



GANFORT[®]

ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA

Solução Oftálmica Estéril

bimatoprosta (0,03%) e maleato de timolol (0,5%)

BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE



APRESENTAÇÃO

Solução Oftálmica Estéril

Frasco plástico conta-gotas contendo 3,0 mL ou 5 mL de solução oftálmica estéril de bimatoprost (0,3 mg/mL) e maleato de timolol (6,8 mg/mL).

VIA DE ADMINISTRAÇÃO OFTÁLMICA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL (36 gotas) contém: 0,3 mg de bimatoprost (0,008 mg/gota) e 6,8 mg de maleato de timolol* (0,188 mg/gota).

*equivalente a 5 mg de timolol.

Veículo: cloreto de benzalcônio, cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico heptaidratado, ácido cítrico monoidratado, hidróxido de sódio/ ácido clorídrico e água purificada q.s.p.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

GANFORT® é indicado para reduzir a pressão intraocular (PIO) em pacientes com glaucoma de ângulo aberto crônico ou hipertensão ocular, que não responderam suficientemente ao tratamento tópico com beta bloqueadores ou análogos da prostaglandina.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O programa de eficácia clínica de GANFORT® inclui os resultados de 4 estudos envolvendo 1964 pacientes avaliáveis, dos quais 866 foram alocados em grupos tratados com a combinação. [Estudo 192024-018T, Estudo 19204-021T, Estudo 192024-504T e Estudo 192024-026T]. Os diagnósticos pesquisados incluíram todas as formas de glaucoma de ângulo aberto crônico e hipertensão intraocular. O parâmetro de eficácia dos estudos foi a medida da pressão intraocular.

A revisão dos valores médios da PIO mostra que a PIO média se manteve consistentemente abaixo de 18 mmHg durante o período de 12 meses dos estudos (variando de 15,6 a 17,7 mmHg) com valores de PIO numericamente mais baixos do que os observados com a bimatoprosta e valores significativamente mais baixos em 6 tempos de avaliação. Verificou-se que na revisão dos valores médios da PIO durante o período de 12 meses de estudo a variação da PIO dentro de cada consulta não excedeu 1,2 mmHg. A análise da alteração média em relação à avaliação basal mostrou que diminuições de até 9,6 mmHg são observadas no grupo tratado com a combinação em comparação com o maior efeito da bimatoprosta de 8,8 mmHg. A combinação é consistentemente superior ao timolol, uma vez que os valores médios da PIO foram significativamente mais baixos com a combinação do que com o timolol em todos os tempos de avaliação ($p < 0,001$). Foi demonstrada também superioridade numérica consistente em relação à bimatoprosta em vários tempos de avaliação. O efeito redutor da PIO observado nos pacientes cujas PIOs foram inadequadamente controladas pelas prostaglandinas ou prostamidas foi significativo. As análises de respondedores baseadas na PIO alvo ou porcentagem de redução em relação ao valor basal também fornecem resultados consistentes. A análise dos dados agrupados de 12 meses mostrou que 23,3% dos pacientes randomizados para receberem a combinação atingiram PIOs < 18 mmHg em todos os 16 tempos de avaliação. Além disso, nos estudos individuais de 12 meses, a combinação reduziu a PIO em pelo menos 20% em todos os 16 tempos de avaliação em 36,0% a 41,9% dos pacientes. Finalmente, foi demonstrado nos estudos clínicos que a administração de GANFORT® uma vez ao dia, proporcionou resultados de eficácia que não foram inferiores àqueles observados com o uso adjuvante da bimatoprosta (uma vez ao dia) e timolol (duas vezes ao dia) em produtos separados. São evidentes as vantagens da administração única diária da combinação, em relação ao esquema complicado do tratamento adjuvante de produtos separados, com relação à conveniência, e conseqüentemente melhor adesão ao tratamento.

1. *Study 192024-018T*. A multicenter, double-masked, randomized, 3-arm parallel study, for 3 months (with a 9-month, masked extension) of the safety and efficacy of bimatoprost 0,03% / timolol 0,5% Combination ophthalmic solution once daily compared with timolol 0,5% monotherapy twice daily and bimatoprost 0,03% monotherapy once daily in patients with glaucoma or ocular hypertension (12 month report). Data on file Allergan.

2. *Study 192024-021T*. A multicenter, double-masked, randomized, 3-arm parallel study, for 3 months (with a 9-month, masked extension) of the safety and efficacy of bimatoprost 0,03% / timolol 0,5% Combination ophthalmic solution once daily compared with timolol 0,5% monotherapy twice daily and bimatoprost 0,03% monotherapy once daily in patients with glaucoma or ocular hypertension (12 month report). Data on file Allergan.

3. *Study 192024-504T*. A 12-week, multicenter, double-masked, randomized, 3-arm parallel study of the safety and efficacy of bimatoprost 0,03% / timolol 0,5% fixed Combination ophthalmic solution QD compared with bimatoprost 0,03% ophthalmic solution QD and timolol 0,5% ophthalmic solution BID in patients with glaucoma or ocular hypertension with an elevated intraocular pressure on beta-blocker therapy alone. Data on file Allergan.

4. *Study 192024-026T*. A multicenter, double-masked, randomized, parallel, three-week study, of the safety and efficacy of bimatoprost 0,03% / timolol 0,5% Combination ophthalmic solution once daily and timolol 0,5% twice daily ophthalmic solutions dosed concurrently, and bimatoprost 0,03% once daily ophthalmic solution in treatment-naïve patients with glaucoma or ocular hypertension. Data on file Allergan.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

GANFORT® é uma solução de uso tópico oftálmico constituída pela combinação de bimatoprost a 0,03%, uma prostamida sintética, estruturalmente relacionada com a prostaglandina F₂ alfa (PG F₂ alfa) e um agente bloqueador dos receptores beta-adrenérgicos não seletivo, o maleato de timolol (ou, maleato de (-)-1-(terc-butilamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)-oxi]-2-propanol) na concentração a 0,5%.

Farmacodinâmica

GANFORT® apresenta dois princípios ativos: a bimatoprost e o maleato de timolol. Estes dois componentes reduzem a pressão intraocular elevada por mecanismos de ação complementares e o efeito combinado resulta em uma redução adicional da PIO em comparação com o efeito proporcionado pelos compostos administrados isoladamente. GANFORT® apresenta rápido início de ação.

A bimatoprost é um potente agente hipotensor ocular. É uma prostamida sintética, estruturalmente relacionada à prostaglandina F₂ alfa (PG F₂ alfa) que não age através de receptores conhecidos da prostaglandina. A bimatoprost imita seletivamente os efeitos de substâncias recentemente descobertas sintetizadas biologicamente chamadas prostamidas. O receptor da prostamida, entretanto, ainda não foi identificado estruturalmente. O mecanismo de ação pelo qual a bimatoprost reduz a pressão intraocular em humanos é através do aumento do fluxo de humor aquoso através da rede trabecular e do aumento do fluxo de saída uveoscleral.

O timolol é um agente bloqueador dos receptores beta₁ e beta₂ adrenérgicos não seletivo que não apresenta atividade simpatomimética intrínseca significativa, nem atividade depressora direta do miocárdio ou anestésica local (estabilizadora de membrana). O timolol reduz a PIO pela redução da formação de humor aquoso. O mecanismo de ação não foi estabelecido claramente, mas é provável que haja inibição do aumento da síntese do AMP cíclico causado por estimulação beta-adrenérgica endógena.



Recomenda-se administrar GANFORT® pela manhã para garantir um efeito redutor da PIO máximo no momento de aumento fisiológico da PIO. A administração do timolol 0,5% uma vez ao dia resulta em rápido início do efeito máximo, correspondente ao tempo do aumento fisiológico da PIO, e mantém redução da PIO clinicamente significativa durante o período de 24 horas.

Entretanto, caso seja necessário, pode ser levado em consideração a administração de GANFORT® pela noite pois estudos com a bimatoprostá mostraram que há controle comparável da PIO independentemente da administração matinal ou noturna.

Farmacocinética

GANFORT®: as concentrações plasmáticas da bimatoprostá e do timolol administrados em combinação foram determinadas em um estudo cruzado comparando os tratamentos em monoterapia com o tratamento com a combinação em voluntários saudáveis. A absorção sistêmica dos componentes individualmente foi mínima e não afetada pela administração concomitante em uma única formulação. Em dois estudos com duração de 12 meses nos quais foi medida a absorção sistêmica, não foi observado acúmulo de nenhum dos componentes individualmente.

Bimatoprostá: a bimatoprostá apresenta boa penetração na córnea e esclera humana *in vitro*. Após administração ocular, a exposição sistêmica da bimatoprostá é muito baixa sem acúmulo no decorrer do tempo. Após administração ocular de uma gota de bimatoprostá 0,03% em ambos os olhos, uma vez ao dia, durante 2 semanas, as concentrações plasmáticas atingiram o pico dentro de 10 minutos após a administração e declinaram abaixo do limite de detecção (0,025 ng/mL) dentro de 1,5 horas após a administração. Os valores médios da $C_{máx}$ e AUC_{0-24h} de aproximadamente 0,08 ng•h/mL e 0,09 ng•h/mL, respectivamente, foram semelhantes no 7º e 14º dia, indicando que a concentração da droga no estado de equilíbrio foi atingida durante a primeira semana de administração ocular. Foi estudada a farmacocinética em indivíduos idosos, com idade ≥65 anos, em comparação com indivíduos adultos jovens verificando-se que a exposição sistêmica tanto para idosos como adultos jovens permaneceu muito baixa após administração ocular. Não foi observado acúmulo da bimatoprostá no decorrer do tempo e o perfil de segurança foi semelhante para idosos e jovens. A bimatoprostá é moderadamente distribuída nos tecidos do organismo e o volume sistêmico de distribuição em humanos no estado de equilíbrio foi de 0,67 l/kg. No sangue humano a bimatoprostá se localiza principalmente no plasma. A ligação às proteínas plasmáticas é de ~88%. A bimatoprostá inalterada é a principal substância circulante no sangue uma vez que atinge a circulação sistêmica após administração ocular, sofrendo então oxidação, N-desetilação e glucoronidação para formar diferentes metabólitos. A bimatoprostá é eliminada principalmente por excreção renal, e até



67% de uma dose administrada por via intravenosa em voluntários sadios foi excretado na urina e 25% da dose foi excretado nas fezes. A meia vida de eliminação, determinada após administração intravenosa, foi de aproximadamente 45 minutos; a depuração sanguínea total foi de 1,5 l/h/kg.

Timolol: após administração ocular de solução oftálmica a 0,5% em humanos submetidos a cirurgia de catarata, a concentração de pico do timolol foi 898 ng/mL no humor aquoso uma hora após a administração. Parte da dose é absorvida sistemicamente onde é extensamente metabolizada no fígado. A meia vida do timolol no plasma é de cerca de 4 a 6 horas. O timolol não sofre ligação extensa às proteínas plasmáticas. O timolol inalterado e seus metabólitos são excretados pelos rins.

4. CONTRAINDICAÇÕES

GANFORT® é contraindicado em pacientes com história de hipersensibilidade à qualquer componente da formulação; em pacientes com doenças respiratórias reativas, incluindo asma brônquica ou paciente com história de asma brônquica e doença pulmonar obstrutiva crônica; em pacientes com bradicardia sinusal, síndrome do nódulo sinusal, bloqueio nodal sinoatrial, bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau não controlado por marcapasso, insuficiência cardíaca evidente, choque cardiogênico.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

GANFORT® deve ser usado com cautela em pacientes com inflamação intraocular ativa (por exemplo, uveíte) pois pode ocorrer agravamento da inflamação.

Edema macular, incluindo edema macular cistóide, tem sido relatado durante o tratamento com GANFORT®. Este medicamento deve ser usado com cautela em pacientes afácicos, em pacientes pseudofácicos com cápsula do cristalino posterior lacerada, ou em pacientes com fatores de risco conhecidos para edema macular (por exemplo, cirurgia intraocular, oclusões da veia da retina, doença inflamatória ocular e retinopatia diabética).

Foi observado o aumento da pigmentação da íris após o tratamento com GANFORT®. Os pacientes devem ser advertidos sobre o potencial para aumento da pigmentação castanha da íris podendo causar um efeito permanente.

A alteração da pigmentação é devida ao conteúdo de melanina aumentado nos melanócitos, e não a um aumento do número de melanócitos. Os efeitos de longo prazo da pigmentação aumentada não são conhecidos. As alterações na coloração da íris observadas com a administração da bimatoprost em solução oftálmica podem não ser notadas por vários meses a anos. As manchas circunscritas da íris parecem não ser afetadas pelo tratamento.



Tem sido relatado alterações nos tecidos pigmentados. As alterações reportadas mais frequentemente foram o aumento da pigmentação dos tecidos periorbitais e escurecimento dos cílios. A pigmentação do tecido periorbital tem sido relatada como sendo reversível em alguns pacientes.

Existe a possibilidade de ocorrer crescimento de pelos em áreas onde a solução de GANFORT® entra em contato repetido com a superfície cutânea. Por isso é importante orientar a correta administração de GANFORT® pelo paciente, para evitar que a solução escorra pela face ou outras áreas.

Em estudos com pacientes com glaucoma ou hipertensão ocular recebendo solução oftálmica de bimatoprost 0,03%, foi demonstrado que a exposição do olho a mais do que uma dose de bimatoprost ao dia pode diminuir o efeito de redução da pressão intraocular. Pacientes que utilizam soluções oftálmicas bimatoprost com outros análogos de prostaglandina devem ser monitorados com relação a alterações na pressão intraocular.

GANFORT® não foi estudado em pacientes com condições oculares inflamatórias, glaucoma neovascular, glaucoma inflamatório, glaucoma de ângulo fechado, glaucoma congênito ou glaucoma de ângulo estreito.

Assim como para outros agentes de uso tópico oftálmico, GANFORT® pode ser absorvido sistemicamente. Entretanto, não foi observado aumento da absorção sistêmica das substâncias ativas individualmente. Devido ao componente beta adrenérgico (timolol), podem ocorrer os mesmos tipos de reações adversas cardiovasculares e pulmonares observadas com os beta bloqueadores sistêmicos.

Anafilaxia: Durante o tratamento com beta bloqueadores, os pacientes com história de atopia ou história de grave reação anafilática a uma variedade de alérgenos podem ser mais reativos para o desafio repetido com esses alérgenos. Esses pacientes podem não responder à dose usual de adrenalina usada para tratar reações anafiláticas.

Foram relatadas reações cardíacas e respiratórias, incluindo, raramente, óbito devido a broncoespasmo ou associado à insuficiência cardíaca.

Desordens cardíacas: Embora raro, reações cardíacas tem sido reportadas, incluindo morte devido a insuficiência cardíaca. GANFORT® deve ser utilizado com cautela em pacientes com doenças cardiovasculares (por exemplo, doenças coronarianas, angina de Prinzmetal, bloqueio cardíaco de primeiro grau e falência cardíaca) e hipotensão. Pacientes com história de doenças cardíacas graves devem ser observados quanto a sinais de piora dessas doenças.

Desordens respiratórias: Embora raro, reações respiratórias tem sido reportadas, incluindo morte devido a broncoespasmo. GANFORT® deve ser utilizado com cautela em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica de grau leve ou moderado.



Diabetes Mellitus: Os agentes bloqueadores beta adrenérgicos devem ser administrados com cautela em pacientes propensos a apresentar hipoglicemia espontânea ou em pacientes diabéticos (especialmente aqueles com diabetes lábil) uma vez que os beta bloqueadores podem mascarar os sinais e sintomas de hipoglicemia aguda.

Hipertireoidismo: Os beta bloqueadores também podem mascarar os sinais de hipertireoidismo.

Desordens da córnea: Beta bloqueadores oftálmicos podem induzir a secura dos olhos. Pacientes com doenças na córnea devem ser tratados com cautela.

Descolamento da coroide: Descolamento da coroide após procedimentos de filtração foi relatado com a administração de terapia supressora de humor aquoso (por exemplo, timolol).

Outros agentes betabloqueadores: Deve-se ter cautela quando utilizado concomitantemente com agentes bloqueadores beta-adrenérgicos sistêmicos devido ao potencial para ocorrência de efeitos aditivos ao bloqueio sistêmico. A resposta destes pacientes deve ser observada de perto. Não é recomendado o uso de dois agentes bloqueadores beta-adrenérgicos.

Anestesia cirúrgica: Betabloqueadores oftálmicos podem prejudicar taquicardia compensatória e aumentar o risco de hipotensão quando utilizado em conjunto com agentes anestésicos. O anestesista deve ser informado caso o paciente esteja fazendo uso de GANFORT®.

Pacientes com Insuficiência Renal ou Hepática

GANFORT® não foi estudado em pacientes com insuficiência renal ou hepática. Portanto, recomenda-se cautela no tratamento de tais pacientes.

Desordens vasculares: Pacientes com doenças vasculares periféricas graves (por exemplo, fenômeno de Raynald's) devem ser tratados com cautela.

Doença pulmonar obstrutiva crônica: Pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica de grau leve ou moderado, em geral não devem receber produtos contendo beta bloqueadores, incluindo GANFORT®. Entretanto, caso seja necessário, deve ser administrado com cautela nestes pacientes.

Gravidez e Lactação

Categoria de risco na gravidez: C.

Gravidez

Não se dispõe de dados adequados sobre o uso de GANFORT® em pacientes grávidas.

GANFORT® deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o potencial benefício para a mãe justificar o potencial risco para o feto.

Lactação



Foi detectado a presença de timolol no leite humano após a administração oral e oftálmica de solução oftálmica de maleato de timolol 0,25% e 0,5%. Estudos em ratas indicaram que bimatoprosta foi excretada no leite de ratas lactentes. Portanto, GANFORT® não deve ser utilizado em mulheres durante o período de amamentação.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia não foi demonstrada com GANFORT® em pacientes pediátricos.

Pacientes idosos

De modo geral não foram observadas diferenças na segurança e eficácia de GANFORT® entre pacientes idosos e pacientes adultos de outras faixas etárias.

Pacientes que utilizam lentes de contato

As lentes de contato hidrofílicas devem ser retiradas antes da instilação de GANFORT® em um ou ambos os olhos, e podem ser recolocadas depois de 15 minutos após a administração do colírio.

O cloreto de benzalcônio presente no GANFORT® pode ser absorvido pelas lentes de contato hidrofílicas e ocasionar a descoloração das mesmas.

Pacientes que utilizam mais de um medicamento oftálmico

Quando mais de um medicamento oftálmico estiver sendo utilizado pelo paciente, deve ser respeitado o intervalo de pelo menos 5 minutos entre a administração dos medicamentos.

Interferência na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

GANFORT® possui pouca influência na capacidade de dirigir e operar máquinas. Assim como qualquer tratamento tópico ocular, se houver borramento transitório da visão pela instilação, o paciente deve aguardar até a visão se recuperar antes de dirigir ou usar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos específicos sobre interações.

Pacientes que estão recebendo bloqueadores beta-adrenérgicos sistêmicos (oral ou intravenoso) e GANFORT® devem ser observados para potenciais efeitos aditivos de beta bloqueio, tanto sistêmico quanto sobre a pressão intraocular.

Existe um potencial para efeitos aditivos resultando em hipotensão, e/ou bradicardia acentuada quando soluções oftálmicas contendo beta bloqueadores são administradas concomitantemente com bloqueadores dos canais de cálcio orais, guanetidina, antiarrítmicos (incluindo amiodarona), glicosídeos digitálicos, parassimpaticomiméticos e outros anti hipertensivos.



Embora timolol tenha pouco ou nenhum efeito sobre o tamanho da pupila, foram ocasionalmente relatados casos de midríase quando timolol foi utilizado com agentes midriáticos (como adrenalina).

Foram reportados potencialização do beta bloqueio sistêmico (por exemplo, diminuição da frequência cardíaca, depressão) durante o tratamento combinado com inibidores CYP2D6 [por exemplo, quinidina e inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS)] e timolol.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

GANFORT® deve ser armazenado à temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

O prazo de validade é de 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após aberto, válido por 85 dias.

GANFORT® é uma solução estéril límpida e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Este medicamento é de uso tópico ocular. Pacientes devem ser instruídos a não encostar a ponta do frasco nos olhos, nos dedos e nem em outra superfície qualquer, para evitar a contaminação do frasco e do colírio.

A dose recomendada é de 1 gota aplicada no(s) olho(s) afetado(s), uma vez ao dia, administrada de manhã ou à noite. Deve ser administrado todos os dias no mesmo horário.

Se a administração for esquecida, o tratamento deve continuar com a próxima dose planejada. A dose não deve exceder uma gota ao dia no(s) olho(s) afetado(s).

Assim como qualquer medicamento oftálmico, para diminuir a possível absorção sistêmica, recomenda-se comprimir o canto medial do saco lacrimal por pelo menos 1 minuto. Este procedimento deve realizado imediatamente após a instilação de cada gota.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas observadas nos estudos clínicos realizados com GANFORT®, por ordem de frequência foram:

Reação muito comum (> 1/10): hiperemia conjuntival.



Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): sensação de ardor nos olhos, aumento de pelos na região dos olhos, prurido ocular, ceratite superficial puntacta, secura nos olhos, sensação de corpo estranho nos olhos, pigmentação palpebral, fotofobia, sensação de pontada nos olhos, piora na acuidade visual, eritema palpebral, dor ocular, erosão da córnea, distúrbios visuais, blefarite, secreção ocular, edema palpebral, irritação ocular, epífora, hirsutismo, dor de cabeça, rinite.

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): edema ocular, dor palpebral, irite, triquíase, astenopia.

Outras reações adversas relatadas após a comercialização de GANFORT® foram:

Desordens cardíacas: bradicardia.

Desordens oculares: edema macular cistoide, inchaço ocular, hiperpigmentação da íris, sulco aprofundado da pálpebra (enofalmo), visão borrada, desconforto ocular.

Desordens gerais e alterações no local da administração: fadiga.

Desordens do sistema Imunológico: reações de hipersensibilidade incluindo sinais e sintomas de dermatite alérgica, angioedema e alergia ocular.

Desordens do sistema nervoso central: tontura e disgeusia.

Desordens Psiquiátricas: insônia, pesadelo.

Desordens respiratórias, torácicas e do mediastino: asma, dispneia.

Desordens da pele e do tecido cutâneo: alopecia, hiperpigmentação da pele (periocular), descoloração da pele (periocular).

Desordens vasculares: hipertensão.

Reações adversas adicionais

As reações adversas adicionais listadas abaixo tem sido reportadas com a substância ativa bimatoprosta e timolol e pode ocorrer potencialmente com GANFORT®:

Bimatoprosta

Distúrbios oculares: conjuntivite alérgica, astenopia, edema conjuntival, eritema periorbital, escurecimento dos cílios, irite, alteração periorbital e palpebral associadas à atrofia da gordura periorbital e rigidez da pele resultando no aprofundamento do sulco palpebral, ptose palpebral, enofalmia e retração palpebral.

Distúrbios gastrointestinais: náusea

Distúrbios vasculares: hipertensão

Timolol

Distúrbios oculares: sensibilidade corneana diminuída, diplopia, ptose, descolamento coroidal (após cirurgia de filtração), pseudopenfigóide, alterações da refração, sinais e sintomas de irritação ocular incluindo conjuntivite, ceratite.



Distúrbios psiquiátricos: alterações comportamentais incluindo ansiedade, confusão, depressão, desorientação, alucinações, nervosismo, perda da memória e sonolência.

Distúrbios do sistema nervoso: síncope, aumento dos sinais e sintomas de miastenia gravis, parestesia, acidente vascular cerebral e isquemia cerebral.

Distúrbios do ouvido e labirinto: tinido.

Distúrbios cardíacos: bloqueio cardíaco, parada cardíaca, arritmias, dor no peito, edema, palpitação, edema pulmonar, insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, hipotensão, hipertensão, agravamento da angina de peito.

Distúrbios vasculares: hipotensão, claudicação, fenômeno de Raynaud, mãos e pés frios.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: broncoespasmo (predominantemente em pacientes com doença bronco espástica preexistente), tosse, congestão nasal, falência respiratória, infecção do trato respiratório superior.

Distúrbios gastrointestinais: dor abdominal, anorexia, náusea, diarreia, vômito, dispepsia e boca seca.

Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo: erupção psoriasiforme ou exacerbação de psoríase, rash cutâneo.

Distúrbios musculoesqueléticos, ósseos e do tecido conjuntivo: mialgia.

Distúrbios gerais e condições do local de administração: astenia.

Distúrbios do sistema imune: reações alérgicas sistêmicas incluindo anafilaxia, urticária, lúpus eritematoso sistêmico.

Distúrbios do metabolismo e nutricional: hipoglicemia em pacientes diabéticos.

Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas: diminuição da libido, doença de Peyronie, fibrose retroperitoneal, disfunção sexual.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há informações disponíveis sobre superdose com GANFORT® em humanos. Caso ocorra superdose, o tratamento deve ser sintomático e de suporte, a desobstrução das vias aéreas deve ser mantida.

Estudos com ratos demonstraram que doses orais de bimatoprost até 100 mg / kg / dia não apresentaram qualquer toxicidade. Esta dose é de pelo menos 36 vezes maior do que a dose acidental de um frasco de 7.5 mL de solução oftálmica de bimatoprost 0,03% em crianças de 10 kg.

Há relatos de superdose com solução oftálmica de timolol resultando em efeitos sistêmicos similares aos observados com os agentes bloqueadores beta-adrenérgicos sistêmicos como



tontura, dor de cabeça, falta de ar, bradicardia, hipotensão, broncoespasmo e parada cardíaca.

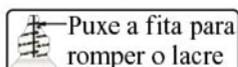
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS - 1.0147.0171

Farm. Resp.: Dra. Elizabeth Mesquita

CRF-SP nº 14.337

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Qualidade e Tradição a Serviço da Oftalmologia

Fabricado por: Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA

Guarulhos, São Paulo

Indústria Brasileira

Registrado por: Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA

Av. Eng. Luís Carlos Berrini, 105

Torre 3 - 18º andar - Cidade Monções

São Paulo - CEP 04571-900

CNPJ: 43.426.626/0001-77

SAC: 0800-014-4077

Discagem Direta Gratuita

BU01

© 2023 Allergan. Todos os direitos reservados.

Todas as marcas registradas são de propriedade de seus respectivos donos.



Papel Reciclável



GANFORT[®] UD

ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA

Solução Oftálmica Estéril, sem conservante

bimatoprost (0,03%) e maleato de timolol (0,5%)

BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE



GANfort UD
bimatoprost 0,03%
maleato de timolol 0,5%

APRESENTAÇÃO

Solução Oftálmica Estérel, sem conservante

Caixa contendo 30, 10 ou 5 flaconetes de dose única. Cada flaconete contém 0,4 mL de solução oftálmica estérel de de bimatoprost (0,3 mg/mL) e maleato de timolol (6,8 mg/mL).

VIA DE ADMINISTRAÇÃO OFTÁLMICA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém: 0,3 mg de bimatoprost (0,008 mg/gota) e 6,8 mg de maleato de timolol* (0,188 mg/gota).

*equivalente a 5 mg de timolol.

Veículo: cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico heptaidratado, ácido cítrico monoidratado, hidróxido de sódio / ácido clorídrico e água purificada q.s.p.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

GANFORT® UD é indicado para reduzir a pressão intraocular (PIO) em pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular que não responderam suficientemente ao tratamento tópico com beta bloqueadores ou análogos da prostaglandina.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O programa de eficácia clínica de GANFORT® UD inclui os resultados de um estudo duplo-cego, randomizado, de grupos paralelos de doze semanas, que comparou a eficácia e a segurança da administração uma vez ao dia de GANFORT® UD – dose



única/sem conservante com GANFORT® em pacientes com glaucoma ou hipertensão ocular.

GANFORT® UD mostrou-se equivalente ao GANFORT® no tocante à média da PIO do olho em todas as avaliações de acompanhamento (hora 0, 2 e 8; semana 2, 6 e 12), com limite superior de IC 95% para a diferença de tratamento $\leq 1,5$ mm Hg e limite inferior $\geq -1,5$ mm Hg para a população ITT. Além disso, o IC 95% ficou dentro das margens de $\pm 1,0$ mm Hg em todas as avaliações de acompanhamento. Em momento algum o limite inferior do IC 95% ficou abaixo de $-0,82$ mm Hg ou o limite superior do IC 95% ultrapassou $0,51$ mm Hg. A diferença de tratamento entre GANFORT® UD e GANFORT® na média da PIO do olho variou de $0,39$ a $-0,08$ mm Hg ao longo das semanas 2 a 12 na população ITT.

Ambos os grupos de tratamento mostraram reduções estatística e clinicamente significativas da média da PIO do olho desde o início do estudo em todas as avaliações de acompanhamento ($p < 0.001$). As variações médias da PIO no olho desde o início o estudo foram de $-8,72$ a $-7,57$ mm Hg no grupo de GANFORT® UD, e de $-8,55$ a $-7,27$ mm Hg no grupo de GANFORT®, ao longo das semanas 2, 6 e 12.¹

O programa de eficácia clínica de GANFORT® inclui os resultados de 4 estudos envolvendo 1964 pacientes avaliáveis, dos quais 866 foram alocados em grupos tratados com a combinação. [Estudo 192024-018T, Estudo 19204-021T, Estudo 192024-504T e Estudo 192024-026T]. Os diagnósticos pesquisados incluíram todas as formas de glaucoma de ângulo aberto crônico e hipertensão intraocular. O parâmetro de eficácia dos estudos foi a medida da pressão intraocular.

A revisão dos valores médios da PIO mostra que a PIO média se manteve consistentemente abaixo de 18 mmHg durante o período de 12 meses dos estudos (variando de 15,6 a 17,7 mmHg) com valores de PIO numericamente mais baixos do que os observados com a bimatoprost e valores significativamente mais baixos em 6 tempos de avaliação. Verificou-se que na revisão dos valores médios da PIO durante o período de 12 meses de estudo a variação da PIO dentro de cada consulta não excedeu 1,2 mmHg. A análise da alteração média em relação à avaliação basal mostrou que diminuições de até 9,6 mmHg são observadas no grupo tratado com a combinação em comparação com o maior efeito da bimatoprost de 8,8 mmHg. A combinação é consistentemente superior ao timolol, uma vez que os valores médios da PIO foram significativamente mais baixos com a combinação do que com o timolol em todos os tempos de avaliação ($p < 0,001$). Foi demonstrada também superioridade numérica consistente em relação à bimatoprost em vários tempos de avaliação. O



efeito redutor da PIO observado nos pacientes cujas PIOs foram inadequadamente controladas pelas prostaglandinas ou prostamidas foi significativo. As análises de respondedores baseadas na PIO alvo ou porcentagem de redução em relação ao valor basal também fornecem resultados consistentes. A análise dos dados agrupados de 12 meses mostrou que 23,3% dos pacientes randomizados para receberem a combinação atingiram PIOs <18 mmHg em todos os 16 tempos de avaliação. Além disso, nos estudos individuais de 12 meses, a combinação reduziu a PIO em pelo menos 20% em todos os 16 tempos de avaliação em 36,0% a 41,9% dos pacientes. Finalmente, foi demonstrado nos estudos clínicos que a administração de GANFORT® uma vez ao dia, proporcionou resultados de eficácia que não foram inferiores àqueles observados com o uso adjuvante da bimatoprost (uma vez ao dia) e timolol (duas vezes ao dia) em produtos separados. São evidentes as vantagens da administração única diária da combinação, em relação ao esquema complicado do tratamento adjuvante de produtos separados, com relação à conveniência, e consequentemente melhor adesão ao tratamento.^{2, 3, 4, 5}

1. *Study 192024-050*. A Multicenter, Double-masked, Randomized, Parallel Study of the Safety and Efficacy of Bimatoprost 0.03%/Timolol 0.5% Preservative-free Ophthalmic Solution Compared with GANFORT® (bimatoprost 0.03%/timolol 0.5% ophthalmic solution) Once Daily for 12 Weeks in Patients with Glaucoma or Ocular Hypertension.

2. *Study 192024-018T*. A multicenter, double-masked, randomized, 3-arm parallel study, for 3 months (with a 9- month, masked extension) of the safety and efficacy of bimatoprost 0,03% / timolol 0,5% Combination ophthalmic solution once daily compared with timolol 0,5% monotherapy twice daily and bimatoprost 0,03% monotherapy once daily in patients with glaucoma or ocular hypertension (12 month report). Data on file Allergan.

3. *Study 192024-021T*. A multicenter, double-masked, randomized, 3-arm parallel study, for 3 months (with a 9- month, masked extension) of the safety and efficacy of bimatoprost 0,03% / timolol 0,5% Combination ophthalmic solution once daily compared with timolol 0,5% monotherapy twice daily and bimatoprost 0,03% monotherapy once daily in patients with glaucoma or ocular hypertension (12 month report). Data on file Allergan.

4. *Study 192024-504T*. A 12-week, multicenter, double-masked, randomized, 3-arm parallel study of the safety and efficacy of bimatoprost 0,03% / timolol 0,5% fixed Combination ophthalmic solution QD compared with bimatoprost 0,03% ophthalmic solution QD and timolol 0,5% ophthalmic solution BID in patients with glaucoma or ocular hypertension with an elevated intraocular pressure on beta-blocker therapy alone. Data on file Allergan.

5. *Study 192024-026T*. A multicenter, double-masked, randomized, parallel, three-week study, of the safety and efficacy of bimatoprost 0,03% / timolol 0,5% Combination ophthalmic solution once daily and timolol 0,5% twice daily ophthalmic solutions dosed concurrently, and



bimatoprost 0,03% once daily ophthalmic solution in treatment-naïve patients with glaucoma or ocular hypertension. Data on file Allergan.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

GANFORT® UD é uma solução de uso oftálmico constituída pela combinação de bimatoprost a 0,03%, uma prostamida sintética, estruturalmente relacionada com a prostaglandina F_2 alfa (PG F_2 alfa) e um agente bloqueador dos receptores beta-adrenérgicos não seletivo, o maleato de timolol (ou, maleato de (-)-1-(terc-butilamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)-oxi]-2-propanol) na concentração a 0,5%.

Farmacodinâmica

GANFORT® UD apresenta dois princípios ativos: a bimatoprost e o maleato de timolol. Esses dois componentes reduzem a pressão intraocular elevada por mecanismos de ação complementares e o efeito combinado resulta em uma redução adicional da PIO em comparação com o efeito proporcionado pelos compostos administrados isoladamente. GANFORT® UD apresenta rápido início de ação.

A bimatoprost é um potente agente hipotensor ocular. É uma prostamida sintética, estruturalmente relacionada à prostaglandina F_2 alfa (PG F_2 alfa) que não age através de receptores conhecidos da prostaglandina. A bimatoprost imita seletivamente os efeitos de substâncias recentemente descobertas sintetizadas biologicamente chamadas prostamidas. O receptor da prostamida, entretanto, ainda não foi identificado estruturalmente. O mecanismo de ação pelo qual a bimatoprost reduz a pressão intraocular em humanos é através do aumento do fluxo de humor aquoso através da rede trabecular e do aumento do fluxo de saída uveoscleral.

O timolol é um agente bloqueador dos receptores beta₁ e beta₂ adrenérgicos não seletivo que não apresenta atividade simpatomimética intrínseca significativa, nem atividade depressora direta do miocárdio ou anestésica local (estabilizadora de membrana). O timolol reduz a PIO pela redução da formação de humor aquoso. O mecanismo de ação não foi estabelecido claramente, mas é provável que haja inibição do aumento da síntese do AMP cíclico causado por estimulação beta-adrenérgica endógena.

Recomenda-se administrar GANFORT® UD pela manhã para garantir um efeito redutor da PIO máximo no momento de aumento fisiológico da PIO. A administração do timolol 0,5% uma vez ao dia resulta em rápido início do efeito máximo, correspondente ao tempo do aumento fisiológico da PIO, e mantém redução da PIO clinicamente significativa durante o período de 24 horas.



Entretanto, caso seja necessário, pode ser levado em consideração a administração de GANFORT® UD pela noite pois estudos com a bimatoprosta mostraram que há controle comparável da PIO independentemente da administração matinal ou noturna.

Farmacocinética

GANFORT® UD: as concentrações plasmáticas da bimatoprosta e do timolol administrados em combinação foram determinadas em um estudo cruzado comparando os tratamentos em monoterapia com o tratamento com a combinação em voluntários sadios. A absorção sistêmica dos componentes individualmente foi mínima e não afetada pela administração concomitante em uma única formulação. Em dois estudos com duração de 12 meses nos quais foi medida a absorção sistêmica, não foi observado acúmulo de nenhum dos componentes individualmente.

Bimatoprosta: a bimatoprosta apresenta boa penetração na córnea e esclera humana *in vitro*. Após administração ocular, a exposição sistêmica da bimatoprosta é muito baixa sem acúmulo no decorrer do tempo. Após administração ocular de uma gota de bimatoprosta 0,03% em ambos os olhos, uma vez ao dia, durante 2 semanas, as concentrações plasmáticas atingiram o pico dentro de 10 minutos após a administração e declinaram abaixo do limite de detecção (0,025 ng/mL) dentro de 1,5 horas após a administração. Os valores médios da $C_{\text{máx}}$ e AUC_{0-24h} de aproximadamente 0,08 ng•h/mL e 0,09 ng•h/mL, respectivamente, foram semelhantes no 7º e 14º dia, indicando que a concentração da droga no estado de equilíbrio foi atingida durante a primeira semana de administração ocular. Foi estudada a farmacocinética em indivíduos idosos, com idade ≥ 65 anos, em comparação com indivíduos adultos jovens verificando-se que a exposição sistêmica tanto para idosos como adultos jovens permaneceu muito baixa após administração ocular. Não foi observado acúmulo da bimatoprosta no decorrer do tempo e o perfil de segurança foi semelhante para idosos e jovens. A bimatoprosta é moderadamente distribuída nos tecidos do organismo e o volume sistêmico de distribuição em humanos no estado de equilíbrio foi de 0,67 l/kg. No sangue humano a bimatoprosta se localiza principalmente no plasma. A ligação às proteínas plasmáticas é de ~88%. A bimatoprosta inalterada é a principal substância circulante no sangue uma vez que atinge a circulação sistêmica após administração ocular, sofrendo então oxidação, N-desetilção e glucoronidação para formar diferentes metabólitos. A bimatoprosta é eliminada principalmente por excreção renal, e até 67% de uma dose administrada por via intravenosa em voluntários sadios foi excretado na urina e 25% da dose foi excretado nas fezes. A meia vida de eliminação, determinada após administração



intravenosa, foi de aproximadamente 45 minutos; a depuração sanguínea total foi de 1,5 l/h/kg.

Timolol: após administração ocular de solução oftálmica a 0,5% em humanos submetidos a cirurgia de catarata, a concentração de pico do timolol foi 898 ng/mL no humor aquoso uma hora após a administração. Parte da dose é absorvida sistemicamente onde é extensamente metabolizada no fígado. A meia vida do timolol no plasma é de cerca de 4 a 6 horas. O timolol não sofre ligação extensa às proteínas plasmáticas. O timolol inalterado e seus metabólitos são excretados pelos rins.

4. CONTRAINDICAÇÕES

GANFORT® UD é contraindicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade à qualquer componente da formulação; em pacientes com doenças respiratórias reativas, incluindo asma brônquica ou pacientes com história de asma brônquica e doença pulmonar obstrutiva crônica, em pacientes com bradicardia sinusal, síndrome do nódulo sinusal, bloqueio nodal sino-atrial, bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau e não controlado por marcapasso, insuficiência cardíaca evidente, choque cardiogênico.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

GANFORT® UD deve ser usado com cautela em pacientes com inflamação intraocular ativa (por exemplo, uveíte) pois pode ocorrer agravamento da inflamação.

Este medicamento deve ser usado com cautela em pacientes afácicos, em pacientes pseudofácicos com cápsula do cristalino posterior lacerada, ou em pacientes com fatores de risco conhecidos para edema macular (por exemplo, cirurgia intra-ocular, oclusões da veia da retina, doença inflamatória ocular e retinopatia diabética).

Têm sido relatadas alterações em tecidos pigmentados com o uso de GANFORT® UD. As alterações reportadas mais frequentemente foram o aumento da pigmentação dos tecidos periorbitais e escurecimento dos cílios. A pigmentação do tecido periorbital tem sido relatada como sendo reversível em alguns pacientes.

Existe a possibilidade de ocorrer crescimento de pelos em áreas onde a solução de GANFORT® UD entra em contato repetido com a superfície cutânea. Por isso é importante orientar a correta administração de GANFORT® UD pelo paciente, para evitar que a solução escorra pela face ou outras áreas.

Em estudos com pacientes com glaucoma ou hipertensão ocular recebendo solução oftálmica de bimatoprost 0,03%, foi demonstrado que a exposição do olho a mais do



que uma dose de bimatoprostá ao dia pode diminuir o efeito de redução da pressão intraocular. Pacientes que utilizam soluções oftálmicas de bimatoprostá com outros análogos de prostaglandina devem ser monitorados com relação a alterações na pressão intraocular.

GANFORT® UD não foi estudado em pacientes com condições oculares inflamatórias, glaucoma neovascular, glaucoma inflamatório, glaucoma de ângulo fechado, glaucoma congênito ou glaucoma de ângulo estreito.

Assim como para outros agentes de uso oftálmico, GANFORT® UD pode ser absorvido sistemicamente. Entretanto, não foi observado aumento da absorção sistêmica das substâncias ativas individualmente. Devido ao componente beta adrenérgico (timolol), podem ocorrer os mesmos tipos de reações adversas cardiovasculares e pulmonares observadas com os beta bloqueadores sistêmicos.

Anafilaxia: Durante o tratamento com beta bloqueadores, os pacientes com histórico de atopia ou história de grave reação anafilática a uma variedade de alérgenos podem ser mais reativos para o desafio repetido com esses alérgenos. Esses pacientes podem não responder à dose usual de adrenalina usada para tratar reações anafiláticas.

Foram relatadas reações cardíacas e respiratórias, incluindo, raramente, óbito devido a broncoespasmo ou associado à insuficiência cardíaca.

Desordens cardíacas: Embora raro, reações cardíacas tem sido reportadas, incluindo morte devido à insuficiência cardíaca. GANFORT® UD deve ser utilizado com cautela em pacientes com doenças cardiovasculares (por exemplo, doenças coronarianas, angina de Prinzmetal, bloqueio cardíaco de primeiro grau e falência cardíaca) e hipotensão. Pacientes com histórico de doenças cardíacas graves devem ser observados quanto a sinais de piora dessas doenças.

Desordens respiratórias: Embora raro, reações respiratórias têm sido reportadas, incluindo morte devido a broncoespasmo. GANFORT® UD deve ser utilizado com cautela em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica de grau leve ou moderado.

Diabetes Mellitus: Os agentes bloqueadores beta-adrenérgicos devem ser administrados com cautela em pacientes propensos a apresentar hipoglicemia espontânea ou em pacientes diabéticos (especialmente aqueles com diabetes lábil), uma vez que os betabloqueadores podem mascarar os sinais e sintomas de hipoglicemia aguda.



Hipertireoidismo: Os betabloqueadores também podem mascarar os sinais de hipertireoidismo.

Desordens da córnea: Betabloqueadores oftálmicos podem induzir a secura dos olhos. Pacientes com doenças na córnea devem ser tratados com cautela.

Descolamento da coroide: Descolamento da coroide, após procedimentos de filtração, foi relatado com a administração de terapia supressora de humor aquoso (por exemplo, timolol).

Outros agentes betabloqueadores: Deve-se ter cautela quando utilizado concomitantemente com agentes bloqueadores beta-adrenérgicos sistêmicos devido ao potencial para ocorrência de efeitos aditivos ao bloqueio sistêmico. A resposta destes pacientes deve ser observada de perto. Não é recomendado o uso de dois agentes bloqueadores beta-adrenérgicos.

Anestesia cirúrgica: Betabloqueadores oftálmicos podem prejudicar taquicardia compensatória e aumentar o risco de hipotensão quando utilizado em conjunto com agentes anestésicos. O anestesista deve ser informado caso o paciente esteja fazendo uso de GANFORT® UD.

Insuficiência Renal ou Hepática

GANFORT® UD não foi estudado em pacientes com insuficiência renal ou hepática. Portanto, recomenda-se cautela no tratamento de tais pacientes.

Desordens vasculares: Pacientes com doenças vasculares periféricas graves (por exemplo, fenômeno de Raynaud's) devem ser tratados com cautela.

Doença pulmonar obstrutiva crônica: Pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica de grau leve ou moderado, em geral não devem receber produtos contendo betabloqueadores, incluindo GANFORT® UD. Entretanto, caso seja necessário, deve ser administrado com cautela nestes pacientes.

Gravidez e Lactação

Categoria de risco na gravidez: C

Gravidez

Não se dispõe de dados adequados sobre o uso de GANFORT® UD em pacientes grávidas.

GANFORT® UD deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o potencial benefício para a mãe justificar o potencial risco para o feto.

Lactação

Foi detectado a presença de timolol no leite humano após a administração oral e oftálmica de solução oftálmica de maleato de timolol 0,25% e 0,5%. Estudos em ratas



indicaram que bimatoprost foi excretada no leite de ratas lactentes. Portanto, GANFORT® UD não deve ser utilizado em mulheres durante o período de amamentação.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia não foi demonstrada com GANFORT® UD em pacientes pediátricos.

Pacientes idosos

De modo geral não foram observadas diferenças na segurança e eficácia de GANFORT® UD entre pacientes idosos e pacientes adultos de outras faixas etárias.

Pacientes que utilizam lentes de contato

As lentes de contato hidrofílicas devem ser retiradas antes da instilação de GANFORT® UD em um ou ambos os olhos, e podem ser recolocadas depois de 15 minutos após a administração do colírio.

Pacientes que utilizam mais de um medicamento oftálmico

Quando mais de um medicamento oftálmico estiver sendo utilizado pelo paciente, deve ser respeitado o intervalo de pelo menos 5 minutos entre a administração dos medicamentos.

Interferência na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

GANFORT® UD possui pouca influência na capacidade de dirigir e operar máquinas. Assim como qualquer tratamento tópico ocular, se houver borramento transitório da visão pela instilação, o paciente deve aguardar até a visão se recuperar antes de dirigir ou usar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos específicos sobre interações.

Pacientes que estão recebendo beta-adrenérgicos sistêmicos (oral ou intravenoso) e GANFORT® UD devem ser observados para potenciais efeitos aditivos de beta bloqueio, tanto sistêmico quanto sobre a pressão intraocular.

Existe um potencial para efeitos aditivos resultando em hipotensão, e/ou bradicardia acentuada quando soluções oftálmicas contendo betabloqueadores são administradas concomitantemente com bloqueadores dos canais de cálcio orais, guanetidina, antiarrítmicos (incluindo amiodarona), glicosídeos digitálicos, parassimpaticomiméticos e outros anti hipertensivos.



Embora timolol tenha pouco ou nenhum efeito sobre o tamanho da pupila, foram ocasionalmente relatados casos de midríase quando timolol foi utilizado com agentes midriáticos (como adrenalina).

Foi reportada a potencialização do beta bloqueio sistêmico (por exemplo, diminuição da frequência cardíaca, depressão), durante o tratamento combinado com inibidores CYP2D6 [por exemplo, quinidina e inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS)] e timolol.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

GANFORT® UD deve ser armazenado à temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C)

O prazo de validade é de 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original. Manter os flaconetes no envelope de alumínio.

Descartar o flaconete após uso.

Após aberto o envelope de alumínio, os flaconetes fechados são válidos por 10 dias.

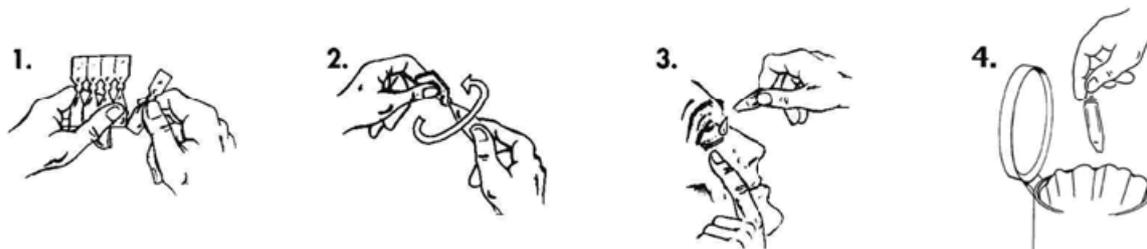
GANFORT® UD é uma solução estéril límpida e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Este medicamento é de uso oftálmico. Pacientes devem ser instruídos a lavar as mãos antes do uso e não encostar a ponta do flaconete nos olhos, nos dedos e nem em outra superfície qualquer, para evitar a contaminação do flaconete e do colírio. A solução deve ser usada imediatamente após a abertura do flaconete. A dose recomendada é de 1 gota aplicada no(s) olho(s) afetado(s), uma vez ao dia, administrada de manhã ou à noite. Deve ser administrado todos os dias no mesmo horário.



1. Destacar o flaconete da tira contendo 5 flaconetes.
2. Segurar o flaconete com a tampa para cima e girá-lo até destacar a tampa.
3. Puxar delicadamente a pálpebra inferior para formar uma bolsa. Girar o flaconete para baixo e apertá-lo para liberar uma gota no(s) olho(s) afetado(s). Piscar algumas vezes.
4. Descartar o flaconete após uso.

Se a administração for esquecida, o tratamento deve continuar com a próxima dose planejada. A dose não deve exceder uma gota ao dia no(s) olho(s) afetado(s).

Assim como qualquer medicamento oftálmico, para diminuir a possível absorção sistêmica, recomenda-se comprimir o canto medial do saco lacrimal por pelo menos 1 minuto. Este procedimento deve ser realizado imediatamente após a instilação de cada gota.

Se GANFORT® UD for utilizado concomitantemente com outros medicamentos de aplicação tópica ocular, o produto deve ser administrado com intervalos de pelo menos 5 minutos entre as aplicações.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas observadas no estudo clínico realizado com GANFORT® UD, por ordem de frequência foram:

Reação muito comum (> 1/10): hiperemia conjuntival.

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): prurido ocular, secreta nos olhos, ceratite superficial puntacta, dor ocular, sensação de corpo estranho nos olhos, irritação ocular, aumento de pelos na região dos olhos, lacrimejamento aumentado, irritação conjuntival, fotofobia, eritema palpebral, dor de cabeça, hiperpigmentação do tecido periocular.

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): prurido palpebral, sensação anormal nos olhos, descoloração dos cílios, edema palpebral, astenopia, fadiga.

Outras reações adversas relatadas após a comercialização de GANFORT® UD foram:

Desordens cardíacas: bradicardia.



Desordens oculares: edema macular cistóide, inchaço ocular, hiperpigmentação da íris, sulco aprofundado da pálpebra (enoftalmo), visão borrada, desconforto ocular.

Desordens gerais e alterações no local da administração: fadiga.

Desordens do sistema Imunológico: reações de hipersensibilidade incluindo sinais e sintomas de dermatite alérgica, angioedema e alergia ocular.

Desordens do sistema nervoso central: tontura e disgeusia.

Desordens Psiquiátricas: insônia, pesadelo.

Desordens respiratórias, torácicas e do mediastino: asma, dispneia.

Desordens da pele e do tecido cutâneo: alopecia, hiperpigmentação da pele (periocular), descoloração da pele (periocular).

Desordens vasculares: hipertensão.

Reações adversas adicionais

As reações adversas adicionais listadas abaixo têm sido reportadas com a substância ativa bimatoprost e timolol e podem ocorrer potencialmente com GANFORT® UD:

Bimatoprost

Distúrbios oculares: conjuntivite alérgica, astenopia, edema conjuntival, eritema periorbital, escurecimento dos cílios, irite, crescimento anormal de pêlos, secreção ocular, alteração periorbital e palpebral associadas à atrofia da gordura periorbital e rigidez da pele resultando no aprofundamento do sulco palpebral, ptose palpebral, enoftalmia e retração palpebral.

Distúrbios gastrointestinais: náusea.

Distúrbios vasculares: hipertensão.

Timolol

Distúrbios oculares: sensibilidade corneana diminuída, diplopia, ptose, descolamento coroidal (após cirurgia de filtração), alterações da refração, sinais e sintomas de irritação ocular incluindo conjuntivite, ceratite, blefarite, secreção ocular e pseudopenfigóide.

Distúrbios psiquiátricos: alterações comportamentais incluindo ansiedade, confusão, depressão, desorientação, alucinações, nervosismo, perda da memória e sonolência.

Distúrbios do sistema nervoso: síncope, aumento dos sinais e sintomas de miastenia gravis, parestesia, acidente vascular cerebral e isquemia cerebral.

Distúrbios do ouvido e labirinto: tinido.

Distúrbios cardíacos: bloqueio cardíaco, parada cardíaca, arritmias, bradicardia, dor no peito, edema, palpitação, edema pulmonar, insuficiência cardíaca, insuficiência



cardíaca congestiva, hipotensão, hipertensão, bloqueio atrioventricular, agravamento da angina de peito e angioedema.

Distúrbios vasculares: claudicação, fenômeno de Raynaud, mãos e pés frios, hipotensão.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: broncoespasmo (predominantemente em pacientes com doença broncoespástica preexistente), tosse, congestão nasal, falência respiratória, infecção do trato respiratório superior.

Distúrbios gastrointestinais: dor abdominal, anorexia, náusea, diarreia, vômito, boca seca e dispepsia.

Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo: erupção psoriasiforme ou exacerbação da psoríase e rash cutâneo.

Distúrbios musculoesqueléticos, ósseos e do tecido conjuntivo: mialgia.

Distúrbios gerais e condições do local de administração: astenia.

Distúrbios do sistema imune: reações alérgicas sistêmicas incluindo anafilaxia, urticária, lúpus eritematoso sistêmico, rash generalizado e localizado, prurido.

Distúrbios do metabolismo e nutricional: hipoglicemia em pacientes diabéticos.

Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas: diminuição da libido, doença de Peyronie, fibrose retroperitoneal, disfunção sexual.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há informações disponíveis sobre superdose com GANFORT® UD em humanos. Caso ocorra superdose, o tratamento deve ser sintomático e de suporte: uma via aérea do paciente deve ser mantida.

Estudos com ratos demonstraram que doses orais de bimatoprostá até 100 mg / kg / dia não apresentaram qualquer toxicidade. Esta dose é de pelo menos 22 vezes maior do que a dose acidental de um pacote (30 flaconetes de GANFORT® UD: 0,4 mL por flaconete = 12 mL) de solução oftálmica de bimatoprostá 0,03% em crianças de 10 kg. Há relatos de superdose com solução oftálmica de timolol resultando em efeitos sistêmicos similares aos observados com os agentes bloqueadores beta-adrenérgicos sistêmicos como tontura, dor de cabeça, falta de ar, bradicardia, hipotensão, broncoespasmo e parada cardíaca.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.



MS - 1.0147.0171

Farm. Resp.: Dra. Elizabeth Mesquita

CRF-SP nº 14.337

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Qualidade e Tradição a Serviço da Oftalmologia

Fabricado por: Allergan Pharmaceuticals Ireland – Westport, Irlanda

Importado e Distribuído por: Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda.

Guarulhos - São Paulo

Registrado por: Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA.

Av. Eng. Luís Carlos Berrini, 105

Torre 3 - 18º andar - Cidade Monções

São Paulo - CEP 04571-900

CNPJ: 43.426.626/0001-77

Indústria Brasileira

SAC: 0800-014-4077

Discagem Direta Gratuita

BU01

© 2023 Allergan. Todos os direitos reservados.

Todas as marcas registradas são de propriedade de seus respectivos donos.



Papel Reciclável

ANEXO B: HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
31/03/2023	N/A	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<p>Remoção da contraindicação de uso por pacientes afácicos e pseudofácicos</p> <p>Atualização do número de telefone do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC)</p> <p>Adequação da numeração do controle interno da empresa para o versionamento de bulas.</p> <p>Correções ortográficas</p>	<p>GANFORT</p> <p>VP</p> <p>VPS</p> <p>GANFORT UD</p> <p>VP</p> <p>VPS</p>	<p>0,3MG/ML + 5MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 3,0ML</p> <p>0,3MG/ML + 5MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5,0ML</p> <p>0,3 MG/ML + 5,0 MG/ML SOL OFT CT ENV AL 5 FLAC PLAS TRANS X 0,4 ML</p> <p>0,3 MG/ML + 5,0 MG/ML SOL OFT CT ENV AL 10 FLAC PLAS TRANS X 0,4 ML</p> <p>0,3 MG/ML + 5,0 MG/ML SOL OFT CT ENV AL 30 FLAC PLAS TRANS X 0,4 ML</p>
16/07/2021	2771298/21-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- Adequação da bula conforme “Company core Data Sheet” versão 4.0:	<p>GANFORT</p> <p>VP</p> <p>VPS</p>	<p>0,3MG/ML + 5MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 3,0ML</p>

							<p>Bula Paciente: 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?</p> <p>Bula Profissional: 9. REAÇÕES ADVERSAS</p> <p>- Diretrizes Legais: Correção Tipográfica da Bula do Profissional da Saúde e do Paciente</p>	<p>GANFORT UD</p> <p>VP</p> <p>VPS</p>	<p>0,3MG/ML + 5MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5,0ML</p> <p>0,3 MG/ML + 5,0 MG/ML SOL OFT CT ENV AL 5 FLAC PLAS TRANS X 0,4 ML</p> <p>0,3 MG/ML + 5,0 MG/ML SOL OFT CT ENV AL 10 FLAC PLAS TRANS X 0,4 ML</p> <p>0,3 MG/ML + 5,0 MG/ML SOL OFT CT ENV AL 30 FLAC PLAS TRANS X 0,4 ML</p>
06/07/2021	2624177/21-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Adequação da numeração do controle interno da empresa para o versionamento de bulas.	<p>GANFORT</p> <p>VPS</p> <p>GANFORT UD</p> <p>VPS</p>	<p>0,3MG/ML + 5MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 3,0ML</p> <p>0,3MG/ML + 5MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5,0ML</p> <p>0,3 MG/ML + 5,0 MG/ML SOL OFT CT ENV AL 5 FLAC PLAS TRANS X 0,4 ML UD</p>

									<p>0,3 MG/ML + 5,0 MG/ML SOL OFT CT ENV AL 10 FLAC PLAS TRANS X 0,4 ML</p> <p>0,3 MG/ML + 5,0 MG/ML SOL OFT CT ENV AL 30 FLAC PLAS TRANS X 0,4 ML</p>
23/04/2021	1563548/21-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Adequação da bula do profissional da saúde, para adequação de frase para o sistema Vigimed (RDC 406/20)	<p>GANFORT</p> <p>VPS</p> <p>GANFORT UD</p> <p>VPS</p>	<p>0,3MG/ML + 5MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 3,0ML</p> <p>0,3MG/ML + 5MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5,0ML</p> <p>0,3 MG/ML + 5,0 MG/ML SOL OFT CT ENV AL 5 FLAC PLAS TRANS X 0,4 ML</p> <p>0,3 MG/ML + 5,0 MG/ML SOL OFT CT ENV AL 10 FLAC PLAS TRANS X 0,4 ML</p> <p>0,3 MG/ML + 5,0 MG/ML SOL OFT CT ENV AL 30 FLAC PLAS TRANS X 0,4 ML</p>

24/06/2020	2007064/20-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	09/05/2019	0415719/19-2	11107 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	04/05/2020	A ampliação do prazo de validade após aberto do produto GANFORT® UD de 7 dias para 10dias	GANFORT UD VP VPS	0,3 MG/ML + 5,0 MG/ML SOL OFT CT ENV AL 5 FLAC PLAS TRANS X 0,4 ML 0,3 MG/ML + 5,0 MG/ML SOL OFT CT ENV AL 10 FLAC PLAS TRANS X 0,4 ML 0,3 MG/ML + 5,0 MG/ML SOL OFT CT ENV AL 30 FLAC PLAS TRANS X 0,4 ML
10/01/2020	0089247/20-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Atualização do prazo de validade do Ganfort de 18 meses para 24 meses.	GANFORT VPS GANFORT UD VP VPS	0,3MG/ML + 5MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 3,0ML 0,3MG/ML + 5MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5,0ML
15/07/2019	0617002/19-1	Alteração de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	Exclusão da informação de uma contraindicação na bula do paciente	GANFORT VP VPS	0,3MG/ML + 5MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 3,0ML 0,3MG/ML + 5MG/ML SOL OFT

								GANFORT UD VP VPS	CT FR PLAS OPC GOT X 5,0ML 0,3 MG/ML + 5,0 MG/ML SOL OFT CT ENV AL 5 FLAC PLAS TRANS X 0,4 ML 0,3 MG/ML + 5,0 MG/ML SOL OFT CT ENV AL 10 FLAC PLAS TRANS X 0,4 ML UD 0,3 MG/ML + 5,0 MG/ML SOL OFT CT ENV AL 30 FLAC PLAS TRANS X 0,4 ML
29/03//201 9	0282663/19-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Alteração do prazo de validade do medicamento Ganfort de 18 meses para 24 meses	GANFORT VPS	0,3MG/ML + 5MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 3,0ML 0,3MG/ML + 5MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5,0ML
29/03/19	0282663/19-1	Notificação de alteração de Texto de	N/A	N/A	N/A	N/A	Adequação da bula conforme “Company Core Data Sheet” versão 3.0 * Bula Paciente:	GANFORT VP VPS	0,3MG/ML + 5MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 3,0ML 0,3MG/ML + 5MG/ML SOL OFT

		Bula – RDC 60/12					<p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>8. Quais os males que este medicamento pode causar?</p> <p>* Bula Profissional:</p> <p>5. Advertências e precauções</p> <p>9. Reações adversas</p> <p>10. Superdose</p>	<p>GANFORT UD</p> <p>VP</p> <p>VPS</p>	<p>CT FR PLAS OPC GOT X 5,0ML</p> <p>0,3 MG/ML + 5,0 MG/ML SOL OFT CT ENV AL 5 FLAC PLAS TRANS X 0,4 ML</p> <p>0,3 MG/ML + 5,0 MG/ML SOL OFT CT ENV AL 10 FLAC PLAS TRANS X 0,4 ML UD</p> <p>0,3 MG/ML + 5,0 MG/ML SOL OFT CT ENV AL 30 FLAC PLAS TRANS X 0,4 ML</p>
20/04/2018	0310276/18-9	Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<p>Atualização dos dizeres legais quanto ao endereço da matriz.</p> <p>Inclusão da bula do produto GANFORT® UD, sem conservantes.</p>	<p>GANFORT</p> <p>VP</p> <p>VPS</p> <p>GANFORT UD</p> <p>VP</p> <p>VPS</p>	<p>0,3MG/ML + 5MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 3,0ML</p> <p>0,3MG/ML + 5MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5,0ML</p> <p>0,3 MG/ML + 5,0 MG/ML SOL OFT CT ENV AL 5 FLAC PLAS TRANS X 0,4 ML</p> <p>0,3 MG/ML + 5,0 MG/ML SOL OFT CT ENV AL 10 FLAC</p>

									<p>PLAS TRANS X 0,4 ML</p> <p>0,3 MG/ML + 5,0 MG/ML SOL OFT CT ENV AL 30 FLAC PLAS TRANS X 0,4 ML</p>
17/05/2016	1762980/16-2	Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<p>Adequação da bula conforme “Company Core Data Sheet” versão 2.0</p> <p>* Bula Paciente: 6. Como devo usar este medicamento?</p> <p>* Bula Profissional: 8. Posologia e Modo de Usar</p>	<p>GANFORT</p> <p>VP</p> <p>VPS</p>	<p>0,3MG/ML + 5MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 3,0ML</p> <p>0,3MG/ML + 5MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5,0ML</p>
30/03/2016	1429968/16-2	Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<p>Adequação da bula conforme “Company Core Data Sheet” versão 2.0</p> <p>* Bula Paciente: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>8. Quais os males que este medicamento pode causar?</p>	<p>GANFORT</p> <p>VP</p> <p>VPS</p>	<p>0,3MG/ML + 5MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 3,0ML</p> <p>0,3MG/ML + 5MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5,0ML</p>

							<p>* Bula Profissional:</p> <p>5. Advertências e precauções</p> <p>9.Reações adversas</p> <p>Alteração da logomarca da empresa</p>		
07/03/2014	0166786/14-6	Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Exclusão das informações relativas à apresentação de 3,5 ml na bula para Paciente e bula para Profissional de Saúde.	GANFORT VP VPS	<p>0,3MG/ML + 5MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 3,0ML</p> <p>0,3MG/ML + 5MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5,0ML</p>
06/08/2013	0643696/13-0	Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão das informações relativas à apresentação de 5 ml na bula para Paciente e bula para Profissional de Saúde. Alteração de informações relacionadas aos dizeres legais quanto ao nome do Responsável Técnico e número de inscrição do Conselho Regional de Farmácia.	GANFORT VP VPS	<p>0,3MG/ML + 5MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 3,0ML</p> <p>0,3MG/ML + 5MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 3,5ML</p> <p>0,3MG/ML + 5MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5,0ML</p>

28/03/2013	0238141/13-9	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Alterações das informações de segurança efetuadas de acordo com a versão do Core Data Sheet Versão 1.0.	GANFORT VP VPS	0,3MG/ML + 5MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 3,0ML 0,3MG/ML + 5MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 3,5ML
04/01/2011	003686/11-2	Alteração de Texto de Bula – Adequação à RDC 47/2009	N/A	N/A	N/A	N/A	Adequação das informações de segurança conforme RDC N° 47/2009	GANFORT VP VPS	0,3MG/ML + 5MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 1,5ML 0,3MG/ML + 5MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 3,0ML 0,3MG/ML + 5MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 3,5ML 0,3MG/ML + 5MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5,0ML