KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GANFORT %0.03 + %0.5 göz damlası, çözelti

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler: Bir mL çözelti, etkin madde olarak;

Bimatoprost	0,3 mg
Timolol	5 mg (6,8 mg timolol maleat'a eşdeğer) içerir.

Yardımcı maddeler:

Benzalkonyum klorür	0,05 mg/mL

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Göz damlası, çözelti
Renksiz ila hafif sarı renkli çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Açık açılı glokomu olan ya da topikal beta-blokörlere, prostaglandin analoglarına yeterli yanıt vermeyen oküler hipertansiyonu olan yetişkin hastalarda intraoküler basıncın (GİB) düşürülmesinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde önerilen doz:

Önerilen doz, sabahları veya akşamları etkilenen göz(ler)e günde bir kez bir damla GANFORT'tur. Her gün aynı zamanda uygulanmalıdır.

Mevcut literatür verileri, göziçi basıncı düşürmede GANFORT'un akşam vakti uygulanması, sabah uygulanmasına nazaran daha etkili olabileceğini önermektedir. Bununla beraber, sabah veya akşam doz uygulamasına uyum sağlanabilirliği dikkate alınmalıdır (bkz. bölüm 5.1).

Uygulama şekli:

Göze damlatılarak kullanılır.

Eğer bir doz atlanmışsa, tedaviye planlanan bir sonraki dozla devam edilir.

Doz, etkilenen göz(ler)e günde bir damlayı geçmemelidir.

Birden fazla topikal oftalmik ilaç kullanılıyorsa, ilaçlar en az 5 dakika arayla uygulanmalıdır.

Nazolakrimal tıkama veya 2 dakika boyunca göz kapaklarının kapatılması durumunda sistemik absorpsiyonu azalır. Bu sistemik yan etkilerin azalması ve lokal etkinliğin artması ile sonuçlanabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

GANFORT, karaciğer ya da böbrek yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır. Bu nedenle bu hastaların tedavisinde kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:
GANFORT'un 0 ila 18 yaş aralığındaki çocuklarda güvenlilik ve etkililiği belirlenmemiştir. Veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:
Topikal oftalmik kullanım ile ilgili olarak yaşlılarda herhangi bir doz ayarlaması bildirilmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddelere ya da bölüm 6.1'de listelenmiş olan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Bronşiyal astım ya da bronşiyal astım öyküsü, ağır kronik obstruktif akciğer hastalığı da dahil olmak üzere reaktif hava yolları hastalığı.
- Sinüs bradikardisi, hasta sinüs sendromu, sinoatriyal blok, bir kalp pili ile kontrol edilmeyen ikinci ya da üçüncü derece atrioventriküler blok, belirgin kardiyak yetmezlik, kardiyojenik şok

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Topikal uygulanan diğer oftalmik ilaçlar gibi, GANFORT'un etkin maddeleri (timolol/bimatoprost) da sistemik olarak emilebilir. Etkin maddelerin herhangi birinin sistemik emiliminin arttığı gözlenmemiştir.
Beta-adrenerjik bileşen timololün varlığına bağlı olarak, sistemik beta-blokör kullanımında ortaya çıkabilenlere benzer kardiyovasküler, pulmoner ve diğer advers reaksiyonlar oluşabilir. Topikal oftalmik uygulamadan sonra sistemik advers ilaç reaksiyonlarının sıklığı sistemik uygulamadan daha düşüktür. Sistemik absorpsiyonu azaltmak için Bölüm 4.2'ye bakınız.

Kardiyak bozukluklar:
Kardiyovasküler hastalığı (örn. koroner kalp hastalığı, Prinzmetal anjina ve kalp yetmezliği) olan ve beta-blokörlerle hipotansiyon tedavisi gören hastalar son derece dikkatle değerlendirilmeli ve diğer etkin maddelerle tedavi düşünülmelidir. Kardiyovasküler hastalıkları olan hastaların, bu hastalıkların kötüye gitme belirtileri ve advers reaksiyonlar bakımından izlenmesi gerekir.

İletim zamanına negatif etkisi nedeniyle, beta-blokörler birinci derece kalp bloğu olan hastalara ancak dikkatli bir şekilde verilmelidir.

Vasküler bozukluklar:
Ciddi periferal dolaşım rahatsızlığı/bozukluğu (örn: Raynaud hastalığının veya Raynaud sendromunun ağır şekilleri) olan hastalar dikkatle tedavi edilmelidir.

Solunum bozuklukları:
Bazı oftalmik beta-blokörlerin uygulanmasını takiben astımlı hastalarda bronkospazma bağlı ölüm dahil solunum reaksiyonları rapor edilmiştir.

GANFORT, hafif/orta derecede kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalarda dikkatle ve sadece olası yarar, potansiyel riskten fazla ise kullanılmalıdır.

Endokrin bozuklukları:
Beta-blöker ilaçlar, akut hipoglisemi belirti ve semptomlarını gizleyebildiği için, spontan hipoglisemisi olan veya labil diyabetik hastalara dikkatle uygulanmalıdır, zira beta-blokörler akut hipogliseminin belirti ve bulgularını maskeleyebilir.

Hipertiroidizm:
Beta-blokörler hipertiroidi belirtilerini de maskeleyebilir.

Korneal hastalıklar:
Oftalmik beta-blokörler, göz kuruluğunu tetikleyebilir. Korneal hastalığı olan hastalar dikkatle tedavi edilmelidir.

Diğer beta-blokör ilaçlar:
Halihazırda sistemik bir beta-blokör ilaç kullanan hastalara timolol verildiğinde, intra-oküler basınç üzerine etkisi veya sistemik beta-blokajın bilinen etkileri artabilir. Hastaların tedaviye cevabı yakından gözlenmelidir. İki adet topikal beta-adrenerjik blokör ilacın kullanımı önerilmez (bkz. bölüm 4.5)

Anafilaktik reaksiyonlar:
Atopi öyküsü ya da çeşitli alerjenlere şiddetli anafilaktik reaksiyon öyküsü olan hastalar, beta-blokörlerin kullanımı sırasında, bu tip alerjenlere karşı tekrar karşılaşmada daha fazla reaktif olabilir ve anafilaktik reaksiyonların tedavisinde kullanılan olağan adrenalin dozuna yanıt vermeyebilirler.

Koroidal yırtılma:
Filtrasyon işlemlerinden sonra aközü baskılayan tedavinin (örn. timolol, asetazolamid) uygulanması ile koroidal yırtılma rapor edilmiştir.

Cerrahi anestezi:
Beta-blokör oftalmolojik preparatlar, sistemik β-agonist etkileri mesela adrenalinin etkilerini bloke edebilir. Hasta timolol alıyorsa anestezist bilgilendirilmelidir.

Hepatik:
Hafif derecede karaciğer hastalığı öyküsü olan ya da alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve/veya başlangıç bilirübin değerleri normal olmayan hastalarda, bimatoprost 24 ay içinde karaciğer fonksiyonu üzerinde advers bir reaksiyon oluşturmaz. Karaciğer fonksiyonu üzerinde oküler timolol ile ilişkili hiçbir advers reaksiyon bilinmemektedir.

Oküler:
Tedavi başlamadan önce hastalar bimatoprost ve GANFORT tedavisi sırasında gözlenmiş olan kirpik uzaması, göz kapağı derisinin veya perioküler derinin koyulaşması ve artan kahverengi iris pigmentasyonu olasılığı hakkında bilgilendirilmelidir, keza bu durumlar bimatoprost ve GANFORT tedavisi sırasında gözlenmiştir. Artan iris pigmentasyonu kalıcı olabilir ve yalnızca bir gözün tedavi edildiği olgularda, iki göz arasında görünüm açısından farklılıklara yol açabilir. GANFORT kullanımının kesilmesinden sonra iris pigmentasyonu kalıcı olabilir. 12 ay süreli GANFORT tedavisinin ardından iris pigmentasyonu insidansı %0,2 olarak belirlenmiştir. 12 ay süreli tek başına bimatoprost göz damlası tedavisini takiben bu insidans %1,5'ti ve tedavi sonrasında ki 3 yılda artış göstermemiştir. Pigmentasyon değişikliği, melanosit sayısındaki artıştan ziyade, melanositlerin içeriğindeki melanin artışına bağlıdır. Artmış iris pigmentasyonunun uzun dönem etkileri bilinmemektedir. Bimatoprostun oftalmik uygulamasıyla görülen iris renk değişimleri, aylar boyunca ya da yıllarca fark edilmeyebilir. İristeki renkli noktalanmalar veya lekeler, tedaviden etkilenmemiş gibi görünmektedir. Periorbital doku pigmentasyonunun bazı hastalarda geri dönüşümlü olduğu bildirilmiştir.

GANFORT kullanımında kistoid maküler ödemi dahil, maküler ödem bildirilmiştir. Bu bağlamda GANFORT, afakik hastalar, posterior lens kapsülü yırtık olan psödofakik hastalar veya maküler ödem açısından bilinen risk faktörleri (örn: intraoküler cerrahi, retinal ven oklüzyonu, oküler enflamasyon hastalığı ve diyabetik retinopati) olan hastalarda dikkatli uygulanmalıdır.

GANFORT, aktif intraoküler enflamasyonu (örn: üveit) olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır, çünkü enflamasyon şiddetlenebilir.

Deri:
GANFORT'un deri yüzeyine tekrarlayan şekilde temas ettiği yerlerde tüylenme potansiyeli vardır. Bu nedenle GANFORT'un talimat verildiği şekilde kullanılması ve yanaklara veya diğer cilt bölgelerine akmasının engellenmesi önemlidir.

Diğer durumlar:
GANFORT enflamatuvar oküler durumlar, neovasküler, enflamatuvar, kapalı açılı glokom, konjenital glokom ya da dar açılı glokom hastalarında araştırılmamıştır.

Glokom veya oküler hipertansiyonlu hastalarla bimatoprost 0,3 mg/L çalışmalarında, günde 1 dozdan fazla bimatoprosta maruz kalan gözde, göziçi basıncı düşürücü etkinin azalabildiği gösterilmiştir. Diğer prostaglandin analoglarıyla beraber GANFORT kullanan hastaların, göz içi basınç değişikliklerinin gözlemlenmesi gerekir.

Yardımcı maddeler:
Bu ilaç her bir mililitre çözelti başına 0,05 mg benzalkonyum klorür içerir.

GANFORT'un içindeki koruyucu benzalkonyum klorür, gözde iritasyona neden olabilir. Uygulamadan önce kontakt lensler çıkarılmalı, tekrar göze takılmadan önce de en az 15 dakika beklenmelidir. Benzalkonyum klorürün yumuşak kontakt lenslerde renk bozulmasına neden olduğu bilinmektedir. Yumuşak kontakt lenslerle temastan kaçınılmalıdır.

Benzalkonyum klorürün yüzeysel noktalı keratopati ve/veya toksik ülseratif keratopatiye neden olduğu bilinmektedir. Bundan dolayı kuru göz hastalarında ya da korneanın risk altında olduğu olgularda GANFORT'un sık ya da uzun süreli kullanımlarda hastaların izlenmesi gerekmektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bimatoprost/timolol sabit kombinasyonu ile herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Oftalmik beta-blokör çözeltisinin oral kalsiyum kanal blokörleri, guanetidin, beta-adrenerjik bloke edici ilaçlar, parasempatomimetikler, anti-aritmikler (amiodaron dahil) ve digitalis glikozitleri ile eşzamanlı kullanıldığı koşulda hipotansiyon ve/veya belirgin bradikardiyle sonuçlanan ilave etkilerin ortaya çıkma olasılığı bulunmaktadır.

CYP2D6 inhibitörleri (kinidin, fluoksetin, paroksetin gibi) ve timolol ile kombine tedavi esnasında artmış sistemik beta-blokaj (kalp atım hızında azalma, depresyon gibi) bildirilmiştir.

Nadiren eş zamanlı oftalmik beta-blokör ve adrenalin (epinefrin) kullanımı ile midriyazis oluşumu bildirilmiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Doğum kontrolüyle ilgili klinik veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

GANFORT gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Bimatoprost/timolol sabit kombinasyonunun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. GANFORT açıkça gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Sistemik emilimi azaltmak için bölüm 4.2'ye bakınız.

Bimatoprost
Gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar yüksek maternotoksik dozlarda üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonel/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Timolol
Epidomiyolojik çalışmalar malformatif etki göstermemiştir, ancak beta-blokörler oral yoldan uygulandığında rahim içi büyümede gecikme riski görülmüştür. Ayrıca, beta-blokörler doğuma dek uygulandığında yeni doğanlarda beta-blokaj belirti ve semptomları (bradikardi, hipotansiyon, solunum yetmezliği ve hipoglisemi gibi) görülmüştür. GANFORT doğuma kadar uygulanmışsa, yeni doğan hayatının ilk birkaç günü boyunca yakından izlenmelidir. Timolol ile hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar klinik uygulamada kullanılabilen dozlardan önemli oranda daha yüksek dozlarda üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

GANFORT gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

GANFORT emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Timolol
Beta-blokörler anne sütüyle atılmaktadır. Ancak, göz damlalarındaki timololün terapötik dozlarında, infantta beta-blokajın klinik semptomlarını oluşturacak miktarın sütte bulunması beklenmez. Sistemik emilimi azaltmak için bölüm 4.2'ye bakınız.

Bimatoprost
Bimatoprostun insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar bimatoprostun emziren sıçanların sütüyle atıldığını göstermektedir.

Üreme Yeteneği/Fertilite

GANFORT'un insan fertilitesine etkilerine dair veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

GANFORT'un araba ve makine kullanma becerisi üzerinde ihmal edilebilir bir etkisi vardır. Diğer oküler ilaçlarla olduğu gibi, damlatma sırasında geçici bulanık görme oluşuyorsa, hasta araba ya da makine kullanmadan önce görüşü düzelene kadar beklemelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti
GANFORT'un kullanıldığı klinik çalışmalarda bildirilen istenmeyen etkiler, daha önce bimatoprost ve timolol etkin maddelerinin herhangi biri için bildirilen reaksiyonlarla sınırlıdır. Klinik çalışmalarda GANFORT'a özgü hiçbir yeni advers ilaç reaksiyonu gözlenmemiştir.
GANFORT'un kullanıldığı klinik çalışmalarda bildirilen istenmeyen etkilerin çoğu oküler, hafif şiddetlidir, hiçbiri ciddi olarak değerlendirilmemiştir. 12 aylık klinik verilere istinaden en sık bildirilen advers ilaç reaksiyonu hastaların yaklaşık %26'sında görülen konjunktival hiperemidir (genelde hafif seyreder ve non-enflamatuar tabiatta olduğunu düşündürür) ve hastaların %1,5'inde tedavinin bırakılmasına neden olmuştur.

Aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları GANFORT klinik çalışmalarında veya pazara çıktıktan sonraki dönemde bildirilmiştir.

Olası advers reaksiyonlar MedDRA sistem organ sınıfına göre listelenmiştir ve aşağıdaki düzene dayanmaktadır:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle sıklığı tahmin edilemiyor). Her sıklık grubunda, advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır.

GANFORT formülasyonlarıyla görülen advers reaksiyonlar

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor:	Alerjik dermatit, anjiyoödem, göz alerjisi belirtileri veya semptomları dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları

Psikiyatrik hastalıkları

Bilinmiyor:	İnsomni, kâbus görme

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın:	Baş ağrısı
Bilinmiyor:	Disguzi, baş dönmesi

Göz hastalıkları

Çok yaygın:	Konjunktival hiperemi
Yaygın:	Noktalı keratit, korneal erozyon, yanma hissi, konjunktival irritasyon*, gözde prurit, gözde batma hissi, yabancı cisim hissi, kuru göz, göz kapağı eritemi, göz ağrısı, fotofobi, göz akıntısı, görme bozukluğu, göz kapağında prurit, görüş keskinliğinde bozulma, blefarit, göz kapağında ödem, gözde iritasyon, göz yaşı artışı, kirpik uzaması
Yaygın olmayan:	İritis, konjunktival ödem, göz kapağında ağrı, gözde anormal his*, astenopi, trikiyazis, iris hiperpigmentasyonu, göz kapağı girintisinde derinleşme, göz kapağında ptozis, enoftalmi, lagoftalmi ve göz kapağı retraksiyonu ile sonuçlanan periorbital yağ atrofisi ve deride gerginlik ile ilişkili periorbital ve göz kapağı değişiklikleri, kirpiklerin koyulaşması*
Bilinmiyor:	Sistoid maküler ödem, gözde şişlik, bulanık görme, gözde rahatsızlık hissi

Kardiyak hastalıkları

Bilinmiyor:	Bradikardi

Vasküler hastalıkları

Bilinmiyor:	Hipertansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın:	Rinit
Yaygın olmayan:	Dispne
Bilinmiyor:	Bronkospazm (ağırlıklı olarak önceden bronkospastik hastalığı olan hastalarda), astım

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Blefaral pigmentasyon, deri hiperpigmentasyonu (perioküler), hirsutizm
Bilinmiyor: Alopesi, ciltte renk değişikliği (perioküler)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları
Bilinmiyor: Yorgunluk

*GANFORT'un sadece diğer formülasyonları ile görülen advers reaksiyonlar

Diğer topikal uygulanan oftalmik ilaçlarda olduğu gibi, GANFORT (bimatoprost/timolol) sistemik dolaşıma geçer. Timololün emilimi, sistemik beta-blokör ilaçlarla görülenlere benzer istenmeyen etkilere sebep olabilir. Topikal oftalmik uygulamadan sonra sistemik advers ilaç reaksiyonlarının sıklığı sistemik uygulamaya nazaran daha düşüktür. Sistemik emilimi azaltmak için, Bölüm 4.2'ye bakınız.

Etkin maddelerin herhangi biriyle (bimatoprost veya timolol) görülen ve GANFORT ile de görülme olasılığı olan ilave istenmeyen etkiler aşağıda listelenmiştir:

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Anafilaksi dahil sistemik alerjik reaksiyonlar[1]

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Bilinmiyor: Hipoglisemi[1]

Psikiyatrik hastalıklar
Bilinmiyor: Depresyon[1], hafıza kaybı[1], halüsinasyon[1]

Sinir sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Senkop[1], serebrovasküler olay[1], miyastenia gravis belirti ve semptomlarında artış[1], parestezi[1], serebral iskemi[1]

Göz hastalıkları
Bilinmiyor: Korneal duyarlılıkta azalma[1], diplopi[1], ptozis[1], filtrasyon cerrahisini takiben koroidal ayrılma[1] (bkz. Bölüm 4.4), keratit[1], blefarospazm[2], retinal hemoraji[2], üveit[2]

Kardiyak hastalıkları
Bilinmiyor: Atriyoventriküler blok[1], kardiyak arest[1], aritmi[1], kardiyak yetmezlik[1], konjestif kalp yetmezliği[1], göğüs ağrısı[1], palpitasyonlar[1], ödem[1]

Vasküler hastalıkları
Bilinmiyor: Hipotansiyon[1], Raynaud fenomeni[1], el ve ayakta soğukluk[1]

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları
Bilinmiyor: Astımın şiddetlenmesi[2], KOAH'ın şiddetlenmesi[2], öksürük[1]

Gastrointestinal hastalıkları
Bilinmiyor: Bulantı, [1,2], ishal[1], dispepsi[1], ağızda kuruma[1], karın ağrısı[1], kusma[1]

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Bilinmiyor: Psöriyazis formunda döküntü[1] ya da psöriyazisin alevlenmesi[1], deri döküntüsü[1]

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları
Bilinmiyor: Miyalji[1]

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Bilinmiyor: Cinsel işlev bozukluğu[1], libidonun azalması[1]

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları
Bilinmiyor: Asteni[1, 2]

Araştırmalar
Bilinmiyor: Anormal karaciğer fonksiyon testleri (LFT) [2]

[1] Timolol ile görülen advers reaksiyonlar
[2] Bimatoprost ile görülen advers reaksiyonlar

Fosfat içeren göz damlaları ile bildirilen istenmeyen etkiler
Ciddi korneal hasarı olan hastalarda, fosfat içeren göz damlalarının kullanımına bağlı olarak, çok seyrek olarak korneal kalsifikasyon bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'a bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

GANFORT'un topikal doz aşımı görülmesi ya da toksisite ile bağdaştırılması olası değildir.

Bimatoprost
GANFORT'un yanlışlıkla yutulduğu durumda, aşağıdaki bilgiler yol gösterici olabilir: Sıçan ve farelerdeki iki haftalık oral çalışmalarda, 100 mg/kg/gün'e kadarki bimatoprost dozları herhangi bir toksisite oluşturmamıştır. mg/m^2 olarak ifade edilen bu doz, 10 kg ağırlığında bir çocuk yanlışlıkla bir şişe GANFORT aldığında içerdiği dozdan en az 70 kez daha fazladır.

Timolol
Sistemik timolol doz aşımı semptomları; bradikardi, hipotansiyon, bronkospazm, başağrısı, baş dönmesi, nefes kesilmesi ve kardiyak aresttir. Renal bozukluğu olan hastalarla yürütülen bir çalışmada timololün kolaylıkla diyaliz olmadığı gösterilmiştir.
Aşırı doz ortaya çıktığında, semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Oftalmolojikler – antiglokom preparatları ve miyotikler – beta blokerler – timolol, kombinasyonlar

ATC Kodu: S01ED51

Etki mekanizması

GANFORT iki etkin maddeden oluşmaktadır: bimatoprost ve timolol. Bu iki etkin madde, bütünleyici etki mekanizmalarıyla, yükselmiş olan göz içi basıncını (GİB) düşürürler ve bileşiklerin tek başına uygulandığı tedaviyle karşılaştırıldığında, birleşik etki göz içi basıncında ilave bir düşüşle sonuçlanır. GANFORT'un etkisi hızlı ortaya çıkar.

Bimatoprost güçlü bir oküler hipotansif etkin maddedir. Yapısal olarak, bilinen herhangi bir prostaglandin reseptörü aracılığıyla etkili olmayan prostaglandin F2α ($PGF2_{\alpha}$) ile ilişkili sentetik bir prostamiddir. Bimatoprost seçici olarak prostamidler olarak adlandırılan, biyolojik olarak sentezlenen yeni keşfedilmiş maddelerin etkilerini taklit eder. Buna karşın prostamid reseptörü yapısal olarak henüz tanımlanmamıştır. Bimatoprostun insanlarda intraoküler basıncı düşürdüğü mekanizma, trabeküler ağda aköz hümör çıkışını artırma ve uveoskleral çıkışı güçlendirmedir.

Timolol ise anlamlı intrinsik sempatomimetik, direkt miyokardiyal depresan ya da lokal anestetik (membran stabilize edici) aktivitesi olmayan, non-selektif beta 1 ve beta 2 adrenerjik reseptör bloke edici ilaçtır. Timolol göz içi basıncını aköz hümör oluşumunu azaltarak düşürür. Kesin etki mekanizması tam bilinmemektedir. Ancak endojen beta-adrenerjik stimülasyon ile artan siklik AMP sentezinin inhibisyonu ile olduğu düşünülmektedir.

Klinik etkiler
GANFORT'un göz içi basıncını düşürücü etkisi, bimatoprost (günde bir kez) ve timololün (günde iki kez) birlikte tedavisinde elde edilen etkiden daha düşük değildir.

GANFORT için mevcut literatür verileri GİB düşürmede akşam dozlamasının sabah dozlamasına nazaran daha etkili olduğunu düşündürmektedir. Bununla beraber, sabah veya akşam dozlamasının herhangi birine uyum sağlanabilirliği dikkate alınmalıdır

Pediyatrik popülasyon
GANFORT'un güvenlilik ve etkililiği 0 ila 18 yaş arasındaki çocuklarda belirlenmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:
GANFORT
Sağlıklı bireylerde monoterapi tedavilerinin GANFORT ile karşılaştırıldığı çapraz bir çalışmada plazma bimatoprost ve timolol konsantrasyonları belirlenmiştir. Bireysel bileşenlerin sistemik emilimi minimum düzeyde gözlenmiş ve tek bir formülasyonda eş zamanlı uygulamadan etkilenmemiştir.

Sistemik emilimin ölçüldüğü 12 ay süreli iki çalışmada bireysel bileşenlerin hiçbiriyle ilişkili birikim gözlenmemiştir.

Bimatoprost
Bimatoprost *in vitro* koşullarda insan kornea ve sklerasına iyi penetre olur. Oküler uygulamayı takiben sistemik bimatoprost düzeyi çok düşüktür, zaman içinde hiçbir birikim söz konusu değildir. İki hafta süreyle her iki göze günde bir kez birer damla şeklinde %0,03 bimatoprost uygulanmasının ardından, kan konsantrasyonları dozlamayı izleyen 10 dakika içinde doruk yapmış ve 1,5 saat içinde alt tespit limitinin (0,025 nanogram/mL) altına düşmüştür. Ortalama Cmaks ve EAA0-24saat değerleri sırasıyla, yaklaşık 0,08 nanogram/mL ve 0,09 nanogram.saat/mL olup 7. ve 14. günlerde birbirine benzerdi. Oküler dozlamanın ilk haftasında kararlı durum ilaç konsantrasyonuna ulaşıldığını göstermektedir.

Timolol
Katarakt ameliyatı olan kişilerde %0,5'lik göz damlası çözeltisinin oküler uygulamasının ardından, doruk timolol konsantrasyonu dozdan bir saat sonra aköz hümörde 898 nanogram/mL olarak belirlenmiştir.

Dağılım:
Bimatoprost vücut dokularına orta düzeyde dağılır, insanlarda kararlı durumdaki sistemik dağılım hacmi 0,67 L/kg'dır. İnsan kanında, bimatoprost başlıca plazmada bulunur. Bimatoprostun plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık %88'dir.

Timolol yoğun bir biçimde plazmaya bağlanmaz.

Biyotransformasyon:
Bimatoprost, oküler uygulama sonrasında sistemik dolaşıma geçtikten sonra dolaşımdaki başlıca yapılardan biri haline gelir. Daha sonra çeşitli metabolitler oluşturmak üzere oksidasyon, N-deetilasyon ve glukuronidasyon süreçlerinden geçer.

Kısmen sistemik olarak emilmiş olan timolol dozu, büyük ölçüde karaciğerde metabolize olur. Timololün plazmadaki yarılanma ömrü yaklaşık 4 ila 6 saattir. Timolol kısmen karaciğerde metabolize olur, timolol ve metabolitleri böbrekten itrah edilir.

Eliminasyon:
Bimatoprost birincil olarak renal yoldan atılır; sağlıklı bireylere uygulanan intravenöz dozun %67'si idrarda, %25'i dışkı ile atılır. İntravenöz uygulama sonrasında belirlenen eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 45 dakikadır; toplam kan klerensi ise 1,5 L/saat/kg'dır.

Timolol ve metabolitleri böbrek tarafından atılmaktadır.

Yaşlı Hastalardaki Özellikler:
Günde iki kez uygulama sonrasında, yaşlı bireylerdeki (65 yaş ve üzerindeki kişiler) 0,0634 nanogram.saat/mL'lik ortalama EAA0-24saat değeri genç sağlıklı erişkinlerdeki 0,0218 nanogram.saat/mL değerinden anlamlı biçimde yüksektir. Buna karşın yaşlı ve genç bireylerle ilişkili sistemik düzey, oküler uygulamada son derece düşük olduğu için, bu bulgu klinik açıdan anlamlı değildir. Zaman içinde kanda bimatoprost birikimi olmamıştır, güvenlilik profili yaşlı ve genç hastalarda benzerdir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

GANFORT
GANFORT ile yürütülen tekrarlayan oküler doz toksisite çalışmaları insanlar üzerinde özel bir tehlike oluşturmamıştır. Ayrı ayrı bileşenlerin oküler ve sistemik güvenlilik profilleri iyi bilinmektedir.

Bimatoprost
Güvenlilik farmakolojisi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel çalışmalarına dayanan, klinik olmayan veriler insanlar için özel bir tehlike göstermemektedir. Kemirgenlerde yürütülen çalışmalarda, oküler uygulamayı takiben insanlarda elde edilen düzeylerin 33 ila 97 katı sistemik maruziyet düzeylerinde, türe özgü düşük oluşmuştur.

1 yıl süreyle günde ≥ %0,03 konsantrasyonlarda oküler bimatoprost uygulanan maymunlarda iris pigmentasyonunda artış ve belirgin üst ve/veya alt sulkus ve palpebral fisurun genişlemesiyle karakterize dozla ilişkili geri dönüşür nitelikte perioküler etkiler gözlenmiştir. İris pigmentasyonundaki artışın melanosit sayısındaki artıştan değil, melanositlerdeki melanin üretiminin artan uyarımından kaynaklandığı görülmüştür. Perioküler etkilere ilişkin işlevsel ya da mikroskopik değişiklikler gözlenmemiştir ve perioküler değişikliklerin etki mekanizması bilinmemektedir.

Timolol
Klinik olmayan veriler, güvenlilik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üremeyle ilişkili toksisite çalışmaları temelinde insanlar üzerinde özel bir tehlike göstermemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Benzalkonyum klorür
Sitrik asit monohidrat
Dibazik sodyum fosfat heptahidrat
Sodyum klorür
Hidroklorik asit veya sodyum hidroksit
Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.
Özel bir saklama koşulu gerektirmez.
Açıldıktan sonra 25°C'nin altında saklanmak koşuluyla 28 gün içerisinde kullanılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Polistiren vidalı kapağı olan, beyaz renkli, opak, düşük yoğunluklu polietilen şişe. Şişenin dolum hacmi 3 mL'dir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir koşul gerektirmez.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

AbbVie Tıbbi İlaçlar San. ve Tic. Ltd. Şti.
Barbaros Mah. Begonya Sk. Nidakule Ataşehir
Batı Blok No: 1 İç Kapı No: 33
Ataşehir/İstanbul

Tel: (0216) 633 23 00
Faks: (0216) 425 85 39

8. RUHSAT NUMARASI

131/8

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.02.2011
Ruhsat yenileme tarihi: 04.11.2014

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ