đường (n=126), trong một nghiên cứu đơn, có được điều trị Nevanac trong khoảng 60 ngày hoặc hơn để phòng phù hoàng điểm sau phẫu thuật đục thủy tinh thể. Khoảng 2% trong số những bệnh nhân này có phản ứng phụ của thuốc và những phản ứng phụ này dẫn đến việc gừng sử dụng thuốc ở 0,8% số bệnh nhân, tỷ lệ này tương tự với nhóm placebo (0,8%). Trong nghiên cứu này không có phản ứng có hại nghiêm trọng đươc báo cáo liên quan đến Nevanac.

Những tác dụng không mong muốn sau đây được cho là có liên quan đến việc dùng thuốc và được sắp xếp theo quy ước sau: rất hay gặp (≥ 1/10), thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10), ít gặp (≥ 1/1000 đến <1/100), hiếm gặp (≥ 1/10000 đến < 1/1000), rất hiếm gặp (< 1/10000),

hoặc không xác định (không thể xác định được từ dữ liệu sẵn có) Trong mỗi nhóm có tần suất nói trên, các tác dụng phụ được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần:

Phân loại hệ thống cơ quan	
Rối loạn về mắt	*Thường gặp*: viêm giác mạc có đốm *Ít gặp*: khuyết tật/rối loạn biểu mô giác mạc

Mô tả biến cố ngoại ý lựa chọn

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 tiểu đường còn hạn chế. Phản ứng ngoại ý về nhãn cầu ở bệnh nhân tiểu đường có thể xảy ra với tần suất cao hơn khi quan sát ở các nhóm nói chung khác.

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.

Những kinh nghiệm với Nevanac sau khi đưa thuốc ra thị trường cho thấy đã xác định được những trường hợp báo cáo khuyết tật biểu mô giác mạc. Tính nghiêm trọng của 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 khi cần có sự can thiệp phẫu thuật và/hoặc điều trị y khoa để đem lại thị lực rõ hơn.

Những kinh nghiệm trong việc dùng các thuốc chống viêm không steroid tại chỗ thu được sau khi đưa thuốc ra thị trường 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, có 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 có những tác dụng phụ ở giác mạc sẽ tăng lên, có thể ảnh hưởng đến thị lực. Khi nepafenac được kê toa sử dụng ở bệnh nhân tiểu đường phẫu thuật thủy tinh thể để ngăn phù hoàng điểm, việc tồn tại yếu tố nguy cơ gia tăng sẽ dẫn tới việc đánh giá lại nguy cơ – lợi ích và giám sát bệnh nhân chặt chẽ hơn.

Nhóm bệnh nhi

Tính an toàn và hiệu quả của Nevanac ở trẻ em chưa được thiết lập.

"Thông báo cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn khi sử dụng"

Quá liều:

Chưa có những kinh nghiệm dùng quá liều với thuốc nhỏ mắt. Khi dùng trong một lần quá một giọt thuốc cho một mắt thì chắc là không dẫn đến những tác dụng phụ không mong muốn. Trên thực tế thì không có nguy cơ có những tác dụng phụ khi dùng nhầm thuốc theo đường uống.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

Đặc tính dược lực học

Nhóm dược điều trị học: thuốc chống viêm không steroid
Mã ATC: S01BC10
Cơ chế tác dụng:
Nepafenac làm một tiền thuốc (prodrug) chống viêm và giảm đau không steroid. Sau khi nhỏ thuốc đường mắt, nepafenac thâm nhập qua giác mạc, rồi bị các hydrolase ở mô mắt chuyển hóa thành amfenac, là một thuốc chống viêm không steroid. Amfenac ức chế tác dụng của prostaglandin H synthase (cyclo-oxygenase), là enzyme cần thiết cho việc sản sinh prostaglandin
Dược lý học thứ yếu
Thực nghiệm trên thỏ cho chấy Nepafenac có tác dụng ngăn chặn sự suy yếu của hàng rào máu – võng mạc, sự suy yếu này đi song song với sự ức chế tổng hợp PGE_2. Thí nghiệm ex vivo dùng một lần đơn nhất thuốc nhỏ mắt nepafenac đã có tác dụng ức chế sự tổng hợp prostaglandin trong mống mắt/ thể mi (85% - 95%) và trong võng mạc/màng mạch (55%), tương ứng trong khoảng thời gian là 6 giờ và 4 giờ.
Tác dụng dược lực học
Phần lớn sự chuyển hóa thuốc qua thủy phân xảy ra ở võng mạc/màng mạch, sau đó là ở mống mắt/thể mi và giác mạc phù hợp với mức độ tưới máu của mô.
Những nghiên cứu trên lâm sàng cho kết quả là thuốc nhỏ mắt Nevanac không có tác dụng đáng kể trên nhãn áp.
Tác dụng lâm sàng
Dự phòng và điều trị viêm và đau sau khi phẫu thuật đục thủy tinh thể
Đã tiến hành ba công trình nghiên cứu chủ yếu nhằm đánh giá tính hiệu quả và tính an toàn của việc dùng Nevanac ba lần một ngày so sánh với placebo và/hoặc với ketorolac/trometamol trong việc dự phòng và điều trị hiện tượng viêm và đau sau phẫu thuật đục thủy tinh thể. Trong những công trình nghiên cứu này, bắt đầu dùng thứ thuốc nghiên cứu một ngày trước khi phẫu thuật, tiếp theo là dùng trong ngày phẫu thuật và dùng kéo dài từ 2 đến 4 tuần lễ sau khi phẫu thuật. Thêm vào đó, hầu hết bệnh nhân được dùng thêm kháng sinh như biện pháp dự phòng theo đúng với quy định trong lâm sàng ở tại nơi mà công trình nghiên cứu được thực hiện.
Trong hai công trình theo phương pháp mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng placebo, các bệnh nhân được điều trị với Nevanac thì hiện tượng viêm ít hơn một cách có ý nghĩa so với các bệnh nhân được điều trị với placebo, kể từ sau khi phẫu thuật một thời gian ngắn cho đến hết quá trình điều trị (Hiện tượng viêm được đánh giá theo những tế bào nước và mức độ đỏ do thương tổn).
Trong công trình nghiên cứu thứ ba theo phương pháp mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng với placebo và với thuốc chứng có hoạt tính, thấy ở những bệnh nhân điều trị với Nevanac, hiện tượng viềm là ít hơn một cách có ý nghĩa so với ở những bệnh nhân điều trị với placebo. Ngoài ra, tác dụng của Nevanac có tác dụng không kém so với Ketorolac 5ml/ml trong việc làm giảm viêm và giảm đau ở mắt, hơn nữa việc nhỏ thuốc này dễ dàng, thuận tiện hơn.
Tỷ lệ những bệnh nhân không cảm thấy đau ở mắt sau khi phẫu thuật đục thủy tinh thể là cao hơn một cách có ý nghĩa so với tỷ lệ này ở những bệnh nhân dùng placebo.
Giảm nguy cơ phù hoàng điểm sau phẫu thuật đục thủy tinh thể ở bệnh nhân tiểu đường
3 nghiên cứu (1 ở bệnh nhân tiểu đường và 2 ở bệnh nhân không tiểu đường) được tiến hành để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của Nevanac để dự phòng phù hoàng điểm sau

phẫu thuật thủy tinh thể. Trong những nghiên cứu này, sử dụng thuốc 1 ngày phẫu thuật, tiếp tục vào ngày phẫu thuật và tiếp tục sử dụng đến 90 ngày sau phẫu thuật.
Trong một nghiên cứu theo phương pháp mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng với placebo được tiến hành trên bệnh nhân tiểu đường màng lưới, tỷ lệ gia tăng đáng kể ở nhóm placebo phát triển phù hoàng điểm (16,7%) so với nhóm được điều trị bằng Nevanac (3,2%).

Đặc tính dược động học

Hấp thu

Sau khi dùng Nevanac nhỏ mắt ba lần một ngày ở cả hai mắt đã phát hiện được Nepafenac và amphenac trong huyết tương với lượng nhỏ, nhưng đủ để có thể định lượng được ở phần lớn bệnh nhân vào thời gian từ 2 đến 3 giờ sau khi nhỏ thuốc. Nồng độ cực đại Cmax trung bình ở trạng thái ổ định (steady state) của Nepafenac và amfenac tương ứng bằng 0,310 ± 0,104 ng/ml và 0,422 ± 0,121 ng/ml.

Phân bổ

Amfenac có ái lực mạnh với các protein-albumin của thuyết thanh. Trên thí nghiệm invitro, tỷ lệ phần trăm amfenac liên kết với albumin của chuột cống, albumin của người và với huyết thanh người tương ứng bằng 98,4%, 95,4% và 99,1%. Các công trình nghiên cứu trên chuột cho thấy khi dùng thuốc đánh dấu phóng xạ ^{14}C-nepafenac một lần đơn nhất hay nhiều lần liên tiếp theo đường uống, thì những chất có liên quan được phân bố rộng rãi trong cơ thể.

Chuyển hóa

Nepafenac được hoạt hóa theo đường sinh học thành amfenac tương đối nhanh nhờ các hydrolase trong nội nhãn cầu. Tiếp sau đó, amfenac được chuyển hóa mạnh thành các chất chuyển hóa có tính phân cực cao hơn, trong đó có quá trình hydroxyl hóa của nhân thơm để hình thành phức hợp glucoronid. Các thí nghiệm phân tích sắc ký phóng xạ trước và sau sự thủy phân bằng beta-glucuronidase cho thấy tất cả các dẫn chất chuyển hóa đều dưới dạng phức hợp glucuronid, trừ chất amfenac. Amfenac là dẫn chất chuyển hóa chủ yếu trong huyết tương, đại diện cho khoảng 13% hoạt tính phóng xạ toàn phần của huyết tương. Chất chuyển hóa nhiều thứ hai trong huyết tương là 5-hydroxy nepafenac, đại diện cho khoảng 9% hoạt tính phóng xạ toàn phần khi có Cmax.
Tương tác với các thuốc khác: Cả nepafenac lẫn amfenac đều không ức chế một enzyme cytochrom P450 chính nào của người (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 và 3A4) in vitro, với nồng độ cho tới 300 ng/mL. Như vậy khó 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 thông qua cơ chế liên kết với protein cũng khó có khả năng xảy ra.

Thải trừ/Đào thải

Sau khi dùng thuốc đánh dấu phóng xạ ^{14}C-nepafenac cho những người tình nguyện khỏe mạnh, thì con đường đào thải qua nước tiểu đã được xác định là con đường chủ yếu trong việc bài tiết các chất có tính phóng xạ (chiếm tới 85% hoạt tính phóng xạ tổng cộng được đào thải), còn con đường đào thải qua phân chỉ chiếm khoảng 6% lượng phóng xạ của thuốc đưa vào. Lượng Nepafenac và amfenac nguyên vẹn trong nước tiểu chỉ còn với nồng độ không định lượng nổi.
Trên một nghiên cứu ở 25 bệnh nhân đục thủy tinh thể được phẫu thuật đã dùng một lần đơn nhất Nevanac, thì nồng độ thuốc trong thủy dịch đã được định lượng sau khi dùng thuốc 15, 30, 45 và 60 phút. Giá trị trung bình của cực đại nồng độ thuốc trong thủy dịch

gặp ở thời điểm sau khi dùng thuốc được 1 giờ. (Nepafenac 177 ng/ml, amfenac 44,8 ng/mL). Những kết quả này cho thấy thuốc thâm nhập nhanh qua giác mạc.

Hạn dùng:

Hai năm kể từ ngày sản xuất

Phải bỏ lọ thuốc khi đã mở ra được 4 tuần lễ

Lưu ý đặc biệt về điều kiện bảo quản

Không bảo quản quá 30°C. **Để xa tầm tay trẻ em**

Bản chất và thành phần của bao bì

Lọ bằng polyethylene tỷ trọng thấp, hình ống tròn, dung tích 5ml có đầu để nhỏ thuốc, có nút xoáy bằng polypropylene trắng, trong lọ có chứa 5ml dich treo thuốc.

Mỗi lọ thuốc được chứa trong một hộp bìa cứng

Lưu ý đặc biệt về tiêu huỷ

Không có yêu cầu gì đặc biệt.

TIÊU CHUẨN: nhà sản xuất.

KHUYẾN CÁO: **Thuốc này chỉ dùng theo đơn của thầy thuốc. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ.**

Sản xuất bởi:

Alcon

s.a. ALCON-COUVREUR n.v.

Rijksweg 14, 2870 Puurs- Bỉ

PHÓ CỤC TRƯỞNG

Nguyễn Văn Thanh