

Departamento de Registro Farmacéutico

NEVANAC[®]

(nepafenaco)

1 mg/ml, colirio en suspensión

Prospecto internacional

Autores del IPL:	Sravanthi Diddi
Autor de la CDS:	Lan Betty
Aprobación por GLC:	20 de octubre de 2020
Fecha de entrada en vigor:	19 de noviembre de 2020
N.º de referencia (SLC):	No corresponde
Versión del documento:	Última

Propiedad de Novartis
Confidencial

No se usará, divulgará, publicará ni dará a conocer
sin el consentimiento de Novartis

NEVANAC® Suspensión Oftálmica 0.1%

Agentes antiinflamatorios no esteroideos.

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

Forma farmacéutica

Suspensión oftálmica

Suspensión uniforme de color entre amarillo claro a amarillo, y pH de 7,4 (aproximadamente).

Sustancias activas

1 ml de suspensión contiene 1 mg de nepafenaco.

Excipientes

Excipiente con efecto conocido: 1 ml de colirio en suspensión contiene 0,05 mg de cloruro de benzalconio.

Otros excipientes: carbómero 974, tiloxapol, manitol, edetato disódico, cloruro de sodio, hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico (para ajustar el pH) y agua purificada c.s.p.

INDICACIONES

Nevanac Suspensión Oftálmica 0.1% está indicado para:

Prevención y tratamiento de los cuadros de dolor e inflamación relacionados con la cirugía de cataratas.

Reducción del riesgo de edema macular postoperatorio asociado con la cirugía de catarata en pacientes diabéticos.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Para dolor e inflamación asociado a cirugía de catarata:

- La dosis de Nevanac Suspensión Oftálmica es una gota en el/los ojo/s afectado/s, tres veces al día, comenzando 1 día antes de la cirugía de cataratas, y continuando el día de la intervención (es decir, el día de la cirugía) y durante las primeras 2 semanas (14 días) del periodo postoperatorio o post-quirúrgico.
- Se puede administrar 1 gota adicional 30-120 minutos antes de la cirugía.
- El tratamiento puede extenderse a las 3 primeras semanas (21 días) del periodo postoperatorio, como recomendación por el médico oftalmólogo.

Para la reducción del riesgo de edema macular asociado a cirugía de cataratas en pacientes diabéticos:

- La dosis de Nevanac Suspensión Oftálmica es una gota en el/los ojo/s afectado/s, tres veces al día. La administración comienza 1 día antes de la cirugía, continua el día de la cirugía y hasta 60 días del periodo postoperatorio.
- Se puede administrar 1 gota adicional 30-120 minutos antes de la cirugía.

Método de administración

- Solo para uso ocular.
- Tras remover la tapa, si el sello esta suelto, remuévalo antes de utilizar el producto.
- Si se está utilizando más de un medicamento oftálmico, estos deben administrarse con al menos 5 minutos de diferencia. Las pomadas oftálmicas deben administrarse en último lugar.
- Si olvida administrar una dosis, se debe administrar una única gota lo más pronto posible antes de volver a la rutina regular. No utilizar una doble dosis para sustituir la dosis olvidada.
- Agitar bien antes de usar.
- Para prevenir la contaminación del gotero y la solución se debe tener cuidado de no tocar los párpados, arcos circundantes y otras superficies con la punta del gotero de la botella. Se debe instruir a los pacientes de cerrar correctamente la botella cuando no esté en uso.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la sustancia activa, a cualquiera de los excipientes o a otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- El uso de AINE tópicos puede causar queratitis. En algunos pacientes predispuestos, el uso continuo y prolongado aumenta el riesgo de que aparezcan reacciones adversas corneales y sean severas, y estas pueden acarrear la pérdida de la integridad del epitelio, el adelgazamiento de la córnea, una erosión corneal, una úlcera corneal o una perforación corneal. La experiencia desde la comercialización de los AINE tópicos indica que en los pacientes que se han sometido a intervenciones de cirugía ocular complicadas o repetidas o que presentan denervación corneal, defectos del epitelio corneal, diabetes mellitus, enfermedades de la superficie ocular, ojo seco o artritis reumatoide, el riesgo de reacciones adversas corneales puede ser mayor. Estos eventos pueden poner en peligro la visión. Los AINE tópicos deben usarse con cautela en estos pacientes. En los pacientes con signos de pérdida de la integridad del epitelio corneal se suspenderá de inmediato el tratamiento con Nevanac y se vigilará estrechamente el estado de la córnea.
- Los AINE tópicos pueden ralentizar o demorar la cicatrización. También los corticoides tópicos ralentizan o demoran la cicatrización. El uso simultáneo de AINE tópicos y corticoides tópicos puede aumentar el riesgo de problemas de cicatrización.
- Ha habido notificaciones de que los AINE oftálmicos pueden causar un aumento de las hemorragias en tejidos oculares (incluidos hipemas) en asociación con la cirugía ocular. Nevanac debe usarse con precaución en los pacientes con diátesis hemorrágicas diagnosticadas o en tratamiento con otros medicamentos que pueden prolongar el tiempo de sangría.
- Podría darse una sensibilidad cruzada al ácido acetilsalicílico, los derivados del ácido fenilacético y otros antiinflamatorios no esteroideos.

Excipientes especiales

- Nevanac, colirio en suspensión, contiene cloruro de benzalconio, que puede causar irritación ocular y podría colorear los lentes de contacto blandos. Es preciso quitarse los lentes de contacto antes de instilarse Nevanac, colirio en suspensión, y no volver a ponérselos hasta 15 minutos después de la instilación.
- Se ha notificado que el cloruro de benzalconio puede causar queratopatía punteada o queratopatía ulcerosa tóxica. Es preciso vigilar estrechamente al paciente si hace un uso frecuente o prolongado del medicamento.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema (*system organ class*, SOC) del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, dichas reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. A su vez, dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos

Clase de órgano, aparato o sistema	Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea	Rara
Trastornos oculares	Queratitis, queratitis punteada, defecto del epitelio corneal, conjuntivitis alérgica, dolor ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, costra en el borde palpebral	Infrecuente
	Visión borrosa, fotofobia, ojo seco, blefaritis, irritación ocular, prurito ocular, secreción ocular, lagrimeo aumentado	Rara
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad	Rara
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis alérgica	Rara

Reacciones adversas notificadas espontáneamente o registradas en la literatura especializada (frecuencia desconocida)

Las reacciones adversas enumeradas a continuación proceden de notificaciones espontáneas y casos publicados en la literatura científica desde la comercialización de Nevanac. Dado que se trata de notificaciones voluntarias procedentes de una población cuyo tamaño no se conoce a ciencia cierta, no es posible estimar con fiabilidad la frecuencia de estas reacciones, por lo que esta se clasifica como desconocida. Las reacciones adversas se enumeran por clase de órgano,

aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, dichas reacciones se clasifican por orden de gravedad decreciente.

Tabla -1 Reacciones adversas notificadas espontáneamente o registradas en la literatura especializada (frecuencia desconocida)

Clase de órgano, aparato o sistema	Reacción adversa
Trastornos oculares	Perforación corneal, queratitis ulcerosa, adelgazamiento de la córnea, opacidad corneal, cicatriz corneal, cicatrización alterada (córnea), agudeza visual disminuida, hinchazón ocular, hiperemia ocular
Trastornos gastrointestinales	Vómitos
Exploraciones complementarias	Tensión arterial elevada

INTERACCIONES

El uso simultáneo de AINE tópicos y corticoides tópicos puede aumentar el riesgo de problemas de cicatrización. El uso simultáneo de Nevanac y de medicamentos que prolongan el tiempo de sangría puede aumentar el riesgo de hemorragia (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR

Embarazo

Resumen de los riesgos

No se dispone de estudios comparativos adecuados en la embarazada que permitan documentar los riesgos asociados al producto. Los datos del uso de Nevanac en la embarazada son limitados.

En estudios del desarrollo embriofetal llevados a cabo en ratas y conejos, la administración oral de nepafenaco durante el período de organogénesis no causó toxicidad embriofetal con dosis de 10 mg/kg/d (20 veces y 179 veces la exposición humana –basada en el AUC– al nepafenaco y al amfenaco, respectivamente, obtenida con la dosis ocular máxima recomendada en el ser humano [DOMRH], que es de una gota de nepafenaco en suspensión oftálmica al 0,3% en cada ojo).

La administración oral de nepafenaco a ratas gestantes durante la gestación y la lactancia causó letalidad materna con todas las dosis, incluida la más baja de las estudiadas: 3 mg/kg/d.

En este estudio no se determinó una dosis máxima sin efecto observado (NOEL) respecto a la toxicidad materna. Dosis ≥ 3 mg/kg/d se asociaron con distocia y dosis ≥ 10 mg/kg/d aumentaron la tasa de mortalidad de la progenie, en especial durante el período neonatal temprano.

Dado que en el ser humano la exposición sistémica es insignificante (<1 ng/ml) después del tratamiento con Nevanac, el riesgo durante el embarazo podría considerarse bajo. No obstante, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente el embarazo, el desarrollo embriofetal, el parto o el desarrollo posnatal.

Se debe advertir a las embarazadas del riesgo que el tratamiento puede entrañar para el feto. Solo debe utilizarse Nevanac durante el embarazo si el posible beneficio justifica el riesgo para el feto.

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas fetales o neonatales

Debido a los efectos conocidos de los medicamentos inhibidores de la biosíntesis de las prostaglandinas sobre el sistema cardiovascular del feto (cierre del conducto arterioso), debe evitarse el uso de Nevanac en los últimos meses del embarazo.

Datos

Datos en animales

En ratas que recibieron 3, 10 o 30 mg/kg/d de nepafenaco por vía oral durante el período de la organogénesis (días 6 a 17 de la gestación) se observó una importante toxicidad materna con 10 mg/kg/d y letalidad materna con 30 mg/kg/d. Por lo que respecta a la toxicidad materna, la NOEL fue de 3 mg/kg/d (17 y 351 veces la exposición humana al nepafenaco y al amfenaco con la DOMRH, respectivamente). Una dosis de 30 mg/kg/d causó toxicidad embriofetal (letalidad embriofetal y aumento de la incidencia de anomalías óseas menores). Por lo que respecta a la toxicidad embriofetal, la NOEL fue de 10 mg/kg/d (212 y 1432 veces la exposición humana al nepafenaco y al amfenaco con la DOMRH, respectivamente).

En conejas que recibieron 3, 10 o 30 mg/kg/d de nepafenaco por vía oral durante el período de la organogénesis (días 6 a 18 de la gestación) se produjeron abortos con dosis ≥ 10 mg/kg/d. Por lo que respecta a los abortos y la toxicidad materna, la NOEL fue de 3 mg/kg/d (0,6 y 41 veces la exposición humana al nepafenaco y al amfenaco con la DOMRH, respectivamente). Con 30 mg/kg/d se observó toxicidad embriofetal, que comprendía malformaciones externas, viscerales y óseas (onfalocele, malformaciones del corazón o los grandes vasos, y anomalías del cráneo, las vértebras, las esternesbras y los cartílagos costales). Por lo que respecta a la toxicidad embriofetal, la NOEL fue de 10 mg/kg/d (20 y 179 veces la exposición humana al nepafenaco y al amfenaco con la DOMRH, respectivamente).

En un estudio perinatal y posnatal llevado a cabo en ratas, la administración oral de 3, 10, 15 o 30 mg/kg/d de nepafenaco durante la organogénesis y parte de la lactancia (desde el día 6 de la gestación hasta el día 20 de la lactancia) causó letalidad materna relacionada con el tratamiento con todas las dosis, y las muertes se produjeron generalmente tras iniciarse el parto. En este estudio no se estableció una NOEL para la toxicidad materna. Las dosis causantes de toxicidad materna ≥ 3 mg/kg/d se asociaron con distocia, y con las dosis ≥ 10 mg/kg/d aumentaron las pérdidas posimplantatorias, se redujo el crecimiento o el peso fetal y disminuyó la supervivencia fetal. Con 15 mg/kg/d, la viabilidad de las crías siguió descendiendo durante los cuatro primeros días de la lactancia. No se produjeron más muertes espontáneas de crías después del día 4 de la lactancia. El nepafenaco no resultó tóxico para el desarrollo de la progenie superviviente de la generación F1 y no tuvo efectos adversos sobre los parámetros reproductivos de la generación F1 ni sobre la viabilidad y el crecimiento de la F2. Por lo que respecta a la toxicidad para el desarrollo, la NOEL fue de 3 mg/kg/d (17 y 351 veces la exposición humana al nepafenaco y al amfenaco con la DOMRH, respectivamente).

Lactancia

Resumen de los riesgos

No hay información sobre la presencia de nepafenaco en la leche materna humana ni sobre los efectos en el bebé amamantado o la producción de leche materna. El nepafenaco se excreta en la leche de las ratas lactantes tras la administración oral; el cociente leche:plasma es $<0,6$. Se desconoce si llegaría a haber concentraciones mensurables de nepafenaco en la leche materna tras la administración por vía tópica ocular.

Deben sopesarse los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud frente a la necesidad clínica de la madre de recibir tratamiento con Nevanac y los posibles efectos adversos de dicho tratamiento sobre el bebé amamantado.

Mujeres y varones con capacidad de procrear

Esterilidad

No hay datos suficientes sobre la repercusión del uso de Nevanac sobre la fertilidad humana. No se observaron efectos importantes sobre la fertilidad en ratas que recibieron dosis de hasta 3 mg/kg/d (17 y 351 veces la exposición humana al nepafenaco y al amfenaco con la DOMRH, respectivamente).

En un estudio de la fertilidad en ratas, se administraron dosis orales de 3, 10, 15 y 30 mg/kg/d. Se sacrificó prematuramente a los animales que estaban recibiendo la dosis de 30 mg/kg/d porque la toxicidad era excesiva. Con la dosis de 15 mg/kg/d se afectaron la movilidad y la concentración de espermatozoides en los machos, sin que hubiera signos microscópicos en los testículos y los epidídimos. No se observaron diferencias de importancia en los índices de copulación o fertilidad. Con las dosis de 10 y 15 mg/kg/d descendió el número de fetos viables y aumentaron las reabsorciones tempranas. Por lo que respecta a la toxicidad reproductiva para machos y hembras, la NOEL fue de 3 mg/kg/d (17 y 351 veces la exposición humana al nepafenaco y al amfenaco con la DOMRH, respectivamente).

SOBREDOSIS

No es probable que se produzcan efectos tóxicos en caso de sobredosis con el uso oftálmico, ni tampoco en caso de ingestión accidental por vía oral.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Propiedades farmacodinámicas

Modo de acción

El nepafenaco es un profármaco antiinflamatorio no esteroideo y analgésico. Tras la administración por vía tópica ocular, el nepafenaco penetra a través de la córnea y, por la acción de hidrolasas oculares, es transformado a amfenaco, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo. El amfenaco inhibe la acción de la prostaglandina H-sintasa (ciclooxigenasa), una enzima necesaria para la síntesis de prostaglandinas.

Farmacodinámica (FD)

La mayor parte de la conversión hidrolítica se produce en la retina y la coroides, seguidas del complejo iris-cuerpo ciliar y la córnea, lo cual concuerda con el grado de vascularización de los tejidos. No se han notificado efectos de importancia sobre la presión intraocular en los ensayos clínicos.

Farmacocinética (FC)

Absorción

Tras la administración de colirio de nepafenaco al 0,1% tres veces al día en ambos ojos durante cuatro días, se alcanzaron las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$) de estado de equilibrio del nepafenaco ($0,310 \pm 0,104$ ng/ml) y el amfenaco ($0,422 \pm 0,121$ ng/ml) en el plazo máximo de 0,5 horas. Las concentraciones plasmáticas de estado de equilibrio se alcanzaron el día 2. El $AUC_{0-\infty}$ media del nepafenaco era de $0,371$ ng·h/ml y la del amfenaco, de $1,03$ ng·h/ml. Tomando como base el cociente estado de equilibrio:dosis única de los valores individuales de la $C_{máx}$, el índice de acumulación medio era de $1,34 \pm 0,58$ para el nepafenaco y de $1,61 \pm 0,66$ para el amfenaco.

En el caso de la suspensión de nepafenaco al 0,3%, con la administración una vez al día en ambos ojos, a los cuatro días, la $C_{máx}$ del nepafenaco era de $0,847$ ng/ml y la del amfenaco, de $1,13$ ng/ml, y se alcanzaban a las 0,5 horas. El $AUC_{0-\infty}$ media del nepafenaco era de $1,43$ ng·h/ml y la del amfenaco, de $3,70$ ng·h/ml. La vida media plasmática del amfenaco era unas 5 veces más prolongada que la del nepafenaco. El índice de acumulación medio, basado en el cociente estado de equilibrio:dosis única, era ≈ 1 ; por consiguiente, no se observó acumulación ni de nepafenaco ni de amfenaco tras la administración ocular de la suspensión al 0,3%.

Distribución

El nepafenaco y el amfenaco se distribuyeron en los tejidos oculares de los conejos tras una dosis tópica única de la suspensión al 0,1% o bien al 0,3%. Se observaron concentraciones más altas en el lugar de administración (córnea y conjuntiva) y más bajas en los tejidos posteriores (retina y coroides). Las concentraciones en los tejidos oculares aumentaron al aumentar la dosis. Cuando se compararon las concentraciones en los tejidos oculares anteriores obtenidas tras una dosis única de nepafenaco al 0,3% con las obtenidas después de tres dosis de nepafenaco al 0,1% en un solo día, el cristalino fue la única estructura en la que no se detectaron concentraciones más altas después de la administración de nepafenaco al 0,3% una vez al día.

En pacientes intervenidos de catarata, se observaron concentraciones máximas en el humor acuoso 1 hora después de una dosis única de nepafenaco al 0,1%: de 177 ng/ml en el caso del nepafenaco y de $44,8$ ng/ml en el del amfenaco.

El grado de unión del nepafenaco a proteínas plasmáticas es moderado: del 72,8% en el plasma de ratas al 83,5% en el plasma humano. La unión a proteínas es independiente de la concentración en el plasma de rata, mono y ser humano en un amplio intervalo de concentraciones (entre 10 y 1000 ng/ml). El grado de unión del amfenaco es más alto, del 99% aproximadamente.

Biotransformación y metabolismo

In vivo, el nepafenaco es hidrolizado con relativa rapidez a amfenaco. Tras la administración oral, se detectaron en el plasma amfenaco y nepafenaco no conjugados, y otros ocho metabolitos; las concentraciones más altas correspondían al amfenaco, un metabolito farmacológicamente activo. Varios de esos metabolitos eran conjugados glucurónidos, a juzgar por el desplazamiento cromatográfico tras el tratamiento con β -glucuronidasa. Se detectó nepafenaco en el plasma, pero en concentraciones relativamente bajas (el 3,2% de la radioactividad total). El amfenaco era el principal metabolito plasmático: representaba alrededor del 13% de la radioactividad total en el plasma. El segundo metabolito plasmático en abundancia era el 5-hidroxi-nepafenaco en forma de glucurónido, que representaba alrededor del 9,5% de la radiactividad total en la $C_{m\acute{a}x}$.

Ni el nepafenaco ni el amfenaco inhiben ninguna de las principales isoenzimas del citocromo P450 humano (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4) *in vitro* en concentraciones de hasta 3000 y 1000 ng/ml, respectivamente.

Tras 14 días de administración oral, el nepafenaco no aumentó las actividades de la CYP1A, la CYP2B y la CYP3A o el contenido total de citocromo P450 en la rata, por lo que no se observó una potencial inducción en este animal.

Eliminación

Tras la administración oral de [14 C]nepafenaco a voluntarios humanos sanos, la principal vía de excreción de la radioactividad fue la urinaria (el 85% de la dosis, aproximadamente), mientras que la vía fecal representó en torno al 6% en los 7 primeros días.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Nevanac es un producto de probada eficacia.

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Los datos preclínicos no revelaron ningún riesgo especial para el ser humano, según los estudios habituales de toxicidad con dosis únicas y dosis repetidas, de genotoxicidad y de irritación ocular por administración tópica. No se ha evaluado el nepafenaco en estudios de carcinogénesis a largo plazo.

La información sobre la toxicidad para la función reproductora y el desarrollo figura en el apartado EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR.

INCOMPATIBILIDADES

No se conoce ninguna.

CONSERVACIÓN

Véase la caja plegable.

Nevanac no debe usarse después de la fecha de caducidad («EXP») marcada en el envase.

Nevanac debe mantenerse fuera del alcance y de la vista de los niños.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

Ninguna especial.

Fabricante:

Véase la caja plegable.

Prospecto internacional

Información publicada en: noviembre de 2020.

® = marca registrada

Novartis Pharma AG, Basilea (Suiza)