

## **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

ИМЕНА НА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА  
Характеристика на продукта - Приложение I  
20210125  
BG/M/Mb-57905  
17-02-2022

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Даверис-Т 0,004%/0,5% капки за очи, разтвор  
Daveris-T 0,004%/0,5% eye drops, solution

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всеки 1 ml от разтвора съдържа 0,04 mg травопрост (*travoprost*) и 6,83 mg тимололов малеат (*timolol maleate*), съответстващ на 5 mg тимолол (*timolol*).

Помощно вещество с известно действие:

Всеки ml от разтвора съдържа 0,15 mg бензалкониев хлорид.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Капки за очи, разтвор. Прозрачен, безцветен разтвор, практически свободен от видими частици.

**4 КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Терапевтични показания**

Даверис-Т е показан при възрастни за намаляване на повишеното вътреочно налягане (ВОН) при пациенти с откритоъгълна глаукома или очна хипертензия, които не се повлияват достатъчно от локални бета блокери или аналози на простагландина (вж. точка 5.1).

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

Дозировка

*Употреба при възрастни, включително старческа възраст*

Дозата е една капка Даверис-Т в конюнктивния сак на засегнатото око (очи) веднъж дневно, сутрин или вечер. Трябва да се прилага по едно и също време всеки ден.

Ако е пропусната доза, лечението трябва да се продължи със следващата планирана доза. Дневната доза не трябва да превишава една капка в засегнатото око (очи).

*Специални популации*

**Пациенти с чернодробно и бъбречно увреждане**

Не са проведени проучвания с Даверис-Т или с тимолол 5 mg/ml капки за очи при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане.



Травопрост е изследван при пациенти с леко до тежко чернодробно увреждане и при пациенти с леко до тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 14 ml/min). Не е необходимо специално коригиране на дозата при тези пациенти.

Малко вероятно е пациентите с чернодробно или бъбречно увреждане да се нуждаят от коригиране на дозата на Даверис-Т (вж. точка 5.2).

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Даверис-Т при деца и юноши под 18 години не са установени. Липсват данни.

#### Начин на приложение

За очно приложение.

За да се предотврати замърсяване на капкомера и разтвора, трябва да се внимава да не се докосват с върха на капкомера на бутилката клепачите, заобикалящата ги област или други повърхности.

При притискане на назолакрималния канал или затваряне на клепачите за 2 минути, системната абсорбция се намалява. Това може да доведе до намаляване на системните нежелани реакции и засилване на локалното действие (вж. точка 4.4).

При използване на повече от един офталмологичен лекарствен продукт за локално приложение е необходим интервал от поне 5 минути помежду им (вж. точка 4.5).

При замяна на друг офталмологичен антиглаукомен лекарствен продукт с Даверис-Т, другият лекарствен продукт трябва да се спре и лечението с Даверис-Т да започне на следващия ден.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да свалят меките контактни лещи преди приложението на Даверис-Т и да изчакат 15 минути след прилагането на дозата, преди да ги поставят обратно (вж. точка 4.4).

#### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Свръхчувствителност към други бета блокери.
- Заболяване с повишена реактивност на дихателните пътища, включително бронхиална астма или анамнеза за бронхиална астма, тежка хронична обструктивна белодробна болест.
- Синусова брадикардия, синдром на болния синусов възел, включително сино-атриален блок, атриовентикularan блок втора или трета степен, неконтролиран с пейсмейкър. Проявена сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок.
- Тежък алергичен ринит и дистрофия на роговицата.

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### Системни ефекти

Както и другите локално прилагани офталмологични лекарства, травопрост и тимолол се абсорбират системно. Поради бета-адренергичната съставка тимолол, могат да се появят същите кардиоваскуларни, пулмонални и други нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при лекарствените продукти от групата на системните бета-адренергични



блокери. Честотата на системни НЛР след локално очно приложение е по-ниска, отколкото при системно приложение. За информация, как да намалите системната абсорбция вижте точка 4.2.

### Сърдечни нарушения

При пациенти със сърдечно-съдови заболявания (напр. исхемична болест на сърцето, ангина на Prinzmetal и сърдечна недостатъчност) и хипотония, лечението с бета блокери трябва да бъде критично преценено и трябва да се обсъди лечение с други активни вещества. Пациентите със сърдечно-съдови заболявания трябва да се наблюдават за признаци на влошаване на тези заболявания и за нежелани реакции.

Поради отрицателния им ефект върху проводното време, бета блокерите трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с първа степен сърдечен блок.

### Съдови нарушения

Пациентите с тежки периферни циркулаторни разстройства/нарушения (напр. тежки форми на болест на Raynaud или синдром на Raynaud) трябва да бъдат лекувани с повишено внимание.

### Респираторни нарушения

Респираторни реакции, включително смърт, дължаща се на бронхоспазъм, са съобщени при пациенти с астма след приложение на някои бета блокери за очно приложение.

Даверис-Г трябва да се използва с внимание при пациенти с лека/умерена хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) и то само ако потенциалната полза надхвърля потенциалния риск.

### Хипогликемия/диабет

Бета блокерите трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти, склонни към спонтанна хипогликемия или при пациенти с лабилен диабет, тъй като бета-блокерите могат да маскират признаците и симптомите на остра хипогликемия.

### Мускулна слабост

Има съобщения, че лекарствените продукти от групата на бета-адренергичните блокери засилват мускулната слабост с проява на определени миастенни симптоми (напр. диплопия, птоза и обща слабост).

### Заболявания на роговицата

Бета блокерите за очно приложение могат да причинят сухота в очите. Пациентите със заболявания на роговицата трябва да бъдат лекувани с повишено внимание.

### Отлепване на хориоидеята

Има съобщения за отлепване на хориоидеята при прилагане на лечение, потискащо продукцията на вътреочна течност (напр. тимолол, ацетазоламид) след филтрационни процедури.

### Други бета блокери

Ефектът върху вътреочното налягане или известните ефекти на системната бета блокада могат да бъдат усилены, когато тимолол се прилага при пациенти, вече приемащи лекарствен продукт от групата на системните бета блокери. Отговорно на тези пациенти трябва да бъде наблюдаван внимателно. Употребата на два локални бета-



адренергични блокери не се препоръчва (вж. точка 4.5).

### Хирургична анестезия

Офталмологичните препарати, които са бета блокери, могат да блокират ефектите на системните бета-агонисти, например на адреналина. Анестезиологът трябва да бъде информиран, ако пациентът получава тимолол.

### Хипертиреозидизъм

Бета блокерите могат да маскират признаците на хипертиреозидизъм.

### Контакт с кожата

Простагландините и техните аналози са биологично-активни вещества и могат да бъдат абсорбирани през кожата. Жените, които са бременни или правят опити да забременеят, трябва да вземат подходящи предпазни мерки за избягване на директния контакт със съдържанието на бутилката. В случай на инцидентен контакт със значителна част от съдържанието на бутилката, засегнатият участък от кожата трябва незабавно да се почисти внимателно.

### Анафилактични реакции

Докато приемат бета блокери, пациентите с анамнеза за атопия или анамнеза за тежка анафилактична реакция към редица алергени, е възможно да реагират по-изразено при повторен контакт с тези алергени, а да не реагират на обичайните дози адреналин, използвани за лечение на анафилактични реакции.

### Съпътстваща терапия

Тимолол може да взаимодейства с други лекарствени продукти (вж. точка 4.5).

Употребата на два локални простагландина не се препоръчва.

### Очни ефекти

Възможно е травопрост постепенно да промени цвета на окото чрез увеличаване броя на меланозомите (пигментирани гранули) в меланоцитите. Пациентите трябва да бъдат информирани, още преди започване на лечението, за вероятността от настъпване на трайни промени в цвета на очите. Едностранното лечение може да доведе до постоянна хетерохромия. Досега не са известни дълготрайните ефекти върху меланоцитите и никакви последици от това. Промяната в цвета на ириса се проявява бавно и може да остане незабележима с месеци, дори години. Промяната в цвета на окото е наблюдавана основно при пациенти, при които ирисът е съставен от смесени цветове, напр. синьо-кафяво, сиво-кафяво, жълто-кафяво и зелено-кафяво; тази промяна обаче е наблюдавана и при пациенти с кафяви очи. Обикновено, кафявата пигментация около зеницата се разпространява концентрично към периферията на засегнатото око, но целият ирис или отделни части от него могат да станат по-наситено кафяви. След прекратяване на лечението, не се наблюдава по-нататъшно нарастване на кафявата пигментация на ириса.

При контролирани клинични изпитвания са докладвани потъмнявания на кожата периорбитално и/или на клепача, свързани с употребата на травопрост.

При аналозите на простагландина се наблюдават периорбитални промени и промени на клепача, включително задълбочаване на клепачната гънка.



Възможно е при употреба на травопрост постепенно да настъпят промени с миглите на третираното око/очи; такива са наблюдавани при около половината от пациентите, участвали в клиничните изпитвания и включват следното: увеличаване на дължината, дебелината, пигментацията, и/или броя на миглите. Механизмът на промяна на миглите и евентуалните дълготрайни последствия от това понастоящем не са известни.

При проучвания с маймуни е наблюдавано, че травопрост причинява слабо разширяване на клепачната цепка. Този ефект обаче не е наблюдаван по време на клиничните изпитвания и поради това се допуска, че е специфичен за вида.

Няма натрупан опит от употреба на Даверис-Т при възпалителни очни състояния, нито при неоваскуларна, закритоъгълна, тесноъгълна или конгенитална глаукома. Има само ограничен опит при заболяване на окото, свързано с тиреоидната жлеза, при откритоъгълна глаукома на пациенти с псевдофакия и при пигментна или псевдоексфолиативна глаукома.

Има съобщения за макулен оток по време на лечение с аналози на простагландин F<sub>2α</sub>. Препоръчва се Даверис-Т да се прилага внимателно при пациенти с афакия, пациенти с псевдофакия с разкъсана задна лещена капсула или с имплантирани преднокамерни лещи, или при пациенти с известни рискови фактори за кистоиден макулен оток.

Даверис-Т трябва да се използва внимателно при пациенти с известни предразполагачи рискови фактори за ирит/увеит и при пациенти с активно вътреочно възпаление.

#### Помощни вещества

Даверис-Т съдържа бензалкониев хлорид, който може да се абсорбира от контактните лещи и да промени техния цвят. Също така може да причини дразнене на очите.

Пациентите трябва бъдат инструктирани да свалят контактните лещи преди приложението на Даверис-Т и да изчакат 15 минути след прилагането на дозата, преди да ги поставят обратно (вж. точка 4.2).

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани специфични проучвания с травопрост или тимолол за лекарствените взаимодействия.

Съществува възможност за допълнителни ефекти, водещи до хипотония и/или изразена брадикардия, когато разтвор на бета блокер за очно приложение се прилага едновременно с перорални блокери на калциевите канали, бета-адренергични блокери, антиаритмични лекарства (включително амиодарон), дигиталисови гликозиди, парасимпатикомиметици или гванетидин.

Хипертоничната реакция при внезапно отнемане на клонидин може да се усили при приемането на бета блокери.

Съобщавана е засилена системна бета блокада (напр. забавен сърдечен ритъм, депресия) при комбинирана терапия с инхибитори на CYP2D6 (напр. хинидин, флуоксетин, пароксетин) и тимолол.

Има единични съобщения за мидриаза в резултат на едновременна употреба на бета блокери за очно приложение и адреналин (епинефрин).

Бета блокерите могат да увеличат хипогликемичния ефект на антидиабетните лекарствени продукти. Бета блокерите могат да маскират признаците и симптомите на хипогликемия (вж. точка 4.4).



## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

### Жени с детероден потенциал/контрацепция

Даверис-Т не трябва да се използва при жени в детеродна възраст/с детероден потенциал, освен ако са взети адекватни контрацептивни мерки (вж. точка 5.3).

### Бременност

Травопрост причинява вредни фармакологични ефекти по време на бременност и/или върху фетуса/новороденото дете.

Липсват или има ограничени данни от употребата на Даверис-Т или на отделните съставки при бременни жени. Тимолол не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Епидемиологичните проучвания не откриват малформативни ефекти, но показват риск от интраутеринно забавяне на растежа при перорално приложение на бета блокери. В допълнение, наблюдавани са признаци и симптоми на бета блокада (напр. брадикардия, хипотония, респираторен дистрес и хипогликемия) при новороденото, когато са прилагани бета блокери до раждането. Ако Даверис-Т се прилага до раждането, новороденото трябва да бъде наблюдавано внимателно през първите дни от живота.

Даверис-Т не трябва да се използва при бременност освен в случай на категорична необходимост. За информация, как да намалите системната абсорбция вижте точка 4.2.

### Кърмене

Не е известно дали травопрост от капките за очи се екскретира в кърмата. Проучванията при животни показват екскреция на травопрост и метаболитите в млякото. Тимолол се екскретира в кърмата и има потенциал да предизвика сериозни нежелани реакции при кърмачето. Обаче, при терапевтични дози на тимолол под форма на капки за очи е малко вероятно в кърмата да достигне достатъчно количество, което да предизвика клинични симптоми на бета блокада при кърмачето. За информация как да намалите системната абсорбция, вижте точка 4.2.

Употребата на Даверис-Т при кърмачки не се препоръчва.

### Фертилитет

Липсват данни за ефектите на Даверис-Т върху фертилитета при хора. Проучванията при животни не показват ефекти на травопрост върху фертилитета при дози до 75 пъти максималната препоръчителна доза за очно приложение при хора, от друга страна не се установява значим ефект на тимолол при тези дозови нива.

## 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Даверис-Т не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Както при употребата на всички капки за очи, могат да се появят краткотрайно замъгляване или други нарушения в зрението. Ако се появи краткотрайно замъгляване на зрението, пациентът трябва да изчака зрението му да се проясни преди да шофира или да работи с машини.



#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Обобщение на профила на безопасност

При клиничните проучвания, включващи 2 170 пациенти, лекувани с Даверис-Т, най-често съобщаваната, свързана с лечението нежелана реакция е очна хиперемия (12,0%).

##### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, изброени в таблицата по-долу, са наблюдавани при клинични проучвания или при постмаркетинговия опит. Те са подредени според системно-органни класове и са класифицирани съгласно следната конвенция: много чести (>1/10), чести (>1/100 до <1/10), нечести (>1/1 000 до <1/100), редки (>1/10 000 до <1/1 000), много редки (<1/10 000) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на имунната система	Нечести	Свърхчувствителност
	Редки	Нервност
Психични нарушения	С неизвестна честота	Депресия
	Нечести	Замайване, главоболие
Нарушения на нервната система	С неизвестна честота	Цереброваскуларен инцидент, синкоп, парестезия
	Нарушения на очите	Много чести
Чести		Точковиден кератит, болка в окото, зрителни нарушения, замъглено зрение, сухота в окото, очен пруритус, очен дискомфорт, дразнене в окото
Нечести		Кератит, ирит, конюнктивит, възпаление на предната камера, блефарит, фотофобия, намалена зрителна острота, астигматизъм, подуване на окото, повишено слъзоотделяне, еритем на клепача, растеж на миглите, очна алергия, оток на конюнктивата, оток на клепача
Редки		Ерозия на роговицата, мейбомит, конюнктивален кръвоизлив, образуване на корусти по ръба на клепача, трихиаза, дистихиаза
Сърдечни нарушения	С неизвестна честота	Оток на макулата, птоза на клепача, по-дълбок клепачен сулкус, хиперпигментация на ириса, нарушения на поговината
	Нечести	Брадикардия
	Редки	Аритмия, неритмична сърдечна дейност
Съдови нарушения	С неизвестна честота	Сърдечна недостатъчност, тахикардия, гръдна болка, сърпбиене
	Нечести	Хипертония, хипотония
	С неизвестна честота	Периферен оток





Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести	Диспнея, постназална секреция
	Редки	Дисфония, бронхоспазъм, кашлица, възпаление на гърлото, орофарингеална болка, назален дискомфорт
	С неизвестна честота	Астма
Стомашно-чревни нарушения	С неизвестна честота	Дисгеузия
Хепато-билиарни нарушения	Редки	Повишена аланинаминотрансфераза, повишена аспартатаминотрансфераза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Контактен дерматит, хипертрихоза, хиперпигментация на кожата (периорбитално)
	Редки	Уртикария, промяна в цвета на кожата, алопеция
	С неизвестна честота	Обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Редки	Болка в крайниците
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Редки	Хроматурия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Редки	Жажда, умора

Допълнителни нежелани реакции, които са наблюдавани при едно от активните вещества и е възможно да настъпят при Даверис-Т:

Травопрост

Системо-органен клас	Предпочитан термин по MedDRA
Нарушения на имунната система	Сезонна алергия
Психични нарушения	Тревожност, безсъние



<b>Системо-органен клас</b>	<b>Предпочитан термин по MedDRA</b>
<b>Нарушения на очите</b>	Увеит, фоликули на конюнктивата, секретция от окото, периорбитален оток, сърбеж на клепачите, ектропион, катаракта, иридоциклит, очен херпес симплекс, възпаление на окото, фотопсия, екзема на клепачите, ореолен ефект при гледане на светлинен източник, хипоестезия на окото, пигментация на предната камера, мидриаза, хиперпигментация на миглите, съгъстване на миглите, дефект в зрителното поле
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	Вертиго, шум в ушите
<b>Съдови нарушения</b>	Понижено диастолно кръвно налягане, повишено систолно кръвно налягане
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	Влошаване на астма, алергичен ринит, епистаксис, респираторни нарушения, назална конгестия, назална сухота
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	Реактивирана пептична язва, стомашно-чревно нарушение, диария, запек, сухота в устата, коремна болка, гадене, повръщане
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	Повишена аланинаминотрансфераза, повишена аспартатаминотрансфераза
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	Екسفолация на кожата, анормална структура на косъма, алергичен дерматит, промени в цвета на косата, мадароза, пруритус, нарушен растеж на космите, еритема
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	Мускулно-скелетна болка, артралгия
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	Дизурия, уринна инконтиненция
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	Астения
<b>Изследвания</b>	Повишен простатно специфичен антиген

#### Тимолол

Подобно на други локално прилагани офталмологични лекарствени продукти, тимолол се абсорбира в системното кръвообращение. Това може да предизвика нежелани реакции подобни на тези, които се наблюдават при системните бета блокери. Допълнително изброените нежелани реакции включват реакции, наблюдавани при класа бета блокери за очно приложение. Честотата на системните НЛР след локално очно приложение е по-ниска отколкото при системно приложение. За информация, как да намалите системната абсорбция вижте точка 4.2.

<b>Системо-органен клас</b>	<b>Предпочитан термин по MedDRA</b>
<b>Нарушения на имунната система</b>	Системни алергични реакции, включително ангиоедем, уртикария, локализиран генерализиран обрив, пруритус, анафилаксия
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	Хипогликемия



Системо-органен клас	Предпочитан термин по MedDRA
Психични нарушения	Инсомния, кошмари, загуба на паметта
Нарушения на нервната система	Мозъчно-съдова исхемия, засилване на признаците и симптомите на миастения гравис
Нарушения на очите	Признаци и симптоми на очно дразнене (напр. парене, смъдене, сърбеж, съзене, зачервяване), отлепване на хориоидеята след филтрационна хирургия (вж. точка 4.4), намалена чувствителност на роговицата, диплопия
Сърдечни нарушения	Оток, застойна сърдечна недостатъчност, атрио-вентрикуларен блок, сърдечен арест
Съдови нарушения	Феномен на Raynaud, студени ръце и крака
Стомашно-чревни нарушения	Гадене, диспепсия, диария, сухота в устата, коремна болка, повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Псориазиформен обрив или ексацербация на псориазис
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Сексуална дисфункция, намалено либидо
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8,

1303 София,

тел.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

Няма вероятност за предозирване с Даверис-Т при локално приложение или за свързано с токсичност събитие.

При случайно поглъщане симптомите на предозирване от системна бета-блокада могат да включват брадикардия, хипотония, бронхоспазъм и сърдечна недостатъчност.

При предозирване с Даверис-Т, лечението трябва да е симптоматично и поддържащо. Тимолол не се диализира лесно.



## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Офталмологични средства; Антиглаукомни препарати и миотици, бета-адренергични блокери, тимолол, комбинации. АТС код: S01ED51.

#### Механизъм на действие

Даверис-Т съдържа две активни вещества: травопрост и тимолол малеат. Тези две съставки понижават вътреочното налягане чрез допълващи се механизми на действие и комбинирания ефект води до допълнително намаляване на ВОН, в сравнение с всяко едно от веществата поотделно.

Травопрост, простагландин F<sub>2α</sub> аналог, е пълен агонист, който е високо селективен и има голям афинитет към простагландин FP рецептора и намалява вътреочното налягане чрез повишаване на оттичането на вътреочна течност чрез трабекуларната мрежа и увеосклерални пътища. Понижаването на ВОН при хората започва около 2 часа след приложението и максимален ефект се достига след около 12 часа. Значителното намаляване на вътреочното налягане може да се поддържа с еднократна доза поне за 24 часа.

Тимолол е неселективен адренергичен блокер, който няма присъща симпатикомиметична активност, пряк потискащ ефект върху миокарда и не притежава мембраностабилизиращо действие. Проучвания с тонография и флуорофотометрия при хора допускат, че неговото доминиращо действие е свързано с намаляване на образуването на вътреочна течност и слабото повишаване на увеосклералния отток.

#### Вторична фармакология

Травопрост значително повишава кръвния поток към предната част на зрителния нерв при зайци след 7 дневно локално приложение в окото (1,4 µg веднъж дневно).

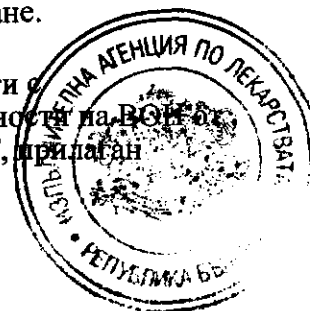
#### Фармакодинамични ефекти

##### Клинични ефекти

При дванадесет-месечно, контролирано клинично проучване при пациенти с откритоъгълна глаукома или очна хипертензия и изходни средни стойности на ВОН от 25 до 27 mmHg, средният намаляващ ВОН ефект, получен с Даверис-Т прилаган веднъж дневно сутрин е 8 до 10 mmHg. Не по-лошият ефект на Даверис-Т, в сравнение с латанопрол 50 µg/ml/тимолол 5 mg/ml при средно намаляване на ВОН е демонстриран при всички времена на отчитане на налягането при всички визити.

При тримесечно, контролирано клинично проучване при пациенти с откритоъгълна глаукома или очна хипертензия и изходни средни стойности на ВОН от 27 до 30 mmHg, средният намаляващ ВОН ефект, получен с Даверис-Т прилаган веднъж дневно сутрин, е от 9 до 12 mmHg, и е с до 2 mmHg по-голям от този, получен с травопрост 40 µg/ml прилаган веднъж дневно вечер и с 2 до 3 mmHg по-голям от този, получен с тимолол 5 mg/ml, приложен два пъти дневно. Наблюдавано е статически превъзхождащо намаление на средното ВОН сутрин (08:00, 24 часа след последната доза Даверис-Т) в сравнение с травопрост при всички визити по време на цялото проучване.

При две тримесечни, контролирани клинични проучвания при пациенти с откритоъгълна глаукома или очна хипертензия и изходни средни стойности на ВОН от 23 до 26 mmHg, средният намаляващ ВОН ефект, получен с Даверис-Т, прилаган



веднъж дневно сутрин, е от 7 до 9 mmHg. Средните стойности на намаленото ВОН са не по-лоши, независимо, че цифрите са по-ниски от тези, постигнати при съпътстващата терапия с травопрост 40 µg/ml, приложен веднъж дневно вечер и тимолол 5 mg/ml, приложен веднъж дневно сутрин.

При 6-седмично контролирано клинично проучване при пациенти с откритоъгълна глаукома или очна хипертензия и изходни средни стойности на вътреочното налягане 24 до 26 mmHg, средният намаляващ ВОН ефект на Даверис-Т (с консервант поликватерниум-1), приложен еднократно дневно сутрин, е 8 mmHg, и е еквивалентен на този на Даверис-Т (с консервант бензалкониев хлорид).

Критериите за включване са еднакви за всички проучвания, с изключение на критерия начално ВОН и ефекта от предишната терапия по отношение на ВОН. Клиничното разработване на Даверис-Т включва пациенти, които не са на терапия и такива, които са подложени на терапия. Незадоволителният отговор, получен при монотерапията не е критерий за включване.

Съществуващите данни предполагат, че прилагането вечер може да има някои предимства по отношение на средното намаляване на ВОН. Трябва да се обърне внимание и на удобството за пациентите и на тяхното вероятно съгласие, когато се препоръчва приложение на лекарството сутрин вместо вечер.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Травопрост и тимолол се абсорбират през роговицата. Травопрост е предлекарство, което бързо претърпява естерна хидролиза в роговицата до активна свободна киселина. При приложение на Даверис-Т с консервант поликватерниум-1 веднъж дневно при здрави доброволци (N=22), в продължение на 5 дни, травопрост свободна киселина не е количествено забележим в пробите плазма при по-голямата част от участниците (94,4%) и обикновено не се открива един час след прилагането му. Когато са измерими (>0,01 ng/ml е границата за количествено съдържание), концентрациите варират от 0,01 до 0,03 ng/ml. След приложение веднъж дневно на Даверис-Т средната стационарна  $C_{max}$  на тимолол е 1,34 ng/ml и  $T_{max}$  е приблизително 0,69 часа.

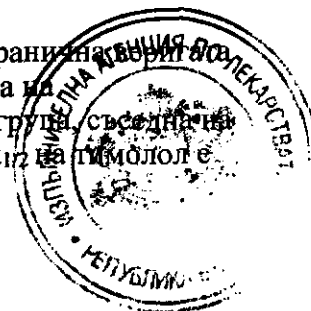
### Разпределение

При приложение в окото на Даверис-Т, травопрост свободна киселина може да бъде открит във вътреочната течност през първите няколко часа при животни и в човешката плазма само през първия час. Тимолол може да бъде измерен в човешката вътреочна течност след локално приложение в окото на тимолол и в плазмата до 12 часа след приложение в окото на Даверис-Т.

### Биотрансформация

Метаболизмът е основен път за елиминирането, както на травопрост, така и на активната свободна киселина. Системните метаболитни пътища отговарят на тези на ендогенния простагландин  $F_{2\alpha}$ , които се характеризират с редуция на двойната връзка на 13-14 място, с окисление на 15-хидроксил и р-окислителните разцепвания в горната част на веригата.

Тимолол се метаболизира по два пътя. Единият дава етаноламинова странична верига на триадиазоловия пръстен, а другият дава етанолова странична верига на морфолиновия азот и втора подобна странична верига с карбонилна група, съединени с азота. След приложение в окото на Даверис-Т, плазменият полуживот  $t_{1/2}$  на тимолол е



4 часа.

### Елиминиране

Травопрост свободна киселина и неговите метаболити се отделят основно през бъбреците. По-малко от 2% от очната доза травопрост се открива в урината като свободна киселина. Тимолол и неговите метаболити се отделят основно през бъбреците. Приблизително 20% от дозата тимолол се отделя непроменена в урината, а останалата част се отделя в урината като метаболити.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

При маймуни, приложението на Даверис-Т два пъти дневно показва индуциране на нарастването на клепачната цепка и увеличаване на пигментацията на ириса до тези, наблюдавани при приложение в окоето на прогестероиди.

Даверис-Т с консервант поликватерниум-1 предизвиква минимална повърхностна очна токсичност, в сравнение с капки за очи с консервант бензалкониев хлорид върху култури от човешки корнеални клетки и след локално очно приложение при зайци.

### Травопрост

Няма данни за системна токсичност при локално приложение в окоето на травопрост при маймуни в концентрации до 0,012% два пъти дневно, в дясното око в продължение на една година.

Проучвания за репродуктивна токсичност на травопрост са проведени при плъхове, мишки и зайци, третирани системно. Находките са свързани с агонистичното действие върху FP рецепторите в матката с ранна ембрионална смърт, постимплантационна загуба и фетотоксичност. При бременни женски плъхове, системното приложение на травопрост в дози над 200 пъти клиничната доза в периода на органогенеза води до повишена честота на малформации. Ниски нива на радиоактивност са измерени в околоплодната течност и феталните тъкани на бременни плъхове, третирани с <sup>3</sup>H-травопрост. Проучванията за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието показват мощен ефект, водещ до загуба на плода, наблюдаван в най-висока степен при плъхове (180 pg/ml плазма) и мишки (30 pg/ml плазма) при експозиции 1,2 до 6 пъти клиничната експозиция (до 25 pg/ml).

### Тимолол

Неклиничните данни за тимолол не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност, канцерогенен потенциал. Проучванията за репродуктивна токсичност с тимолол показват забавяне на ембрионалното вкостяване при плъхове без нежелани ефекти върху постнаталното развитие (при доза, превишаваща 7 000 пъти клиничната доза) и нарастване на феталните резорбции при зайци (при доза, превишаваща 14 000 пъти клиничната доза).



## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Борна киселина

Трометамол

Макроголглицеролов хидроксистеарат

Манитол

Динатриев едетат

Бензалкониев хлорид

Хлороводородна киселина

Натриев хидроксид

Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

4 години.

Срок на годност след първо отваряне – 28 дни.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25°C.

Да се затваря плътно след употреба.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Даверис-Т е стерилен, бистър, безцветен разтвор, практически свободен от видими частици.

Даверис-Т е опакован в бяла непрозрачна бутилка от LDPE с вместимост 5 ml, която съдържа 2,5 ml от лекарствената форма, с LDPE апликатор-капкомер и бяла LDPE, HDPE капачка, поставени в картонена кутия с листовка за пациента.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Ворлд Медисине Европа ЕООД  
бул. Симеоновско шосе 130, ет. 3  
1700 София  
България



**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Регистрационен № 20210125

**9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

25 май 2021 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

01/2022

