

## **Склад**

*діюча речовина:* травопрост;

1 мл розчину містить травопросту 40 мкг;

*допоміжні речовини:* кислота борна, трометамол, макроголу гліцерину гідроксистеарат, динатрію едетат, маніт (Е 421), бензалконію хлорид, кислота хлористоводнева або натрію гідроксид, вода очищена.

## **Лікарська форма**

Краплі очні, розчин.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозорий безбарвний розчин (не більш опалесцентний ніж суспензія еталон І).

## **Фармакотерапевтична група**

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

## **Фармакодинаміка**

### *Механізм дії*

Травопрост, аналог F2a простагландину, є його повним селективним агоністом, який має високий ступінь спорідненості з FP рецепторами простагландину, він 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 препарату, а максимальний ефект досягається через 12 годин. Значне зниження внутрішньоочного тиску при застосуванні одноразової дози може зберігатися протягом більш ніж 24 години.

### *Клінічна ефективність та безпека*

Клінічні дослідження із застосуванням травопросту (з поліквардом як консервантом) у пацієнтів з відкритокутовою глаукомою або очною гіпертензією, які застосовували препарат 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 препарату травопросту у комбінації з тимололом 0,5 % і обмежені дані щодо застосування в комбінації з

бримонідіном 0,2 % були отримані при проведенні клінічних досліджень, які продемонстрували додаткову дію препарату травопросту при його застосуванні з цими антиглаукомними препаратами. Клінічних даних щодо його супутнього застосування 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 один раз на добу).

Травопрост з консервантом поліквადом призводив до виникнення мінімально токсичного впливу на поверхню ока на культурах клітин рогівки людини та після місцевого очного застосування у кролів порівняно з очними краплями, що мають бензалконію хлорид як консервант.

### *Діти*

Ефективність застосування травопросту дітям віком від 2 місяців до 18 років була продемонстрована у ході 12-тижневого подвійного сліпого клінічного дослідження травопросту у порівнянні з тимололом у 152 пацієнтів з діагностованою очною гіпертензією або дитячою глаукомою. Пацієнти отримували або травопрост 0,004% один раз на день, або тимолол 0,5% (або 0,25% для пацієнтів, віком до 3 років) двічі на день. За первинну точку ефективності приймався показник зміни внутрішньоочного тиску (ВОТ) через 12 тижнів дослідження відносно вихідного 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 застосовувався тимолол. Через 12 тижнів середнє значення зниження ВОТ у віковій групі від 2 місяців до 3 років, де застосовувався травопрост, становило 1,8 мм рт.ст. та 7,3 мм рт.ст. у групі, де застосовувався 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 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 ВОР від вихідного показника (мм рт.ст.) через 12 тижнів

| <i>N</i> | <i>Травопрост,<br/>середнє значення<br/>(СП)</i> | <i>N</i> | <i>Тимолол,<br/>середнє<br/>значення<br/>(СП)</i> | <i>Середня<br/>різниця<sup>a</sup></i> | <i>(95% ДІ)</i> |
|----------|--------------------------------------------------|----------|---------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------|
| 53       | -6,4<br>(1,05)                                   | 60       | -5,8<br>(0,96)                                    | -0,5                                   | (-2,1, 1,0)     |

СП - стандартна похибка; ДІ - довірчий інтервал.

<sup>a</sup> 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 ВОР у одного пацієнта (початковий діагноз та вихідний показник ВОР враховувались).

## Фармакокінетика

### Абсорбція

Травопрост относится к эфирным пролекарствам. Он абсорбируется через роговицу, где изопропиловый эфир гидролизуется до активной свободной кислоты. Исследования на кроликах показали, что максимальная концентрация 20 нг/мл свободной кислоты во внутриглазной жидкости достигается через 1-2 часа после местного введения травопроста. Концентрации лекарственного вещества в внутриглазной жидкости снижаются с периодом полувыведения примерно до 1,5 часа.

### Распределение

После закапывания травопроста в глаза здоровым добровольцам выявлен низкий системное влияние активной свободной кислоты. Через 10-30 минут после введения дозы наблюдались пиковые концентрации свободной активной кислоты в плазме крови на уровне 25 пг/мл или меньше. Таким образом, уровне вещества

в плазме крови быстро снижается в течение 1 часа после введения до уровня ниже за пределы количественного определения 10 пг/мл. Через низкие концентрации в плазме крови и быстрое выведение после местного применения период полувыведения свободной активной кислоты в человека не определялся.

### Метаболизм

Метаболизм является основным путем выведения как травопроста, так и активной свободной кислоты. Пути системного метаболизма параллельные путям метаболизма эндогенного простагландина F<sub>2a</sub>, которые характеризуются восстановлением двойной связи 13-14, окислением 15-гидроксильной и b-окислительного расщепления верхнего боковой цепи.

### Выведение

Свободная кислота травопроста и его метаболиты главным образом выводятся почками.

Пациенты с нарушениями функции печени и / или почек

Действие травопроста исследовалась у пациентов с нарушениями функции печени (от слабых до серьезных), а также у пациентов с нарушениями функции почек (от слабых до серьезных) (клиренс креатинина ниже 14 мл / мин).  
Корректировать дозу таким пациентам нет необходимости.

### Дети

Фармакокинетические исследования у детей в возрасте от 2 месяцев до 18 лет после применения травопроста продемонстрировало очень низкую концентрацию свободной кислоты в плазме крови, составляла от менее 10 пг / мл до 54,5 пг / мл, то есть была ниже предела количественного определения. В 4 предыдущих системных фармакокинетических исследованиях у взрослых концентрация свободной кислоты в плазме крови после применения травопроста находилась в пределах от ниже предела количественного определения до 52,0 пг / мл. В то время, как большая часть данных демонстрировала концентрацию в плазме ниже предела определения на протяжении всех исследований, делая тем самым статистические сравнения системного влияния во всех возрастных группах невозможными, общая тенденция показывает, что после местного применения травопроста содержание свободной кислоты в плазме крови является очень низким во всех возрастных группах, оценивались.

### **Показания**

- 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 лікарським засобом 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*

Повідомлялося про 0,4 % пацієнтів, у яких відбулося потемніння шкіри повік та/або періорбітальної ділянки у зв'язку з 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 з псевдофакією, при пігментній або псевдоексфоліативній 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 їх аналоги є біологічно активними речовинами, які можуть абсорбуватися через шкіру. Тому вагітним жінкам або жінкам, які мають намір завагітніти, слід дотримуватись 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 F2α повідомлялося 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 ірититу/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 препарату 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.

#### **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.

#### **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.

## **Спосіб застосування та дози**

Лікарський засіб призначений для місцевого застосування.

### *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 ефектів.

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 Даверіс.

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 підтримуючу терапію.

### **Побічні реакції**

Наиболее частыми побочными реакциями, которые наблюдались в течение исследований травопроста, были гиперемия глаза и гиперпигментация радужки, которые встречались примерно в 20% и 6% пациентов соответственно.

Следующие побочные реакции классифицируются следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ), нечастые ( $\geq 1/1000$  до  $<1/100$ ), редкие ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), редкие ( $<1/10000$ ) или частота неизвестна (невозможно оценить частоту их возникновения из имеющихся данных). В рамках каждой группы побочные эффекты указанные в порядке уменьшения их степени тяжести. Данные по побочным эффектам были получены в ходе исследований и в течение постмаркетингового периода применения травопроста.

*Инфекции и инвазии:* простой герпес, герпетический кератит.

*Со стороны иммунной системы:* повышенная чувствительность, сезонная аллергия.

*Со стороны психики:* депрессия, чувство тревоги.

*Со стороны нервной системы:* головная боль, головокружение, нарушение поля зрения, дисгевзия. *Со стороны глаз:* гиперемия глаза, гиперпигментация радужной оболочки глаза, боль в глазу, ощущение дискомфорта в глазу, сухость глаза, зуд глаза, раздражение глаза, эрозия роговицы, увеит, ирит, воспаление в передней камере глаза, кератит, точечный кератит, светобоязнь, выделения из глаза, блефарит, эритема век, периорбитальный отек, зуд век, снижение остроты зрения, затуманивание зрения, повышенное слезотечение, конъюнктивит, эктропион, катаракта, образование чешуек по краям век, рост ресниц, обесцвечивание ресниц, астигматизм, иридоциклит, воспаление глаза, фотопсия, экзема век, отек конъюнктивы, возникновение ореола вокруг источника света, фолликулы конъюнктивы, гипестезия глаза, мейбомеит, пигментация передней камеры, утолщение ресниц, макулярный отек, западение глаз.

*Со стороны органов слуха и равновесия:* вертиго, шум в ушах.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* ускоренное сердцебиение, нерегулярность сердечного ритма, снижение частоты сердечных сокращений, боль в грудной клетке, брадикардия, тахикардия, снижение диастолического артериального давления, повышение систолического артериального давления, артериальная гипотензия, артериальная гипертензия.

*Со стороны респираторной системы, торакальные и медиастинальные нарушения:* диспноэ, астма, заложенность носа, раздражение горла, респираторные нарушения, боль в горле, кашель, дисфония, обострение астмы.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* обострение язвенной болезни, расстройства желудочно-кишечного тракта, запор, сухость во рту, диарея, боль в желудке, тошнота.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* гиперпигментация кожи (вокруг глаза), обесцвечивание кожи, нарушение структуры волос, гипертрихоз, аллергический дерматит, контактный дерматит, эритема, сыпь, изменения цвета волос, мадароз, зуд, аномальный рост волос. *Со стороны костно-мышечной системы, соединительной ткани, костей:* мышечно-скелетная боль, артралгия.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:* дизурия, недержание мочи.

*Нарушение общего характера и состояния, связанные с местом введения:* астения.

*Лабораторные исследования:* повышение уровня ПСА (простат-специфического антигена).

## Дети

По результатам 3-месячного исследования 3 фазы и 7-дневного исследования фармакокинетических свойств с привлечением 102 детей, которым применяли травопроста, тип и характеристика побочных реакций, о которых сообщалось, были подобны тем, которые наблюдались у взрослых пациентов. Краткосрочные профили безопасности в различных подгруппах детей были также подобными взрослых (см. Раздел «Фармакологические свойства»). Наиболее частыми побочными реакциями, о которых сообщалось в детей, были: гиперемия глаза (16,9%) и рост ресниц (6,5%). В подобном 3-месячном исследовании у взрослых пациентов, эти побочные реакции возникали с частотой 11,4% и 0,0% соответственно.

Дополнительные побочные реакции, о которых сообщалось в детей, участвовавших в 3-месячном исследовании (n = 77), включали в себя эритема век, кератит, повышенное слезоотделение и фотофобия и регистрировались как единичные случаи с частотой возникновения 1,3% по сравнению с 0,0% тех, что наблюдались у взрослых пациентов в подобном исследовании (n = 185).

## Сообщение о подозреваемых побочных реакциях

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях, которые возникли после регистрации лекарственного средства, очень важны. Это позволяет постоянно наблюдать за балансом польза / риск лекарственного средства. Работников системы здравоохранения просят сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему сообщений.

**Термін придатності**

3 роки. Після відкриття флакона препарат можна використовувати 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**

К.О. Ромфарм Компані С.Р.Л./ S.C. Rompharm Company S.R.L.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності**

м. Отопень, вул. Ероїлор № 1А, 075100, округ Ілфов, Румунія/ Otopeni city, Eroilor str. № 1A, 075100, jud. Ilfov, Romania.

**Джерело інструкції**

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).