

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GANFORT 0,3 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di soluzione contiene 0,3 mg di bimatoprost e 5 mg di timololo (come 6,8 mg di timololo maleato).

### Eccipiente con effetti noti

Ogni ml di soluzione contiene 0,05 mg di benzalconio cloruro.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

Soluzione da incolore a leggermente gialla.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Riduzione della pressione intraoculare (PIO) in pazienti adulti con glaucoma ad angolo aperto o con ipertensione oculare, che non rispondono adeguatamente ai beta-bloccanti o agli analoghi delle prostaglandine per uso topico.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

*Dosaggio raccomandato negli adulti (compresi gli anziani)*

La dose raccomandata è una goccia di GANFORT nell'occhio o negli occhi affetti, una volta al giorno, somministrata al mattino o alla sera. Deve essere somministrato ogni giorno alla stessa ora.

I dati di letteratura disponibili su GANFORT suggeriscono che la somministrazione serale possa essere più efficace rispetto alla somministrazione mattutina nella riduzione della PIO. Tuttavia, è necessario prendere in considerazione la compliance del paziente nel decidere per la somministrazione mattutina o serale (vedere paragrafo 5.1).

Se viene dimenticata una dose, il trattamento deve essere continuato con la dose successiva, secondo lo schema. La dose non deve superare quella di una goccia al giorno nell'occhio o negli occhi affetti.

#### *Insufficienza renale ed epatica*

GANFORT non è stato studiato in pazienti con insufficienza epatica o renale, per cui è necessario procedere con cautela nel trattamento di pazienti affetti da tali patologie.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di GANFORT nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Qualora fosse necessario l'impiego di più di un medicinale oftalmico per uso topico, instillare ciascun medicinale con un intervallo di almeno 5 minuti l'uno dall'altro.

Quando si utilizza un'occlusione nasolacrimale o se si chiudono le palpebre per 2 minuti, l'assorbimento sistemico è ridotto. Ciò potrebbe comportare una riduzione degli effetti indesiderati sistemici e un aumento dell'attività locale.

#### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al (ai) principio(i) attivo(i) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Patologie delle vie aeree di tipo reattivo, comprese l'asma bronchiale in atto o pregressa e la broncopneumopatia cronica ostruttiva severa.
- Bradicardia sinusale, sindrome del nodo del seno, blocco seno-atriale, blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado, non controllato da pace-maker. Scompenso cardiaco manifesto, shock cardiogeno.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Come altri medicinali oftalmici per uso topico, i principi attivi (timololo/bimatoprost) presenti in GANFORT possono essere assorbite a livello sistemico. Non è stato osservato alcun incremento dell'assorbimento sistemico dei singoli principi attivi. A causa della componente beta-adrenergica, il timololo, potrebbe verificarsi lo stesso tipo di reazioni avverse cardiovascolari, polmonari e altre reazioni avverse di quelle che si verificano con i beta-bloccanti sistemici. L'incidenza di reazioni avverse sistemiche dopo la somministrazione di medicinali oftalmici per uso topico è inferiore rispetto a quella di reazioni conseguenti alla somministrazione sistemica. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

##### Patologie cardiache

I pazienti con patologie cardiovascolari (per es. coronaropatie, angina di Prinzmetal e insufficienza cardiaca) e in terapia ipotensiva con beta-bloccanti devono essere valutati criticamente e deve essere considerata la terapia con altri principi attivi. I pazienti con malattie cardiovascolari devono essere monitorati per segni di peggioramento delle patologie ed eventi avversi.

A causa del loro effetto negativo sul tempo di conduzione, i beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela a pazienti con blocco cardiaco di primo grado.

##### Patologie vascolari

I pazienti con disturbi/disordini circolatori periferici severi (cioè forme avanzate del fenomeno di Raynaud o della sindrome di Raynaud) devono essere trattati con cautela.

##### Patologie respiratorie

In seguito alla somministrazione di alcuni beta-bloccanti oftalmici sono state segnalate reazioni respiratorie, incluso il decesso per broncospasma in pazienti asmatici.

GANFORT deve essere usato con cautela, in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva lieve/moderata (BPCO) e solo se il potenziale beneficio supera il potenziale rischio.

##### Patologie endocrine

I medicinali che inducono un blocco beta-adrenergico devono essere somministrati con cautela nei pazienti soggetti a ipoglicemia spontanea o nei pazienti con diabete instabile, dal momento che i beta-bloccanti possono mascherare i segni e i sintomi dell'ipoglicemia acuta.

I beta-bloccanti possono inoltre mascherare i segni di ipertiroidismo.

##### Patologie corneali

I  $\beta$ -bloccanti oftalmici potrebbero indurre secchezza degli occhi. I pazienti con patologie corneali devono essere trattati con cautela.

### Altri agenti beta-bloccanti

L'effetto sulla pressione intraoculare o gli effetti sistemici noti dei beta-bloccanti possono essere potenziati quando il timololo viene somministrato a pazienti già in trattamento con un beta-bloccante sistemico. La risposta di questi pazienti deve essere attentamente monitorata. L'uso di due agenti topici beta-bloccanti adrenergici non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

### Reazioni anafilattiche

Durante il trattamento con i beta-bloccanti, i pazienti con anamnesi positiva di atopia o di reazioni anafilattiche severe causate da allergeni di varia natura, possono essere più responsivi allo stimolo ripetuto con tali allergeni e non rispondere alla dose di adrenalina impiegata abitualmente per il trattamento delle reazioni anafilattiche.

### Distacco della coroide

Il distacco della coroide è stato riportato con la somministrazione di terapie inibenti la produzione dell'acqueo (es. timololo, acetazolamide) dopo procedure di filtrazione.

### Anestesia

Le preparazioni oftalmiche a base di  $\beta$ -bloccanti possono bloccare gli effetti sistemici dei  $\beta$ -agonisti, per esempio dell'adrenalina. L'anestesista deve essere informato se il paziente assume timololo.

### Alterazioni epatiche

Nei pazienti con anamnesi positiva di epatopatia lieve o con livelli iniziali anomali di alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST) e/o bilirubina, il bimatoprost non ha causato reazioni avverse relative alla funzione epatica per oltre 24 mesi. Non si conoscono reazioni avverse causate dal timololo per via oftalmica sulla funzione epatica.

### Alterazioni oculari

Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono essere informati della possibilità di allungamento delle ciglia, scurimento delle palpebre o della pelle perioculare e aumento della pigmentazione marrone dell'iride poiché tali reazioni sono state rilevate durante il trattamento con bimatoprost e con GANFORT. L'aumento della pigmentazione iridea potrebbe essere permanente e potrebbe causare differenze di aspetto tra i due occhi quando è solo un occhio ad essere sottoposto a trattamento. Dopo la sospensione di GANFORT la pigmentazione dell'iride può essere permanente. Dopo 12 mesi di trattamento con GANFORT, l'incidenza della pigmentazione dell'iride è risultata pari allo 0,2%. Dopo 12 mesi di trattamento con un collirio contenente il solo bimatoprost, l'incidenza è stata dell'1,5% e non è aumentata dopo 3 anni di trattamento. Il cambiamento della pigmentazione dipende dall'aumento del contenuto di melanina nei melanociti piuttosto che dall'aumento del numero di melanociti. Gli effetti a lungo termine della maggiore pigmentazione iridea non sono noti. Le variazioni di colore dell'iride rilevate con la somministrazione oftalmica di bimatoprost potrebbero non essere osservabili per diversi mesi o anni. Né i nevi né le macchie iridee sembrano esser interessate dal trattamento. Per alcuni pazienti è stata riportata la reversibilità della pigmentazione dei tessuti periorbitali.

Casi di edema maculare, compreso edema maculare cistoide, sono stati riportati con GANFORT. GANFORT deve quindi essere impiegato con cautela nei pazienti afachici, nei pazienti pseudoafachici con rottura della capsula posteriore del cristallino o nei pazienti con fattori di rischio noti per l'edema maculare (ad esempio, intervento chirurgico intraoculare, occlusioni venose retiniche, malattia infiammatoria oculare e retinopatia diabetica).

GANFORT deve essere utilizzato con cautela nei pazienti affetti da infiammazione intraoculare attiva (ad esempio uveite) poiché l'infiammazione potrebbe essere esacerbata.

### Cute

Esiste la possibilità che si verifichi crescita di peli nelle aree cutanee che vengono ripetutamente in contatto con GANFORT. Pertanto è importante applicare GANFORT secondo le istruzioni ed evitare che coli sulla guancia o su altre aree cutanee.

### Eccipienti

Il conservante presente in GANFORT, il benzalconio cloruro, può irritare gli occhi. Le lenti a contatto devono essere rimosse prima dell'applicazione e si devono attendere almeno 15 minuti prima della successiva applicazione. È noto che il benzalconio cloruro opacizza le lenti a contatto morbide, per cui il contatto con le lenti deve essere evitato.

È stato riportato che il benzalconio cloruro causa cheratopatia puntata e/o cheratopatia ulcerativa tossica. È quindi necessario un controllo clinico nei pazienti affetti da secchezza oculare o con cornea compromessa che facciano uso frequente o prolungato di GANFORT.

### Altre patologie

GANFORT non è stato studiato in pazienti affetti da malattie infiammatorie oculari, glaucoma neovascolare, infiammatorio, ad angolo chiuso, glaucoma congenito o ad angolo stretto.

In studi riguardanti la somministrazione di bimatoprost 0,3 mg/l in pazienti affetti da glaucoma o ipertensione oculare, è stato dimostrato che una più frequente esposizione dell'occhio a più di 1 dose giornaliera di bimatoprost potrebbe abbassare l'effetto di riduzione della PIO. I pazienti che utilizzano GANFORT con altri analoghi delle prostaglandine devono essere sottoposti a monitoraggio delle variazioni della pressione intraoculare.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione specifici con l'associazione fissa di bimatoprost/timololo.

Esiste la possibilità di ottenere effetti additivi, quali ipotensione e/o bradicardia marcata quando la soluzione di beta-bloccanti oftalmici è somministrata in modo concomitante a preparati orali di calcio-antagonisti, guanetidina, agenti bloccanti beta-adrenergici, parasimpaticomimetici, antiaritmici (incluso amiodarone) e glicosidi digitalici.

È stato osservato un potenziamento del beta-blocco sistemico (ad esempio, riduzione della frequenza cardiaca, depressione) durante il trattamento combinato con inibitori di CYP2D6 (es. chinidina, fluoxetina, paroxetina) e timololo.

Occasionalmente è stata riportata midriasi risultante dall'uso concomitante di beta-bloccanti oftalmici e adrenalina (epinefrina).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Non ci sono dati adeguati sull'uso dell'associazione fissa di bimatoprost/timololo in donne in gravidanza. GANFORT non deve essere usato durante la gravidanza se non strettamente necessario. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

### *Bimatoprost*

Non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte al medicinale. Gli studi sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva a dosi elevate tossiche per la madre (vedere paragrafo 5.3).

### *Timololo*

Gli studi epidemiologici non hanno rivelato effetti di malformazione, ma hanno mostrato un rischio di rallentamento della crescita intrauterina durante la somministrazione di beta-bloccanti per via orale. Inoltre, nel neonato, sono stati osservati segni e sintomi di beta-blocco (es. bradicardia, ipotensione, distress respiratorio e ipoglicemia) quando i beta-bloccanti venivano somministrati alla madre fino al parto. Se si somministra GANFORT fino al parto, il neonato deve essere monitorato accuratamente durante i primi giorni di vita. Gli studi condotti sugli animali trattati con timololo hanno mostrato tossicità riproduttiva a dosi significativamente più elevate rispetto a quelle impiegate nella pratica clinica (vedere paragrafo 5.3).

## Allattamento

### *Timololo*

I beta-bloccanti vengono escreti nel latte umano. Tuttavia, a dosi terapeutiche di timololo in collirio, è improbabile che nel latte materno siano presenti quantità sufficienti a produrre sintomi clinici dell'azione beta-bloccante nel neonato. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

### *Bimatoprost*

Non è noto se il bimatoprost sia escreto nel latte materno, ma viene escreto nel latte dei ratti. GANFORT non deve quindi essere utilizzato durante l'allattamento.

## Fertilità

Non esistono dati relativi agli effetti di GANFORT sulla fertilità nell'uomo.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

GANFORT altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Come per altri trattamenti per uso oftalmico, nel caso si verifichi un transitorio offuscamento della vista al momento dell'applicazione delle gocce, il paziente deve aspettare che la visione torni nitida prima di guidare o utilizzare macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### GANFORT

#### *Riepilogo del profilo di sicurezza*

Le reazioni avverse segnalate negli studi clinici che utilizzavano GANFORT sono state limitate a quelle riportate in precedenza per le singole sostanze attive bimatoprost e timololo. Nessuna nuova reazione avversa specifica per GANFORT è stata osservata durante gli studi clinici.

La maggior parte delle reazioni avverse riportate negli studi clinici che utilizzavano GANFORT ha riguardato gli occhi, le reazioni avverse sono state lievi e nessuna è stata grave. In base ai dati clinici a 12 mesi, la reazione avversa più comunemente riportata è stata l'iperemia congiuntivale (prevalentemente da in traccia a lieve e ritenuta di natura non infiammatoria) nel 26% circa dei pazienti e ha portato alla sospensione del trattamento nell'1,5% dei pazienti.

#### *Tabella delle reazioni avverse*

La tabella 1 riporta le reazioni avverse che sono state segnalate durante gli studi clinici con tutte le formulazioni di GANFORT (multidose e monodose) (all'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità) o nel periodo post-marketing.

La frequenza delle possibili reazioni avverse elencate qui di seguito è definita mediante la seguente convenzione:

Molto comune	$\geq 1/10$
Comune	$\geq 1/100, < 1/10$
Non comune	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Raro	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Molto raro	$< 1/10.000$
Non nota	la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

### **Tabella1**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Non nota	reazioni di ipersensibilità inclusi segni o sintomi di dermatite

		allergica, angioedema, allergia oculare
<i>Disturbi psichiatrici</i>	Non nota	insonnia <sup>2</sup> , incubo <sup>2</sup>
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Comune	cefalea
	Non nota	disgeusia <sup>2</sup> , capogiro
<i>Patologie dell'occhio</i>	Molto comune	iperemia congiuntivale
	Comune	cheratite puntata, erosione corneale <sup>2</sup> , sensazione di bruciore <sup>2</sup> , irritazione della congiuntiva <sup>1</sup> , prurito oculare, sensazione di puntura nell'occhio <sup>2</sup> , sensazione di corpo estraneo, occhio secco, eritema della palpebra, dolore all'occhio, fotofobia, secrezione oculare, disturbi visivi <sup>2</sup> , prurito palpebrale, peggioramento dell'acuità visiva <sup>2</sup> , blefarite <sup>2</sup> , edema palpebrale, irritazione dell'occhio, aumento della lacrimazione, allungamento delle ciglia
	Non comune	irite <sup>2</sup> , edema congiuntivale <sup>2</sup> , dolore palpebrale <sup>2</sup> , sensazione anomala nell'occhio <sup>2</sup> , astenopia, trichiasi <sup>2</sup> , iperpigmentazione iridea <sup>2</sup> , approfondimento del solco palpebrale, retrazione palpebrale <sup>2</sup> , cambiamento di colore (scurimento) delle ciglia <sup>1</sup>
	Non nota	edema maculare cistoide <sup>2</sup> , tumefazione degli occhi, visione offuscata <sup>2</sup> , fastidio oculare
<i>Patologie cardiache</i>	Non nota	bradicardia
<i>Patologie vascolari</i>	Non nota	Ipertensione
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Comune	rinite <sup>2</sup>
	Non comune	dispnea
	Non nota	broncospasmo (prevalentemente in pazienti con broncospasmo preesistente) <sup>2</sup> , asma
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Comune	pigmentazione delle palpebre <sup>2</sup> , irsutismo <sup>2</sup> , iperpigmentazione della cute (perioculare)
	Non nota	Alopecia, alterazione del colore della pelle (perioculare)
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Non nota	Affaticamento

<sup>1</sup>reazioni avverse osservate solo con la formulazione monodose di Ganfort

<sup>2</sup>reazioni avverse osservate solo con la formulazione multidose di Ganfort

Come altri medicinali oftalmici per uso topico, GANFORT (bimatoprost/timololo) viene assorbito nella circolazione sistemica. L'assorbimento del timololo può causare effetti indesiderati simili a quelli osservati con i beta-bloccanti sistemici. L'incidenza di reazioni avverse sistemiche dopo la somministrazione di medicinali oftalmici per uso topico è inferiore rispetto a quella di reazioni

conseguenti alla somministrazione sistemica. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

Altre reazioni avverse che sono state osservate con una delle sostanze attive (bimatoprost o timololo) e potrebbero quindi verificarsi anche con GANFORT sono elencate qui di seguito nella Tabella 2:

**Tabella 2**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazione avversa</b>
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	reazioni allergiche sistemiche inclusa anafilassi <sup>1</sup>
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	ipoglicemia <sup>1</sup>
<i>Disturbi psichiatrici</i>	depressione <sup>1</sup> , perdita di memoria <sup>1</sup> , allucinazione <sup>1</sup>
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	sincope <sup>1</sup> , accidente cerebrovascolare <sup>1</sup> , aumento dei segni e dei sintomi della miastenia grave <sup>1</sup> , parestesia <sup>1</sup> , ischemia cerebrale <sup>1</sup>
<i>Patologie dell'occhio</i>	ridotta sensibilità corneale <sup>1</sup> , diplopia <sup>1</sup> , ptosi <sup>1</sup> , distacco della coroide in seguito a chirurgia filtrante (vedere paragrafo 4.4) <sup>1</sup> , cheratite <sup>1</sup> , blefarospasmo <sup>1</sup> , emorragia retinica <sup>2</sup> , uveite <sup>2</sup>
<i>Patologie cardiache</i>	blocco atrioventricolare <sup>1</sup> , arresto cardiaco <sup>1</sup> , aritmia <sup>1</sup> , insufficienza cardiaca <sup>1</sup> , insufficienza cardiaca congestizia <sup>1</sup> , dolore toracico <sup>1</sup> , palpitazioni <sup>1</sup> , edema <sup>1</sup>
<i>Patologie vascolari</i>	ipotensione <sup>1</sup> , fenomeno di Raynaud <sup>1</sup> , sensazione di freddo alle estremità <sup>1</sup>
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	esacerbazione dell'asma <sup>2</sup> , esacerbazione della BPCO <sup>2</sup> , tosse <sup>1</sup>
<i>Patologie gastrointestinali</i>	nausea <sup>1,2</sup> , diarrea <sup>1</sup> , dispepsia <sup>1</sup> , bocca secca <sup>1</sup> , dolore addominale <sup>1</sup> , vomito <sup>1</sup>
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	eruzione psoriasiforme <sup>1</sup> o esacerbazione della psoriasi <sup>1</sup> , eruzione cutanea <sup>1</sup>
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	mialgia <sup>1</sup>
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	disfunzione sessuale <sup>1</sup> , riduzione della libido <sup>1</sup>
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	astenia <sup>1,2</sup>
<i>Esami diagnostici</i>	anomalie degli esami di funzionalità epatica <sup>2</sup>

<sup>1</sup> reazioni avverse osservate con timololo

<sup>2</sup> reazioni avverse osservate con bimatoprost

#### Reazioni avverse segnalate con colliri contenenti fosfato

Molto raramente, in pazienti con grave compromissione della cornea, sono stati riportati casi di calcificazione corneale associata all'utilizzo di colliri contenenti fosfato.

#### *Segnalazione delle reazioni avverse sospette*

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#)\*.



## 4.9 Sovradosaggio

È improbabile che si verifichi un sovradosaggio topico con GANFORT o che questo sia associato a tossicità.

### Bimatoprost

Nel caso in cui GANFORT venga ingerito accidentalmente, potrebbe essere utile sapere che: in studi effettuati su ratti e topi della durata di due settimane, si è riscontrato che la somministrazione orale di dosi di bimatoprost fino a 100 mg/kg al giorno non ha determinato alcuna tossicità. Tale dose espressa in mg/m<sup>2</sup> è almeno 70 volte superiore alla dose contenuta in un flacone di GANFORT accidentalmente somministrata a un bambino di 10 kg.

### Timololo

I sintomi da sovradosaggio del timololo per via sistemica includono: bradicardia, ipotensione, broncospasmo, cefalea, capogiro, respiro corto e arresto cardiaco. Uno studio condotto su alcuni pazienti con insufficienza renale ha dimostrato che il timololo non viene dializzato rapidamente.

In caso di sovradosaggio, è necessario un trattamento sintomatico e di sostegno.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: oftalmologici - sostanze beta-bloccanti - codice ATC: S01ED51

### Meccanismo d'azione

GANFORT è costituito da due principi attivi: bimatoprost e timololo. Questi due componenti riducono la pressione intraoculare (PIO) elevata grazie a dei meccanismi d'azione complementari e l'effetto combinato determina una riduzione della PIO più marcata rispetto a quella ottenuta somministrando i principi attivi singolarmente. GANFORT agisce rapidamente.

Il bimatoprost è principio attivo ipotensivo oculare potente. È una prostamide sintetica, strutturalmente correlata alla prostaglandina F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>), ma che non agisce attraverso alcun recettore prostaglandinico conosciuto. Il bimatoprost imita selettivamente gli effetti di sostanze biosintetiche recentemente scoperte, chiamate prostamidi. Il recettore prostamidico, comunque, non è stato ancora strutturalmente identificato. Il meccanismo d'azione con il quale il bimatoprost riduce la pressione intraoculare nell'uomo è l'aumento del deflusso dell'umore acqueo sia trabecolare che uveo-sclerale.

Il timololo blocca in modo non selettivo i recettori adrenergici beta<sub>1</sub> e beta<sub>2</sub>, è privo di una significativa attività simpaticomimetica intrinseca, di attività depressiva diretta sul miocardio, o di attività anestetica locale (stabilizzante di membrana). Il timololo abbassa la PIO riducendo la produzione dell'umore acqueo. L'esatto meccanismo d'azione non è stato stabilito chiaramente, ma è probabile che venga inibita l'eccessiva sintesi di AMP ciclico indotta da stimolazione beta-adrenergica endogena.

### Effetti clinici

La riduzione della PIO prodotta da GANFORT non è inferiore a quella ottenuta con la terapia in associazione non fissa del bimatoprost (una volta al giorno) e del timololo (due volte al giorno).

I dati di letteratura disponibili su GANFORT suggeriscono che la somministrazione serale possa essere più efficace rispetto alla somministrazione mattutina nella riduzione della PIO. Tuttavia, è necessario prendere in considerazione la compliance del paziente nel decidere per la somministrazione mattutina o serale.

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di GANFORT nei bambini di età tra 0 e 18 anni non sono state stabilite.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Il medicinale GANFORT

La determinazione delle concentrazioni plasmatiche di bimatoprost e timololo è stata effettuata in uno studio in crossover su soggetti sani che ha messo a confronto le monoterapie e GANFORT.

L'assorbimento sistemico di ciascun componente è risultato minimo e non influenzato dalla somministrazione congiunta in una singola formulazione.

In due studi della durata di 12 mesi, nei quali è stato valutato l'assorbimento sistemico, non si è osservato alcun accumulo dell'uno o dell'altro componente.

### Bimatoprost

*In vitro* il bimatoprost penetra bene nella cornea e nella sclera umana. Dopo somministrazione oculare, l'esposizione sistemica al bimatoprost è molto bassa, senza fenomeni di accumulo nel tempo. Dopo somministrazione giornaliera di una goccia di bimatoprost allo 0,03% in entrambi gli occhi, per un periodo di due settimane, la concentrazione ematica raggiungeva il picco entro 10 minuti dopo l'instillazione e scendeva al di sotto del limite più basso di rilevazione (0,025 ng/ml) entro 1,5 ore dopo la somministrazione. I valori medi di  $C_{max}$  e  $AUC_{0-24}$  sono risultati simili al 7° e al 14° giorno, ed erano rispettivamente di circa 0,08 ng/ml e di 0,09 ng•h/ml indicando che si era raggiunta una concentrazione costante di farmaco durante la prima settimana di somministrazione oftalmica.

Il bimatoprost viene distribuito moderatamente nei tessuti corporei e il volume sistemico di distribuzione nell'uomo allo steady-state era 0,67 l/kg. Nel sangue umano, il bimatoprost si trova principalmente nel plasma. Il legame alle proteine plasmatiche del bimatoprost è di circa l'88%.

Dopo la somministrazione oftalmica, il bimatoprost risulta il maggiore componente circolante nel sangue, una volta raggiunta la circolazione sistemica. Il bimatoprost subisce ossidazione, N-deetilazione e glucuronidazione con formazione di diversi metaboliti.

Il bimatoprost viene eliminato principalmente tramite escrezione renale. Fino al 67% di una dose endovenosa somministrata in volontari sani è stata escreta per via urinaria e il 25% della dose tramite le feci. L'emivita di eliminazione, determinata dopo somministrazione endovenosa, è stata di circa 45 minuti; la clearance totale del sangue è stata di 1,5 L/h/kg.

### Caratteristiche in pazienti anziani

Dopo due somministrazioni giornaliere, il valore medio di  $AUC_{0-24}$  pari a 0,0634 ng•h/ml di bimatoprost nei pazienti anziani (soggetti di 65 anni o oltre) è risultato significativamente più alto rispetto al valore di 0,0218 ng•h/ml riscontrato in soggetti giovani sani. Questo risultato non è tuttavia importante dal punto di vista clinico in quanto l'esposizione sistemica sia nei soggetti anziani che nei giovani è rimasta molto bassa dopo somministrazione oculare. Non è stato riscontrato accumulo di bimatoprost nel sangue con il passare del tempo, mentre il profilo di sicurezza è risultato simile sia nei pazienti anziani che in quelli giovani.

### Timololo

Dopo somministrazione oculare di un collirio allo 0,5% in soggetti da sottoporre a intervento chirurgico di cataratta, il picco di concentrazione di timololo nell'umore acqueo è stato pari a 898 ng/ml dopo 1 ora dalla somministrazione. Parte della dose viene assorbita per via sistemica e quindi metabolizzata principalmente nel fegato. L'emivita plasmatica del timololo è di circa 4-6 ore. Il timololo viene in parte metabolizzato dal fegato ed escreto, come tale e sotto forma di metaboliti, dal rene. Il timololo non si lega in modo rilevante alle proteine plasmatiche.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Il medicinale GANFORT

Studi di tossicità in seguito a somministrazioni ripetute di GANFORT non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo. Il profilo di sicurezza oculare e sistemico dei singoli componenti è stato definito con chiarezza.

#### Bimatoprost

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, genotossicità, potenziale cancerogeno.

Studi condotti sui roditori hanno causato aborto specie-specifico a livelli di esposizione da 33 a 97 volte quelli raggiunti nell'uomo dopo somministrazione oculare.

Nelle scimmie la somministrazione oculare giornaliera di bimatoprost a concentrazioni  $\geq 0,03\%$  per un anno, ha causato un aumento della pigmentazione iridea ed effetti perioculari reversibili dose dipendenti, caratterizzati da un prominente solco superiore e/o inferiore e da allargamento della fessura palpebrale. L'aumento della pigmentazione iridea sembrerebbe dovuto ad una aumentata stimolazione nella produzione di melanina nei melanociti e non all'aumento del numero di melanociti. Non sono state osservate modificazioni funzionali o microscopiche legate agli effetti perioculari, ed è sconosciuto il meccanismo d'azione relativo ai cambiamenti perioculari riscontrati.

#### Timololo

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Benzalconio cloruro

Sodio cloruro

Fosfato di sodio bibasico eptaidrato

Acido citrico monoidrato

Acido cloridrico o sodio idrossido (per correggere il pH)

Acqua depurata

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 28 giorni a 25 °C.

Da un punto di vista microbiologico, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero normalmente superare i 28 giorni a 25 °C.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconi di colore bianco latte in polietilene a bassa densità con tappo a vite in polistirene. Ogni flacone ha un volume di riempimento di 3 ml.

Sono disponibili le seguenti confezioni: scatola contenente 1 o 3 flaconi da 3 ml. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Allergan Pharmaceuticals Ireland  
Castlebar Road  
Westport  
Co. Mayo  
Irlanda

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/06/340/001-002

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 19 maggio 2006  
Data del rinnovo più recente: 23 giugno 2011

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

<{MM/AAAA}>  
<{GG/MM/AAAA}>  
<{GG mese AAAA}>

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GANFORT 0,3 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione, in contenitore monodose.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di soluzione contiene 0,3 mg di bimatoprost e 5 mg di timololo (come 6,8 mg di timololo maleato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione, in contenitore monodose.

Soluzione da incolore a leggermente gialla.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Riduzione della pressione intraoculare (PIO) in pazienti adulti con glaucoma ad angolo aperto o con ipertensione oculare, che non rispondono adeguatamente ai beta-bloccanti o agli analoghi delle prostaglandine per uso topico.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

*Dosaggio raccomandato negli adulti (compresi gli anziani)*

La dose raccomandata è una goccia di GANFORT monodose nell'occhio o negli occhi affetti, una volta al giorno, somministrata al mattino o alla sera. Deve essere somministrato ogni giorno alla stessa ora.

I dati di letteratura disponibili su GANFORT (formulazione multidose) suggeriscono che la somministrazione serale possa essere più efficace rispetto alla somministrazione mattutina nella riduzione della PIO. Tuttavia, è necessario prendere in considerazione la compliance del paziente nel decidere per la somministrazione mattutina o serale (vedere paragrafo 5.1).

Il contenitore monodose è esclusivamente monouso; un contenitore è sufficiente per il trattamento di entrambi gli occhi. Eventuale soluzione non utilizzata deve essere gettata immediatamente dopo l'uso. Se viene dimenticata una dose, il trattamento deve essere continuato con la dose successiva, secondo lo schema. La dose non deve superare quella di una goccia al giorno nell'occhio o negli occhi affetti.

#### *Insufficienza renale ed epatica*

GANFORT monodose non è stato studiato in pazienti con insufficienza epatica o renale, per cui è necessario procedere con cautela nel trattamento di pazienti affetti da tali patologie.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di GANFORT monodose nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Qualora fosse necessario l'impiego di più di un medicinale oftalmico per uso topico, instillare ciascun medicinale con un intervallo di almeno 5 minuti l'uno dall'altro.

Quando si utilizza un'occlusione nasolacrimale o se si chiudono le palpebre per 2 minuti, l'assorbimento sistemico è ridotto. Ciò potrebbe comportare una riduzione degli effetti indesiderati sistemici e un aumento dell'attività locale.

#### 4.3 Controindicazioni

- Impersensibilità al(i) principio(i) attivo(i) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Patologie delle vie aeree di tipo reattivo, comprese l'asma bronchiale in atto o pregressa e la broncopneumopatia cronica ostruttiva severa.
- Bradicardia sinusale, sindrome del nodo del seno, blocco seno-atriale, blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado, non controllato da pace-maker. Scompenso cardiaco manifesto, shock cardiogeno.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Come altri medicinali oftalmici per uso topico, i principi attivi (timololo/bimatoprost) presenti in GANFORT monodose possono essere assorbiti a livello sistemico. Con GANFORT (formulazione multidose) non è stato osservato alcun incremento dell'assorbimento sistemico dei singoli principi attivi. A causa della componente beta-adrenergica, il timololo, potrebbe verificarsi lo stesso tipo di reazioni avverse cardiovascolari, polmonari e altre reazioni avverse (ADR) di quelle che si verificano con i beta-bloccanti sistemici. L'incidenza di reazioni avverse sistemiche dopo la somministrazione di medicinali oftalmici per uso topico è inferiore rispetto a quella di reazioni conseguenti alla somministrazione sistemica. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

##### Patologie cardiache

I pazienti con patologie cardiovascolari (per es. coronaropatie, angina di Prinzmetal e insufficienza cardiaca) e in terapia ipotensiva con beta-bloccanti devono essere valutati criticamente e deve essere considerata la terapia con altri principi attivi. I pazienti con malattie cardiovascolari devono essere monitorati per segni di peggioramento delle patologie ed eventi avversi.

A causa dell'effetto negativo sul tempo di conduzione, i beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela a pazienti con blocco cardiaco di primo grado.

##### Patologie vascolari

I pazienti con disturbi/disordini circolatori periferici severi (cioè forme avanzate del fenomeno di Raynaud o della sindrome di Raynaud) vanno trattati con cautela.

##### Patologie respiratorie

In seguito alla somministrazione di alcuni beta-bloccanti oftalmici sono state segnalate reazioni respiratorie, incluso il decesso per broncospasma in pazienti asmatici.

GANFORT monodose deve essere usato con cautela, in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva lieve/moderata (BPCO) e solo se il potenziale beneficio supera il potenziale rischio.

##### Patologie endocrine

I medicinali che inducono un blocco beta-adrenergico devono essere somministrati con cautela nei pazienti soggetti a ipoglicemia spontanea o nei pazienti con diabete instabile, dal momento che i beta-bloccanti possono mascherare i segni e i sintomi dell'ipoglicemia acuta.

I beta-bloccanti possono inoltre mascherare i segni di ipertiroidismo.

##### Patologie corneali

I beta-bloccanti oftalmici potrebbero indurre secchezza degli occhi. I pazienti con patologie corneali devono essere trattati con cautela.

### Altri agenti beta-bloccanti

L'effetto sulla pressione intraoculare o gli effetti sistemici noti dei beta-bloccanti possono essere potenziati quando il timololo viene somministrato a pazienti già in trattamento con un beta-bloccante sistemico. La risposta di questi pazienti deve essere attentamente monitorata. L'uso di due agenti topici beta-bloccanti adrenergici non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

### Reazioni anafilattiche

Durante il trattamento con i beta-bloccanti, i pazienti con anamnesi positiva di atopia o di reazioni anafilattiche severe causate da allergeni di varia natura, possono essere più responsivi allo stimolo ripetuto con tali allergeni e non rispondere alla dose di adrenalina impiegata abitualmente per il trattamento delle reazioni anafilattiche.

### Distacco della coroide

Il distacco della coroide è stato riportato con la somministrazione di terapie inibenti la produzione dell'acqueo (es. timololo, acetazolamide) dopo procedure di filtrazione.

### Anestesia

Le preparazioni oftalmiche a base di beta-bloccanti possono bloccare gli effetti sistemici dei beta-agonisti, per esempio dell'adrenalina. L'anestesista deve essere informato se il paziente assume timololo.

### Alterazioni epatiche

Nei pazienti con anamnesi positiva di epatopatia lieve o con livelli iniziali anomali di alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST) e/o bilirubina, il bimatoprost collirio non ha causato reazioni avverse relative alla funzione epatica per oltre 24 mesi. Non si conoscono reazioni avverse causate dal timololo per via oftalmica sulla funzione epatica.

### Alterazioni oculari

Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono essere informati della possibilità di allungamento delle ciglia e della iperpigmentazione della cute periorbitale poiché tali reazioni sono state rilevate durante il trattamento con GANFORT monodose. Durante il trattamento con GANFORT (formulazione multidose) è stato inoltre osservato un aumento della pigmentazione marrone dell'iride. L'aumento della pigmentazione iridea potrebbe essere permanente e potrebbe causare differenze di aspetto tra i due occhi quando è solo un occhio ad essere sottoposto a trattamento. Dopo la sospensione di GANFORT la pigmentazione dell'iride può essere permanente. Dopo 12 mesi di trattamento con GANFORT (formulazione multidose), l'incidenza della pigmentazione dell'iride è risultata pari allo 0,2%. Dopo 12 mesi di trattamento con un collirio contenente il solo bimatoprost, l'incidenza è stata dell'1,5% e non è aumentata dopo 3 anni di trattamento. Il cambiamento nella pigmentazione dipende dall'aumento del contenuto di melanina nei melanociti piuttosto che dall'aumento del numero di melanociti. Gli effetti a lungo termine della maggiore pigmentazione iridea non sono noti. Le variazioni di colore dell'iride rilevate con la somministrazione oftalmica di bimatoprost potrebbero non essere osservabili per diversi mesi o anni. Né i nevi né le macchie iridee sembrano essere interessate dal trattamento. Per alcuni pazienti è stata riportata la reversibilità della pigmentazione dei tessuti periorbitali.

Casi di edema maculare, compreso edema maculare cistoide, sono stati riportati con GANFORT (formulazione multidose). GANFORT monodose deve quindi essere impiegato con cautela nei pazienti afachici, nei pazienti pseudofachici con rottura della capsula posteriore del cristallino o nei pazienti con fattori di rischio noti per l'edema maculare (ad esempio, intervento chirurgico intraoculare, occlusioni venose retiniche, malattia infiammatoria oculare e retinopatia diabetica).

GANFORT deve essere utilizzato con cautela nei pazienti affetti da infiammazione intraoculare attiva (ad esempio uveite) poiché l'infiammazione potrebbe essere esacerbata.

### Cute

Esiste la possibilità che si verifichi crescita di peli nelle aree cutanee che vengono ripetutamente in contatto con GANFORT. Pertanto è importante applicare GANFORT secondo le istruzioni ed evitare che coli sulla guancia o su altre aree cutanee.

#### Altre patologie

GANFORT monodose non è stato studiato in pazienti affetti da malattie infiammatorie oculari, glaucoma neovascolare, infiammatorio, ad angolo chiuso, congenito o ad angolo stretto.

In studi riguardanti la somministrazione di bimatoprost 0,3 mg/l in pazienti affetti da glaucoma o ipertensione oculare, è stato dimostrato che una più frequente esposizione dell'occhio a più di 1 dose giornaliera di bimatoprost potrebbe abbassare l'effetto di riduzione della PIO. I pazienti che utilizzano GANFORT con altri analoghi delle prostaglandine devono essere sottoposti a monitoraggio delle variazioni della pressione intraoculare.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione specifici con l'associazione fissa di bimatoprost/timololo.

Esiste la possibilità di ottenere effetti additivi, quali ipotensione e/o bradicardia marcata quando la soluzione di beta-bloccanti oftalmici è somministrata in modo concomitante a preparati orali di calcio-antagonisti, guanetidina, agenti bloccanti beta-adrenergici, parasimpaticomimetici, antiaritmici (incluso amiodarone) e glicosidi digitalici.

È stato osservato un potenziamento del beta-blocco sistemico (ad esempio, riduzione della frequenza cardiaca, depressione) durante il trattamento combinato con inibitori di CYP2D6 (es. chinidina, fluoxetina, paroxetina) e timololo.

Occasionalmente è stata riportata midriasi risultante dall'uso concomitante di beta-bloccanti oftalmici e adrenalina (epinefrina).

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non ci sono dati adeguati sull'uso dell'associazione fissa di bimatoprost/timololo in donne in gravidanza. GANFORT monodose non deve essere usato durante la gravidanza se non strettamente necessario. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

##### *Bimatoprost*

Non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte al medicinale. Gli studi sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva a dosi elevate tossiche per la madre (vedere paragrafo 5.3).

##### *Timololo*

Gli studi epidemiologici non hanno rivelato effetti di malformazione, ma hanno mostrato un rischio di rallentamento della crescita intrauterina durante la somministrazione di beta-bloccanti per via orale. Inoltre, nel neonato, sono stati osservati segni e sintomi di beta-blocco (es. bradicardia, ipotensione, distress respiratorio e ipoglicemia) quando i beta-bloccanti venivano somministrati alla madre fino al parto. Se si somministra GANFORT monodose fino al parto, il neonato deve essere monitorato accuratamente durante i primi giorni di vita. Gli studi condotti sugli animali trattati con timololo hanno mostrato tossicità riproduttiva a dosi significativamente più elevate rispetto a quelle impiegate nella pratica clinica (vedere paragrafo 5.3).

##### Allattamento

##### *Timololo*

I beta-bloccanti vengono escreti nel latte materno. Tuttavia, a dosi terapeutiche di timololo in collirio, è improbabile che nel latte materno siano presenti quantità sufficienti a produrre sintomi clinici dell'azione beta-bloccante nel neonato. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.



### *Bimatoprost*

Non è noto se il bimatoprost sia escreto nel latte materno, ma viene escreto nel latte dei ratti. GANFORT monodose non deve quindi essere utilizzato durante l'allattamento.

### Fertilità

Non esistono dati relativi agli effetti di GANFORT monodose sulla fertilità nell'uomo.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

GANFORT monodose altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Come per altri trattamenti per uso topico oftalmico, nel caso si verifichi un transitorio offuscamento della vista al momento dell'applicazione delle gocce, il paziente deve aspettare che la visione torni nitida prima di guidare o utilizzare macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### GANFORT monodose

#### *Riepilogo del profilo di sicurezza*

Le reazioni avverse segnalate nello studio clinico che prevedeva l'uso di GANFORT monodose sono state limitate a quelle riportate in precedenza per GANFORT (formulazione multidose) o per le singole sostanze attive bimatoprost o timololo. Nessuna nuova reazione avversa specifica per GANFORT monodose è stata osservata durante gli studi clinici.

La maggior parte delle reazioni avverse riportate con GANFORT monodose ha riguardato gli occhi, le reazioni avverse sono state lievi e nessuna è stata grave. In base a uno studio di 12 settimane su GANFORT monodose somministrato una volta al giorno, la reazione avversa più comunemente riportata con GANFORT monodose è stata l'iperemia congiuntivale (prevalentemente da in traccia a lieve e ritenuta di natura non infiammatoria) nel 21% circa dei pazienti e ha portato alla sospensione del trattamento nell'1,4% dei pazienti.

#### *Tabella delle reazioni avverse*

La Tabella 1 riporta le reazioni avverse segnalate durante studi clinici con entrambe le formulazioni monodose e multidose di GANFORT (all'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità) o nel periodo post-marketing.

La frequenza delle possibili reazioni avverse elencate qui di seguito è definita mediante la seguente convenzione:

Molto comune	$\geq 1/10$
Comune	$\geq 1/100, < 1/10$
Non comune	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Raro	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Molto raro	$< 1/10.000$
Non nota	la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

**Tabella 1**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Non nota	reazioni di ipersensibilità inclusi segni o sintomi di dermatite allergica, angioedema, allergia oculare
<i>Disturbi psichiatrici</i>	Non nota	insonnia <sup>2</sup> , incubo <sup>2</sup>
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Comune	cefalea, capogiro
	Non nota	disgeusia <sup>2</sup> , capogiro

<i>Patologie dell'occhio</i>	Molto comune	iperemia congiuntivale
	Comune	cheratite puntata, erosione corneale <sup>2</sup> , sensazione di bruciore <sup>2</sup> , irritazione della congiuntiva <sup>1</sup> , prurito oculare, sensazione di puntura nell'occhio <sup>2</sup> , sensazione di corpo estraneo, occhio secco, eritema della palpebra, dolore all'occhio, fotofobia, secrezione oculare, disturbi visivi <sup>2</sup> , prurito palpebrale, peggioramento dell'acuità visiva <sup>2</sup> , blefarite <sup>2</sup> , edema palpebrale, irritazione dell'occhio, aumento della lacrimazione, allungamento delle ciglia
	Non comune	irite <sup>2</sup> , edema congiuntivale <sup>2</sup> , dolore palpebrale <sup>2</sup> , sensazione anomala nell'occhio <sup>1</sup> , astenopia, trichiasi <sup>2</sup> , iperpigmentazione iridea <sup>2</sup> , approfondimento del solco palpebrale, retrazione palpebrale <sup>2</sup> , cambiamento di colore (scurimento) delle ciglia <sup>1</sup>
	Non nota	edema maculare cistoide <sup>2</sup> , tumefazione degli occhi, visione offuscata <sup>2</sup> , fastidio oculare
<i>Patologie cardiache</i>	Non nota	bradicardia
<i>Patologie vascolari</i>	Non nota	Iperensione
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Comune	Rinite <sup>2</sup>
	Non comune	dispnea
	Non nota	broncospasmo (prevalentemente in pazienti con broncospasmo preesistente) <sup>2</sup> , asma
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Comune	pigmentazione delle palpebre <sup>2</sup> , irsutismo <sup>2</sup> , iperpigmentazione della cute (periculare)
	Non nota	Alopecia, alterazione del colore della pelle (periculare)
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Non nota	affaticamento

<sup>1</sup>reazioni avverse osservate solo con la formulazione monodose di Ganfort

<sup>2</sup>reazioni avverse osservate solo con la formulazione multidose di Ganfort

Come altri medicinali oftalmici per uso topico, GANFORT (bimatoprost/timololo) viene assorbito nella circolazione sistemica. L'assorbimento del timololo può causare effetti indesiderati simili a quelli osservati con i beta-bloccanti sistemici. L'incidenza di reazioni avverse sistemiche dopo la somministrazione di medicinali oftalmici per uso topico è inferiore rispetto a quella di reazioni conseguenti alla somministrazione sistemica. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

Altre reazioni avverse che sono state osservate con una delle sostanze attive (bimatoprost o timololo) e potrebbero quindi verificarsi anche con GANFORT sono elencate qui di seguito nella Tabella 2:

**Tabella 2**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazione avversa</b>
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	reazioni allergiche sistemiche inclusa anafilassi <sup>1</sup>
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	ipoglicemia <sup>1</sup>
<i>Disturbi psichiatrici</i>	depressione <sup>1</sup> , perdita di memoria <sup>1</sup> , allucinazione <sup>1</sup>
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	sincope <sup>1</sup> , accidente cerebrovascolare <sup>1</sup> , aumento dei segni e dei sintomi della miastenia grave <sup>1</sup> , parestesia <sup>1</sup> , ischemia cerebrale <sup>1</sup>
<i>Patologie dell'occhio</i>	ridotta sensibilità corneale <sup>1</sup> , diplopia <sup>1</sup> , ptosi <sup>1</sup> , distacco della coroide in seguito a chirurgia filtrante (vedere paragrafo 4.4) <sup>1</sup> , cheratite <sup>1</sup> , blefarospasmo <sup>2</sup> , emorragia retinica <sup>2</sup> , uveite <sup>2</sup>
<i>Patologie cardiache</i>	blocco atrioventricolare <sup>1</sup> , arresto cardiaco <sup>1</sup> , aritmia <sup>1</sup> , insufficienza cardiaca <sup>1</sup> , insufficienza cardiaca congestizia <sup>1</sup> , dolore toracico <sup>1</sup> , palpitazioni <sup>1</sup> , edema <sup>1</sup>
<i>Patologie vascolari</i>	ipotensione <sup>1</sup> , fenomeno di Raynaud <sup>1</sup> , sensazione di freddo alle estremità <sup>1</sup>
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	esacerbazione dell'asma <sup>2</sup> , esacerbazione della BPCO <sup>2</sup> , tosse <sup>1</sup>
<i>Patologie gastrointestinali</i>	nausea <sup>1,2</sup> , diarrea <sup>1</sup> , dispepsia <sup>1</sup> , bocca secca <sup>1</sup> , dolore addominale <sup>1</sup> , vomito <sup>1</sup>
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	eruzione psoriasiforme <sup>1</sup> o esacerbazione della psoriasi <sup>1</sup> , eruzione cutanea <sup>1</sup>
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	mialgia <sup>1</sup>
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	disfunzione sessuale <sup>1</sup> , riduzione della libido <sup>1</sup>
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	astenia <sup>1,2</sup>
<i>Esami diagnostici</i>	anomalie degli esami di funzionalità epatica <sup>2</sup>

<sup>1</sup> reazioni avverse osservate con timololo

<sup>2</sup> reazioni avverse osservate con bimatoprost

#### Reazioni avverse segnalate con colliri contenenti fosfato

Molto raramente, in pazienti con grave compromissione della cornea, sono stati riportati casi di calcificazione corneale associata all'utilizzo di colliri contenenti fosfato.

#### *Segnalazione delle reazioni avverse sospette*

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#)\*.

#### **4.9 Sovradosaggio**

È improbabile che si verifichi un sovradosaggio topico con GANFORT monodose o che questo sia associato a tossicità.

#### Bimatoprost

Nel caso in cui GANFORT monodose venga ingerito accidentalmente, può essere utile sapere che: in studi effettuati su ratti e topi della durata di due settimane, si è riscontrato che la somministrazione

orale di dosi di bimatoprost fino a 100 mg/kg al giorno non ha determinato alcuna tossicità; ciò corrisponde a una dose equivalente nell'uomo di 8,1 e 16,2 mg/kg rispettivamente. Tali dosi sono almeno 7,5 volte superiori alla quantità di bimatoprost contenuta all'interno di una confezione intera di GANFORT monodose (90 contenitori monodose da 0,4 ml; 36 ml) accidentalmente somministrata a un bambino di 10 kg [(36 ml\*0,3 mg/ml di bimatoprost)/10 kg; 1,08 mg/kg].

### Timololo

I sintomi da sovradosaggio del timololo per via sistemica includono: bradicardia, ipotensione, broncospasmo, cefalea, capogiro, respiro corto e arresto cardiaco. Uno studio condotto su alcuni pazienti con insufficienza renale ha dimostrato che il timololo non viene dializzato rapidamente.

In caso di sovradosaggio, è necessario un trattamento sintomatico e di sostegno.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: oftalmologici - sostanze beta-bloccanti - codice ATC: S01ED51

#### Meccanismo d'azione

GANFORT monodose è costituito da due principi attivi: bimatoprost e timololo. Questi due componenti riducono la pressione intraoculare (PIO) elevata, grazie a dei meccanismi d'azione complementari e l'effetto combinato determina una riduzione della PIO più marcata rispetto a quella ottenuta somministrando i principi attivi singolarmente. GANFORT monodose agisce rapidamente.

Il bimatoprost è un principio attivo ipotensivo oculare potente. È una prostamide sintetica, strutturalmente correlata alla prostaglandina  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ), ma che non agisce attraverso alcun recettore prostaglandinico conosciuto. Il bimatoprost imita selettivamente gli effetti di sostanze biosintetiche recentemente scoperte, chiamate prostamidi. Il recettore prostamidico, comunque, non è stato ancora strutturalmente identificato. Il meccanismo d'azione con il quale il bimatoprost riduce la pressione intraoculare nell'uomo è l'aumento del deflusso dell'umore acqueo sia trabecolare che uveo-sclerale.

Il timololo blocca in modo non selettivo i recettori adrenergici  $\beta_1$  e  $\beta_2$ , è privo di una significativa attività simpaticomimetica intrinseca, di attività depressiva diretta sul miocardio, o di attività anestetica locale (stabilizzante di membrana). Il timololo abbassa la PIO riducendo la produzione dell'umore acqueo. L'esatto meccanismo d'azione non è stato stabilito chiaramente, ma è probabile che venga inibita l'eccessiva sintesi di AMP ciclico indotta da stimolazione beta-adrenergica endogena.

#### Effetti clinici

Uno studio clinico della durata di 12 settimane (in doppio cieco, randomizzato, a gruppi paralleli) ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di GANFORT monodose e GANFORT (formulazione multidose) in pazienti con glaucoma o ipertensione oculare. L'efficacia in termini di riduzione della PIO di GANFORT monodose è risultata non inferiore a quella di GANFORT (formulazione multidose): riguardo alla variazione media rispetto al basale della PIO dell'occhio peggiore (la PIO dell'occhio peggiore si riferisce all'occhio con la maggiore media diurna della PIO al basale) il limite superiore dell'intervallo di confidenza (IC) al 95% della differenza tra i trattamenti rientrava nel margine predefinito di 1,5 mm Hg ad ogni punto di valutazione (0, 2 e 8 ore) alla settimana 12 (per l'analisi primaria), e anche alle settimane 2 e 6. Infatti, il limite superiore dell'intervallo di confidenza (IC) al 95% non superava 0,14 mm Hg alla settimana 12.

Entrambi i gruppi di trattamento hanno evidenziato riduzioni medie statisticamente e clinicamente significative della PIO dell'occhio peggiore rispetto al basale in corrispondenza di tutti i punti di follow-up, durante tutto lo studio ( $p < 0,001$ ). La variazione media rispetto al basale della PIO dell'occhio peggiore variava da -9,16 a -7,98 mm Hg per il gruppo GANFORT (monodose) e da -9,03 a -7,72 mm Hg per il gruppo GANFORT (formulazione multidose) durante lo studio di 12 settimane.

GANFORT monodose ha inoltre dimostrato un'efficacia equivalente in termini di riduzione della PIO rispetto a GANFORT (formulazione multidose) nella PIO dell'occhio medio e dell'occhio peggiore ad ogni punto di valutazione di follow-up alle settimane 2, 6 e 12.

In base agli studi condotti su GANFORT (formulazione multidose), la riduzione della PIO prodotta da GANFORT non è inferiore a quella ottenuta con la terapia in associazione non fissa del bimatoprost (una volta al giorno) e del timololo (due volte al giorno).

I dati di letteratura disponibili su GANFORT (formulazione multidose) suggeriscono che la somministrazione serale possa essere più efficace rispetto alla somministrazione mattutina nella riduzione della PIO. Tuttavia, è necessario prendere in considerazione la compliance del paziente nel decidere per la somministrazione mattutina o serale.

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di GANFORT monodose nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Il medicinale GANFORT

La determinazione delle concentrazioni plasmatiche di bimatoprost e timololo è stata effettuata in uno studio in crossover su soggetti sani che ha messo a confronto le monoterapie e GANFORT (formulazione multidose). L'assorbimento sistemico di ciascun componente è risultato minimo e non influenzato dalla somministrazione congiunta in una singola formulazione.

In due studi della durata di 12 mesi su GANFORT (formulazione multidose), nei quali è stato valutato l'assorbimento sistemico, non si è osservato alcun accumulo dell'uno o dell'altro componente.

### Bimatoprost

*In vitro* il bimatoprost penetra bene nella cornea e nella sclera umana. Dopo somministrazione oculare, l'esposizione sistemica al bimatoprost è molto bassa, senza fenomeni di accumulo nel tempo. Dopo somministrazione giornaliera di una goccia di bimatoprost allo 0,03% in entrambi gli occhi, per un periodo di due settimane, la concentrazione ematica raggiungeva il picco entro 10 minuti dopo l'instillazione e scendeva al di sotto del limite più basso di rilevazione (0,025 ng/ml) entro 1,5 ore dopo la somministrazione. I valori medi di  $C_{max}$  e  $AUC_{0-24}$  sono risultati simili al 7° e al 14° giorno, ed erano rispettivamente di circa 0,08 ng/ml e di 0,09 ng•h/ml indicando che si era raggiunta una concentrazione costante di farmaco durante la prima settimana di somministrazione oftalmica.

Il bimatoprost viene distribuito moderatamente nei tessuti corporei e il volume sistemico di distribuzione nell'uomo allo steady-state era 0,67 L/kg. Nel sangue umano, il bimatoprost si trova principalmente nel plasma. Il legame alle proteine plasmatiche del bimatoprost è di circa l'88%.

Dopo la somministrazione oftalmica, il bimatoprost risulta il maggiore componente circolante nel sangue, una volta raggiunta la circolazione sistemica. Il bimatoprost subisce ossidazione, N-deetilazione e glucuronidazione con formazione di diversi metaboliti.

Il bimatoprost viene eliminato principalmente tramite escrezione renale. Fino al 67% di una dose endovenosa somministrata in volontari sani è stata escreta per via urinaria e il 25% della dose tramite le feci. L'emivita di eliminazione, determinata dopo somministrazione endovenosa, è stata di circa 45 minuti; la clearance totale del sangue è stata di 1,5 L/h/kg.

### Caratteristiche in pazienti anziani

Dopo due somministrazioni giornaliere di bimatoprost 0,3 mg/ml, il valore medio di  $AUC_{0-24}$  pari a 0,0634 ng•h/ml di bimatoprost nei pazienti anziani (soggetti di 65 anni o oltre) è risultato significativamente più alto rispetto al valore di 0,0218 ng•h/ml riscontrato in soggetti giovani sani. Questo risultato non è tuttavia importante dal punto di vista clinico in quanto l'esposizione sistemica

sia nei soggetti anziani che nei giovani è rimasta molto bassa dopo somministrazione oculare. Non è stato riscontrato accumulo di bimatoprost nel sangue con il passare del tempo, mentre il profilo di sicurezza è risultato simile sia nei pazienti anziani che in quelli giovani.

#### Timololo

Dopo somministrazione oculare di un collirio allo 0,5% in soggetti da sottoporre a intervento chirurgico di cataratta, il picco di concentrazione di timololo nell'umore acqueo è stato pari a 898 ng/ml dopo 1 ora dalla somministrazione. Parte della dose viene assorbita per via sistemica e quindi metabolizzata principalmente nel fegato. L'emivita plasmatica del timololo è di circa 4-6 ore. Il timololo viene in parte metabolizzato dal fegato ed escreto, come tale e sotto forma di metaboliti, dal rene. Il timololo non si lega in modo rilevante alle proteine plasmatiche.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Il medicinale GANFORT

Studi di tossicità in seguito a somministrazioni ripetute di GANFORT (formulazione multidose) non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo. Il profilo di sicurezza oculare e sistemico dei singoli componenti è stato definito con chiarezza.

#### Bimatoprost

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, genotossicità, potenziale cancerogeno.

Studi condotti sui roditori hanno causato aborto specie-specifico a livelli di esposizione da 33 a 97 volte quelli raggiunti nell'uomo dopo somministrazione oculare.

Nelle scimmie la somministrazione oculare giornaliera di bimatoprost a concentrazioni  $\geq 0,03\%$  per un anno, ha causato un aumento della pigmentazione iridea ed effetti perioculari reversibili dose dipendenti, caratterizzati da un prominente solco superiore e/o inferiore e da allargamento della fessura palpebrale. L'aumento della pigmentazione iridea sembrerebbe dovuto ad una aumentata stimolazione nella produzione di melanina nei melanociti e non all'aumento del numero di melanociti. Non sono state osservate modificazioni funzionali o microscopiche legate agli effetti perioculari, ed è sconosciuto il meccanismo d'azione relativo ai cambiamenti perioculari riscontrati.

#### Timololo

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità per la riproduzione.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro  
Fosfato di sodio bibasico eptaidrato  
Acido citrico monoidrato  
Acido cloridrico o sodio idrossido (per correggere il pH)  
Acqua depurata

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

Una volta rimosso dalla bustina, utilizzare il contenitore monodose entro 7 giorni. Tutti i contenitori monodose devono essere conservati all'interno della bustina e gettati dopo 10 giorni dalla prima apertura della bustina.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Tenere i contenitori monodose nella bustina e riporre nuovamente la bustina nella scatola, per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Contenitori monodose in polietilene a bassa densità (LDPE) trasparenti con una linguetta a strappo.

Ogni contenitore monodose contiene 0,4 ml di soluzione.

Sono disponibili le seguenti confezioni:

Confezione contenente 5 contenitori monodose in una bustina di alluminio.

Confezione contenente 30 o 90 contenitori monodose rispettivamente in tre o in nove bustine di alluminio. Ogni bustina contiene 10 contenitori monodose.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Allergan Pharmaceuticals Ireland  
Castlebar Road  
Westport  
Co. Mayo  
Irlanda

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/06/340/003 5 contenitori monodose  
EU/1/06/340/004 30 contenitori monodose  
EU/1/06/340/005 90 contenitori monodose

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 19 maggio 2006  
Data del rinnovo più recente: 23 giugno 2011

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

<{MM/AAAA}>  
<{GG/MM/AAAA}>  
<{GG mese AAAA}>

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**



## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Allergan Pharmaceuticals Ireland  
Castlebar Road  
Westport  
Co. Mayo  
Ireland

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).