

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДАВЕРІС

(DAVERIS)

Склад:

діюча речовина: травопрост;

1 мл розчину містить травопросту 40 мкг;

допоміжні речовини: кислота борна; трометамол; олія рицинова поліетоксильована, гідрогенізована; маніт (Е 421); динатрію едетат; бензалконію хлорид; кислота хлористоводнева; натрію гідроксид; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Краплі очні, розчин.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група

Засоби для застосування в офтальмології. Протиглаукомні препарати та міотичні засоби. Аналоги простагландинів. Код АТХ S01E E04.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Механізм дії

Травопрост, аналог F_{2a} простагландину, є його повним селективним агоністом, який має високий ступінь спорідненості з FP рецепторами простагландину. Знижує внутрішньоочний тиск, збільшуючи відтік внутрішньоочної рідини по трабекулярній сітці та увеосклеральним шляхом. Зниження внутрішньоочного тиску у людини розпочинається приблизно через 2 години після застосування травопросту, а максимальний ефект досягається через 12 годин. Значне зниження внутрішньоочного тиску при застосуванні одноразової дози може зберігатися протягом більше 24 годин.

Клінічна ефективність та безпека

Клінічні дослідження із застосуванням травопросту (з поліквადом як консервантом) у пацієнтів з відкритокутовою глаукомою або очною гіпертензією, які застосовували травопрост 1 раз на добу ввечері, продемонстрували зниження внутрішньоочного тиску на 8–9 мм рт.ст. (приблизно 33 %) від початкового показника 24–26 мм рт. ст. Дані щодо застосування травопросту у комбінації з тимололом 0,5 % і обмежені дані щодо застосування в комбінації з бримонідином 0,2 % були отримані при проведенні клінічних досліджень, які продемонстрували додаткову дію при його застосуванні з цими антиглаукомними засобами. Клінічних даних щодо супутнього застосування травопросту з іншими офтальмологічними гіпотензивними лікарськими засобами немає.

Вторинна фармакологія

Травопрост значно збільшував приплив крові до диска зорового нерва у кролів після 7 днів місцевого застосування в око (1,4 мікрограм 1 раз на добу).

Діти

Ефективність застосування травопросту дітям віком від 2 місяців до 18 років була продемонстрована у ході 12-тижневого подвійного сліпого клінічного дослідження травопросту порівняно з тимололом у 152 пацієнтів з діагностованою очною гіпертензією або дитячою глаукомою. Пацієнти отримували або травопрост 0,004 % 1 раз на добу, або тимолол 0,5 % (або 0,25 % для пацієнтів, віком до 3 років) 2 рази на добу. За первинну точку ефективності приймали показник зміни внутрішньоочного тиску (ВОТ) через

12 тижнів дослідження відносно початкового показника. Середні значення зниження ВОТ у групах із застосуванням травопросту та тимололу були подібними (див. таблицю 1).

У вікових групах від 3 до 12 років (n=36) та від 12 до 18 років (n=26) через 12 тижнів середнє значення зниження ВОТ у групі травопросту було подібним до середнього значення у групі, де застосовували тимолол. Через 12 тижнів середнє значення зниження ВОТ у віковій групі від 2 місяців до 3 років, де застосовували травопрост, становило 1,8 мм рт.ст. та 7,3 мм рт.ст. у групі, де застосовували тимолол. У групі застосування тимололу показник зниження ВОТ базувався на даних тільки 6 пацієнтів на відміну від 9 пацієнтів у групі застосування травопросту. У 4 пацієнтів із групи застосування травопросту проти 0 пацієнтів у групі застосування тимололу не було релевантного зниження середнього значення ВОТ через 12 тижнів. Дані для дітей віком до 2 місяців відсутні.

Ефект зниження ВОТ спостерігався після другого тижня лікування та постійно підтримувався протягом 12 тижнів дослідження в усіх вікових групах.

Таблиця 1

Порівняння зміни середнього значення ВОТ від початкового показника (мм рт. ст.)

через 12 тижнів

N	Травопрост, середнє значення (СП)	N	Тимолол, середнє значення (СП)	Середня різниця ^a	(95 % ДІ)
---	--	---	---	---------------------------------	-----------

53	-6,4 (1,05)	60	-5,8 (0,96)	-0,5	(-2,1, 1,0)
----	----------------	----	----------------	------	-------------

СП – стандартна похибка; ДІ – довірчий інтервал.

^a Середня різниця при застосуванні травопросту/тимололу. Оцінка базується на середніх значеннях методу найменших квадратів (середньоквадратичних значеннях), отриманих за допомогою статистичної моделі, яка включає в себе корельовані показники ВОТ в одного пацієнта (початковий діагноз та початковий показник ВОТ враховували).

Доклінічні дані з безпеки

У ході досліджень офтальмологічної токсичності на мавпах введення травопросту в дозі 0,45 мкг 2 рази на добу спричиняло збільшення очної щілини. Місцеве застосування травопросту у праве око мавп у концентраціях до 0,012 % 2 рази на добу протягом 1 року не призвело до виникнення системної токсичності.

Дослідження токсичного впливу на репродуктивну функцію були проведені на щурах, мишах і кролях при системному способі введення. Результати стосуються активності агоністу FP-рецепторів у матці, пов'язаної з ранньою летальністю ембріона, втратою плода після імплантації, токсичністю для плода. У вагітних щурів системне введення травопросту в дозах, що у 200 разів перевищували терапевтичну дозу, у період органогенезу спричинило збільшення кількості вад розвитку. Низькі рівні радіоактивності вимірювалися в амніотичній рідині і тканинах плода вагітних самок щурів, яким вводили ³H-травопрост. У ході досліджень репродуктивної функції та розвитку плода виявлено збільшення ризику втрати плода з високим відсотком випадків у самок щурів та мишей (180 пг/мл і 30 пг/мл у плазмі крові відповідно) в дозах, що у 1,2–6 разів перевищували терапевтичну (до 25 пг/мл).

Фармакокінетика

Абсорбція

Травопрост належить до ефірних проліків. Він абсорбується через рогівку, де ізопропіловий ефір гідролізується до активної вільної кислоти. Дослідження на кролях показали, що пікові концентрації травопросту 20 нг/мл вільної кислоти у внутрішньоочній рідині досягаються через 1–2 години після його місцевого введення. Концентрації лікарської речовини у внутрішньоочній рідині знижуються з періодом напіввиведення приблизно до 1,5 години.

Розподіл

Після закапування травопросту в око здоровим добровольцям виявлено низький системний вплив активної вільної кислоти. Через 10–30 хвилин після введення дози спостерігалися максимальні концентрації вільної активної кислоти у плазмі крові на рівні 25 пг/мл або менше. Таким чином, рівні речовини у плазмі крові швидко знижуються протягом 1 години після введення до рівня, нижчого за межі кількісного визначення 10 пг/мл. Через низькі концентрації у плазмі крові і швидке виведення після місцевого застосування період напіввиведення вільної активної кислоти у людини не визначали.

Метаболізм

Метаболізм є основним шляхом виведення як травопросту, так і активної вільної кислоти. Шляхи системного метаболізму паралельні до шляхів метаболізму ендогенного простагландину F_{2a}, які характеризуються відновленням подвійного зв'язку 13–14, окисленням 15-гідроксильної і b-окиснювальним розщепленням верхнього бічного ланцюга.

Виведення

Вільна кислота травопросту та його метаболіти головним чином виводяться нирками.

Пацієнти з порушеннями функції печінки та/або нирок

Дія травопросту досліджувалась у пацієнтів із порушеннями функції печінки (від слабких до серйозних), а також у пацієнтів із порушеннями функції нирок (від слабких до серйозних) (кліренс креатиніну нижче 14 мл/хв). Коригувати дозу таким пацієнтам немає необхідності.

Діти

Фармакокінетичне дослідження у дітей віком від 2 місяців до 18 років після застосування травопросту продемонструвало дуже низьку концентрацію вільної кислоти у плазмі крові, яка становила від менше 10 пг/мл до 54,5 пг/мл, тобто була нижче межі кількісного визначення. У чотирьох попередніх системних фармакокінетичних дослідженнях у дорослих концентрація вільної кислоти у плазмі крові після застосування травопросту знаходилась нижче межі кількісного визначення до

52,0 пг/мл. У той час як більша частина даних демонструвала концентрацію у плазмі крові нижче межі визначення протягом усіх досліджень, роблячи тим самим статистичні порівняння системного впливу в усіх вікових групах неможливими, загальна тенденція показує, що після місцевого застосування травопросту вміст вільної кислоти у плазмі крові є дуже низьким в усіх вікових групах, які оцінювались.

Клінічні характеристики

Показання

Для зниження підвищеного внутрішньоочного тиску у пацієнтів з очною гіпертензією або відкритокутовою глаукомою.

Для зниження підвищеного внутрішньоочного тиску у дітей віком від 2 місяців до 18 років з очною гіпертензією або дитячою глаукомою.

Протипоказання

Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів лікарського засобу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Дослідження щодо взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводили.

Дослідження специфічної взаємодії *in vitro* проводили із застосуванням травопросту та препаратів, що містять тіомерсал. Жодних доказів преципітації не спостерігалось.

Особливості застосування

Зміна кольору очей

Травопрост може поступово змінювати колір очей за рахунок збільшення кількості меланосом (пігментних гранул) у меланоцитах. Перед початком застосування лікарського засобу пацієнтів слід проінформувати щодо можливості незворотної зміни кольору очей. Лікування одного ока може призвести до незворотної гетерохромії. Віддалені ефекти та наслідки довготривалого впливу на меланоцити на даний час невідомі. Зміна кольору райдужної оболонки відбувається повільно і може бути непомітною протягом місяців або навіть років. Зміна кольору ока перш за все була відзначена у пацієнтів зі змішаним кольором райдужної оболонки, тобто блакитно-карим, сіро-карим, жовто-карим і зелено-карим; однак це явище спостерігалось також і у пацієнтів із карими очима. Як правило, коричнева пігментація навколо зіниці концентрично розповсюджується до периферії райдужної оболонки ураженого ока, однак вся райдужна оболонка або її частини можуть набути більш інтенсивного коричневого кольору. Після припинення застосування травопросту подальшого збільшення коричневого пігменту в райдужній оболонці не спостерігалось.

Зміни шкіри повік та періорбітальної ділянки

У контрольованих клінічних дослідженнях повідомляли про 0,4 % пацієнтів, у яких відбулося потемніння шкіри повік та/або періорбітальної ділянки у зв'язку із застосуванням травопросту.

При застосуванні аналогів простагландинів спостерігалися зміни з боку періорбітальної ділянки та шкіри повік, включаючи поглиблення борозни повіки.

Травопрост може поступово змінювати структуру вій ока (очей), в яке застосовується; при проведенні клінічних досліджень такі зміни спостерігалися приблизно у половини пацієнтів та включали в себе збільшення довжини, товщини, пігментації та/або кількості вій. Механізм зміни структури вій та віддалені наслідки цієї дії на даний час невідомі.

Як було продемонстровано у дослідженнях, що здійснювалися на мавпах, травопрост спричиняє незначне розширення очної щілини. Однак даний ефект не спостерігався при проведенні клінічних досліджень та розглядається як видоспецифічний.

Немає досвіду застосування травопросту при запальних захворюваннях ока, при неоваскулярній глаукомі, закритокутовій глаукомі, вузькокутовій або вродженій глаукомі, і є лише обмежений досвід застосування при захворюваннях очей, спричинених порушеннями функцій щитовидної залози, при відкритокутовій глаукомі у пацієнтів із псевдофакією, при пігментній або псевдоексfolіативній глаукомі. Лікарський засіб слід з обережністю застосовувати пацієнтам з активними проявами інфекції ока.

Контакт зі шкірою

Слід уникати контакту лікарського засобу зі шкірою, оскільки в дослідженнях на кролях була продемонстрована трансдермальна абсорбція травопросту.

Простагландини та їхні аналоги є біологічно активними речовинами, які можуть абсорбуватися через шкіру. Тому вагітним жінкам або жінкам, які мають намір завагітніти, слід дотримуватися відповідних застережних заходів, щоб запобігти прямому впливу вмісту флакона. При випадковому потраплянні істотної кількості вмісту флакона необхідно негайно ретельно очистити уражену ділянку.

Пацієнти з афакією

Під час застосування аналогів простагландинів F_{2α} повідомляли про виникнення набряку макули.

Лікарський засіб слід з обережністю застосовувати пацієнтам з афакією, псевдофакією та з розривом задньої капсули кришталика або передньокамерними лінзами або для лікування пацієнтів з відомими факторами ризику розвитку цистойдного макулярного набряку.

Пацієнти з відомими сприятливими факторами ризику розвитку іриту / увеїту

Лікарський засіб слід застосовувати з обережністю таким пацієнтам.

Пацієнти, які використовують контактні лінзи

Пацієнтів слід проінформувати про необхідність знімати контактні лінзи, перш ніж закапувати лікарський засіб, і про те, що необхідно зачекати 15 хвилин після закапування та лише тоді застосовувати контактні лінзи.

Діти

Дані щодо ефективності та безпеки застосування лікарського засобу пацієнтам віком від 2 місяців до 3 років (9 пацієнтів) обмежені (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Для дітей віком до 2 місяців дані відсутні.

Для дітей віком до 3 років з первинною вродженою глаукомою першою лінією лікування залишаються хірургічні втручання (наприклад, трабекулотомія / гоніотомія).

Дані довготривалих досліджень щодо безпеки застосування дітям відсутні.

Застереження, пов'язані з допоміжними речовинами

Лікарський засіб містить бензалконію хлорид, що може поглинатися м'якими контактними лінзами та знебарвлювати їх. Необхідно знімати контактні лінзи перед закапуванням очних крапель і зачекати 15 хвилин після інстиляції, перш ніж застосовувати контактні лінзи. Бензалконію хлорид також може спричиняти подразнення ока.

Лікарський засіб також містить олію рицинову поліетоксильовану, гідрогенізовану, що може призвести до виникнення шкірних реакцій.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Жінки репродуктивного віку / контрацепція

Лікарський засіб не слід застосовувати жінкам репродуктивного віку, які не користуються контрацептивними засобами (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Вагітність

Травопрост чинить шкідливу фармакологічну дію на вагітних та/або плід / новонароджену

дитину. Лікарський засіб не слід застосовувати у період вагітності без очевидної необхідності.

Період годування груддю

Невідомо, чи проникає травопрост з очних крапель у грудне молоко. Дослідження на тваринах показали, що травопрост і його метаболіти здатні проникати в грудне молоко. Лікарський засіб не рекомендується застосовувати у період годування груддю.

Фертильність

Немає даних стосовно впливу травопросту на репродуктивну функцію людини. Дослідження на тваринах продемонстрували, що травопрост у дозі, що в 250 раз перевищувала максимальну рекомендовану дозу для офтальмологічного застосування, не чинить шкідливого впливу на репродуктивну функцію.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Травопрост не має або має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами, однак, як і при застосуванні будь-яких очних крапель, тимчасове затуманення зору або інші візуальні розлади можуть вплинути на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Якщо затуманення зору настає під час закапування, пацієнт повинен зачекати, поки зір не проясниться, перед тим як керувати автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози

Лікарський засіб призначений для місцевого застосування (у кон'юнктивальний мішок).

Дорослі (включаючи пацієнтів літнього віку)

Розчин закапувати по 1 краплі у кон'юнктивальний мішок (мішки) ураженого ока (очей) 1 раз на добу. Оптимальний ефект досягається при введенні дози ввечері.

Після закапування рекомендується затиснути носослізний канал або злегка закрити повіки. Це знижує системну абсорбцію ліків, введених в око, що може зменшити імовірність виникнення системних побічних реакцій.

Якщо застосовувати більше одного офтальмологічного засобу для місцевого застосування, інтервал між їхнім застосуванням повинен становити не менше 5 хвилин (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Якщо дозу пропущено, лікування необхідно продовжити з наступної запланованої дози. Доза не

повинна перевищувати 1 краплі в уражене око (очі) 1 раз на добу.

Якщо відбувається заміна іншого офтальмологічного антиглаукомного засобу на Даверіс, застосування іншого засобу слід припинити і наступного дня розпочати застосування Даверісу.

Щоб попередити забруднення края крапельниці та вмісту флакона, необхідно бути обережним та не торкатися повік, прилеглих ділянок або інших поверхонь краєм флакона-крапельниці.

Пацієнти з порушеннями функції печінки та нирок

Застосування травопросту було досліджено у пацієнтів із порушеннями функції печінки (від слабких до серйозних), а також у пацієнтів із порушеннями функції нирок (від слабких до серйозних) (кліренс креатиніну нижче 14 мл/хв). Немає необхідності в коригуванні дози таким пацієнтам (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Пацієнти, які носять контактні лінзи

Див. розділ «Особливості застосування».

Діти

Лікарський засіб можна застосовувати дітям віком від 2 місяців до 18 років за тією самою схемою дозування, що і дорослим. Однак дані щодо вікової групи від 2 місяців до 3 років (9 пацієнтів) обмежені (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Безпека та ефективність застосування травопросту дітям віком до 2 місяців не встановлені. Дані відсутні.

Передозування

Не було повідомлень про будь-які випадки передозування. Місцеве передозування навряд чи призведе до виникнення токсичного ефекту або буде пов'язане з ним.

При місцевому передозуванні лікарським засобом слід промити око (очі) теплою водою.

У разі випадкового проковтування лікарського засобу слід провести симптоматичну та підтримувальну терапію.

Побічні реакції

Найчастішими побічними реакціями, які спостерігалися протягом клінічних досліджень травопросту, були гіперемія ока і гіперпігментація райдужної оболонки, які виникали приблизно у 20 % та 6 % пацієнтів відповідно.

Нижченаведені побічні реакції класифікувалися наступним чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), невідомо (неможливо оцінити частоту їх виникнення з існуючих даних).

У межах кожної групи побічні ефекти зазначені у порядку зменшення їх ступеня тяжкості.

Дані щодо побічних ефектів були отримані під час клінічних досліджень та протягом постмаркетингового періоду застосування травопросту.

З боку імунної системи:

нечасто – гіперчутливість, сезонна алергія.

З боку психіки:

невідомо – депресія, відчуття тривожності, безсоння.

З боку нервової системи:

нечасто – головний біль;

рідко – запаморочення, порушення поля зору, дисгевзія.

З боку органів зору:

дуже часто – гіперемія ока;

часто – гіперпігментація райдужної оболонки ока, біль в оці, відчуття дискомфорту в оці, сухість ока, свербіж ока, подразнення ока;

нечасто – ерозія рогівки, увеїт, ірит, запалення у передній камері ока, кератит, точковий кератит, світлобоязнь, виділення з ока, блефарит, еритема повік, періорбітальний набряк, свербіж повік, зниження гостроти зору, затуманення зору, підвищена слюзотеча, кон'юнктивіт, ектропіон, катаракта, утворення лусочок по краях повік, ріст вій;

рідко – іридоцикліт, простий герпес, запалення ока, фотопсія, екзема повік, набряк кон'юнктиви, виникнення ореолу навколо джерела світла, фолікули кон'юнктиви, гіпестезія ока, трихіаз, мейбомейт, пігментація передньої камери, мідріаз, астенопія, гіперпігментація вій, потовщення вій;

невідомо – макулярний набряк, періорбітопатія / поглиблення борозни навколо повік.

З боку органів слуху та рівноваги:

невідомо – вертиго, шум у вухах.

З боку серця:

нечасто – прискорене серцебиття;

рідко – нерегулярність серцевого ритму; зниження частоти серцевих скорочень; невідомо – біль у грудній клітці, брадикардія, тахікардія, аритмія.

З боку судин:

рідко – зниження діастолічного артеріального тиску, підвищення систолічного артеріального

тиску, гіпотензія, гіпертензія.

З боку респіраторної системи, торакальні та медіастинальні порушення:

нечасто – кашель, закладання носа, подразнення горла;

рідко – диспное, астма, респіраторні порушення, біль у глотці, дисфонія, алергічний риніт, сухість носа;

невідомо – загострення астми, носова кровотеча.

З боку травного тракту:

рідко – загострення пептичної виразки, розлади травного тракту, запор, сухість у роті; невідомо – діарея, біль у шлунку, нудота, блювання.

З боку шкіри та підшкірних тканин:

нечасто – гіперпигментація шкіри (навколо ока), знебарвлення шкіри, порушення структури волосся, гіпертрихоз;

рідко – алергічний дерматит, контактний дерматит, еритема, висип, зміни кольору волосся, мадароз;

невідомо – свербіж, аномальний ріст волосся.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини:

рідко – м'язово-скелетний біль, артралгія.

З боку нирок та сечовивідних шляхів:

невідомо – дизурія, нетримання сечі.

З боку організму в цілому та стани, пов'язані з місцем введення:

рідко – астенія.

Лабораторні дослідження:

невідомо – підвищення рівня ПСА (простат-специфічного антигену).

Діти

За результатами тримісячного дослідження 3 фази та семиденного дослідження фармакокінетичних властивостей із залученням 102 дітей, яким застосовували травопрост, тип та характеристика побічних реакцій, про які повідомляли, були подібними до тих, які спостерігалися у дорослих пацієнтів. Короткотривалі профілі безпеки у різних підгрупах дітей були також подібними до дорослих (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Найчастішими побічними реакціями, про які повідомляли у дітей, були: гіперемія ока (16,9 %) та ріст вій (6,5 %). У подібному тримісячному дослідженні у дорослих пацієнтів ці побічні реакції виникали з частотою 11,4 % та 0,0 % відповідно.

Додаткові побічні реакції, про які повідомляли у дітей, які брали участь у тримісячному

дослідженні (n=77), включали в себе еритему повік, кератит, підвищене сльозовиділення та фотофобію і реєструвались як поодинокі випадки з частотою виникнення 1,3 % порівняно з 0,0 % тих, що спостерігалися у дорослих пацієнтів у подібному дослідженні (n=185).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності

3 роки.

Після відкриття флакона лікарський засіб використати протягом 28 днів.

Умови зберігання

Зберігати при температурі не вище 25 °C у недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 2,5 мл у флаконі-крапельниці; по 1 флакону-крапельниці в картонній коробці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

УОРЛД МЕДИЦИН ІЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш. /

WORLD MEDICINE ILAC SAN. VE TIC. A.S.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

15 Теммуз Махаллеші Джамі Йолу Джаддесі №50 Гюнешлі Багджилар/Стамбул, Туреччина/ 15

Temmuz Mahallesi Cami Yolu Caddesi No:50 Gunesli Bagcilar/Istanbul, Turkey.

Заявник

ТОВ «УОРЛД МЕДИЦИН, Україна /

WORLD MEDICINE, LLC, Ukraine.