

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

GANFORT 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oční kapky, roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 0,3 mg bimatoprostu a 5 mg timololu (ve formě 6,8 mg timolol-maleinátu).

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml roztoku obsahuje 0,05 mg/ml benzalkonium-chloridu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok (oční kapky)

Bezbarvý až mírně nažloutlý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Snížení nitroočního tlaku (NOT) u dospělých pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem nebo nitrooční hypertenzí, kteří nedostatečně reagují na léčbu lokálními betablokátory nebo analogy prostaglandinu.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

*Doporučená dávka pro dospělé (včetně starších osob)*

Doporučená dávka je jedna kapka přípravku GANFORT do postiženého oka (postižených očí) jedenkrát denně buď ráno, nebo večer. Dávka se má podávat každý den ve stejnou dobu.

Z údajů o přípravku GANFORT v existující literatuře vyplývá, že večerní dávka může účinněji snižovat NOT než ranní dávka. Při volbě ranního nebo večerního dávkování je však třeba zohlednit pravděpodobnost dodržování léčby (viz bod 5.1).

Vynechá-li se jedna dávka, léčba má pokračovat další plánovanou dávkou. Dávkování jedenkrát denně do postiženého oka (postižených očí) nemá být překročeno.

*Porucha funkce ledvin a jater*

GANFORT nebyl studován u pacientů s poruchou ledvin nebo jater. U těchto pacientů má proto být použit s opatrností.

*Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku GANFORT u dětí a dospívajících ve věku od 0 do 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

## Způsob podání

Pokud je používán více než jeden lokální oční přípravek, pak je mezi jejich podáním nutné zachovat časový odstup nejméně 5 minut.

Systémová absorpce se sníží při použití nasolakrimální okluze nebo zavření víčka na dobu 2 minut. To může vést ke sníženému výskytu systémových nežádoucích účinků a zvýšit aktivitu v místě působení.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersensitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Reaktivní onemocnění cest dýchacích včetně průduškového astmatu nebo průduškového astmatu v anamnéze, těžká chronická obstrukční plicní nemoc.
- Sinusová bradykardie, sick sinus syndrom, sinoatriální blokáda, atrioventrikulární blok druhého nebo třetího stupně, který není kontrolovaný kardiostimulátorem. Klinicky zjevné srdeční selhání, kardiogenní šok.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Tak jako u ostatních lokálně aplikovaných očních léčivých přípravků, mohou být i léčivé látky přípravku GANFORT (timolol/bimatoprost) vstřebávány systémově. Žádné zvýšení systémového vstřebávání individuálních léčivých látek nebylo pozorováno. Vzhledem k beta-adrenergním účinkům timololu se mohou vyskytnout tytéž typy kardiovaskulárních, plicních a jiných nežádoucích účinků, které byly pozorovány u systémových betablokátorů. Výskyt systémových nežádoucích účinků je při topickém očním podání nižší než při systémovém podání. Opatření ke snížení systémové absorpce viz bod 4.2.

#### Srdeční poruchy

U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním (např. ischemická choroba srdeční, Prinzmetalova angína a srdeční selhání) a pacientů podstupujících antihypertenzní terapii systémovými betablokátorů má být kriticky posouzen jejich stav a zvážena terapie jinou léčivou látkou. Pacienty s kardiovaskulárními chorobami je třeba sledovat kvůli známám zhoršení choroby a kvůli výskytu nežádoucích účinků.

Vzhledem ke svému negativnímu účinku na převodní čas mají být betablokátorů pacientům se srdeční blokádou prvního stupně podávány s opatrností.

#### Cévní poruchy

Pacienti se závažnými poruchami/onemocněními periferní cirkulace (tj. závažné formy Raynaudovy choroby nebo Raynaudova syndromu) mají být léčeni s opatrností.

#### Poruchy dýchacího systému

Po podání některých očních betablokátorů byly hlášeny respirační účinky, včetně úmrtí způsobeného bronchospasmem u pacientů s astmatem.

U pacientů s mírnou/středně těžkou chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) má být GANFORT použit s opatrností a pouze pokud potenciální přínos převáží potenciální rizika.

#### Endokrinní poruchy

Beta-adrenergní blokátorů je nutno podávat s opatrností pacientům se spontánní hypoglykemií nebo labilní formou diabetu, neboť betablokátorů mohou maskovat známky a příznaky akutní hypoglykemie.

Betablokátory mohou rovněž maskovat příznaky hypertyreózy.

### Onemocnění rohovky

Oční betablokátory mohou způsobovat suchost očí. Pacienti s onemocněními rohovky mají být léčeni s opatrností.

### Jiné betablokátory

Účinky na nitrooční tlak nebo známé účinky systémové betablokady mohou být zesíleny, je-li timolol podán pacientům, kteří již dostávají systémový betablokátor. Odpověď těchto pacientů na léčbu má být pečlivě sledována. Použití dvou topických beta-adrenergických blokátorů se nedoporučuje (viz bod 4.5).

### Anafylaktické reakce

Pacienti s atopií nebo těžkou anafylaktickou reakcí na různé alergeny v anamnéze mohou při užívání betablokátorů výrazněji reagovat na opakované podráždění příslušnými alergeny a nemusí reagovat na obvyklou dávku adrenalinu používanou k léčbě anafylaktických reakcí.

### Odchlípení choroidey

Po podání přípravků potlačujících tvorbu komorové tekutiny (např. timolol, acetazolamid) po filtračních procedurách bylo hlášeno odchlípení choroidey.

### Chirurgická anestezie

Oční betablokátory mohou blokovat systémové beta-agonistické účinky, např. u epinefrinu. Anesteziolog má být informován o tom, že je pacientovi podáván timolol.

### Jaterní nežádoucí účinky

U pacientů s lehčím jaterním onemocněním v anamnéze nebo s abnormálními výchozími hladinami alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a/nebo bilirubinu nemělo podávání bimatoprostu po dobu 24 měsíců žádné nežádoucí účinky na jaterní funkce. Nejsou známy žádné nežádoucí účinky očního timololu na funkci jater.

### Oční nežádoucí účinky

Dříve, než je léčba zahájena, má být pacient informován o možném růstu řas, ztmavnutí kůže na víčkách nebo periokulárně a zvýšené hnědé pigmentaci duhovky, které byly pozorovány během léčby bimatoprostem a přípravkem GANFORT. Zvýšená pigmentace duhovky je pravděpodobně trvalá a může vést k rozdílnému vzhledu očí, pokud bylo léčeno pouze jedno oko. Po ukončení léčby přípravkem GANFORT může být pigmentace duhovky trvalá. Po 12 měsících léčby přípravkem GANFORT byla incidence pigmentace duhovky 0,2 %. Po 12 měsících léčby pouze očními kapkami s bimatoprostem byla incidence 1,5 % a po 3 letech léčby se nezvýšila. Změna pigmentace je způsobena zvýšením obsahu melaninu v melanocytech, spíše než zvýšením počtu melanocytů. Dlouhodobé účinky zvýšené pigmentace duhovky nejsou známy. Změna barvy duhovky související s očním podáním bimatoprostu nemusí být patrná několik měsíců až let. Zdá se, že mateřská znaménka ani pihy na duhovce nebývají léčbou ovlivněny. Pigmentace tkáně okolo očí byla u některých pacientů hlášena jako reverzibilní.

Při léčbě přípravkem GANFORT byl hlášen makulární edém, včetně cystoidního makulárního edému. Proto má být GANFORT používán s opatrností u afakických pacientů, pseudoafakických pacientů s trhlinou zadního pouzdra čočky nebo u pacientů se známými rizikovými faktory pro vznik makulárního edému (např. nitrooční chirurgický zákrok, okluze retinální žíly, zánětlivé onemocnění očí a diabetická retinopatie).

GANFORT má být používán s opatrností u pacientů s aktivním nitroočním zánětem (např. uveitida), protože se zánět může zhoršit.

### Kůže

V oblastech, kde roztok přípravku GANFORT přichází opakovaně do styku s kožním povrchem, může potenciálně dojít k růstu ochlupení. Proto je důležité GANFORT aplikovat podle pokynů a zabránit jeho stékání na tvář nebo jiné oblasti kůže.

### Pomocné látky

Konzervační látka v přípravku GANFORT, benzalkonium-chlorid, může způsobit podráždění oka. Před aplikací léku musí být kontaktní čočky vyjmuty a znovu nasazeny nejdříve 15 minut po podání. Je známo, že benzalkonium-chlorid mění barvu měkkých kontaktních čoček. Proto nesmí s měkkými kontaktními čočkami přijít do styku.

Bylo hlášeno, že benzalkonium-chlorid způsobuje tečkovitou keratopatii a/nebo toxickou ulcerózní keratopatii. Proto je nutné pacienty se syndromem suchého oka nebo s ohrožením rohovky při častějším nebo prodlouženém používání přípravku GANFORT sledovat.

### Další onemocnění

GANFORT nebyl studován u pacientů s očními zánětlivými stavy, neovaskularizací, záněty, glaukomem se zavřeným úhlem, kongenitálním glaukomem a glaukomem s úzkým úhlem.

Ve studiích bimatoprostu 0,3 mg/ml u pacientů s glaukomem nebo nitrooční hypertenzí bylo prokázáno, že častější expozice oka více než 1 dávce bimatoprostu denně může redukovat účinky na snižování NOT. Pacienti používající GANFORT s jinými analogy prostaglandinu mají být sledováni s ohledem na změny nitroočního tlaku.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly provedeny žádné specifické studie interakcí s fixní kombinací bimatoprostu/timololu.

Existuje možnost aditivních účinků, které vedou k hypotenzii a/nebo výrazné bradykardii, je-li podán oční roztok s betablokátořem souběžně s perorálními blokátory kalciového kanálu, guanethidinem, beta-adrenergními blokátory, parasympatomimetiky, antiarytmiky (včetně amiodaronu) a digitalisovými glykosidy.

V průběhu kombinované léčby inhibitory CYP2D6 (např. chinidin, fluoxetin, paroxetin) a timololem byla hlášena zvýšená systémová betablokáda (např. zpomalený srdeční rytmus, deprese).

V ojedinělých případech vedlo souběžné použití očních betablokátořů a adrenalinu (epinefrinu) k mydriáze.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání fixní kombinace bimatoprostu/timololu těhotným ženám nejsou k dispozici. Pokud to není nezbytně nutné, GANFORT se nemá během těhotenství podávat. Informace o možnosti snížení systémové absorpce viz bod 4.2.

### *Bimatoprost*

Adekvátní údaje o podávání bimatoprostu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu při vysokých dávkách toxických pro matku (viz bod 5.3).

## *Timolol*

Epidemiologické studie neprokázaly malformační účinky, ale prokázaly riziko opoždění nitroděložního růstu v případech, že se betablokátory podávají perorálně. Kromě toho, pokud byly betablokátory podávány až do porodu, byly u novorozence pozorovány známky a příznaky betablokády (např. bradykardie, hypotenze, respirační tíseň a hypoglykemie). Podává-li se GANFORT až do porodu, musí být novorozenec v prvních dnech života pečlivě monitorován. Studie s timololem na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu při dávkách značně vyšších než dávky, které by se použily v klinické praxi (viz bod 5.3).

## Kojení

### *Timolol*

Betablokátory se vylučují do lidského mateřského mléka. Při terapeutických dávkách timololu v očních kapkách je však nepravděpodobné, že by se do mateřského mléka dostalo takové množství, které by u kojence vedlo ke klinickým příznakům betablokády. Informace o možnosti snížení systémové absorpce viz bod 4.2.

### *Bimatoprost*

Není známo, zda se bimatoprost vylučuje do lidského mateřského mléka, ale vylučuje se do mléka laktujících samic potkanů. GANFORT nemá být podáván kojícím ženám.

## Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích přípravku GANFORT na lidskou fertilitu.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

GANFORT má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Jestliže, stejně jako po jiné léčbě očí, nastane po podání přechodné rozmazané vidění, má pacient před řízením nebo obsluhou strojů počkat, dokud se zrak nevyjasní.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích při použití přípravku GANFORT se omezily na dříve hlášené reakce u jednotlivě podávaného bimatoprostu a timololu. V klinických studiích nebyly pozorovány žádné nové nežádoucí účinky specifické pro GANFORT.

Většina nežádoucích účinků udávaných v klinických studiích s použitím přípravku GANFORT se týkala očí, byla pouze mírná a žádné z těchto účinků nebyly závažné. Na základě 12měsíčních klinických údajů byla nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem hyperemie spojivky (většinou v náznacích nebo mírná a považovaná za nezávažnou) přibližně u 26 % pacientů, která vedla k přerušení léčby u 1,5 % pacientů.

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 1 představuje nežádoucí účinky, které byly hlášeny během klinických studií u všech lékových forem přípravku GANFORT (vícedávkových i jednodávkových) nebo v období po uvedení na trh.

Možné nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů MedDRA a definovány pomocí následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (z dostupných

údajů nelze určit). V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

**Tabulka 1: Seznam nežádoucích účinků u všech lékových forem přípravku GANFORT (vícedávkových i jednodávkových)**

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy imunitního systému	Není známo	Hypersenzitivní reakce včetně známek nebo příznaků alergické dermatitidy, angioedému, oční alergie
Psychiatrické poruchy	Není známo	Insomnie <sup>2</sup> , noční můry <sup>2</sup>
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy
	Není známo	Dysgeuzie <sup>2</sup> , závratě
Poruchy oka	Velmi časté	Hyperemie spojivek
	Časté	<i>Keratitis punctata</i> , eroze rohovky <sup>2</sup> , pálení očí <sup>2</sup> , podráždění spojivek <sup>1</sup> , svědění očí, bodavý pocit v očích <sup>2</sup> , pocit cizího tělesa, suché oko, erytém víček, bolest oka, fotofobie, výtok z očí, zrakové poruchy <sup>2</sup> , svědění víček, zhoršení zrakové ostrosti <sup>2</sup> , blefaritida <sup>2</sup> , edém víček, podráždění očí, zvýšená tvorba slz, růst řas
	Méně časté	Iritida <sup>2</sup> , spojivkový edém <sup>2</sup> , bolest víček <sup>2</sup> , neobvyklé pocity v oku <sup>1</sup> , astenopie, trichiáza <sup>2</sup> , hyperpigmentace duhovky <sup>2</sup> , periorbitální změny a změny na víčku spojené s atrofií periorbitální tukové tkáně a ztenčením kůže, které způsobují prohloubení záhybu očního víčka, ptózu očního víčka, enoftalmus, lagofthalmus a retrakci víčka <sup>1,2</sup> , změna barvy řas (ztmavnutí) <sup>1</sup>
	Není známo	Cystoidní makulární edém <sup>2</sup> , zduření oka, rozmazané vidění <sup>2</sup> , oční diskomfort
Srdeční poruchy	Není známo	Bradykardie
Cévní poruchy	Není známo	Hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Rinitida <sup>2</sup>
	Méně časté	Dušnost
	Není známo	Bronchospasmus (převážně u pacientů s preexistující bronchospastickou chorobou) <sup>2</sup> , astma
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Pigmentace víček <sup>2</sup> , hirsutismus <sup>2</sup> , hyperpigmentace kůže (v okolí očí)
	Není známo	Alopecie, změna barvy kůže (v okolí očí)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Není známo	Únava

<sup>1</sup>Nežádoucí účinky pozorované pouze u přípravku GANFORT v jednodávkové lékové formě

<sup>2</sup>Nežádoucí účinky pozorované pouze u přípravku GANFORT ve vícedávkové lékové formě

GANFORT (bimatoprost/timolol), stejně jako jiné topicky podávané oční léčivé přípravky, je absorbován do systémového oběhu. Absorpce timololu může způsobovat podobné nežádoucí účinky jako u systémových betablokátorů. Výskyt systémových nežádoucích účinků je při topickém očním podání nižší než při systémovém podání. Informace o možnosti snížení systémové absorpce viz bod 4.2.

Další nežádoucí účinky, které byly pozorovány u jedné z léčivých látek přípravku (bimatoprost a timolol) a mohou se potenciálně vyskytnout i u přípravku GANFORT, jsou uvedeny níže v tabulce 2:

**Tabulka 2: Seznam dalších nežádoucích účinků pozorovaných u některé z léčivých látek (bimatoprost nebo timolol)**

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek
Poruchy imunitního systému	Systémové alergické reakce včetně anafylaxe <sup>1</sup>
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykemie <sup>1</sup>
Psychiatrické poruchy	Deprese <sup>1</sup> , ztráta paměti <sup>1</sup> , halucinace <sup>1</sup>
Poruchy nervového systému	Synkopa <sup>1</sup> , mozková cévní příhoda <sup>1</sup> , zhoršené známky a symptomy myasthenia gravis <sup>1</sup> , parestezie <sup>1</sup> , mozková ischemie <sup>1</sup>
Poruchy oka	Snížená citlivost rohovky <sup>1</sup> , diplopie <sup>1</sup> , ptóza <sup>1</sup> , odloučení choroidey po filtrační chirurgii (viz bod 4.4) <sup>1</sup> , keratitida <sup>1</sup> , blefarospasmus <sup>2</sup> , retinální hemoragie <sup>2</sup> , uveitida <sup>2</sup>
Srdeční poruchy	Atrioventrikulární blokáda <sup>1</sup> , srdeční zástava <sup>1</sup> , arytmie <sup>1</sup> , srdeční selhání <sup>1</sup> , městnavé srdeční selhání <sup>1</sup> , bolest na hrudi <sup>1</sup> , palpitace <sup>1</sup> , edém <sup>1</sup>
Cévní poruchy	Hypotenze, Raynaudův fenomén <sup>1</sup> , studené ruce a nohy <sup>1</sup>
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Zhoršení astmatu <sup>2</sup> , zhoršení CHOPN <sup>2</sup> , kašel <sup>1</sup>
Gastrointestinální poruchy	Nauzea <sup>1,2</sup> , průjem <sup>1</sup> , dyspepsie <sup>1</sup> , sucho v ústech <sup>1</sup> , bolest břicha <sup>1</sup> , zvracení <sup>1</sup>
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Psoriáziformní vyrážka <sup>1</sup> nebo exacerbace psoriázy <sup>1</sup> , kožní vyrážka <sup>1</sup>
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Myalgie <sup>1</sup>
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Sexuální dysfunkce <sup>1</sup> , snížené libido <sup>1</sup>
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie <sup>1,2</sup>
Vyšetření	Abnormality testů jaterní funkce <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Nežádoucí účinky pozorované u timololu

<sup>2</sup>Nežádoucí účinky pozorované u bimatoprostu

#### Nežádoucí účinky hlášené u očních kapek obsahujících fosfáty

U některých pacientů s výrazně porušenou rohovkou byly v souvislosti s použitím očních kapek obsahujících fosfáty velmi vzácně hlášeny případy kalcifikace rohovky.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

#### **4.9 Předávkování**

Není pravděpodobné, že by mohlo nastat topické předávkování přípravkem GANFORT, nebo že by bylo spojenou s toxicitou.

## Bimatoprost

Jestliže je GANFORT náhodně požit, mohou být užitečné následující informace: během dvoutýdenní studie u potkanů a myši při perorálních dávkách bimatoprostu až do 100 mg/kg/den nevznikla žádná toxicita. Tato dávka vyjádřená v mg/m<sup>2</sup> je nejméně 70krát vyšší než dávka jedné lahvičky přípravku GANFORT náhodně požitá 10kg dítětem.

## Timolol

Symptomy systémového předávkování timololem zahrnují: bradykardii, hypotenzi, bronchospasmus, bolest hlavy, závrať, dušnost a srdeční zástavu. Studie pacientů se selháním ledvin prokázala, že timolol je špatně dialyzovatelný.

Dojde-li k předávkování, léčba musí být symptomatická a podpůrná.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologika – antiglaukomatika a miotika – betablokátory – timolol, kombinace, ATC kód: S01ED51

#### Mechanismus účinku

GANFORT obsahuje dvě léčivé látky: bimatoprost a timolol. Tyto dvě složky snižují zvýšený nitrooční tlak (NOT) doplňkovým mechanismem účinku a tento kombinovaný účinek vede k další redukci NOT ve srovnání s podáváním kterékoli z těchto složek zvlášť. GANFORT začíná působit velmi rychle.

Bimatoprost je léčivá látka působící jako silné oční hypotenzivum. Je to syntetický prostamid, strukturálně blízký prostaglandinu F<sub>2α</sub>(PGF<sub>2α</sub>), který nepůsobí prostřednictvím známých prostaglandinových receptorů. Bimatoprost selektivně napodobuje účinek nově objevených biosyntetizovaných substancí nazývaných prostamidy. Nicméně, prostamidové receptory nebyly ještě dosud strukturálně identifikovány. Mechanismem účinku, kterým bimatoprost snižuje nitrooční tlak u člověka, je zvýšení odtoku komorové tekutiny trámčinou komorového úhlu a zvýšení odtoku uveosklerální cestou.

Timolol je beta<sub>1</sub> a beta<sub>2</sub> neselektivní blokátor adrenergních receptorů, který nemá významný, z vlastní podstaty plynoucí sympatomimetický účinek, přímý tlumivý účinek na myokard nebo lokálně anestetický účinek (stabilizující membrány). Timolol snižuje NOT tím, že snižuje tvorbu komorové tekutiny. Přesný mechanismus účinku není jasně stanoven, ale pravděpodobné je potlačení zvýšené syntézy cyklické AMP způsobené endogenní beta-adrenergní stimulací.

#### Klinické účinky

Účinek přípravku GANFORT na snížení NOT není horší než účinek dosažený kombinovaným podáváním bimatoprostu (jednou denně) a timololu (dvakrát denně).

Z údajů o přípravku GANFORT v existující literatuře vyplývá, že večerní dávka může účinněji snižovat NOT než ranní dávka. Při volbě ranního nebo večerního dávkování je však třeba zohlednit pravděpodobnost dodržování léčby.

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku GANFORT u dětí a dospívajících ve věku od 0 do 18 let nebyly stanoveny.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Léčivý přípravek GANFORT

Koncentrace plazmatického bimatoprostu a timololu byly stanoveny ve zkřížené studii porovnávající monoterapie s léčbou přípravkem GANFORT u zdravých subjektů. Systémová absorpce jednotlivých složek byla minimální a nebyla ovlivněna současným podáváním v jediném přípravku.

Ve dvou 12měsíčních studiích, kdy se měřila systémová absorpce, nebyla pozorována kumulace žádné ze složek.

### Bimatoprost

Bimatoprost *in vitro* dobře penetruje lidskou rohovkou a sklérou. Po očním podání je systémová expozice bimatoprostu velmi nízká a ani po čase nedochází ke kumulaci. Při podávání jedenkrát denně po jedné kapce 0,03% bimatoprostu do obou očí po dobu dvou týdnů dosáhly koncentrace v krvi maximálních hodnot do 10 minut po podání a během 1,5 hodiny po aplikaci klesly pod nejnižší detekovatelnou hodnotu (0,025 ng/ml). Průměrné hodnoty  $C_{max}$  a  $AUC_{0-24hod}$  byly 7. a 14. den podobné. Průměrná hodnota  $C_{max}$  byla přibližně 0,08 ng/ml a  $AUC_{0-24hod}$  přibližně 0,09 ng•hod/ml, což ukazuje, že rovnovážného stavu bylo dosaženo během prvního týdne očního podávání.

Bimatoprost je ve střední míře distribuován do tělesných tkání a systémový distribuční objem byl v ustáleném stavu u člověka 0,67 l/kg. V lidské krvi je bimatoprost především v plazmě. Vazba bimatoprostu na plazmatické bílkoviny je přibližně 88 %.

Bimatoprost, který se po očním podání dostane do systémového oběhu, je z větší části nemetabolizovaný. Bimatoprost poté podléhá oxidaci, N-deetylace a glukuronidaci a vytváří různé druhy metabolitů.

Bimatoprost je primárně eliminován ledvinami, až 67 % z intravenózní dávky podané zdravým dobrovolníkům bylo vyloučeno močí, 25 % z takto podané dávky bylo vyloučeno stolicí. Poločas eliminace určený po intravenózním podání byl přibližně 45 minut. Celková clearance krve byla 1,5 l/hod/kg.

### Charakteristika u starších pacientů

U starších pacientů (65 let a starší) při dávkování dvakrát denně byla průměrná hodnota  $AUC_{0-24hod}$  0,0634 ng•hod/ml bimatoprostu, což je signifikantně více než 0,0218 ng•hod/ml u mladých zdravých dospělých osob. Nicméně, toto zjištění není klinicky relevantní, protože systémová expozice starších i mladších osob byla při očním podávání velmi nízká. Kumulace bimatoprostu v krvi v čase není známá a bezpečnostní profil pro starší i mladé pacienty byl podobný.

### Timolol

Po očním podávání 0,5% roztoku osobám podrobujícím se operaci katarakty byla maximální koncentrace timololu v komorové tekutině 898 ng/ml jednu hodinu po podání. Část dávky se vstřebává systémově, kde se rozsáhle metabolizuje v játrech. Poločas timololu v plazmě je cca 4 až 6 hodin. Timolol se částečně metabolizuje v játrech a timolol a jeho metabolity se vylučují ledvinami. Timolol se neváže ve velkém rozsahu na plazmu.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

### Léčivý přípravek GANFORT

Studie oční toxicity po opakovaném podávání přípravku GANFORT neprokázaly žádné zvláštní riziko pro člověka. Profil oční a systémové bezpečnosti jednotlivých složek je již pevně stanovený.

## Bimatoprost

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Ve studiích na hlodavcích při systémových expozicích 33krát až 97krát vyšších, než jakých je dosahováno u člověka po očním podání, se vyskytly druhově specifické aborty.

Oční podávání bimatoprostu opicím v koncentracích  $\geq 0,03$  % denně po dobu jednoho roku způsobilo zvýšení pigmentace duhovky a reverzibilní, na dávce závislé, periokulární účinky, charakterizované prominující horní a/nebo dolní rýhou a rozšířením palpebrální štěrbin. Zdá se, že zvýšení pigmentace duhovky je způsobeno zvýšenou stimulací produkce melaninu v melanocytech, a ne zvýšením počtu melanocytů. Žádné funkční ani mikroskopické změny ve vztahu k periokulárním účinkům nebyly pozorovány a mechanismus způsobující periokulární změny není znám.

## Timolol

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Benzalkonium-chlorid  
Chlorid sodný  
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného  
Monohydrát kyseliny citronové  
Kyselina chlorovodíková nebo hydroxid sodný (k úpravě pH)  
Čištěná voda

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 28 dní při 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 28 dní při 25 °C.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Bílá, neprůhledná lahvička z polyethylenu s nízkou hustotou s polystyrenovým šroubovacím uzávěrem. Jedna lahvička je naplněna 3 ml roztoku.

Dostupné jsou následující velikosti balení: krabička obsahující 1 nebo 3 lahvičky po 3 ml roztoku. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/06/340/001  
EU/1/06/340/002

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 19. května 2006  
Datum posledního prodloužení registrace: 23. června 2011

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

11/2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu/>

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

GANFORT 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oční kapky, roztok v jednodávkovém obalu

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 0,3 mg bimatoprostu a 5 mg timololu (ve formě 6,8 mg timolol-maleinátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok v jednodávkovém obalu

Bezbarvý až mírně nažloutlý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Snížení nitroočního tlaku (NOT) u dospělých pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem nebo nitrooční hypertenzí, kteří nedostatečně reagují na léčbu lokálními betablokátory nebo analogy prostaglandinu.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

*Doporučená dávka pro dospělé (včetně starších osob)*

Doporučená dávka je jedna kapka přípravku GANFORT v jednodávkovém obalu do postiženého oka (postižených očí) jedenkrát denně buď ráno, nebo večer. Dávka se má podávat každý den ve stejnou dobu.

Z údajů o přípravku GANFORT (vícedávkové balení) v existující literatuře vyplývá, že večerní dávka může účinněji snižovat NOT než ranní dávka. Při volbě ranního nebo večerního dávkování je však třeba zohlednit pravděpodobnost dodržování léčby (viz bod 5.1).

Jednodávkový obal je určen pouze k jednorázovému použití, obsah jednoho obalu je dostačující k ošetření obou očí. Veškerý nespoteřovaný roztok je zapotřebí bezprostředně po použití zlikvidovat. Vynechá-li se jedna dávka, léčba má pokračovat další plánovanou dávkou. Dávkování jedenkrát denně do postiženého oka (postižených očí) nemá být překročeno.

*Porucha ledvin a jater*

GANFORT v jednodávkovém obalu nebyl studován u pacientů s poruchou ledvin nebo jater. U těchto pacientů má proto být použit s opatrností.

*Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku GANFORT v jednodávkovém obalu u dětí a dospívajících ve věku od 0 do 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

## Způsob podání

Pokud je používán více než jeden lokální oční přípravek, pak je mezi jejich podáním nutné zachovat časový odstup nejméně 5 minut.

Systémová absorpce se sníží při použití nasolakrimální okluze nebo zavření víčka na dobu 2 minut. To může vést ke sníženému výskytu systémových nežádoucích účinků a zvýšit aktivitu v místě působení.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersensitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Reaktivní onemocnění cest dýchacích včetně průduškového astmatu nebo průduškového astmatu v anamnéze, těžká chronická obstrukční plicní nemoc.
- Sinusová bradykardie, sick sinus syndrom, sinoatriální blokáda, atrioventrikulární blok druhého nebo třetího stupně, který není kontrolovaný kardiostimulátorem. Klinicky zjevné srdeční selhání, kardiogenní šok.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Tak jako u ostatních lokálně aplikovaných očních léčivých přípravků, mohou být i léčivé látky přípravku GANFORT v jednodávkovém obalu (timolol/bimatoprost) vstřebávány systémově. Žádné zvýšení systémového vstřebávání individuálních léčivých látek nebylo u přípravku GANFORT (vícedávkové balení) pozorováno. Vzhledem k beta-adrenergním účinkům timololu se mohou vyskytnout tytéž typy kardiovaskulárních, plicních a jiných nežádoucích účinků, které byly pozorovány u systémových betablokátorů. Výskyt systémových nežádoucích účinků je při topickém očním podání nižší než při systémovém podání. Opatření ke snížení systémové absorpce viz bod 4.2.

#### Srdeční poruchy

U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním (např. ischemická choroba srdeční, Prinzmetalova angína a srdeční selhání) a pacientů podstupujících antihypertenzní terapii systémovými betablokátorů má být kriticky posouzen jejich stav a zvážena terapie jinou léčivou látkou. Pacienty s kardiovaskulárními chorobami je třeba sledovat kvůli známám zhoršení choroby a kvůli výskytu nežádoucích účinků.

Vzhledem k negativnímu účinku na převodní čas mají být betablokátorů pacientům se srdeční blokádou prvního stupně podávány s opatrností.

#### Cévní poruchy

Pacienti se závažnými poruchami/onemocněními periferní cirkulace (tj. závažné formy Raynaudovy choroby nebo Raynaudova syndromu) mají být léčeni s opatrností.

#### Poruchy dýchacího systému

Po podání některých očních betablokátorů byly hlášeny respirační účinky, včetně úmrtí způsobeného bronchospasmem u pacientů s astmatem.

U pacientů s mírnou/středně těžkou chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) má být GANFORT v jednodávkovém obalu použit s opatrností a pouze pokud potenciální přínos převáží potenciální rizika.

#### Endokrinní poruchy

Beta-adrenergní blokátorů je nutno podávat s opatrností pacientům se spontánní hypoglykemií nebo s labilní formou diabetu, neboť betablokátorů mohou maskovat známky a příznaky akutní hypoglykemie.

Betablokátory mohou rovněž maskovat příznaky hypertyreózy.

### Onemocnění rohovky

Oční betablokátory mohou způsobovat suchost očí. Pacienti s onemocněními rohovky mají být léčeni s opatrností.

### Jiné betablokátory

Účinky na nitrooční tlak nebo známé účinky systémové betablokady mohou být zesíleny, je-li timolol podán pacientům, kteří již dostávají systémový betablokátor. Odpověď těchto pacientů na léčbu má být pečlivě sledována. Použití dvou topických beta-adrenergických blokátorů se nedoporučuje (viz bod 4.5).

### Anafylaktické reakce

Pacienti s atopií nebo těžkou anafylaktickou reakcí na různé alergeny v anamnéze mohou při užívání betablokátorů výrazněji reagovat na opakované podráždění příslušnými alergeny a nemusí reagovat na obvyklou dávku adrenalinu používanou k léčbě anafylaktických reakcí.

### Odchlípení choroidey

Po podání přípravků potlačujících tvorbu komorové tekutiny (např. timolol, acetazolamid) po filtračních procedurách bylo hlášeno odchlípení choroidey.

### Chirurgická anestezie

Oční betablokátory mohou blokovat systémové beta-agonistické účinky, např. u epinefrinu. Anesteziolog má být informován o tom, že je pacientovi podáván timolol.

### Jaterní nežádoucí účinky

U pacientů s lehčím jaterním onemocněním v anamnéze nebo s abnormálními výchozími hladinami alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a/nebo bilirubinu nemělo podávání bimatoprostu po dobu 24 měsíců žádné nežádoucí účinky na jaterní funkce. Nejsou známy žádné nežádoucí účinky očního timololu na funkci jater.

### Oční nežádoucí účinky

Dříve, než je léčba zahájena, má být pacient informován o možném růstu řas a periorbitální kožní hyperpigmentaci, které byly pozorovány během léčby přípravkem GANFORT v jednodávkovém obalu. Zvýšená hnědá pigmentace duhovky byla rovněž pozorována během léčby přípravkem GANFORT (vícedávkové balení). Zvýšená pigmentace duhovky je pravděpodobně trvalá a může vést k rozdílnému vzhledu očí, pokud bylo léčeno pouze jedno oko. Po ukončení léčby přípravkem GANFORT může být pigmentace duhovky trvalá. Po 12 měsících léčby přípravkem GANFORT (vícedávkové balení) byla incidence pigmentace duhovky 0,2 %. Po 12 měsících léčby pouze očními kapkami s bimatoprostem byla incidence 1,5 % a po 3 letech léčby se nezvýšila. Změna pigmentace je způsobena zvýšením obsahu melaninu v melanocytech, spíše než zvýšením počtu melanocytů. Dlouhodobé účinky zvýšené pigmentace duhovky nejsou známy. Změna barvy duhovky související s očním podáním bimatoprostu nemusí být patrná několik měsíců až let. Zdá se, že mateřská znaménka ani pihy na duhovce nebývají léčbou ovlivněny. Pigmentace tkáně okolo očí byla u některých pacientů hlášena jako reversibilní.

Při léčbě přípravkem GANFORT byl hlášen makulární edém, včetně cystoidního makulárního edému. Proto má být GANFORT používán s opatrností u afakických pacientů, pseudoafakických pacientů s trhlinou zadního pouzdra čočky nebo u pacientů se známými rizikovými faktory pro vznik

makulárního edému (např. nitrooční chirurgický zákrok, okluze retinální žíly, zánětlivé onemocnění očí a diabetická retinopatie).

GANFORT má být používán s opatrností u pacientů s aktivním nitroočním zánětem (např. uveitida), protože se zánět může zhoršit.

### Kůže

V oblastech, kde roztok přípravku GANFORT přichází opakovaně do styku s kožním povrchem, může potenciálně dojít k růstu ochlupení. Proto je důležité GANFORT aplikovat podle pokynů a zabránit jeho stékání na tváře nebo jiné oblasti kůže.

### Další onemocnění

GANFORT v jednodávkovém obalu nebyl studován u pacientů s očními zánětlivými stavy, neovaskularizací, záněty, glaukomem se zavřeným úhlem, kongenitálním glaukomem a glaukomem s úzkým úhlem.

Ve studiích bimatoprostu 0,3 mg/ml u pacientů s glaukomem nebo nitrooční hypertenzí bylo prokázáno, že častější expozice oka více než 1 dávce bimatoprostu denně může redukovat účinky na snižování NOT. Pacienti používající GANFORT s jinými analogy prostaglandinu mají být sledováni na změny nitroočního tlaku.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly provedeny žádné specifické studie interakcí s fixní kombinací bimatoprostu/timololu.

Existuje možnost aditivních účinků, které vedou k hypotenzi a/nebo výrazné bradykardii, je-li podán oční roztok s betablokátořem souběžně s perorálními blokátory kalciového kanálu, guanethidinem, beta-adrenergními blokátory, parasymptomimetiky, antiarytmiky (včetně amiodaronu) a digitalisovými glykosidy.

V průběhu kombinované léčby inhibitory CYP2D6 (např. chinidin, fluoxetin, paroxetin) a timololem byla hlášena zvýšená systémová betablokáda (např. zpomalený srdeční rytmus, deprese).

V ojedinělých případech vedlo souběžné použití očních betablokátořů a adrenalinu (epinefrinu) k mydriáze.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání fixní kombinace bimatoprostu/timololu těhotným ženám nejsou k dispozici. Pokud to není nezbytně nutné, GANFORT v jednodávkovém obalu se nemá během těhotenství podávat. Informace o možnosti snížení systémové absorpce viz bod 4.2.

### *Bimatoprost*

Adekvátní údaje o podávání bimatoprostu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu při vysokých dávkách toxických pro matku (viz bod 5.3).

### *Timolol*

Epidemiologické studie neprokázaly malformační účinky, ale prokázaly riziko opoždění nitroděložního růstu v případě, že se betablokátoř podávají perorálně. Kromě toho, pokud byly betablokátoř podávány až do porodu, byly u novorozence pozorovány známky a příznaky betablokády (např. bradykardie, hypotenze, respirační tíseň a hypoglykemie). Podává-li se GANFORT v jednodávkovém obalu až do porodu, musí být novorozenec v prvních dnech života pečlivě

monitorován. Studie s timololem na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu při dávkách značně vyšších než dávky, které by se použily v klinické praxi (viz bod 5.3).

## Kojení

### *Timolol*

Betablokátoři se vylučují do lidského mateřského mléka. Při terapeutických dávkách timololu v očních kapkách je však nepravděpodobné, že by se do mateřského mléka dostalo takové množství, které by u kojence vedlo ke klinickým příznakům betablokády. Informace o možnosti snížení systémové absorpce viz bod 4.2.

### *Bimatoprost*

Není známo, zda se bimatoprost vylučuje do lidského mateřského mléka, ale vylučuje se do mléka laktujících samic potkanů. GANFORT v jednodávkovém obalu nemá být podáván kojícím ženám.

## Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích přípravku GANFORT v jednodávkovém obalu na lidskou fertilitu.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

GANFORT v jednodávkovém obalu má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Jestliže, stejně jako po jiné léčbě očí, nastane po podání přechodné rozmazané vidění, má pacient před řízením nebo obsluhou strojů počkat, dokud se zrak nevyjasní.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky hlášené v klinické studii při použití přípravku GANFORT v jednodávkovém obalu se omezily na dříve hlášené reakce u přípravku GANFORT (vícedávkové balení) nebo u jednotlivě podávaného bimatoprostu nebo timololu. V klinických studiích nebyly pozorovány žádné nové nežádoucí účinky specifické pro GANFORT v jednodávkovém obalu.

Většina nežádoucích účinků udávaných s použitím přípravku GANFORT v jednodávkovém obalu se týkala očí, byla pouze mírná a žádné z těchto účinků nebyly závažné. Na základě 12týdenní klinické studie přípravku GANFORT v jednodávkovém obalu podávaného jednou denně byla nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem hyperemie spojivky (většinou v náznacích nebo mírná a považovaná za nezávažnou) přibližně u 21 % pacientů, která vedla k přerušení léčby u 1,4 % pacientů.

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 1 představuje nežádoucí účinky, které byly hlášeny během klinických studií u všech lékových forem přípravku GANFORT (vícedávkových i jednodávkových) nebo v období po uvedení na trh.

Možné nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů MedDRA a definovány pomocí následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

**Tabulka 1: Seznam nežádoucích účinků u všech lékových forem přípravku GANFORT (vícedávkových i jednodávkových)**

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy imunitního systému	Není známo	Hypersenzitivní reakce včetně známek nebo příznaků alergické dermatitidy, angioedému, oční alergie
Psychiatrické poruchy	Není známo	Insomnie <sup>2</sup> , noční můry <sup>2</sup>
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy
	Není známo	Dysgeuzie <sup>2</sup> , závratě
Poruchy oka	Velmi časté	Hyperemie spojivek
	Časté	<i>Keratitis punctata</i> , eroze rohovky <sup>2</sup> , pálení očí <sup>2</sup> , podráždění spojivek <sup>1</sup> , svědění očí, bodavý pocit v očích <sup>2</sup> , pocit cizího tělesa, suché oko, erytém víček, bolest oka, fotofobie, výtok z očí, zrakové poruchy <sup>2</sup> , svědění víček, zhoršení zrakové ostrosti <sup>2</sup> , blefaritida <sup>2</sup> , edém víček, podráždění očí, zvýšená tvorba slz, růst řas
	Méně časté	Iritida <sup>2</sup> , spojivkový edém <sup>2</sup> , bolest víček <sup>2</sup> , neobvyklé pocity v oku <sup>1</sup> , astenopie, trichiáza <sup>2</sup> , hyperpigmentace duhovky <sup>2</sup> , periorbitální změny a změny na víčku spojené s atrofií periorbitální tukové tkáně a ztenčením kůže, které způsobují prohloubení záhybu očního víčka, ptózu očního víčka, enoftalmus, lagoftalmus a retrakci víčka <sup>1,2</sup> , změna barvy řas (ztmavnutí) <sup>1</sup>
	Není známo	Cystoidní makulární edém <sup>2</sup> , zduření oka, rozmazané vidění <sup>2</sup> , oční diskomfort
Srdeční poruchy	Není známo	Bradykardie
Cévní poruchy	Není známo	Hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Rinitida <sup>2</sup>
	Méně časté	Dušnost
	Není známo	Bronchospasmus (převážně u pacientů s preexistující bronchospastickou chorobou) <sup>2</sup> , astma
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Pigmentace víček <sup>2</sup> , hirsutismus <sup>2</sup> , hyperpigmentace kůže (v okolí očí)
	Není známo	Alopecie, změna barvy kůže (v okolí očí)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Není známo	Únava

<sup>1</sup>Nežádoucí účinky pozorované pouze u přípravku GANFORT v jednodávkové lékové formě

<sup>2</sup>Nežádoucí účinky pozorované pouze u přípravku GANFORT ve vícedávkové lékové formě

GANFORT (bimatoprost/timolol), stejně jako jiné topicky podávané oční léčivé přípravky, je absorbován do systémového oběhu. Absorpce timololu může způsobovat podobné nežádoucí účinky jako u systémových betablokátorů. Výskyt systémových nežádoucích účinků je při topickém očním podání nižší než při systémovém podání. Informace o možnosti snížení systémové absorpce viz bod 4.2.

Další nežádoucí účinky, které byly pozorovány u jedné z léčivých látek přípravku (bimatoprost a timolol) a mohou se potenciálně vyskytnout i u přípravku GANFORT, jsou uvedeny níže v tabulce 2:

**Tabulka 2: Seznam dalších nežádoucích účinků pozorovaných u některé z léčivých látek (bimatoprost nebo timolol)**

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek
Poruchy imunitního systému	Systémové alergické reakce včetně anafylaxe <sup>1</sup>
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykemie <sup>1</sup>
Psychiatrické poruchy	Deprese <sup>1</sup> , ztráta paměti <sup>1</sup> , halucinace <sup>1</sup>
Poruchy nervového systému	Synkopa <sup>1</sup> , mozková cévní příhoda <sup>1</sup> , zhoršené známky a symptomy myasthenia gravis <sup>1</sup> , parestezie <sup>1</sup> , mozková ischemie <sup>1</sup>
Poruchy oka	Snížená citlivost rohovky <sup>1</sup> , diplopie <sup>1</sup> , ptóza <sup>1</sup> , odloučení choroidey po filtrační chirurgii (viz bod 4.4) <sup>1</sup> , keratitida <sup>1</sup> , blefarospasmus <sup>2</sup> , retinální hemoragie <sup>2</sup> , uveitida <sup>2</sup>
Srdeční poruchy	Atrioventrikulární blokáda <sup>1</sup> , srdeční zástava <sup>1</sup> , arytmie <sup>1</sup> , srdeční selhání <sup>1</sup> , městnavé srdeční selhání <sup>1</sup> , bolest na hrudi <sup>1</sup> , palpitace <sup>1</sup> , edém <sup>1</sup>
Cévní poruchy	Hypotenze <sup>1</sup> , Raynaudův fenomén <sup>1</sup> , studené ruce a nohy <sup>1</sup>
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Zhoršení astmatu <sup>2</sup> , zhoršení CHOPN <sup>2</sup> , kašel <sup>1</sup>
Gastrointestinální poruchy	Nauzea <sup>1,2</sup> , průjem <sup>1</sup> , dyspepsie <sup>1</sup> , sucho v ústech <sup>1</sup> , bolest břicha <sup>1</sup> , zvracení <sup>1</sup>
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Psoriáziformní vyrážka <sup>1</sup> nebo exacerbace psoriázy <sup>1</sup> , kožní vyrážka <sup>1</sup>
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Myalgie <sup>1</sup>
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Sexuální dysfunkce <sup>1</sup> , snížené libido <sup>1</sup>
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie <sup>1,2</sup>
Vyšetření	Abnormality testů jaterní funkce <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Nežádoucí účinky pozorované u timololu

<sup>2</sup>Nežádoucí účinky pozorované u bimatoprostu

#### Nežádoucí účinky hlášené u očních kapek obsahujících fosfáty

U některých pacientů s výrazně porušenou rohovkou byly v souvislosti s použitím očních kapek obsahujících fosfáty velmi vzácně hlášeny případy kalcifikace rohovky.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

#### **4.9 Předávkování**

Není pravděpodobné, že by mohlo nastat topické předávkování přípravkem GANFORT v jednodávkovém obalu, nebo že by bylo spojenou s toxicitou.

## Bimatoprost

Jestliže dojde k náhodnému požití přípravku GANFORT v jednodávkovém obalu, mohou být užitečné následující informace: během dvoutýdenní studie u myši a potkanů při perorálních dávkách bimatoprostu až do 100 mg/kg/den nevznikla žádná toxicita; u člověka to odpovídá ekvivalentní dávce 8,1, respektive 16,2 mg/kg. Tyto dávky jsou nejméně 7,5krát vyšší než množství bimatoprostu při náhodném požití celého obsahu krabičky s jednotlivými dávkami přípravku GANFORT (90 jednodávkových obalů × 0,4 ml; 36 ml) u dítěte o hmotnosti 10 kg [(36 ml\*0,3 mg/ml bimatoprostu)/10 kg; 1,08 mg/kg].

## Timolol

Symptomy systémového předávkování timololem zahrnují: bradykardii, hypotenzi, bronchospasmus, bolest hlavy, závrať, dušnost a srdeční zástavu. Studie pacientů se selháním ledvin prokázala, že timolol je špatně dialyzovatelný.

Dojde-li k předávkování, léčba musí být symptomatická a podpůrná.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologika – antiglaukomatika a miotika – betablokátoři – timolol, kombinace, ATC kód: S01ED51

#### Mechanismus účinku

GANFORT v jednodávkovém obalu obsahuje dvě léčivé látky: bimatoprost a timolol. Tyto dvě složky snižují zvýšený nitrooční tlak (NOT) doplňkovým mechanismem účinku a tento kombinovaný účinek vede k další redukci NOT ve srovnání s podáváním kterékoli z těchto složek zvlášť. GANFORT v jednodávkovém obalu začíná působit velmi rychle.

Bimatoprost je léčivá látka působící jako silné oční hypotenzivum. Je to syntetický prostamid, strukturálně blízký prostaglandinu  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ), který nepůsobí prostřednictvím známých prostaglandinových receptorů. Bimatoprost selektivně napodobuje účinek nově objevených biosyntetizovaných substancí nazývaných prostamidy. Nicméně, prostamidové receptory nebyly ještě dosud strukturálně identifikovány. Mechanismem účinku, kterým bimatoprost snižuje nitrooční tlak u člověka, je zvýšení odtoku komorové tekutiny trámčinou komorového úhlu a zvýšení odtoku uveosklerální cestou.

Timolol je  $\beta_1$  a  $\beta_2$  neselektivní blokátor adrenergních receptorů, který nemá významný, z vlastní podstaty plynoucí sympatomimetický účinek, přímý tlumivý účinek na myokard nebo lokálně anestetický účinek (stabilizující membrány). Timolol snižuje NOT tím, že snižuje tvorbu komorové tekutiny. Přesný mechanismus účinku není jasně stanoven, ale pravděpodobné je potlačení zvýšené syntézy cyklické AMP způsobené endogenní beta-adrenergní stimulací.

#### Klinické účinky

Dvanáctitýdenní klinická studie (dvojitě zaslepená, randomizovaná, s paralelními skupinami) porovnávala účinnost a bezpečnost přípravku GANFORT v jednodávkovém obalu a přípravku GANFORT (vícedávkové balení) u pacientů s glaukomem nebo nitrooční hypertenzí. GANFORT v jednodávkovém obalu nedosáhl horších výsledků účinnosti při snižování NOT než GANFORT (vícedávkové balení): horní hranice 95% CI rozdílu mezi ošetřeními spadala do předem definovaného rozsahu 1,5 mm Hg v každém hodnoceném časovém bodě (za 0, 2, a 8 hodin) ve 12. týdnu (u primární analýzy) a rovněž ve 2. a 6. týdnu, pro průměrnou změnu NOT horšího oka od výchozího stavu (NOT horšího oka znamená oko s vyšší denní průměrnou hodnotou NOT ve výchozím stavu). Horní hranice 95% CI ve 12. týdnu ve skutečnosti nepřekročila 0,14 mm Hg.

Obě skupiny ošetřovaných vykazovaly statisticky a klinicky významný průměrný pokles u NOT horšího oka od výchozího stavu ve všech následných časových bodech během studie ( $p < 0,001$ ). Průměrné změny NOT horšího oka od výchozího stavu se v průběhu 12týdenní studie pohybovaly od -9,16 do -7,98 mm Hg u skupiny GANFORT (v jednodávkovém obalu) a od -9,03 do -7,72 mm Hg pro skupinu GANFORT (vícedávkové balení).

GANFORT v jednodávkovém obalu rovněž dosáhl ekvivalentní účinnosti při snížení NOT jako GANFORT (vícedávkové balení) u NOT průměrného a horšího oka v každém následném časovém bodě ve 2., 6. a 12. týdnu.

Na základě studií přípravku GANFORT (vícedávkové balení) bylo zjištěno, že účinek přípravku GANFORT na snížení NOT není horší než účinek dosažený kombinovaným podáváním bimatoprostu (jednou denně) a timololu (dvakrát denně).

Z údajů o přípravku GANFORT (vícedávkové balení) v existující literatuře vyplývá, že večerní dávka by mohla účinněji snižovat NOT než ranní dávka. Při volbě ranního nebo večerního dávkování je však třeba zohlednit pravděpodobnost dodržování léčby.

### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku GANFORT v jednodávkovém obalu u dětí a dospívajících ve věku od 0 do 18 let nebyly stanoveny.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Léčivý přípravek GANFORT

Koncentrace plazmatického bimatoprostu a timololu byly stanoveny ve zkřížené studii porovnávající monoterapie s léčbou přípravkem GANFORT (vícedávkové balení) u zdravých subjektů. Systémová absorpce jednotlivých složek byla minimální a nebyla ovlivněna současným podáváním v jediném přípravku.

Ve dvou 12měsíčních studiích přípravku GANFORT (vícedávkové balení), kdy se měřila systémová absorpce, nebyla pozorována kumulace žádné ze složek.

### Bimatoprost

Bimatoprost *in vitro* dobře penetruje lidskou rohovkou a sklérou. Po očním podání je systémová expozice bimatoprostu velmi nízká a ani po čase nedochází ke kumulaci. Při podávání jedenkrát denně po jedné kapce 0,03% bimatoprostu do obou očí po dobu dvou týdnů dosáhly koncentrace v krvi maximálních hodnot do 10 minut po podání a během 1,5 hodiny po aplikaci klesly pod nejnižší detekovatelnou hodnotu (0,025 ng/ml). Průměrné hodnoty  $C_{max}$  a  $AUC_{0-24hod}$  byly 7. a 14. den podobné. Průměrná hodnota  $C_{max}$  byla přibližně 0,08 ng/ml a  $AUC_{0-24hod}$  přibližně 0,09 ng•hod/ml, což ukazuje, že rovnovážného stavu bylo dosaženo během prvního týdne očního podávání.

Bimatoprost je ve střední míře distribuován do tělesných tkání a systémový distribuční objem byl v ustáleném stavu u člověka 0,67 l/kg. V lidské krvi je bimatoprost především v plazmě. Vazba bimatoprostu na plazmatické bílkoviny je přibližně 88 %.

Bimatoprost, který se po očním podání dostane do systémového oběhu, je z větší části nemetabolizovaný. Bimatoprost poté podléhá oxidaci, N-deetylacii a glukuronidaci a vytváří různé druhy metabolitů.

Bimatoprost je primárně eliminován ledvinami, až 67 % z intravenózní dávky podané zdravým dobrovolníkům bylo vyloučeno močí, 25 % z takto podané dávky bylo vyloučeno stolicí. Poločas

eliminace určený po intravenózním podání byl přibližně 45 minut. Celková clearance krve byla 1,5 l/hod/kg.

### Charakteristika u starších pacientů

U starších pacientů (65 let a starší) při dávkování bimatoprostu 0,3 mg/ml dvakrát denně byla průměrná hodnota  $AUC_{0-24\text{hod}} 0,0634 \text{ ng}\cdot\text{hod/ml}$  bimatoprostu, což je signifikantně více než  $0,0218 \text{ ng}\cdot\text{hod/ml}$  u mladých zdravých dospělých osob. Nicméně, toto zjištění není klinicky relevantní, protože systémová expozice starších i mladších osob byla při očním podávání velmi nízká. Kumulace bimatoprostu v krvi v čase není známá a bezpečnostní profil pro starší i mladé pacienty byl podobný.

### Timolol

Po očním podávání 0,5% roztoku osobám podrobujícím se operaci katarakty byla maximální koncentrace timololu v komorové tekutině 898 ng/ml jednu hodinu po podání. Část dávky se vstřebává systémově, kde se rozsáhle metabolizuje v játrech. Poločas timololu v plazmě je cca 4 až 6 hodin. Timolol se částečně metabolizuje v játrech a timolol a jeho metabolity se vylučují ledvinami. Timolol se neváže ve velkém rozsahu na plazmu.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

### Léčivý přípravek GANFORT

Studie oční toxicity po opakovaném podávání přípravku GANFORT (vícedávkové balení) neprokázaly žádné zvláštní riziko pro člověka. Profil oční a systémové bezpečnosti jednotlivých složek je již pevně stanovený.

### Bimatoprost

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Ve studiích na hlodavcích při systémových expozicích 33krát až 97krát vyšších, než jakých je dosahováno u člověka po očním podání, se vyskytly druhově specifické aborty.

Oční podávání bimatoprostu opicím v koncentracích  $\geq 0,03 \%$  denně po dobu jednoho roku způsobilo zvýšení pigmentace duhovky a reverzibilní, na dávce závislé, periokulární účinky, charakterizované prominující horní a/nebo dolní rýhou a rozšířením palpebrální štěrbin. Zdá se, že zvýšení pigmentace duhovky je způsobeno zvýšenou stimulací produkce melaninu v melanocytech, a ne zvýšením počtu melanocytů. Žádné funkční ani mikroskopické změny ve vztahu k periokulárním účinkům nebyly pozorovány a mechanismus způsobující periokulární změny není znám.

### Timolol

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Chlorid sodný  
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného  
Monohydrát kyseliny citronové  
Kyselina chlorovodíková nebo hydroxid sodný (k úpravě pH)

Čištěná voda

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

Obsah jednodávkového obalu použijte do 7 dnů od vyjmutí z vāčku. Všechny jednodávkové obaly uchovávejte ve vāčku a zlikvidujte je po 10 dnech od prvního otevření vāčku.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte jednodávkové obaly ve vāčku a vāček vložte zpět do krabičky, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Průhledné, jednodávkové obaly z polyethylenu s nízkou hustotou (LDPE) s víčkem k ukroucení.

Jeden jednodávkový obal obsahuje 0,4 ml roztoku.

Dostupné jsou následující velikosti balení:

- Krabička obsahující 5 jednodávkových obalů ve vāčku z hliníkové fólie.
- Krabička obsahující 30 nebo 90 jednodávkových obalů ve 3 nebo 9 vāčcích z hliníkové fólie. Jeden vāček obsahuje 10 jednodávkových obalů.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/06/340/003 5 jednodávkových obalů  
EU/1/06/340/004 30 jednodávkových obalů  
EU/1/06/340/005 90 jednodávkových obalů

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 19. května 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 23. června 2011

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

11/2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu/>