

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 bimatoprostum 0,3 mg a timololum 5 mg (jako timololi maleas 6,8 mg).

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.

Bezbarvý až světle žlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Snížení nitroočního tlaku u dospělých pacientů (IOP) 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 GANFORTu do postiženého oka (očí) jedenkrát denně buď ráno, nebo večer. Dávka se má podávat každý den ve stejnou dobu.

Z údajů o léku GANFORT v existující literatuře vyplývá, že večerní dávka dokáže účinněji snižovat IOP 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 musí pokračovat další plánovanou dávkou. Dávkování jedenkrát denně do postiženého oka (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 GANFORTu u dětí ve věku 0 až 18 let nebyla stanovena. 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 choroba.
- 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 GANFORTu (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 antihypertenzní terapií systémovými betablokátorů má být 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 závažnou chronickou obstrukční plicní chorobou 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 příznaky a symptomy akutní hypoglykemie.

Betablokátorů 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 cévnatky

Po podání přípravků zamezujících tvorbě komorové vody (např. timolol, acetazolamid) po filtračních procedurách bylo hlášeno odchlípení cévnatky.

Chirurgická anestezie

Oční betablokátory mohou blokovat systémové beta-agonistické účinky, např. u adrenalinu. 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 ALT, AST a/nebo bilirubinu nemá podávání bimatoprostu po dobu 2 let mít 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 GANFORTem. Zvýšená pigmentace duhovky je pravděpodobně trvalá a může vést k rozdílnému vzhledu očí, pokud bylo léčeno pouze jedno oko. Po ukončení léčby GANFORTem může být pigmentace duhovky trvalá. Po 1 roku léčby GANFORTem byla incidence pigmentace duhovky 0,2 %. Po 1 roku léčby pouze bimatoprostovými očními kapkami 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. Mateřská znaménka ani pihy na duhovce nebývají léčbou ovlivněny. Pigmentace tkáně okolo očí byla u některých pacientů hlášena jako reverzibilní.

Při léčbě GANFORTem 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 GANFORTu 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.

Pomocné látky

Konzervační látka v GANFORTu, 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 GANFORTu 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 oční hypertenzí bylo prokázáno, že častější expozice oka více než 1 dávce bimatoprostu denně může zhoršit účinky na snižování IOP. 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 případě, že se betablokátoři podávají perorálně. Kromě toho, pokud byly betablokátoři podávány před porodem, byly u novorozence pozorovány známky a symptomy betablokády (např. bradykardie, hypotenze, dušnost 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

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

Bimatoprost

Není známo, zda je bimatoprost vylučován do mateřského mléka, ale je vylučován do mléka potkanů. GANFORT nemá být podáván kojícím ženám.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích GANFORTu na lidskou fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

GANFORT

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích při použití GANFORTu 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 GANFORTu se týkala očí, byly pouze mírné a žádné nebyly vážné. Na základě 12měsíčních klinických údajů byla nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem hyperémie spojivky (většinou v názvacích nebo mírná a považovaná za nezávažnou) přibližně u 26 % pacientů, která vedla k přerušení léčby u 1,5 % pacientů.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Tabulka 1 představuje nežádoucí účinky, které byly hlášeny během klinických studií u všech lékových forem přípravků GANFORT (vícedávkových i jednodávkových) (v každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti) nebo v období po uvedení na trh.

Četnost možných nežádoucích účinků uvedených níže je definována 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	$< 1/10\ 000$
Není známo	Frekvenci nelze z dostupných údajů určit

Tabulka 1

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Není známo	Hypersenzitivní reakce včetně známek nebo příznaků alergické dermatitidy, angioedému, oční alergie
<i>Psychiatrické poruchy</i>	Není známo	Insomnie ² , noční můry ²
<i>Poruchy nervového systému</i>	Časté	Bolest hlavy

	Není známo	Dysgeuzie ² , závratě
<i>Poruchy oka</i>	Velmi časté	Hyperemie spojivek
	Časté	Tečkovitá keratitida, eroze rohovky ² , pálení očí ² , podráždění spojivek ¹ , svědění očí, bodavý pocit v očích ² , pocit cizího tělesa, suchost očí, erytém víček, bolest oka, fotofobie, výtok z očí, zrakové poruchy ² , svědění víček, zhoršení zrakové ostrosti ² , blefaritida ² , edém víček, podráždění očí, zvýšená tvorba slz, růst řas
	Méně časté	Iritida ² , spojivkový edém ² , bolest víček ² , neobvyklé pocity v oku ¹ , astenopie, trichiáza ² , hyperpigmentace duhovky ² , 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 ^{1,2} , změna barvy řas (ztmavnutí) ¹
	Není známo	Cystoidní makulární edém ² , zduření oka, rozmazané vidění ² , oční diskomfort
<i>Srdeční poruchy</i>	Není známo	Bradykardie
<i>Cévní poruchy</i>	Není známo	Hypertenze
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Časté	Rinitida ²
	Méně časté	Dušnost
	Není známo	Bronchospasmus (převážně u pacientů s bronchospastickou chorobou) ² , astma
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	Časté	Pigmentace víček ² , hirsutismus ² , nadměrná pigmentace kůže (v okolí očí)
	Není známo	Alopecie, změna barvy kůže (v okolí očí)
<i>Obecné poruchy a reakce v místě podání</i>	Není známo	Únava

¹Nežádoucí účinky pozorované pouze u GANFORTu v jednodávkové lékové formě

²Nežádoucí účinky pozorované pouze u GANFORTu 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 GANFORTu, jsou uvedeny níže v Tabulce 2:

Tabulka 2

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Systémové alergické reakce včetně anafylaxe ¹
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Hypoglykemie ¹
<i>Psychiatrické poruchy</i>	Deprese ¹ , ztráta paměti ¹ , halucinace ¹
<i>Poruchy nervového systému</i>	Synkopa ¹ , mozková cévní příhoda ¹ , zhoršené známky a symptomy myasthenia gravis ¹ , parestzie ¹ , mozková ischemie ¹
<i>Poruchy oka</i>	Snížená citlivost rohovky ¹ , diplopie ¹ , ptóza ¹ , odloučení choriodey po filtrační chirurgii (viz bod

	4.4) ¹ , keratitida ¹ , blefarospasmus ² , retinální hemoragie ² , uveitida ²
<i>Srdeční poruchy</i>	Atrioventrikulární blokáda ¹ , srdeční zástava ¹ , arytmie ¹ , srdeční selhání ¹ , městnavé srdeční selhání ¹ , bolest na hrudi ¹ , palpitace ¹ , edém ¹
<i>Cévní poruchy</i>	Hypotenze, Raynaudův fenomén ¹ , studené ruce a nohy ¹
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Zhoršení astmatu ² , zhoršení CHOPN ² , kašel ¹ .
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Nauzea ^{1,2} , průjem ¹ , dyspepsie ¹ , sucho v ústech ¹ , bolesti břicha ¹ , zvracení ¹
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Psoriáziformní vyrážka ¹ nebo exacerbace psoriázy ¹ , kožní vyrážka ¹
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>	Myalgie ¹
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	Sexuální dysfunkce ¹ , snížené libido ¹
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Astenie ^{1,2}
<i>Výšetření</i>	Abnormality testů jaterní funkce ²

¹Nežádoucí účinky pozorované u timololu

²Nežádoucí 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 GANFORTem, nebo že by bylo spojenou s toxicitou.

Bimatoprost

Jestliže je GANFORT náhodně požit, mohou být užitečné následující informace: během dvoutýdenní studie u potkanů a myší při dávkách bimatoprostu až do 100 mg/kg/den nevznikla žádná toxicita. Tato dávka vyjádřená v mg/m² je nejméně 70krát vyšší než dávka jedné lahvičky GANFORTu náhodně požitá 10kg dítětem.

Timolol

Symptomy systémového předávkování timololem zahrnují: bradykardii, hypotenzi, bronchospasmus, bolest hlavy, závratě, 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, betablokátory – ATC kód: S01ED51

Mechanismus účinku

GANFORT obsahuje dvě léčivé látky: bimatoprost a timolol. Tyto dvě složky snižují zvýšený nitrooční tlak (IOP) doplňkovým mechanismem účinku a tento kombinovaný účinek vede k další redukci IOP ve srovnání s podáváním kterékoliv 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 $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), který nepůsobí na známé prostaglandinové receptory. 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 nitrooční tekutiny trámčinou komorového úhlu a zvýšení odtoku uveosklerální cestou.

Timolol je β_1 a β_2 neselektivní blokátor adrenergních receptorů, který nemá významný sympatomimetický účinek, přímý tlumivý účinek na myokard nebo lokálně anestetický účinek (stabilizující membrány). Timolol snižuje IOP tím, že snižuje tvorbu nitrooční tekutiny. Přesný mechanismus účinku není jasně stanoven, ale pravděpodobně je potlačení zvýšené syntézy cyklické AMP způsobené endogenní beta-adrenergní stimulací.

Klinické účinky

Účinek GANFORTu na snížení IOP není horší než účinek dosažený kombinovaným podáváním bimatoprostu (jednou denně) a timololu (dvakrát denně).

Z údajů o léku GANFORT v existující literatuře vyplývá, že večerní dávka dokáže účinněji snižovat IOP než ranní dávka. Při volbě ranního nebo večerního dávkování je však třeba zohlednit pravděpodobnost dodržování léčby.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost GANFORTu u dětí od 0 do 18 let nebyla stanovena.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Léčivý přípravek GANFORT

Koncentrace plazmatického bimatoprostu a timololu byly stanoveny ve zkřížené studii porovnávající monoterapie s léčbou GANFORTem u zdravých subjektů. Systémové vstřebávání jednotlivých složek bylo minimální a nebylo ovlivněno současným podáváním v jediném přípravku.

Ve dvou 12měsíčních studiích, kdy se měřilo systémové vstřebávání, nebyla pozorována kumulace žádné ze složek.

Bimatoprost

Bimatoprost *in vitro* velmi dobře penetruje lidskou rohovkou a sklérou. Po očním podání je systémová expozice bimatoprostu velmi nízká a ani po čase nedochází ke kumulaci. Při podání 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 $AUC_{0-24hrs}$ byly 7. a 14. den podobné. Průměrná hodnota C_{max} byla přibližně 0,08 ng/ml a $AUC_{0-24hrs}$ přibližně 0,09 ng•hod/ml, což ukazuje, že rovnovážného stavu bylo dosaženo během prvního týdne očního podávání.

Bimatoprost je se střední mírou 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-deetylaci 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 očních kapek lidem podrobujícím se operaci katarakty byla maximální koncentrace timololu v moku oční komory 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 GANFORTu neprokázaly žádné zvláštní riziko u 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 33 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 pacienta 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 LDPE lahvička s polystyrenovým uzávěrem se závitěm. Jedna lahvička je naplněna 3 ml.

Dostupné jsou následující velikosti balení: krabička obsahující 1 nebo 3 lahvičky po 3 ml. 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/1/06/340/001–002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. května 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 23. června 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

06/2022

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://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 bimatoprostum 0,3 mg a timololum 5 mg (jako timololi maleas 6,8 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok, v jednodávkovém obalu.

Bezbarvý až světle žlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Snížení nitroočního tlaku (IOP) 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 GANFORTu v jednodávkovém obalu do postiženého oka (očí) jedenkrát denně buď ráno, nebo večer. Dávka se má podávat každý den ve stejnou dobu.

Z údajů o léku GANFORT (vícedávkové balení) v existující literatuře vyplývá, že večerní dávka dokáže účinněji snižovat IOP než ranní dávka. Při volbě ranního nebo večerního dávkování je však třeba zohlednit pravděpodobnost dodržování léčby (viz bod 5.1).

Pouze k jednorázovému použití, obsah jedné nádoby je dostačující k ošetření obou očí. Veškerý nespotebovaný roztok je zapotřebí bezprostředně po použití zlikvidovat. Vynechá-li se jedna dávka, léčba musí pokračovat další plánovanou dávkou. Dávkování jedenkrát denně do postiženého oka (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 GANFORTu v jednodávkovém obalu u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena. 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 choroba.
- 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 GANFORTu v jednodávkovém obalu (timolol/bimatoprost) vstřebávány systémově. Žádné zvýšení systémového vstřebávání individuálních léčivých látek nebylo u GANFORTu (vícedávkové balení) pozorováno. Vzhledem k beta-adrenergním účinkům timololu se mohou vyskytnout tytéž typy kardiovaskulárních, plicních a jiných nežádoucích účinků (ADR), 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 zvážena terapie jinou léčivou látkou. Pacienty s kardiovaskulárními chorobami je třeba sledovat kvůli známkám 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 závažnou chronickou obstrukční plicní chorobou má být GANFORT 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 příznaky a symptomy akutní hypoglykemie.

Betablokátorů 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 cévnatky

Po podání přípravků zamezujících tvorbě komorové vody (např. timolol, acetazolamid) po filtračních procedurách bylo hlášeno odchlípení cévnatky.

Chirurgická anestezie

Oční betablokátory mohou blokovat systémové beta-agonistické účinky, např. u adrenalinu. 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 ALT, AST a/nebo bilirubinu nemá podávání bimatoprostu očních kapek po dobu 2 let mít žádné nežádoucí účinky na jaterní funkce. Nejsou známé 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 GANFORTem v jednodávkovém obalu. Zvýšená hnědá pigmentace duhovky byla rovněž pozorována během léčby GANFORTem (vícedávkové balení). Zvýšená pigmentace duhovky je pravděpodobně trvalá a může vést k rozdílnému vzhledu očí, pokud bylo léčeno pouze jedno oko. Po ukončení léčby GANFORTem může být pigmentace duhovky trvalá. Po 1 roku léčby GANFORTem (vícedávkové balení) byla incidence pigmentace duhovky 0,2 %. Po 1 roku léčby pouze bimatoprostovými očními kapkami 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. Mateřská znaménka ani pihy na duhovce nebyvají léčbou ovlivněny. Pigmentace tkáně okolo očí byla u některých pacientů hlášena jako reversibilní.

Při léčbě GANFORTem 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 GANFORTu 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 oční hypertenzí bylo prokázáno, že častější expozice oka více než 1 dávce bimatoprostu denně může zhoršit účinky na snižování IOP. 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 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 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 před porodem, byly u novorozence pozorovány známky a symptomy betablokády (např. bradykardie, hypotenze, dušnost 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

Betablokátoř jsou vylučovány do mateřského mléka. Při terapeutických dávkách timololu v očních kapkách je však nepravděpodobné, že by se do 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 je bimatoprost vylučován do mateřského mléka, ale je vylučován do mléka potkanů. GANFORT v jednodávkovém obalu nemá být podáván kojícím ženám.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích GANFORTu 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 a obsluhovat stroje. Jestliže, stejně jako po jiné topické léčbě očí, nastane po podání přechodné rozostření vidění, má pacient před řízením nebo obsluhou strojů počkat, dokud se zrak nevyjasní.

4.8 Nežádoucí účinky

GANFORT v jednodávkovém obalu

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky hlášené v klinické studii při použití GANFORTu v jednodávkovém obalu se omezily na dříve hlášené reakce u GANFORTu (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 GANFORTu v jednodávkovém obalu se týkala očí, byly pouze mírné a žádné nebyly vážné. Na základě 12týdenní klinické studie GANFORTu v jednodávkovém obalu podávaného jednou denně byla nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem hyperémie spojivky (většinou v náznacích nebo mírná a považovaná za nezávažnou) přibližně u 21 % pacientů, která vedla k přerušení léčby u 1,4 % pacientů.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Tabulka 1 uvádí nežádoucí účinky hlášené během klinických studií u GANFORTu v jednodávkové lékové formě a GANFORTu ve vícedávkové lékové formě (v každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti) nebo v období po uvedení na trh.

Četnost možných nežádoucích účinků uvedených níže je definována 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	$< 1/10\ 000$
Není známo	Frekvenci nelze z dostupných údajů určit

Tabulka 1

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Není známo	Hypersenzitivní reakce včetně známek nebo příznaků alergické dermatitidy, angioedému, oční alergie
<i>Psychiatrické poruchy</i>	Není známo	Insomnie ² , noční můry ²
<i>Poruchy nervového systému</i>	Časté	Bolest hlavy
	Není známo	Dysgeuzie ² , závratě
<i>Poruchy oka</i>	Velmi časté	Hyperémie spojivek
	Časté	Tečkovitá keratitida, eroze rohovky ² , pálení očí ² , podráždění spojivek ¹ , svědění očí, bodavý pocit v očích ² , pocit cizího tělesa, suchost očí, erytém víček, bolest oka, fotofobie, výtok z očí, zrakové poruchy ² , svědění víček, zhoršení zrakové ostrosti ² , blefaritida ² , edém

		víček, podráždění očí, zvýšená tvorba slz, růst řas
	Méně časté	Iritida ² , spojivkový edém ² , bolest víček ² , neobvyklé pocity v oku ¹ , astenopie, trichiáza ² , hyperpigmentace duhovky ² , 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 ^{1,2} , změna barvy řas (ztmavnutí) ¹
	Není známo	Cystoidní makulární edém ² , zduření oka, rozmazané vidění ² , oční diskomfort
<i>Srdeční poruchy</i>	Není známo	Bradykardie
<i>Cévní poruchy</i>	Není známo	Hypertenze
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Časté	Rinitida ²
	Méně časté	Dušnost
	Není známo	Bronchospasmus (převážně u pacientů s bronchospastickou chorobou) ² , astma
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	Časté	Pigmentace víček ² , hirsutismus ² , nadměrná pigmentace kůže (v okolí očí)
	Není známo	Alopecie, změna barvy kůže (v okolí očí)
<i>Obecné poruchy a reakce v místě podání</i>	Není známo	Únava

¹Nežádoucí účinky pozorované pouze u GANFORTu v jednodávkové lékové formě

²Nežádoucí účinky pozorované pouze u GANFORTu 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 GANFORTu, jsou uvedeny níže v Tabulce 2:

Tabulka 2

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Systémové alergické reakce včetně anafylaxe ¹
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Hypoglykemie ¹
<i>Psychiatrické poruchy</i>	Deprese ¹ , ztráta paměti ¹ , halucinace ¹
<i>Poruchy nervového systému</i>	Synkopa ¹ , mozková cévní příhoda ¹ , zhoršené známky a symptomy myasthenia gravis ¹ , parestzie ¹ , mozková ischemie ¹
<i>Poruchy oka</i>	Snížená citlivost rohovky ¹ , diplopie ¹ , ptóza ¹ , odloučení choriodey po filtrační chirurgii (viz bod 4.4) ¹ , keratitida ¹ , blefarospasmus ² , retinální hemoragie ² , uveitida ²
<i>Srdeční poruchy</i>	Atrioventrikulární blokáda ¹ , srdeční zástava ¹ , arytmie ¹ , srdeční selhání ¹ , městnavé srdeční selhání ¹ , bolest na hrudi ¹ , palpitace ¹ , edém ¹
<i>Cévní poruchy</i>	Hypotenze ¹ , Raynaudův fenomén ¹ , studené ruce a nohy ¹
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Zhoršení astmatu ² , zhoršení CHOPN ² , kašel ¹

<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Nauzea ^{1,2} , průjem ¹ , dyspepsie ¹ , sucho v ústech ¹ , bolesti břicha ¹ , zvracení ¹
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Psoriáziformní vyrážka ¹ nebo exacerbace psoriázy ¹ , kožní vyrážka ¹
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>	Myalgie ¹
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	Sexuální dysfunkce ¹ , snížené libido ¹
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Astenie ^{1,2}
<i>Výšetření</i>	Abnormality testů jaterní funkce ²

¹Nežádoucí účinky pozorované u timololu

²Nežádoucí 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 GANFORTem v jednodávkovém obalu, nebo že by bylo spojenou s toxicitou.

Bimatoprost

Jestliže dojde k náhodnému požití GANFORTu 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 lidí 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 GANFORTu (90 jednodávkových obalů x 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, závratě, 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, betablokátory – ATC kód: S01ED51

Mechanismus účinku

GANFORT v jednodávkovém obalu obsahuje dvě léčivé látky: bimatoprost a timolol. Tyto dvě složky snižují zvýšený nitrooční tlak (IOP) doplňkovým mechanismem účinku a tento kombinovaný účinek vede k další redukci IOP ve srovnání s podáváním kterékoliv 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 na známé prostaglandinové receptory. 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 nitrooční tekutiny trávčinou komorového úhlu a zvýšení odtoku uveosklerální cestou.

Timolol je β_1 a β_2 neselektivní blokátor adrenergních receptorů, který nemá významný sympatomimetický účinek, přímý tlumivý účinek na myokard nebo lokálně anestetický účinek (stabilizující membrány). Timolol snižuje IOP tím, že snižuje tvorbu nitrooční tekutiny. Přesný mechanismus účinku není jasně stanoven, ale pravděpodobně je potlačení zvýšené syntézy cyklické AMP způsobené endogenní beta-adrenergní stimulací.

Klinické účinky

12týdenní klinická studie (dvojitě zaslepená, randomizovaná, s paralelními skupinami) porovnávala účinnost a bezpečnost I GANFORTu v jednodávkovém obalu a GANFORTu (vícedávkové balení) u pacientů s glaukomem nebo oční hypertenzí. GANFORT v jednodávkovém obalu nedosáhl horších výsledků účinnosti při snižování IOP než GANFORT (vícedávkové balení): horní hranice 95% CI rozdílu mezi ošetřeními spadala do předem definovaného rozsahu 1,5 mm Hg v každém časovém bodě hodnoceno (za 0, 2, a 8 hodin) ve 12. týdnu (u primární analýzy) a rovněž ve 2. a 6. týdnu, pro průměrnou změnu IOP horšího oka v základní hodnotě (IOP horšího oka znamená oko s vyšší denní hodnotou IOP na základní hodnotě). Horní hranice 95% CI ve 12. týdnu ve skutečnosti nepřekročila 0,14 mm Hg.

Obě skupiny ošetřovaných vykazovaly statisticky a klinicky významný průměrný pokles v základní hodnotě u IOP horšího oka ve všech následných časových bodech během studie ($p < 0,001$). Průměrné změny v základní hodnotě IOP horšího oka 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 IOP jako GANFORT (vícedávkové balení) u IOP průměrného a horšího oka v každém následném časovém bodě ve 2., 6. a 12. týdnu.

Na základě studií GANFORTu (vícedávkové balení) bylo zjištěno, že účinek GANFORTu na snížení IOP není horší než účinek dosažený kombinovaným podáváním bimatoprostu (jednou denně) a timololu (dvakrát denně).

Z údajů o léku GANFORT (vícedávkové balení) v existující literatuře vyplývá, že večerní dávka dokáže účinněji snižovat IOP než ranní dávka. Při volbě ranního nebo večerního dávkování je však třeba zohlednit pravděpodobnost dodržování léčby.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost GANFORTu v jednodávkovém obalu u dětí do 18 let nebyla stanovena.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Léčivý přípravek GANFORT

Koncentrace plazmatického bimatoprostu a timololu byly stanoveny ve zkřížené studii porovnávající monoterapie s léčbou GANFORTem (vícedávkové balení) u zdravých subjektů. Systémové

vstřebávání jednotlivých složek bylo minimální a nebylo ovlivněno současným podáváním v jediném přípravku.

Ve dvou 12měsíčních studiích GANFORTu (vícedávkové balení), kdy se měřilo systémové vstřebávání, nebyla pozorována kumulace žádné ze složek.

Bimatoprost

Bimatoprost *in vitro* velmi 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 $AUC_{0-24hrs}$ byly 7. a 14. den podobné. Průměrná hodnota C_{max} byla přibližně 0,08 ng/ml a $AUC_{0-24hrs}$ přibližně 0,09 ng•hod/ml, což ukazuje, že rovnovážného stavu bylo dosaženo během prvního týdne očního podávání.

Bimatoprost je se střední mírou 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-deetylaci 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 $AUC_{0-24hod}$ 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 známa a bezpečnostní profil pro starší i mladé pacienty byl podobný.

Timolol

Po očním podávání 0,5% roztoku očních kapek lidem podrobujícím se operaci katarakty byla maximální koncentrace timololu v moku oční komory 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 GANFORTu (vícedávkové balení) neprokázaly žádné zvláštní riziko u 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 33 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 štěrbiny. 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 ze sáčku. Všechny jednodávkové obaly uchovávejte v sáčku a zlikvidujte je po 10 dnech od prvního otevření sáčku.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování. Uchovávejte jednodávkové obaly v sáčku a sáček vložte zpět do krabičky, aby byl léčivý přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledné, jednodávkové LDPE obaly s víčkem k ukroucení.

Jeden jednodávkový obal obsahuje 0,4 ml roztoku.

Dostupné jsou následující velikosti balení:

Krabička obsahující 5 jednodávkových obalů v sáčku z hliníkové fólie.

Krabička obsahující 30 nebo 90 jednodávkových obalů ve 3 nebo 9 sáčcích z hliníkové fólie. Jeden sáček 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

06/2022

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