

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GANFORT 0,3 mg/ml + 5 mg/ml krople do oczu, roztwór, w pojemniku jednodawkowym

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu zawiera 0,3 mg bimatoprostu (bimatoprost) i 5 mg tymololu (timolol) (w postaci 6,8 mg maleinianu tymololu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór, w pojemniku jednodawkowym.

Roztwór bezbarwny do lekko żółtawego.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Obniżanie ciśnienia wewnątrzgałkowego u dorosłych pacjentów z jaskrą otwartego kąta lub nadciśnieniem wewnątrzgałkowym, u których nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi na stosowane miejscowo beta-adrenolityki lub analogi prostaglandyn.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

*Zalecane dawkowanie u dorosłych (w tym osób w podeszłym wieku)*

Zalecana dawka to jedna kropla preparatu GANFORT w postaci jednodawkowej do zmienionego chorobowo oka (oczu) wkraplana raz na dobę rano lub wieczorem. Należy ją podawać codziennie o tej samej porze dnia.

Dostępne dane literaturowe dotyczące produktu leczniczego GANFORT (w postaci wielodawkowej) wskazują, że podawanie wieczorem może być skuteczniejsze w zmniejszaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego niż podawanie rano. Jednakże przy rozważeniu stosowania produktu rano lub wieczorem należy wziąć pod uwagę prawdopodobieństwo przestrzegania przez pacjenta przepisanego schematu stosowania (patrz punkt 5.1).

Pojemnik jednodawkowy przeznaczony jest do jednorazowego użycia; jeden pojemnik wystarcza do leczenia obu oczu. Wszystkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć natychmiast po użyciu. W razie pominięcia dawki leczenie należy kontynuować, podając kolejną dawkę zgodnie z planem leczenia. Dawka nie powinna przekraczać jednej kropli dziennie do zmienionego chorobowo oka (oczu).

#### *Zaburzenia czynności nerek i wątroby*

GANFORT w postaci jednodawkowej nie został przebadany u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby lub nerek. Z tego powodu w tej grupie pacjentów należy stosować go ostrożnie.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego GANFORT w postaci jednodawkowej u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

#### Sposób podawania

Jeśli konieczne jest stosowanie więcej niż jednego okulistycznego środka leczniczego działającego miejscowo, każdy z nich należy podawać w odstępie co najmniej 5 minut.

Zastosowanie okluzji przewodu nosowo-łzowego lub zamknięcie powiek na 2 minuty zmniejsza wchłanianie ogólnoustrojowe leku. Może to prowadzić do zmniejszenia częstości występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych i zwiększenia skuteczności miejscowego działania leku.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość dróg oddechowych, w tym astma oskrzelowa lub astma oskrzelowa w wywiadzie, ciężka postać przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.
- Bradykardia zatokowa, zespół chorego węzła zatokowego, blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy stopnia drugiego lub trzeciego niekontrolowany za pomocą stymulatora serca. Objawowa niewydolność serca, wstrząs kardiogeny.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Podobnie jak inne okulistyczne produkty lecznicze stosowane miejscowo substancje czynne wchodzące w skład produktu leczniczego GANFORT w postaci jednodawkowej (tymolol/bimatoprost) mogą być wchłaniane ogólnoustrojowo. Nie zaobserwowano nasilenia wchłaniania ustrojowego poszczególnych substancji czynnych podczas stosowania produktu leczniczego GANFORT w postaci wielodawkowej. Z powodu obecności składnika blokującego receptory beta-adrenergiczne, tymololu, mogą wystąpić takie same rodzaje działań niepożądanych ze strony układu krążenia i oddechowego oraz inne, podobnie jak w przypadku beta-adrenolityków podawanych ogólnoustrojowo. Częstość występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oka jest mniejsza niż w przypadku podania ogólnoustrojowego. Aby zmniejszyć ogólnoustrojowe wchłanianie leku, patrz punkt 4.2.

##### Ostrzeżenia dotyczące zaburzeń serca

Pacjentów z chorobami układu krążenia (na przykład chorobą wieńcową, dławicą Prinzmetala czy niewydolnością serca) oraz nadciśnieniem tętniczym leczonych beta-adrenolitykami należy poddać krytycznej ocenie i rozważyć leczenie z użyciem innych substancji czynnych. Pacjentów z chorobami układu krążenia należy obserwować w poszukiwaniu oznak nasilenia tych chorób oraz działań niepożądanych.

Ze względu na działanie dromotropowe ujemne beta-adrenolityków należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym pierwszego stopnia.

##### Zaburzenia naczyniowe

Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami/chorobami krążenia obwodowego (tj. ciężkimi postaciami choroby Raynauda lub zespołu Raynauda).

##### Zaburzenia oddechowe

Zgłaszano reakcje ze strony układu oddechowego, w tym zgony w wyniku skurczu oskrzeli, u pacjentów z astmą, po podaniu niektórych beta-adrenolityków okulistycznych.

U pacjentów z łagodną/umiarkowaną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), GANFORT w postaci jednodawkowej należy stosować ostrożnie i tylko, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

##### Hipoglikemia/cukrzyca

Produkty lecznicze blokujące receptory beta-adrenergiczne należy podawać z zachowaniem ostrożności u pacjentów podatnych na spontaniczną hipoglikemię lub z chwiejną cukrzycą, gdyż beta-adrenolityki mogą maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe ostrej hipoglikemii.

Beta-adrenolityki mogą również maskować objawy nadczynności tarczycy.

#### Choroby rogówki

Beta-adrenolityki okulistyczne mogą wywoływać suchość oczu. Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami rogówki.

#### Inne beta- adrenolityki

W przypadku podania tymololu pacjentom już przyjmującym ogólnoustrojowy beta- adrenolityk może dojść do nasilenia wpływu na ciśnienie wewnątrzgałkowe lub znanych objawów ogólnoustrojowej blokady receptorów beta. Należy dokładnie obserwować odpowiedź u tych pacjentów. Stosowanie dwóch miejscowych blokerów receptorów beta-adrenergicznych nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

#### Reakcje anafilaktyczne

Podczas stosowania beta-adrenolityków u pacjentów ze stwierdzoną w wywiadzie atopią lub ciężką reakcją anafilaktyczną na różne alergeny może nastąpić bardziej intensywna reakcja na powtarzającą się ekspozycje na takie alergeny i brak odpowiedzi klinicznej na zwykłą dawkę adrenaliny stosowaną w leczeniu reakcji anafilaktycznych.

#### Odwarstwienie naczyniówki oka

Obserwowano przypadki odwarstwienia naczyniówki oka w związku z podaniem roztworów wodnych leków supresyjnych (np. tymololu lub acetazolamidu) po zabiegach filtracji.

#### Znieczulenie do operacji

Okulistyczne produkty lecznicze blokujące receptory beta mogą znosić działanie beta-agonistów, np. adrenaliny. Jeśli pacjent przyjmuje tymolol, należy poinformować o tym anestezjologa.

#### Ostrzeżenia dotyczące wątroby

U pacjentów ze stwierdzoną w wywiadzie chorobą wątroby o łagodnym nasileniu, lub wyjściowo nieprawidłowymi wartościami aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub) bilirubiny w ciągu 24 miesięcy nie stwierdzono niepożądanego wpływu bimatoprostu w postaci kropli do oczu na czynność wątroby. Nie są znane żadne działania niepożądane podawanego do oka tymololu na czynność wątroby.

#### Ostrzeżenia dotyczące oczu

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów należy poinformować o możliwości nadmiernego wzrostu rzęs i hiperpigmentacji skóry wokół oczodołów, gdyż objawy takie zostały zaobserwowane podczas leczenia produktem leczniczym GANFORT w postaci jednodawkowej. Podczas stosowania leku GANFORT w postaci wielodawkowej także zaobserwowano wzmożenie brązowej pigmentacji tęczówki. Wzmożona pigmentacja rogówki ma najprawdopodobniej trwały charakter i może prowadzić do różnic w wyglądzie oczu w przypadku, gdy leczone jest tylko jedno oko. Po odstawieniu produktu leczniczego GANFORT w postaci wielodawkowej pigmentacja tęczówki może pozostać. Po 12 miesiącach leczenia preparatem częstość występowania zmian pigmentacji tęczówki wynosiła 0,2%. Częstość po 12 miesiącach leczenia samym bimatoprestem w postaci kropli do oczu wynosiła 1,5% i nie uległa zwiększeniu w ciągu 3 lat leczenia. Ta zmiana pigmentacji wynika ze zwiększenia zawartości melaniny w melanocytach, a nie ze zwiększenia liczby melanocytów. Nieznany jest długookresowy wpływ zwiększenia pigmentacji tęczówki. Zmiana koloru tęczówki obserwowana przy podawaniu bimatoprostu do oka może być niezauważalna przez kilka miesięcy a nawet lat. Wydaje się, że leczenie nie ma żadnego wpływu na znamiona i piegi tęczówki. Zgłaszano, że pigmentacja tkanek okołoczodołowych jest u niektórych pacjentów odwracalna.

Podczas stosowania produktu leczniczego GANFORT w postaci wielodawkowej zgłaszano przypadki obrzęku płamki, w tym torbielowatego obrzęku płamki. Dlatego GANFORT w postaci jednodawkowej należy ostrożnie stosować u pacjentów z bezsoczewkowością, pacjentów z pseudofakią i rozerwaniem tylnej torebki soczewki oraz u pacjentów z rozpoznanymi czynnikami ryzyka obrzęku płamki (np. wewnątrzgałkowy zabieg chirurgiczny, niedrożność naczyń żylnych siatkówki, zapalna choroba oka lub retinopatia cukrzycowa).

GANFORT należy stosować z ostrożnością u pacjentów z czynnym zapaleniem wewnątrzgałkowym (np. z zapaleniem błony naczyniowej) z uwagi na ryzyko zaostrzenia stanu zapalnego.

#### Ostrzeżenia dotyczące skóry

Istnieje ryzyko wzrostu włosów w miejscach, w których dochodzi do częstego kontaktu roztworu GANFORT ze skórą. W związku z tym ważne jest stosowanie roztworu GANFORT zgodnie z instrukcją i nie dopuszczanie do wyciekania z oka na policzki czy inny obszar skóry.

#### Inne stany

GANFORT w postaci jednodawkowej nie został przebadany u pacjentów ze stanami zapalnymi oka, z jaskrą neowaskularną, jaskrą zamkniętego kąta, jaskrą wrodzoną lub jaskrą z wąskim kątem.

W badaniach obejmujących podawanie bimatoprostu w stężeniu 0,3 mg/l pacjentom z jaskrą lub nadciśnieniem wewnątrzgałkowym wykazano, że częstsza ekspozycja oka na ponad 1 dawkę bimatoprostu na dobę może osłabić działanie zmniejszające ciśnienie wewnątrzgałkowe. Pacjentów stosujących GANFORT razem z innymi analogami prostaglandyn należy obserwować pod kątem zmiany ciśnienia wewnątrzgałkowego.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących specyficznych interakcji z bimatoprestem i (lub) tymololem.

Istnieje ryzyko działania synergistycznego prowadzącego do niedociśnienia i (lub) znacznej bradykardii podczas stosowania okulistycznych beta-adrenolityków w skojarzeniu z doustnymi blokerami kanału wapniowego, guanetydyną, beta-adrenolitykami, lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne, parasympatykolitykami, lekami antyarytmicznymi (w tym amiodaronem) i glikozydami naparstnicy.

Podczas leczenia skojarzonego inhibitorami CYP2D6 (np. chinidyną, fluoksetyną, paroksetyną) i tymololem obserwowano nasiloną ogólnoustrojową blokadę receptorów beta (np. zwolnienie akcji serca, depresję).

Opisywano sporadyczne przypadki poszerzenia źrenic wynikające ze skojarzonego stosowania okulistycznych beta-adrenolityków i adrenaliny (epinefryny).

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania bimatoprostu / tymololu u kobiet w ciąży. Nie należy stosować produktu leczniczego GANFORT w postaci jednodawkowej w okresie ciąży, jeśli nie jest to wyraźnie konieczne. Metody zmniejszenia ogólnoustrojowego wchłaniania leku, patrz punkt 4.2.

#### *Bimatoprost*

Brak wystarczających danych klinicznych dotyczących działania leku u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję po podaniu samicom toksycznych dawek leku (patrz punkt 5.3).

#### *Tymolol*

Badania epidemiologiczne nie wykazały powstawania wad wrodzonych, ale ujawniły ryzyko opóźnienia rozwoju wewnątrz macicy przy podawaniu beta-adrenolityków drogą doustną. Ponadto u noworodków zaobserwowano objawy przedmiotowe i podmiotowe blokady receptorów beta (np. bradykardię, niedociśnienie, zaburzenia oddechowe i hipoglikemię), gdy beta-adrenolityki były podawane do chwili porodu. Jeśli GANFORT w postaci jednodawkowej jest stosowany przed porodem, noworodka należy objąć ścisłą obserwacją w trakcie pierwszych dni życia. Badania na

zwierzętach dotyczące stosowania tymololu wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję w dawkach znacznie wyższych niż stosowane w praktyce klinicznej (patrz punkt 5.3).

#### Karmienie piersią

##### *Tymolol*

Beta-adrenolityki przenikają do mleka kobiecego. Jednakże wydaje się mało prawdopodobne, aby tymolol przyjmowany w dawkach terapeutycznych w kroplach do oczu mógł być obecny w mleku w ilości wystarczającej do wywołania objawów klinicznych blokady receptorów beta u dziecka. Metody zmniejszenia ogólnoustrojowego wchłaniania leku, patrz punkt 4.2.

##### *Bimatoprost*

Nie wiadomo czy bimatoprost przenika do mleka kobiecego, jednak przenika do mleka karmiących samic szczurów. Produktu leczniczego GANFORT w postaci jednodawkowej nie powinny stosować kobiety karmiące piersią.

#### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego GANFORT w postaci jednodawkowej na płodność u ludzi.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

GANFORT w postaci jednodawkowej wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Podobnie jak w przypadku innych leków okulistycznych do stosowania miejscowego, jeśli przy zakraplaniu leku wystąpi przejściowa utrata ostrości widzenia, pacjent powinien poczekać do momentu poprawy widzenia przed podjęciem jazdy lub obsługi urządzeń mechanicznych.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### GANFORT w postaci jednodawkowej

##### *Podsumowanie profilu bezpieczeństwa*

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych produktu leczniczego GANFORT w postaci jednodawkowej były ograniczone do działań niepożądanych zgłaszanych wcześniej dla leku GANFORT w postaci wielodawkowej lub monoterapii substancjami czynnymi — bimatoprostem lub tymololem. W badaniach klinicznych nie zaobserwowano nowych działań niepożądanych specyficznych dla produktu leczniczego GANFORT w postaci jednodawkowej.

Większość działań niepożądanych zgłoszonych przy użyciu produktu leczniczego GANFORT w postaci jednodawkowej dotyczyła oka i miała łagodne nasilenie; nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych. Na podstawie 12-tygodniowego badania z użyciem produktu leczniczego w postaci jednodawkowej stosowanego raz na dobę stwierdzono, że najczęstszym zgłaszanym działaniem niepożądanim produktu leczniczego GANFORT w postaci jednodawkowej było przekrwienie spojówek (przeważnie śladowe do łagodnego i uważane za przekrwienie o charakterze niezapalnym), występujące u około 21% pacjentów i prowadzące do odstawienia leku u 1,4% pacjentów.

##### *Tabela działań niepożądanych*

W Tabeli 1 przedstawione są działania niepożądane zgłoszone podczas 12-tygodniowego badania klinicznego produktu GANFORT w postaci jednodawkowej (w każdej grupie częstości działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem).

Częstość występowania możliwych działań niepożądanych wymienionych poniżej jest określona za pomocą następującej konwencji:

Bardzo często	$\geq 1/10$
Często	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Niezbyt często	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$
Rzadko	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$
Bardzo rzadko	$< 1/10\ 000$
Nieznana	Częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

**Tabela 1**

<b>Grupa układowo-narządowa</b>	<b>Częstość występowania</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
<i>Zaburzenia oka</i>	Bardzo często	przekrwienie spojówek
	Często	punktowe zapalenie rogówki, podrażnienia oka, podrażnienie spojówek, świąd oka, ból oka, uczucie obcego ciała w oczach, uczucie suchości oka, nasilone łzawienie, rumień powieki, światłowstręt, wzrost rzęs
	Niezbyt często	nieprawidłowe odczucia w oku, świąd powiek, obrzęk powiek, astenopia, przebarwienie (ściemnienie) rzęs
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Często	ból głowy
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Niezbyt często	zmęczenie
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Często	hiperpigmentacja skóry (wokół oczodołów)

W Tabeli 2 przedstawione są dodatkowe działania niepożądane zgłaszane przy stosowaniu produktu GANFORT w postaci wielodawkowej, które mogą teoretycznie wystąpić przy stosowaniu produktu GANFORT w postaci jednodawkowej. W większości były to objawy oczne i miały łagodne nasilenie.

**Tabela 2**

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Często	Zawroty głowy
<i>Zaburzenia oka</i>	Często	Zapalenie rogówki, wydzielina z oka, zaburzenia widzenia
	Niezbyt często	Zapalenie tęczówki, obrzęk spojówek, zapalenie powiek, ból powieki, pogorszenie ostrości widzenia, podwinięcie rzęs, hiperpigmentacja tęczówki, pogłębienie bruzdy powieki, retrakcja powieki
	Nieznana	Torbielowaty obrzęk płamki
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Niezbyt często	Nieżyt nosa, duszność
	Nieznana	Skurcz oskrzeli (głównie u pacjentów z wcześniej obecną chorobą bronchospastyczną),

<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Niezbyt często	Nadmierne owłosienie
---	----------------	----------------------

Dodatkowe działania niepożądane zaobserwowane dla jednej z substancji czynnych leku (bimatoprostu lub tymololu), które mogą potencjalnie wystąpić również podczas stosowania produktu leczniczego GANFORT w postaci jednodawkowej, wymieniono poniżej w Tabeli 3 (bimatoprost) i Tabeli 4 (tymolol):

Bimatoprost 0,3 mg/ml (w postaci jednodawkowej i wielodawkowej)

**Tabela 3**

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
<i>Zaburzenia oka</i>	Alergiczne zapalenie spojówek, kurcz powiek, krwawienie do siatkówki, zapalenie błony naczyniowej oka, nieostre widzenie
<i>Zaburzenia naczyń</i>	Nadciśnienie tętnicze
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Oslabienie
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	nudności
<i>Badania diagnostyczne</i>	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby

### Tymolol

Podobnie jak inne leki okulistyczne stosowane miejscowo, produkt leczniczy GANFORT (bimatoprost/tymolol) może przenikać do krążenia ogólnego. Może to prowadzić do podobnych działań niepożądanych jak po podaniu ogólnoustrojowych beta-adrenolityków. Częstość występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych po podaniu okulistycznego środka leczniczego działającego miejscowo jest mniejsza niż w przypadku podania ogólnoustrojowego. Metody zmniejszenia ogólnoustrojowego działania leku, patrz punkt 4.2.

Dodatkowe działania niepożądane uwzględniające objawy opisywane po zastosowaniu leków z grupy beta-adrenolityków okulistycznych i mogące potencjalnie wystąpić po zastosowaniu produktu leczniczego GANFORT w postaci jednodawkowej, są wymienione poniżej w Tabeli 4:

**Tabela 4**

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Ogólnoustrojowe reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, miejscowa i ogólna wysypka, świąd, anafilaksja
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Hipoglikemia
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Bezsennosc, depresja, koszmary nocne, utrata pamięci
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Omdlenie, udar naczyniowy mózgu, nasilenie objawów przedmiotowych i podmiotowych miastennii, parestezje, niedokrwienie mózgu
<i>Zaburzenia oka</i>	Zmniejszona wrażliwość rogówki, podwójne widzenie, opadanie powiek, odwarstwienie naczyniówki oka po zabiegu chirurgicznym filtracji (patrz punkt 4.4), zapalenie rogówki, niewyraźne widzenie
<i>Zaburzenia serca</i>	Blok przedsionkowo-komorowy, zatrzymanie akcji serca, arytmia, bradykardia, niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca, ból w klatce piersiowej, kołatania serca, obrzęk

<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Niedociśnienie, objaw Raynauda, zimne stopy i dłonie
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Kaszel
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Zaburzenia smaku, nudności, biegunka, niestrawność, suchość w ustach, ból brzucha, wymioty
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Łysienie, wysypka łuszczycopodobna lub zaostrzenie łuszczycy, wysypka skórna
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Ból mięśni
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i gruczołów piersiowych</i>	Zaburzenia seksualne, obniżone libido
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Oslabienie

#### Działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem kropli do oczu zawierających fosforany

U niektórych pacjentów ze znacznym uszkodzeniem rogówki zgłaszano bardzo rzadkie przypadki zwapnienia rogówki związane ze stosowaniem kropli do oczu z zawartością fosforanów.

#### *Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych*

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V\\*](#).

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie jest prawdopodobne, aby po podaniu miejscowym produktu leczniczego GANFORT w postaci jednodawkowej doszło do przedawkowania lub związanej z nim toksyczności.

### Bimatoprost

W razie przypadkowego połknięcia produktu GANFORT w postaci jednodawkowej przydatne mogą być następujące informacje: w dwutygodniowych badaniach obejmujących doustne podawanie myszom i szczurom dawki bimatoprostu do 100 mg/kg/dobę nie powodowało żadnego działania toksycznego; u ludzi odpowiada to dawce odpowiednio 8,1 i 16,2 mg/kg. Dawki te są co najmniej 7,5-krotnie większe niż dawka bimatoprostu w razie przypadkowego połknięcia całej zawartości pudełka produktu GANFORT w postaci jednodawkowej (90 pojemników jednodawkowych x 0,4 ml, 36 ml) przez dziecko o masie ciała 10 kg [(36 ml\*0,3 mg/ml bimatoprostu)/10 kg; 1,08 mg/kg].

### Tymolol

Objawy ogólnoustrojowego przedawkowania tymololu obejmują: bradykardię, hipotensję, skurcz oskrzeli, ból głowy, zawroty głowy, duszność i zatrzymanie akcji serca. Badanie pacjentów z niewydolnością nerek wykazało, że tymolol nie ulega istotnej eliminacji podczas dializy.

Jeśli wystąpi przedawkowanie, leczenie powinno mieć charakter objawowy i podtrzymujący.



## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty okulistyczne — beta-adrenolityki — kod ATC: S01ED51

#### Mechanizm działania

GANFORT w postaci jednodawkowej zawiera dwie substancje czynne: bimatoprost i tymolol obniżające podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe w wyniku komplementarnych mechanizmów działania. Skojarzone działanie prowadzi do dodatkowego obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego w porównaniu ze stosowaniem każdego z tych leków osobno. GANFORT w postaci jednodawkowej charakteryzuje się szybkim początkiem działania.

Bimatoprost jest substancją czynną silnie obniżającą ciśnienie w gałce ocznej. Jest to syntetyczny prostamid, pod względem budowy zbliżony do prostaglandyny  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ), który nie działa przez żaden ze znanych receptorów prostaglandyn. Bimatoprost wybiórczo naśladuje działanie niedawno odkrytych substancji otrzymywanych poprzez biosyntezę zwanych prostamidami. Jednak dotychczas nie określono jeszcze struktury receptora dla prostamidów. Mechanizm działania, poprzez który bimatoprost obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe u ludzi, polega na zwiększaniu odpływu cieczy wodnistej oka poprzez siatkę włókien kolagenowych w kącie przesączania oka i nasilenie odpływu drogą naczyniówkowo-twardówkową.

Tymolol jest nieselektywnym blokerem receptorów adrenergicznych  $\beta_1$  i  $\beta_2$ , który nie wykazuje znaczącej wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej, bezpośredniego działania upośledzającego kurczliwość mięśnia sercowego lub działania miejscowo znieczulającego (stabilizującego błony). Tymolol obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez zmniejszenie wytwarzania cieczy wodnistej oka. Dokładny mechanizm działania nie jest jednoznacznie określony, ale prawdopodobne jest hamowanie nasilonej syntezy cyklicznego AMP wywoływanej przez endogenną stymulację beta-adrenergiczną.

#### Działanie kliniczne

W 12-tygodniowym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i grupą kontrolną porównywano skuteczność i bezpieczeństwo produktu GANFORT w postaci jednodawkowej i wielodawkowej u pacjentów z jaskrą lub nadciśnieniem wewnątrzgałkowym. GANFORT w postaci jednodawkowej osiągnął równoważną (*non-inferior*) skuteczność w zmniejszaniu IOP w porównaniu do produktu GANFORT w postaci wielodawkowej: górna granica 95% CI dla różnicy pomiędzy grupami leczenia mieściła się w granicach określonego z góry zakresu 1,5 mmHg w każdym z ocenianych punktów czasowych (0, 2 i 8 godzin) w tygodniu 12 (dla analizy głównej), jak również w tygodniach 2 i 6, dla średniej zmiany IOP w gorszym oku wobec wartości wyjściowej (IOP w gorszym oku odnosi się do oka z większą średnią wyjściową wartością IOP w ciągu dnia). W istocie górna granica 95% CI nie przekroczyła 0,14 mmHg w Tygodniu 12.

W obu grupach leczenia wykazano statystycznie i klinicznie znaczące średnie zmniejszenie IOP w gorszym oku we wszystkich punktach czasowych obserwacji w badaniu ( $p < 0,001$ ). Średnia zmiana IOP w gorszym oku wobec wartości wyjściowej w ciągu 12 tygodni badania wynosiła od -9,16 do -7,98 mmHg w grupie produktu GANFORT w postaci jednodawkowej i od -9,03 do -7,72 mmHg w grupie produktu GANFORT w postaci wielodawkowej

GANFORT w postaci jednodawkowej osiągnął także skuteczność w zmniejszaniu IOP równoważną skuteczności postaci wielodawkowej w przeciętnym oku i gorszym oku w każdym z punktów czasowych obserwacji w Tygodniu 2, 6 i 12.

W oparciu o badania produktu GANFORT (w postaci wielodawkowej), działanie obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe produktu leczniczego GANFORT nie ustępuje skutecznością leczeniu skojarzonemu bimatoprestem (raz na dobę) i tymololem (dwa razy na dobę).

Dostępne dane literaturowe dotyczące produktu leczniczego GANFORT w postaci wielodawkowej wskazują, że podawanie wieczorem może być skuteczniejsze w zmniejszaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego niż podawanie rano. Jednakże przy rozważaniu stosowania produktu rano lub wieczorem należy wziąć pod uwagę prawdopodobieństwo przestrzegania przez pacjenta przepisane go schematu stosowania.

### Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego GANFORT w postaci jednodawkowej u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Produkt leczniczy GANFORT

Stężenia bimatoprostu i tymololu w osoczu krwi zostały ustalone w badaniu skrzyżowanym porównującym schematy monoterapii z podawaniem produktu leczniczego GANFORT (w postaci wielodawkowej) u osób zdrowych. Wchłanianie ogólnoustrojowe poszczególnych składników leku było bardzo małe i nie było zmienione pod wpływem skojarzonego podawania w postaci pojedynczego preparatu.

W dwóch 12-miesięcznych badaniach z użyciem produktu leczniczego GANFORT w postaci wielodawkowej, w których mierzono wchłanianie ogólnoustrojowe, nie zaobserwowano kumulowania się żadnego ze składników leku.

### Bimatoprost

Bimatoprost przenika dobrze *in vitro* do rogówki i twardówki oka ludzkiego. Po podaniu do oka ogólnoustrojowa ekspozycja na działanie bimatoprostu jest bardzo niska, bez kumulacji w czasie. Po stosowaniu raz na dobę jednej kropli 0,03% roztworu bimatoprostu do obu oczu przez okres dwóch tygodni, stężenia leku we krwi osiągały wartość szczytową w ciągu 10 minut od chwili podania i obniżały się poniżej dolnego progu wykrywalności (0,025 ng/ml) w ciągu 1,5 godziny od chwili podania. Średnie wartości  $C_{max}$  i  $AUC_{0-24godz}$  były podobne w dniu 7. i 14. i wynosiły odpowiednio około 0,08 ng/ml i 0,09 ng•godz./ml co oznacza, że stałą wartość stężenia leku osiągnano w czasie pierwszego tygodnia podawania do oka.

Bimatoprost w umiarkowanym stopniu podlega dystrybucji w tkankach. Ogólnoustrojowa objętość dystrybucji leku w stanie równowagi u ludzi wynosi 0,67 l/kg. W ludzkiej krwi bimatoprost znajduje się głównie w osoczu. Wiązanie bimatoprostu z białkami osocza wynosi około 88%.

Po podaniu do oka i dotarciu do krążenia ustrojowego bimatoprost jest głównym związkiem krążącym we krwi. Bimatoprost następnie podlega oksydacji, N-deetylacji i wiązaniu z kwasem glukuronowym, tworząc różnego rodzaju metabolity.

Bimatoprost jest eliminowany głównie przez nerki. Prawie 67% dożylniej dawki podanej zdrowym ochotnikom było wydalane w moczu, a 25% dawki – z kałem. Okres półtrwania określony po podaniu dożylnym wynosił około 45 minut; całkowity klirens krwi wynosił 1,5 l/godz./kg mc.

### Charakterystyka u pacjentów w podeszłym wieku

Po podawaniu bimatoprostu w dawce 0,3 mg/ml dwa razy na dobę średnia wartość  $AUC_{0-24godz}$  0,0634 ng•godz./ml u osób w podeszłym wieku (pacjenci 65-letni lub starsi) była znacznie wyższa niż 0,0218 ng•godz./ml u zdrowych dorosłych w młodym wieku. Jednak wynik ten nie jest klinicznie istotny, gdyż ekspozycja ogólnoustrojowa zarówno u pacjentów w podeszłym wieku, jak i młodych, pozostawała bardzo niska po podaniu do oka. Nie występowała kumulacja bimatoprostu we krwi w czasie, a profil bezpieczeństwa był podobny u pacjentów w podeszłym wieku i u młodych pacjentów.

### Tymolol

Po podaniu do oka 0,5% roztworu kropli do oczu u pacjentów poddawanych zabiegowi chirurgicznego usunięcia zaćmy szczytowe stężenie tymololu wynosiło 898 ng/ml w cieczy wodnistej oka jedną

godzinę po podaniu. Część dawki jest wchłaniana do krążenia systemowego a następnie podlega w znacznym stopniu metabolizmowi wątrobowemu. Okres półtrwania tymololu w osoczu krwi wynosi około 4-6 godzin. Tymolol jest częściowo metabolizowany przez wątrobę, a następnie wydalany, wraz z metabolitami przez nerki. Tymolol nie wiąże się silnie z białkami osocza.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### Produkt leczniczy GANFORT

Badania toksyczności okulistycznej po wielokrotnym podaniu preparatu GANFORT w postaci wielodawkowej nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi. Znany jest profil bezpieczeństwa ogólnoustrojowego i okulistycznego poszczególnych składników leku.

#### Bimatoprost

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, genotoksyczności i rakotwórczości nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badania na gryzoniach wykazały swoiste dla danego gatunku poronienia przy poziomach narażenia ogólnoustrojowego od 33 do 97 razy wyższych występujących u ludzi po podaniu do worka spojówkowego.

Podawanie małym do worka spojówkowego bimatoprostu w stężeniu  $\geq 0,03\%$  przez okres 1 roku powodowało wzrost pigmentacji tęczówki i zależne od dawki, odwracalne działanie na tkanki wokół oka, charakteryzujące się pogrubieniem górnego i (lub) dolnego rowka oraz poszerzeniem szpary powiekowej. Nasilenie pigmentacji tęczówki wydaje się być spowodowane zwiększeniem stymulacji wytwarzania melaniny w melanocytach, a nie wzrostem liczby melanocytów. Nie zaobserwowano czynnościowych lub mikroskopowych zmian mających związek z działaniem na tkanki wokół oka, a mechanizm działania powodujący zmiany w tkankach wokół oka nie jest znany.

#### Tymolol

Dane przedkliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości i toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu chlorek  
Sodu wodorofosforan siedmiowodny  
Kwas cytrynowy jednowodny  
Kwas solny lub sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)  
Woda oczyszczona

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

Po otwarciu koperty zawartość należy zużyć w ciągu 7 dni. Otwarty pojemnik jednodawkowy należy usunąć niezwłocznie po pierwszym użyciu.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać pojemniki jednodawkowe w kopercie w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Przezroczyste pojemniki jednodawkowe z polietylenu o niskiej gęstości (LDPE) z ukręcanym zamknięciem.

Każdy pojemnik jednodawkowy zawiera 0,4 ml roztworu.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: tekturowe pudełka zawierające 5, 30 lub 60 opakowań jednodawkowych; każdy pasek 5 pojemników jednodawkowych jest opakowany w kopertę z folii aluminiowej.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Allergan Pharmaceuticals Ireland  
Castlebar Road  
Westport  
Co. Mayo  
Irlandia

### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/06/340/003 5 pojemników jednodawkowych.

EU/1/06/340/004 30 pojemników jednodawkowych.

EU/1/06/340/005 90 pojemników jednodawkowych.

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 maja 2006 r.

Data przedłużenia pozwolenia: 23 czerwca 2011 r.

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

10/2013

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.