

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Ganfort[®], 5 mg/mL + 300 mikrograma/mL, kapi za oči, rastvor

INN: timolol/bimatoprost

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL rastvora sadrži 5 mg timolola (što odgovara 6,8 mg timolol-maleata) i 0,3 mg bimatoprosta.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

1 mL rastvora sadrži 0,05 mg benzalkonijum-hlorida.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oči, rastvor.

Bistar, bezbojan do slabo žut rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Snižavanje očnog pritiska kod odraslih pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla ili očnom hipertenzijom, koji nedovoljno reaguju na lokalne beta-blokatore ili analoge prostaglandina.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Preporučena doza za odrasle (uključujući i starije osobe)

Preporučena doza jeste jedna kap rastvora Ganfort u obolelo oko (oči) jedanput dnevno, primenjeno bilo ujutru ili uveče. Lek se mora se primeniti u isto vreme svakog dana.

Postojeći literaturni podaci za lek Ganfort ukazuju da bi večernje doziranje moglo biti efikasnije u snižavanju očnog pritiska od jutarnjeg doziranja. Međutim, prilikom razmatranja jutarnjeg ili večernjeg doziranja treba uzeti u obzir i verovatnoću komplijanse (videti odeljak 5.1).

Ukoliko se propusti jedna doza, lečenje treba nastaviti sledećom planiranom dozom. Doza leka ne sme preći jednu kap dnevno u obolelo oko (oči).

Primena kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega i jetre

Lek Ganfort nije ispitivan kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega i jetre i stoga se treba primenjivati sa oprezom kod ovih pacijenata.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Ganfort nisu ustanovljene kod dece uzrasta od 0 do 18 godina. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Ukoliko se primenjuje više od jednog lokalnog oftalmološkog leka, potrebno ih je primenjivati u razmaku od najmanje 5 minuta.

Nazolakrimalnom okluzijom ili zatvaranjem kapaka u trajanju od dva minuta, smanjuje se sistemska resorpcija leka. To može dovesti do smanjenja sistemskih neželjenih dejstava i do povećanja lokalne aktivnosti.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odeljku 6.1.
- Reaktivne bolesti disajnih puteva, koje obuhvataju bronhijalnu astmu ili istoriju bronhijalne astme, tešku hroničnu opstruktivnu bolest pluća.
- Sinusna bradikardija, *sick-sinus* sindrom, sinoatrijalni blok, atrioventrikularni blok drugog ili trećeg stepena, nekontrolisan pejsmejkerom. Očigledna srčana insuficijencija, kardiogeni šok.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Aktivne supstance (timolol/bimatoprost) u leku Ganfort mogu da se sistemski resorbuju, poput drugih lokalno primenjenih oftalmoloških preparata. Nije primećeno povećanje sistemske resorpcije pojedinačnih aktivnih supstanci.

Zbog beta-adrenergičke komponente timolola, mogu da se pojave iste kardiovaskularne, plućne i druge neželjene reakcije, koje se dešavaju kod sistemskih beta-blokatora. Incidenca za sistemska neželjena dejstva leka nakon primene lokalnog oftalmološkog preparata je manja od sistemske primene. Da bi se smanjila sistemska resorpcija, videti odeljak 4.2.

Poremećaji rada srca

Pacijenti koji boluju od kardiovaskularnih bolesti (npr. koronarna bolest srca, Prinzmetalova angina i srčana insuficijencija) i primaju hipotenzivnu terapiju beta-blokatorima trebalo bi posebno da se pregledaju i treba razmotriti terapiju drugim aktivnim supstancama. Pacijenti sa kardiovaskularnim oboljenjima treba da se prate zbog znakova pogoršanja ovih bolesti i zbog neželjenih reakcija.

Zbog svog negativnog dejstva na vreme provođenja, beta-blokatori treba veoma pažljivo da se daju pacijentima koji imaju srčani blok prvog stepena.

Vaskularni poremećaji

Pacijente sa ozbiljnim poremećajima periferalne cirkulacije (odnosno sa teškim oblicima *Raynaud*-ove bolesti ili *Raynaud*-ovog sindroma) treba sa oprezom lečiti.

Respiratorni poremećaji

Respiratorne reakcije, uključujući smrt usled bronhospazma kod pacijenata koji imaju astmu, prijavljene su nakon primene nekih oftalmoloških beta-blokatora.

Lek Ganfort treba oprezno koristiti kod pacijenata sa blagom/umerenom hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (HOBP) i samo ako potencijalna korist prevazilazi potencijalni rizik.

Endokrini poremećaji

Beta-adrenergički blokatori treba oprezno da se primenjuju kod pacijenata koji su podložni spontanoj hipoglikemiji ili kod onih sa nestabilnim dijabetesom, pošto beta-blokatori mogu da zamaskiraju znake i simptome akutne hipoglikemije.

Beta-blokatori takođe mogu da zamaskiraju simptome hipertireoidizma.

Bolesti rožnjače

Oftalmološki β -blokatori mogu da izazovu suvoću očiju. Pacijenti koji imaju oboljenja rožnjače treba oprezno da se leče.

Ostali beta-blokatori

Dejstvo na intraokularni pritisak ili poznata dejstva sistemskih beta blokatora mogu da se povećaju kada se timolol daje pacijentima koji već primaju neki sistemski beta-blokator. Odgovori ovih pacijenata moraju pažljivo da se prate. Upotreba dva lokalna beta-adrenergička blokatora nije preporučljiva (videti odeljak 4.5).

Anafilaktičke reakcije

Dok se uzimaju beta blokatori, pacijenti koji imaju istoriju pojave atopije ili teških anafilaktičkih reakcija na različite alergene, mogu da imaju više reakcija kod ponovljene pojave tih alergena, a da pri tom ne odreaguju na uobičajenu dozu adrenalina koja se koristi pri lečenju anafilaktičkih reakcija.

Odvajanje horoidee

Odvajanje horoidee je prijavljeno kod primene lečenja vodenom supresijom (npr. timolol, acetazolamid) nakon sprovedenih procedura filtracije.

Hirurška anestezija

Oftalmološki β -blokatorski preparati mogu da blokiraju dejstva sistemskih β -agonista, npr. adrenalina. Anesteziolozi treba da budu obavešteni kada pacijent prima timolol.

Bolesti jetre

Kod pacijenata sa istorijom blagog oboljenja jetre ili abnormalnim početnim vrednostima alanin aminotransfereze (ALT), aspartat aminotransfereze (AST) i/ili bilirubina, bimatoprost ne stvara neželjene reakcije na funkcionisanje jetre tokom upotrebe duže od 24 meseca. Ne postoje poznate neželjene reakcije timolola za oftalmološke indikacije na fukciju jetre.

Poremećaji oka

Pre samog početka lečenja, pacijenti treba da budu obavešteni o mogućem rastu trepavica, potamnjenju očnih kapaka ili kože oko očiju i pojačane braon pigmentacije irisa, pošto su ove pojave praćene tokom lečenja bimatoprostom i preparatom Ganfort. Pojačana pigmentacija irisa može biti stalna i može dovesti do razlike u izgledu očiju, ukoliko se leči samo jedno oko. Nakon prestanka primene leka Ganfort, pigmentacija irisa može ostati stalna. Nakon 12 meseci lečenja preparatom Ganfort, incidenca pigmentacije irisa bila je 0,2%. Nakon 12 meseci lečenja isključivo kapima za oči sa bimatoprostom, incidenca je bila 1,5%, a nije došlo do povećanja u naredne 3 godine lečenja. Do promene pigmentacije dolazi usled povećanog sadržaja melanina u melanocitima pre nego u povećanju broja melanocita. Dugoročni efekti pojačane pigmentacije irisa nisu poznati. Promene boje irisa kod oftalmološke primene bimatoprosta mogu da se ne primeće nekoliko meseci do nekoliko godina. Ni neviši ni pege na irisu nisu pogođene ovim lečenjem. Prijavljeno je da je pigmentacija tkiva u periorbitalnoj regiji reverzibilna kod nekih pacijenata.

Makularni edem, uključujući cistoidni edem makule prijavljen je kod upotrebe leka Ganfort. Stoga lek Ganfort treba upotrebljavati s oprezom kod pacijenata sa afakijom, pseudofakijom sa oštećenom posteriornom kapsulom sočiva ili kod pacijenata sa poznatim rizikom za pojavu makularnog edema (npr. intraokularna operacija, okluzija retinalne vene, zapaljensko oboljenje oka i dijabetesna retinopatija).

Lek Ganfort treba upotrebljavati s oprezom kod pacijenata koji imaju aktivno intraokularno zapaljenje (npr. uveitis), jer zapaljenje može da se pogorša.

Poremećaji kože

Potencijalna pojava rasta dlaka u regiji gde rastvor leka Ganfort više puta dođe u kontakt sa površinom kože. Zbog toga je važno da se Ganfort primenjuje prema uputstvu i da se izbegne slivanje rastvora niz obraz ili neke druge delove kože.

Pomoćne supstance

Konzervans u leku Ganfort, benzalkonijum-hlorid može da izazove iritaciju očiju. Pre primene skinuti kontaktna sočiva i sačekati najmanje 15 minuta pre njihovog ponovnog stavljanja. Poznato je da

benzalkonijum-hlorid dovodi do diskoloracije mekih kontaktnih sočiva. Izbegavati kontakt sa mekim kontaktnim sočivima.

Prijavljeno je da benzalkonijum-hlorid može dovesti do tačkaste keratopatije i/ili toksične ulcerativne keratopatije. Stoga je potrebno praćenje za vreme učestale ili duže upotrebe leka Ganfort kod pacijenata sa sindromom suvih očiju ili gde je ugrožena kornea.

Ostala stanja

Ganfort nije proučavan kod pacijenata sa zapaljenskim stanjima oka, neovaskularnim zapaljenskim, glaukomom zatvorenog ugla, urođenim glaukomom ili glaukomom uskog ugla.

Studije sa bimatoprostom od 0,3 mg/mL kod pacijenata sa glaukomom ili očnom hipertenzijom, pokazuju da učestalije izlaganje oka više od jednoj dozi bimatoprost dnevno može da umanja efekat snižavanja očnog pritiska. Pacijenti koji koriste lek Ganfort sa drugim prostaglandinskim analogima treba da se prate zbog promena koje se javljaju kod njihovog intraokularnog pritiska.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedene studije interakcija sa bimatoprost/timolol fiksnom kombinacijom.

Postoji mogućnost za aditivno dejstvo koje će dovesti do pojave hipotenzije, i/ili izražene bradikardije kada se oftalmološki rastvor beta-blokatora primenjuju istovremeno sa oralnim blokatorima kalcijumskih kanala, gvanetidinom ili beta-adrenergičkim blokatorima, parasimpatomimeticima, antiaritmicima (uključujući amjodaron) i glikozidima digitalisa.

Prijavljeni su slučajevi pojačane sistemske beta-blokade (npr. usporenje pulsa, depresija) pri istovremenoj primeni inhibitora CYP2D6 (npr. hinidin, fluoksetin, paroksetin) i timolol.

Midrijaza koja je rezultat istovremene upotrebe oftalmoloških beta-blokatora i adrenalina (epinefrina), povremeno je bila primećena.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje odgovarajući podaci o primeni bimatoprost/timolola u fiksnoj kombinaciji kod trudnica. Lek Ganfort ne treba da se koristi tokom trudnoće, osim ako nije očigledno neophodan. Za smanjenje sistemske reapsorpcije, videti odeljak 4.2.

Bimatoprost

Ne postoje odgovarajući klinički podaci o izloženosti bimatoprostu tokom trudnoće. Studije sprovedene na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost pri primeni visokih doza koje izazivaju toksičnost kod majki (videti odeljak 5.3).

Timolol

Epidemiološke studije nisu otkrile malformativne efekte, ali prikazale su rizik za intrauterini zastoj rasta, kada se beta-blokatori primenjuju oralnim putem. Osim toga, znaci i simptomi blokade beta-adrenergičkih receptora (npr. bradikardija, hipotenzija, respiratorni distress sindrom i hipoglikemija) primećeni su u neonatalnom periodu, kada su se beta blokatori primenjivali sve do porođaja. Ukoliko se Ganfort primenjuje do porođaja, novorođenče treba pažljivo da se prati tokom prvih dana života. Studije sprovedene na životinjama sa timololom pokazale su reproduktivnu toksičnost pri primeni doza koje su značajno više od onih koje se koriste u kliničkoj praksi (videti odeljak 5.3).

Dojenje

Timolol

Beta blokatori se izlučuju u majčino mleko. Međutim, pri primeni terapijskih doza timolola u kapima za oči, malo je verovatno da bi bila prisutna dovoljna količina u majčinom mleku koja bi dovela do pojave kliničkih simptoma beta blokade kod odojčeta. Za smanjenje sistemske reapsorpcije, videti odeljak 4.2.

Bimatoprost

Nije poznato da li se bimatoprost izlučuje u majčino mleko, ali se izlučuje u mleko ženke pacova. Lek Ganfort ne bi trebalo da se primenjuje tokom dojenja.

Plodnost

Ne postoje nikakvi podaci o dejstvu leka Ganfort na plodnost kod ljudi.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Ganfort ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Kao i kod drugih preparata za oči, ukoliko se pojavi prolazno zamagljenje vida pri primeni leka, potrebno je da pacijent sačeka sa vožnjom ili rukovanjem mašinama dok se vid ne izbistri.

4.8. Neželjena dejstva

Ganfort

Sažetak bezbednosnog profila

Neželjena dejstva prijavljena u kliničkim studijama gde se koristio lek Ganfort bila su ograničena na ona koja su ranije bila prijavljena za pojedinačne aktivne supstance bimatoprost i timolol. Nikakve nove neželjene reakcije, specifične za lek Ganfort, nisu prijavljene u kliničkim studijama.

Većina neželjenih reakcija na lek prijavljena u kliničkim studijama gde se koristio lek Ganfort odnosila se na oko, bila je blagog oblika i nijedna od njih nije bila ozbiljna. Na osnovu dvanaestomesečnih kliničkih podataka, najčešće prijavljene neželjene reakcije na lek bile su konjunktivalna hiperemija, (uglavnom u tragovima do blage reakcije i veruje se da nije zapaljenske prirode) kod približno 26% pacijenata, što je dovelo do prekida terapije kod 1,5% pacijenata.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Tabela 1 prikazuje neželjene reakcije prijavljene tokom kliničkih studija sa lekom Ganfort (sve neželjene reakcije su opisane opadajućim redosledom u odnosu na ozbiljnost u okviru svake grupe učestalosti pojave tih reakcija) ili u postmarketinškom periodu.

Učestalost pojave mogućih neželjenih reakcija definisana je sledećom konvencijom:

Veoma često	$\geq 1/10$
Često	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Povremeno	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$
Retko	$\geq 1/10000$ do $< 1/1000$
Veoma retko	$< 1/10000$
Nepoznato	Učestalost ne može da se proceni na osnovu dostupnih podataka

Tabela 1.

Klasifikacija sistema organa	Učestalost	Neželjene reakcije
<i>Poremećaji imunskog sistem</i>	Nepoznato	reakcije hipersenzitivnosti uključujući znake ili simptome alergijskog dermatitisa, angioedema, alergije oka
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	Nepoznato	insomnija ² , noćne more ²
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Često	glavobolja, vrtoglavica ²
	Nepoznato	disgeuzija ²
<i>Poremećaji oka</i>	Veoma često	konjunktivalna hiperemija
	Često	tačkasti keratitis, erozija rožnjače ² , osećaj pečenja ² , iritacija konjunktive ¹ , svrab u oku, osećaj peckanja ili žarenja u oku ² , osećaj stranog tela u oku, suvoća oka, eritem očnih kapaka, bol u oku, fotofobija, iscedak iz oka ² , poremećaj vida ² , svrab očnih kapaka, pogoršanje oštine vida ² , blefaritis ² , edem očnih kapaka, iritacija oka, pojačano suzenje, rast trepavica
	Povremeno	iritis ² , konjunktivalni edem ² , bol u očnim kopcima ² , abnormalni osećaj u oku ¹ , astenopija, trihiza ² , hiperpigmentacija irisa ² , produbljivanje sulkusa očnog kapka ² , povlačenje očnih kapaka ² , promena boja trepavica (tamnjenje) ¹
	Nepoznato	cistoidni makularni edem ² , oticanje oka, zamagljen vid ²
<i>Kardiološki poremećaji</i>	Nepoznato	bradikardija
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	Često	rinitis ²
	Povremeno	dispnea
	Nepoznato	bronhospazam (pretežno kod pacijenata koji su ranije imali bronhospastične bolesti) ² , astma
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Često	pigmentacija ruba očnog kapka ² , hirsutizam ² , hiperpigmentacija kože oko očiju.
	Nepoznato	alopecija ²
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Nepoznato	zamor

¹neželjene reakcije zabeležene samo sa jednodoznom formulacijom leka Ganfort. *Na tržištu R. Srbije nije dostupna jednodozna formulacija leka Ganfort.*

²neželjene reakcije zabeležene samo sa višedoznom formulacijom leka Ganfort.

Poput drugih lokalnih oftalmoloških lekova, lek Ganfort (bimatoprost/timolol) se resorbuje u sistemsku cirkulaciju. Resorpcija timolola može prouzrokovati slične neželjene reakcije kao što je prikazano kod sistemskih beta-blokatora. Incidenca sistemske neželjene reakcije na lek, nakon primene lokalnog oftalmološkog leka, niža je od sistemske primene. Za smanjenje sistemske reapsorpcije, videti odeljak 4.2.

Dodatne neželjene reakcije koje su primećene kod obe aktivne supstance (bimatoprost ili timolola) i koje potencijalno mogu da se pojave pri primeni leka Ganfort su dole navedene u Tabeli 2:

Tabela 2.

Klasifikacija sistema organa	Neželjene reakcije
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>	sistemske alergijske reakcije uključujući anafilaksu ¹
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	hipoglikemija ¹
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	depresija ¹ , gubitak pamćenja ¹
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	sinkopa ¹ , cerebrovaskularni insult ¹ , povećanje znakova i simptoma miastenije gravis ¹ , parestezija ¹ , cerebralna ishemija ¹
<i>Poremećaji oka</i>	smanjena kornealna osetljivost ¹ , diplopija ¹ , ptoza ¹ , odvajanje sudovnjače oka nakon operacionog zahvata filtracije (videti odeljak 4.4) ¹ , keratitis ¹ , blefarospazam ² , retinalna hemoragija ² , uveitis ²
<i>Kardiološki poremećaji</i>	atrioventrikularni blok ¹ , srčani zastoj ¹ , aritmija ¹ , srčana insuficijencija ¹ , kongestivna srčana insuficijencija ¹ , bol u grudima ¹ , palpitacija ¹ , edem ¹
<i>Vaskularni poremećaji</i>	hipotenzija ¹ , hipertenzija ² , Raynaud-ov fenomen ¹ , hladne ruke i noge ¹ ,
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	egzacerbacija astme ² , egzacerbacija HOBP ² , kašalj ¹
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	mučnina ^{1,2} , dijareja ¹ , dispepsija ¹ , suva usta ¹ , bol u abdomenu ¹ , povraćanje ¹
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	psorijatični osip ili pogoršanje psorijaze ¹ , osip na koži ¹
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	mialgija ¹
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>	seksualna disfunkcija ¹ , smanjeni libido ¹
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	astenija ^{1,2}
<i>Ispitivanja</i>	abnormalni rezultati testova funkcije jetre ²

¹ Neželjene reakcije koje su primećene kod primene timolola u monoterapiji

² Neželjene reakcije koje su primećene kod primene bimatoprost u monoterapiji

Neželjene reakcije prijavljene pri primeni kapi koje sadrže fosfate

Prijavljeni su veoma retki slučajevi kalcifikacije rožnjače povezani sa primenom kapi koje sadrže fosfate kod nekih pacijenata sa značajnim oštećenjem rožnjače.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Malo je verovatno da će doći do predoziranja lekom Ganfort pri okularnoj primeni leka ili da je ona povezana sa toksičnošću.

Bimatoprost

Ukoliko se lek Ganfort slučajno proguta, sledeće informacije mogu biti od koristi: tokom dvonedeljnih studija oralne primene leka kod pacova i miševa u dozama većim od 100 mg/kg/dan nije došlo do pojave toksičnosti. Ova doza izražena u mg/m² je najmanje 70 puta veća od količine leka Ganfort koja se nalazi u bočici, a koju bi dete sa telesnom masom od 10 kg moglo slučajno da proguta.

Timolol

Simptomi sistemskog predoziranja timololom jesu: bradikardija, hipotenzija, bronhospazam, glavobolja, vrtoglavica, nedostatak vazduha i srčani zastoj. Ispitivanje kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom koji su uzimali timolol pokazalo je da se timolol ne dijalizuje brzo.

Ukoliko dođe do predoziranja, lečenje treba da bude simptomatsko i suportivno.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Oftalmološki preparati – beta-blokatori
ATC šifra: S01ED51

Mehanizam dejstva:

Lek Ganfort sadrži dve aktivne supstance: bimatoprost i timolola. Ove dve komponente snižavaju povišeni intraokularni pritisak (IOP) komplementarnim mehanizmima dejstva i kad se kombinuju dovode do dodatnog sniženja intraokularnog pritiska u poređenju sa primenom samo jedne od komponenti. Lek Ganfort deluje veoma brzo nakon primene.

Bimatoprost je potentan lek za sniženje očnog pritiska. To je sintetski prostamid, strukturno sličan prostaglandinu F_{2α} (PGF_{2α}), koji ne deluje preko poznatih prostaglandinskih receptora. Bimatoprost selektivno imitira efekte novootkrivenih biosintetizovanih supstanci poznatih kao prostamidi. Međutim, struktura prostamidski receptori nije još uvek identifikovana. Mehanizam pomoću koga bimatoprost snižava očni pritisak kod ljudi je pojačano trabekularno i uveoskleralno oticanje očne vodice.

Timolol je neselektivni blokator beta₁ i beta₂ adrenergičkih receptora koji nema značajnu sopstvenu simpatomimetsku aktivnost, direktno depresorno dejstvo na miokard ili lokalno anestetičko dejstvo (stabilizacija ćelijske membrane). Timolol snižava povišeni intraokularni pritisak smanjujući stvaranje očne vodice. Precizan mehanizam dejstva nije jasno ustanovljen. Timolol verovatno sprečava sintezu cikličnog AMP-a izazvanu endogenom beta-adrenergičkom stimulacijom.

Kliničko dejstvo:

Efekat snižavanja povišenog očnog pritiska pomoću leka Ganfort nije manji u odnosu na onaj efekat koji se postiže dodatnom/pomoćnom terapijom bimatoprostom (jedanput dnevno) i timololom (dvaput dnevno). Postojeći literaturni podaci za lek Ganfort ukazuju da bi večernje doziranje moglo biti efektivnije u snižavanju očnog pritiska od jutarnjeg doziranja. Međutim, prilikom razmatranja jutarnjeg ili večernjeg doziranja treba uzeti u obzir i verovatnoću komplijanse.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Ganfort nisu ustanovljene kod dece uzrasta od 0 do 18 godina.

5.2. Farmakokinetički podaci

Lek Ganfort:

Koncentracije u plazmi bimatoprost i timolola određene su u ukrštenoj studiji, gde se poredilo monoterapijsko lečenje sa lečenjem pomoću leka Ganfort kod zdravih osoba. Sistemska resorpcija pojedinačnih komponenti bila je minimalna i na nju nije uticala njihova istovremena primena u obliku jednog preparata.

U dve dvanaestomesečne studije u kojima je određivana sistemska resorpcija, nije primećeno nakupljanje bilo koje pojedinačne komponente.

Bimatoprost:

Bimatoprost dobro prolazi humanu korneu i skleru *in vitro*. Nakon okularne primene leka kod odraslih pacijenata, sistemska izloženost bimatoprostu je veoma mala i nema akumulacije tokom vremena. Nakon primene jedne kapi bimatoprost od 0,03% u svako oko jednom dnevno tokom dve nedelje, maksimalna koncentracija u krvi dostizala se za 10 minuta nakon primene, a smanjivala se tokom 1,5 sati do vrednosti ispod praga detekcije (0,025 nanograma/mL). Srednje vrednosti C_{max} i $PIK_{0-24 \text{ sata}}$ bile su slične posle 7 i 14 dana primene leka, i to približno 0,08 nanograma/mL, odnosno 0,09 nanograma-h/mL, što ukazuje da je koncentracija bimatoprost u stanju ravnoteže dostignuta već tokom prvih sedam dana primene ovog leka.

Bimatoprost se umereno distribuira u tkivo, tako da je sistemski volumen distribucije kod ljudi u stanju ravnoteže 0,67 L/kg. U humanoj krvi bimatoprost se uglavnom raspoređuje u plazmi. Vezivanje bimatoprost za proteine plazme je oko 88%.

Bimatoprost je glavni cirkulišući sastojak u krvi onda kada dostigne sistemska cirkulaciju nakon očne primene. Bimatoprost zatim podleže oksidaciji, N-deetilaciji i glukuronidaciji uz stvaranje različitih metabolita.

Bimatoprost se uglavnom eliminiše putem renalne ekskrecije; do 67% intravenski primenjene doze kod odraslih dobrovoljaca izlučilo se putem urina, dok se 25% izlučilo putem fecesa. Poluvreme eliminacije bimatoprost, određeno nakon intravenske primene, iznosilo je približno 45 minuta; ukupni klirens iz krvi je 1,5 L/h/kg.

Karakteristike kod starijih osoba:

Nakon primene rastvora bimatoprost dvaput dnevno, srednja vrednost $PIK_{0-24 \text{ sata}}$ od 0,0634 nanograma-h/mL kod starijih osoba (osobe starije od 65 godina) je bila značajno veća u odnosu na 0,0218 nanograma-h/mL koja je izmerena kod mladih zdravih dobrovoljaca. Međutim, ovaj podatak nije klinički relevantan, s obzirom da se nakon okularne primene leka veoma mala količina može detektovati u sistemska cirkulaciji. Nije zabeleženo nakupljanje bimatoprost u krvi tokom vremena i bezbednosni profil je podjednak kod starijih i mladih pacijenata.

Timolol:

Nakon okularne primene 0,5% rastvora kapi za oči kod ljudi koji su podvrgnuti operaciji katarakte, najviša koncentracija timolola u očnoj vodici od 898 nanograma/mL izmerena je jedan sat posle primene ove doze. Deo doze se resorbuje sistemski, gde se većim delom metabolizuje u jetri. Poluvreme eliminacije u plazmi iznosi oko 4 do 6 sati. Timolol se delimično metaboliše u jetri i u obliku metabolita izlučuje preko bubrega. Timolol se većim delom ne vezuje u plazmi.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Lek Ganfort:

Studije toksičnosti nakon primene ponovljenih doza leka Ganfort pokazale su da nema posebne opasnosti po ljude. Okularni i sistemski bezbednosni profil pojedinačnih komponenti je dobro ustanovljen.

Bimatoprost:

Preklinički podaci ukazuju da ne postoji posebna opasnost za ljude na osnovu uobičajenih studija bezbednosne farmakologije, genotoksičnosti i karcinogenosti. U studijama sprovedenim na pacovima evidentirani su slučajevi pobačaja koji su specifični za tu vrstu pri sistemskoj izloženosti od 33 do 97 puta većoj nego prilikom okularne primene kod ljudi.

Majmuni kod kojih su okularno primenjivane koncentracije bimatoprosta od $\geq 0,03\%$ dnevno tokom godinu dana, imali su pojačanu pigmentaciju dužice i reverzibilne dozno-zavisne periokularne efekte koje karakteriše istaknuti gornji i/ili donji sulkus i širenje palpebralne fisure. Pojačana pigmentacija dužice izgleda da je prouzrokovana povećanom stimulacijom proizvodnje melanina u melanocitima, a ne povećanjem broja melanocita. Nisu primećene nikakve funkcionalne niti mikroskopske promene vezane za periokularne efekte, a mehanizam nastanka periokularnih promena nije poznat.

Timolol:

Preklinički podaci ukazuju da ne postoji posebna opasnost za ljude, na osnovu uobičajenih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenosti i reproduktivne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Benzalkonijum-hlorid

Natrijum-hlorid

Dinatrijum-hidrogenfosfat, heptahidrat

Limunska kiselina, monohidrat

Hlorovodonična kiselina ili natrijum-hidroksid (za podešavanje pH)

Voda, prečišćena

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

Dokazana je fizička i hemijska stabilnost leka u toku 28 dana kada se lek čuva na temperaturi do 25 °C.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, vreme i uslovi čuvanja nakon prvog otvaranja leka predstavljaju odgovornost korisnika i ne bi trebalo da bude duže od 28 dana ako se čuva na temperaturi do 25 °C.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja. Čuvati u originalnom pakovanju.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bela, neprovidna bočica sa kapaljkom od polietilena niske gustine (LDPE) zatvorena zatvaračem sa navojem od polistirena. Volumen punjenja jedne bočice je 3 mL.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 1 bočica sa 3 mL rastvora i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Nisu potrebne posebne mere pri odlaganju

7. NOSILAC DOZVOLE

EWOPHARMA D.O.O. BEOGRAD
Borisavljevićeva 78, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-00788-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 05.06.2012.

Datum poslednje obnove dozvole: 02.11.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2017.