

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

GANFORT® 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 0,3 mg Bimatoprost und 5 mg Timolol (als 6,8 mg Timololmaleat).

Sonstiger Bestandteil
Jeder ml Lösung enthält 0,05 mg Benzalkoniumchlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen.

Farblose bis leicht gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei erwachsenen Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf die topische Anwendung von Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Empfohlene Dosierung bei Erwachsenen (einschließlich älterer Patienten)

Es wird empfohlen, einmal täglich entweder morgens oder abends einen Tropfen GANFORT in das/die betroffene(n) Auge(n) einzutropfen. Die Anwendung soll jeden Tag zur gleichen Zeit erfolgen.

Vorhandene Literaturdaten von GANFORT weisen darauf hin, dass die abendliche Anwendung eine höhere augeninnendrucksenkende Wirkung als die morgendliche Anwendung hat. Bei der Überlegung, ob die Anwendung morgens oder abends erfolgen soll, ist jedoch auch die Wahrscheinlichkeit der Therapietreue (Compliance) zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 5.1).

Wird eine Anwendung vergessen, ist die Therapie mit der nächsten planmäßigen Dosis fortzusetzen. Pro Auge darf nicht mehr als ein Tropfen pro Tag eingetropt werden.

Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion

GANFORT wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion nicht untersucht und darf daher bei diesen Patienten nur mit Vorsicht eingesetzt werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von GANFORT bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Wird mehr als ein topisches Augenarzneimittel verabreicht, müssen die Verabreichungen der einzelnen Mittel mindestens fünf Minuten auseinanderliegen.

Bei Anwendung eines nasolakrimalen Verschlusses oder Schließen der Augenlider für zwei Minuten wird die systemische Resorption verringert. Dies kann zu einer Reduzie-

rung der systemischen Nebenwirkungen und zu einer höheren lokalen Wirksamkeit führen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Reaktive Atemwegserkrankungen einschließlich Bronchialasthma oder anamnestisch bekanntem Bronchialasthma, schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung.
- Sinusbradykardie, Sick-Sinus-Syndrom, sinuatrialer Block, atrioventrikulärer Block zweiten und dritten Grades, der nicht durch einen Herzschrittmacher kontrolliert wird. Manifeste Herzinsuffizienz, kardiogener Schock.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie andere topisch applizierte Augenarzneimittel können auch die Wirkstoffe (Timolol/Bimatoprost) von GANFORT systemisch resorbiert werden. Eine vermehrte systemische Resorption der Einzelwirkstoffe wurde nicht beobachtet.

Aufgrund der beta-adrenergen Komponente Timolol können die gleichen kardiovaskulären, pulmonalen und anderen Nebenwirkungen auftreten wie bei systemisch eingesetzten Betablockern. Die Inzidenz systemischer Nebenwirkungen nach der topischen ophthalmischen Verabreichung ist niedriger als bei einer systemischen Verabreichung. Informationen zur Reduzierung der systemischen Resorption, siehe Abschnitt 4.2.

Herzerkrankungen

Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. koronarer Herzerkrankung, Prinzmetal-Angina und Herzinsuffizienz) sowie Hypotonie muss die Behandlung mit Betablockern kritisch überprüft und es sollte eine Behandlung mit anderen Wirkstoffen in Erwägung gezogen werden. Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen müssen auf Anzeichen einer Verschlechterung dieser Erkrankungen sowie auf Nebenwirkungen hin überwacht werden.

Aufgrund ihrer negativen Auswirkungen auf die Leitungszeit dürfen Betablocker Patienten mit einem Herzblock 1. Grades nur mit Vorsicht verabreicht werden.

Gefäßerkrankungen

Patienten mit schweren peripheren Kreislaufstörungen bzw. -erkrankungen (z. B. schwere Formen der Raynaud-Erkrankung bzw. des Raynaud-Syndroms) müssen mit Vorsicht behandelt werden.

Atemwegserkrankungen:

Die Atemwege betreffende Nebenwirkungen, einschließlich Tod durch Bronchospasmus bei Asthmapatienten, wurden nach der Verabreichung einiger ophthalmischer Betablocker berichtet.

Bei Patienten mit leichter/moderater chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) ist GANFORT mit Vorsicht und nur dann anzuwenden, wenn der mögliche Nutzen das potentielle Risiko überwiegt.

Hypoglykämie/Diabetes

Betablocker dürfen bei Patienten mit Neigung zu spontaner Hypoglykämie oder bei Patienten mit labilem Diabetes nur mit Vorsicht angewendet werden, da sie die Anzeichen und Symptome eines akuten Blutzuckerabfalls maskieren können.

Betablocker können auch Anzeichen von Hyperthyreose maskieren.

Hornhauterkrankungen

Ophthalmische Betablocker können zu Augentrockenheit führen. Patienten mit Hornhauterkrankungen sind mit Vorsicht zu behandeln.

Andere Betablocker

Die Wirkung auf den Augeninnendruck oder die bekannten Wirkungen einer systemischen Betablockade können bei Patienten, die bereits einen systemischen Betablocker erhalten, durch die Gabe von Timolol verstärkt werden. Die Reaktion dieser Patienten muss sorgfältig überwacht werden. Die Anwendung von zwei topischen Betablockern wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Anaphylaktische Reaktionen

Unter einer Behandlung mit Betablockern reagieren Atopiker und Patienten mit schweren anaphylaktischen Reaktionen auf verschiedene Allergene in der Vorgeschichte möglicherweise stärker auf wiederholte Kontakte mit solchen Allergenen, während sie möglicherweise nicht bzw. nur unzureichend auf die zur Behandlung anaphylaktischer Reaktionen üblicherweise eingesetzte Dosierung von Adrenalin ansprechen.

Aderhautablösung

Bei der Behandlung mit Substanzen, die die Kammerwassersekretion hemmen (z. B. Timolol, Acetazolamid), wurde nach filtrierenden Verfahren über Aderhautablösung berichtet.

Chirurgische Anästhesie

Ophthalmologische Betablocker können die systemische Wirkung von Beta-Agonisten, z. B. Adrenalin, blockieren. Der Anästhesist muss informiert werden, wenn der Patient Timolol erhält.

Leber

Bei Patienten mit anamnestisch bekannter leichter Leberinsuffizienz oder anormalen Alaninaminotransferase- (ALT), Aspartataminotransferase- (AST) und/oder Bilirubin-Ausgangswerten hatte Bimatoprost über 24 Monate keine Nebenwirkungen auf die Leberfunktion. Bei der Anwendung von Timolol am Auge sind Nebenwirkungen auf die Leberfunktion nicht bekannt.

Augen

Patienten sollten vor Behandlungsbeginn über die Möglichkeit eines verstärkten Wimpernwachstums, einer Dunkelfärbung des Augenlids oder der periokularen Haut und einer verstärkten braunen Irispigmentierung informiert werden, da diese Veränderungen während der Behandlung mit Bimatoprost und GANFORT beobachtet wurden. Die verstärkte Irispigmentierung wird wahrscheinlich bestehen bleiben und kann – wenn nur ein Auge behandelt wird – ein unterschiedliches Aussehen der Augen zur Folge haben. Die Irispigmentierung kann auch nach Absetzen von GANFORT im Sinne einer blei-

benden Veränderung fortbestehen. Nach 12-monatiger Behandlung mit GANFORT lag die Häufigkeit einer Irispigmentierung bei 0,2 %. Nach 12-monatiger Therapie mit Augentropfen, die als Wirkstoff ausschließlich Bimatoprost enthielten, betrug die Häufigkeit 1,5 % und erhöhte sich nach 3-jähriger Behandlung nicht. Die veränderte Pigmentierung wird durch einen erhöhten Melanin Gehalt in den Melanozyten und nicht durch eine Erhöhung der Melanozytenzahl verursacht. Die Langzeiteffekte einer verstärkten Irispigmentierung sind nicht bekannt. Veränderungen der Irisfarbe aufgrund einer ophthalmischen Anwendung von Bimatoprost sind möglicherweise erst nach mehreren Monaten oder Jahren wahrnehmbar. Weder Nävi noch Flecken der Iris scheinen von der Behandlung beeinflusst zu werden. Eine periorbitale Gewebepigmentierung wurde bei einigen Patienten als reversibel berichtet.

Das Auftreten von Makulaödem, einschließlich zystoider Makulaödeme, unter GANFORT wurde berichtet. GANFORT sollte daher bei aphaken Patienten, pseudophaken Patienten mit Ruptur des hinteren Kapfelsacks oder Patienten mit bekannten Risikofaktoren für ein Makulaödem (z. B. intraokuläre Operationen, retinale Venenverschlüsse, entzündliche Augenerkrankungen und diabetische Retinopathie) nur mit Vorsicht angewendet werden.

Die Anwendung von GANFORT sollte bei Patienten mit akuten intraokulären Entzündungen (z. B. Uveitis) mit Vorsicht erfolgen, da sie die Entzündung verschlimmern kann.

Haut

In Bereichen, in denen GANFORT Lösung wiederholt mit der Hautoberfläche in Kontakt kommt, besteht die Möglichkeit von Haarwachstum. Daher ist es wichtig, GANFORT nur anweisungsgemäß anzuwenden und zu vermeiden, dass Flüssigkeit über die Wange oder andere Hautbereiche läuft.

Sonstige Bestandteile

Das in GANFORT als Konservierungsmittel enthaltene Benzalkoniumchlorid kann zu Augenreizungen führen. Vor dem Eintropfen von GANFORT müssen Kontaktlinsen daher herausgenommen und dürfen frühestens 15 Minuten nach der Anwendung der Tropfen wieder eingesetzt werden. Benzalkoniumchlorid kann Verfärbungen weicher Kontaktlinsen verursachen. Ein Kontakt mit weichen Kontaktlinsen muss vermieden werden.

Benzalkoniumchlorid kann Berichten zufolge eine Keratitis punctata und/oder toxische ulzerierende Keratitis auslösen. Daher ist bei häufiger oder langfristiger Anwendung von GANFORT eine engmaschige Überwachung von Patienten mit Sicca-Syndrom oder vorgeschädigter Hornhaut angezeigt.

Sonstige Erkrankungen

GANFORT wurde bei Patienten mit entzündlichen Augenerkrankungen, neovaskulärem, entzündlichem Winkelblockglaukom, Kongenitalglaukom oder Engwinkelglaukom nicht untersucht.

Studien zu Bimatoprost 0,3 mg/ml bei Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertonie haben gezeigt, dass die häufigere Ex-

position des Auges gegenüber mehr als einer Bimatoprost-Dosis täglich die IOD-senkende Wirkung vermindern kann. Patienten, die GANFORT in Kombination mit anderen Prostaglandinanaloga verwenden, müssen auf Änderungen des Augeninnendrucks hin überwacht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine spezifischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit der festen Kombination Bimatoprost/Timolol durchgeführt.

Wird eine ophthalmische Betablocker-Lösung gleichzeitig mit oral verabreichten Calcium-Kanal-Blockern, Guanethidin, betaadrenergen blockierenden Substanzen, Parasympathikomimetika, Antiarrhythmika (einschließlich Amiodaron) und Digitalisglykosiden angewendet, kann es zu additiven Wirkungen mit der Gefahr eines Blutdruckabfalls und/oder einer ausgeprägten Bradykardie kommen.

Eine verstärkte systemische Betablockade (z. B. verlangsamer Puls, Depression) wurde während der kombinierten Behandlung mit CYP2D6-Hemmern (z. B. Quinidin, Fluoxetin, Paroxetin) und Timolol berichtet.

Gelegentlich wurde eine Mydriasis aufgrund der gleichzeitigen Anwendung von ophthalmischen Betablockern und Adrenalin (Epinphrin) berichtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung der fixen Kombination von Bimatoprost/Timolol bei Schwangeren vor. GANFORT darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Informationen zur Reduzierung der systemischen Resorption, siehe Abschnitt 4.2.

Bimatoprost

Es liegen keine hinreichenden klinischen Daten von exponierten Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität bei hohen maternal-toxischen Dosen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Timolol

Epidemiologische Studien haben keine Hinweise auf Missbildungen ergeben, aber bei oraler Gabe von Betablockern ein Risiko für intrauterine Wachstumsverzögerungen gezeigt. Darüber hinaus wurden beim Neugeborenen Anzeichen und Symptome einer Betablockade (z. B. Bradykardie, Blutdruckabfall, Atemnot und Hypoglykämie) beobachtet, wenn Betablocker bis zur Entbindung verabreicht wurden. Wenn GANFORT bis zur Entbindung angewendet wird, ist das Neugeborene in den ersten Lebenstagen sorgfältig zu überwachen. Tierexperimentelle Studien mit Timolol haben bei Dosen, die signifikant über den in der klinischen Praxis zur Anwendung kommenden lagen, Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Timolol

Betablocker werden in die Muttermilch ausgeschieden. Bei den therapeutischen Dosen von Timolol in Augentropfen ist es jedoch unwahrscheinlich, dass ausreichende Mengen in die Muttermilch gelangen, um beim Säugling klinische Symptome einer Betablockade hervorrufen zu können. Informationen zur Reduzierung der systemischen Resorption, siehe Abschnitt 4.2.

Bimatoprost

Es ist nicht bekannt, ob Bimatoprost beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Bei säugenden Ratten wird Bimatoprost jedoch in die Milch sezerniert. GANFORT soll in der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Studien zu den Auswirkungen von GANFORT auf die menschliche Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

GANFORT hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Falls es nach dem Eintropfen zu vorübergehend verschwommenem Sehen kommt, sollte wie auch bei anderen Augenarzneimitteln der Patient abwarten, bis er wieder klar sehen kann, bevor er am Straßenverkehr teilnimmt oder Maschinen bedient.

4.8 Nebenwirkungen

GANFORT

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die in klinischen Studien mit GANFORT berichteten Nebenwirkungen beschränkten sich auf die bereits für die einzelnen Wirkstoffe Bimatoprost und Timolol berichteten Nebenwirkungen. Es wurden keine neuen, für GANFORT spezifischen Nebenwirkungen in klinischen Studien beobachtet.

Die meisten Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit GANFORT berichtet wurden, betrafen die Augen und waren leichter Ausprägung. Keine Nebenwirkung war schwerwiegend. Basierend auf klinischen Daten über einen Zeitraum von 12 Monaten war die am häufigsten berichtete Nebenwirkung eine Hyperämie der Bindehaut (meistens geringgradig bis leicht ausgeprägt und vermutlich von nicht-entzündlicher Art) bei ca. 26 % der Patienten und führte bei 1,5 % der Patienten zum Therapieabbruch.

Tabelle der Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen sind mit GANFORT berichtet worden (wobei innerhalb der jeweiligen Häufigkeitsgruppe die schwerwiegendsten Nebenwirkungen zuerst und die am wenigsten schwerwiegenden zuletzt genannt werden).

Die Häufigkeit der unten aufgeführten möglichen Nebenwirkungen wird anhand der folgenden Konvention definiert:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000 bis < 1/100

Selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Siehe Tabelle 1

Zusätzliche Nebenwirkungen, die für einen der beiden Wirkstoffe (Bimatoprost oder Timolol) beobachtet wurden und möglicherweise auch mit GANFORT auftreten können, sind nachfolgend aufgeführt:

Bimatoprost

Siehe Tabelle 2

Timolol

Wie andere topisch applizierte Augenarzneimittel wird GANFORT (Bimatoprost/Timolol) in den Blutkreislauf resorbiert. Die Resorption von Timolol kann ähnliche Nebenwirkungen wie bei systemischen Betablockern verursachen. Die Inzidenz systemischer Nebenwirkungen nach der topischen ophthalmischen Verabreichung ist niedriger als bei einer systemischen Verabreichung. Informationen zur Reduzierung der systemischen Resorption, siehe Abschnitt 4.2.

Weitere Nebenwirkungen, die bei ophthalmischen Betablockern beobachtet wurden und die möglicherweise bei GANFORT auftreten können, werden im Folgenden aufgeführt:

Siehe Tabelle 3 auf Seite 4

Berichtete Nebenwirkungen von phosphathaltigen Augentropfen

Sehr selten wurden Fälle von Hornhautkalkifizierung unter der Therapie mit phosphathaltigen Augentropfen bei einigen Patienten mit ausgeprägten Hornhautdefekten berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine topische Überdosierung mit GANFORT ist nicht zu erwarten oder mit Toxizität in Verbindung zu bringen.

Bimatoprost

Falls GANFORT versehentlich oral eingenommen wurde, könnte die folgende Information hilfreich sein: Bei zweiwöchiger oraler Verabreichung an Ratten und Mäusen hatten Bimatoprost-Dosen von bis zu 100 mg/kg/Tag keinerlei toxische Wirkungen. Diese Dosis, ausgedrückt in mg/m², ist um das mindestens 70-fache höher als die Dosis, die bei versehentlicher Einnahme

Tabelle 1: GANFORT 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen, Schwindel
Augenerkrankungen	Sehr häufig	Hyperämie der Bindehaut.
	Häufig	Oberflächliche Keratitis punctata, Hornhauterosion, Augenbrennen, Augenjucken, Augenstechen, Fremdkörpergefühl, Augentrockenheit, Liderythem, Augenschmerzen, Lichtscheu, Augensekret, Sehstörungen, Juckreiz am Augenlid, Verschlechterung der Sehschärfe, Augenlidentzündung, Augenlidödem, Augenreizung, Epiphora, Wimpernwachstum.
	Gelegentlich	Iritis, Bindehautödem, Lidschmerzen, Asthenopie, Trichiasis, verstärkte Irispigmentierung, Vertiefung der Augenlidfurche, Retraktion des Augenlids.
	Nicht bekannt	Zystoides Makulaödem
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Rhinitis
	Gelegentlich	Dyspnoe
	Nicht bekannt	Bronchospasmus (vor allem bei Patienten mit vorbestehender bronchospastischer Erkrankung)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Lidpigmentierung, Hirsutismus, verstärkte Pigmentierung der periokularen Haut.

Tabelle 2: Bimatoprost

Systemorganklasse	Nebenwirkung
Augenerkrankungen	Allergische Konjunktivitis, Dunkelfärbung der Wimpern, Blepharospasmus, Netzhautblutung, Uveitis, periorbitales Erythem, verschwommenes Sehen.
Gefäßerkrankungen	Hypertonie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit
Untersuchungen	Anormale Leberwerte

eines Flascheninhaltes GANFORT durch ein Kind mit 10 kg Körpergewicht erreicht wird.

Timolol

Symptome einer systemischen Timolol-Überdosierung umfassen: Bradykardie, Blutdruckabfall, Bronchospasmus, Kopfschmerzen, Schwindel, Kurzatmigkeit und Herzstillstand. In einer Studie an Patienten mit Niereninsuffizienz konnte gezeigt werden, dass Timolol nicht leicht dialysierbar ist.

Im Falle einer Überdosierung sollte symptomatisch und durch unterstützende Maßnahmen behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika – Betablocker – ATC-Code: S01ED51

Wirkmechanismus

GANFORT enthält zwei Wirkstoffe, Bimatoprost und Timolol. Diese beiden Komponenten senken einen erhöhten Augeninnen-

druck über komplementäre Wirkmechanismen, wobei die kombinierte Wirkung eine im Vergleich zu einer allein verabreichten Komponente stärkere Senkung des Augeninnendrucks bewirkt. GANFORT zeichnet sich durch einen raschen Wirkungseintritt aus.

Bimatoprost ist ein Wirkstoff mit potenter augeninnendrucksenkender Wirkung. Es ist ein synthetisches Prostanoid, das zwar eine strukturelle Ähnlichkeit zu Prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}) aufweist, jedoch nicht über die bekannten Prostaglandinrezeptoren wirkt. Bimatoprost ahmt selektiv die Wirkungen von vor kurzem entdeckten körpereigenen Substanzen, so genannten Prostanoiden, nach. Die Struktur des Prostanoidrezeptors wurde jedoch noch nicht identifiziert. Der Mechanismus, über den Bimatoprost beim Menschen eine Senkung des Augeninnendrucks bewirkt, ist eine Verstärkung des Kammerwasserabflusses über das Trabekelwerk sowie eine Erhöhung des uveoskleralen Abflusses.

Timolol ist ein nichtselektiver adrenerger β₁- und β₂-Rezeptorenblocker ohne nen-

Tabelle 3: Timolol

Systemorganklasse	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Systemische allergische Reaktionen wie Angio- ödem, Nesselsucht, lokaler und generalisierter Hautausschlag, Juckreiz, Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit, Depression, Alpträume, Gedächtnisverlust
Erkrankungen des Nervensystems	Synkope, Apoplexie, Verstärkung der Anzeichen und Symptome einer Myasthenia gravis, Parästhe- sien, zerebrale Ischämie
Augenerkrankungen	Verminderte Empfindlichkeit der Hornhaut, Doppel- bilder, Ptosis, Aderhautablösung nach Filtrations- chirurgie (siehe Abschnitt 4.4), Keratitis, ver- schwommenes Sehen
Herzkrankungen	Atrioventrikulärer Block, Herzstillstand, Herzrhyth- musstörungen, Bradykardie, Herzinsuffizienz, dekompensierte Herzinsuffizienz, Brustschmerzen, Palpitationen, Ödem
Gefäßerkrankungen	Blutdruckabfall, Raynaud-Phänomen, kalte Hände und Füße
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	Dysgeusie, Übelkeit, Durchfall, Dyspepsie, Mund- trockenheit, Abdominalschmerzen, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie, psoriasisartiger Ausschlag oder Ver- schlimmerung der Psoriasis, Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Myalgie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sexuelle Dysfunktion, verminderte Libido
Allgemeine Erkrankungen und Be- schwerden am Verabreichungsort	Asthenie/Müdigkeit

nenswerte sympathikomimetische Eigen-
wirkung, ohne direkte myokarddepressori-
sche Wirkung und ohne lokalanästhetische
(membranstabilisierende) Eigenschaften. Ti-
molol senkt den Augeninnendruck durch
eine Verminderung der Kammerwasserpro-
duktion. Der genaue Wirkmechanismus ist
zwar nicht eindeutig geklärt, doch ist eine
Hemmung der gesteigerten cAMP-Synthese
infolge endogener β -adrenerger Stimula-
tion wahrscheinlich.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die augeninnendrucksenkende Wirkung
von GANFORT ist der Wirkung bei gleich-
zeitiger Anwendung von Bimatoprost (ein-
mal täglich) und Timolol (zweimal täglich)
nicht unterlegen.

Vorhandene Literaturdaten von GANFORT
weisen darauf hin, dass die abendliche An-
wendung eine höhere augeninnendruck-
senkende Wirkung als die morgendliche
Anwendung hat. Bei der Überlegung, ob
die Anwendung morgens oder abends er-
folgen soll, ist jedoch auch die Wahr-
scheinlichkeit der Therapietreue (Compliance) zu
berücksichtigen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von GAN-
FORT bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jah-
ren ist nicht erwiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

GANFORT Arzneimittel

Die Bimatoprost- und Timolol-Plasmakon-
zentrationen wurden in einer Crossover-Stu-
die bestimmt, in der die monotherapeutische
Anwendung der beiden Komponenten bei
gesunden Probanden mit GANFORT ver-
glichen wurde. Dabei war die systemische
Resorption der beiden Einzelkomponenten
minimal und wurde durch die gemeinsame
Applikation in einer einzigen Formulierung
nicht beeinflusst.

In zwei 12-Monatsstudien wurde die syste-
mische Resorption bestimmt. Dabei fand
sich für keine der beiden Einzelkomponen-
ten eine Wirkstoffkumulation.

Bimatoprost

Bimatoprost penetriert *in vitro* gut durch die
menschliche Cornea und Sklera. Bei der
Anwendung am Auge ist die systemische
Belastung durch Bimatoprost sehr gering,
wobei eine Wirkstoffkumulation ausbleibt.
Nach einmal täglicher Gabe von je einem
Tropfen 0,03 % Bimatoprost in beide Augen
über einen Zeitraum von zwei Wochen wur-
den innerhalb von 10 Minuten nach der Ver-
abreichung die Plasmaspitzenpiegel er-
reicht. Innerhalb von 1,5 Stunden nach der
Anwendung sank die Konzentration im Blut
unter die Nachweisgrenze (0,025 ng/ml). Die
Durchschnittswerte von C_{max} und AUC_{0-24h}
waren an Tag 7 und Tag 14 ähnlich (0,08 ng/
ml bzw. 0,09 ng · h/ml). Dies lässt darauf

schließen, dass sich in der ersten Woche
der Anwendung am Auge ein Fließgleichge-
wicht eingestellt hatte.

Die Verteilung von Bimatoprost in die Kör-
pergewebe ist mäßig, das systemische Ver-
teilungsvolumen beim Menschen beträgt im
Fließgleichgewicht 0,67 l/kg. Im menschi-
chen Blut wird Bimatoprost vor allem im
Plasma gefunden. Die Plasmaproteinbin-
dung von Bimatoprost liegt bei ca. 88 %.

Nach der Anwendung am Auge wird im
zirkulierenden Blut vor allem unverändertes
Bimatoprost gefunden. Die Metabolisierung
von Bimatoprost erfolgt danach durch Oxi-
dation, N-Deethylierung und Glukuronidie-
rung zu einer Vielzahl unterschiedlicher Me-
taboliten.

Bimatoprost wird vorwiegend renal ausge-
schieden. Bei gesunden Probanden wurden
bis zu 67 % einer intravenös verabreichten
Dosis über den Urin und 25 % der Dosis
über die Fäzes ausgeschieden. Die nach
intravenöser Gabe bestimmte Eliminations-
halbwertszeit betrug ca. 45 Minuten; die Ge-
samt-Clearance aus dem Blut lag bei 1,5 l/h/
kg.

Charakteristika bei älteren Patienten

Nach zweimal täglicher Applikation lag die
mittlere AUC_{0-24h} bei älteren Patienten
(≥ 65 Jahre) mit 0,0634 ng · h/ml signifikant
höher als bei jungen gesunden Erwachse-
nen (0,0218 ng · h/ml). Dieser Befund ist je-
doch klinisch nicht relevant, weil bei Älteren
ebenso wie bei Jüngeren die systemische
Exposition nach Anwendung am Auge sehr
gering war. Es fanden sich keine Anzeichen
einer Akkumulation von Bimatoprost im Blut,
und das Sicherheitsprofil war bei älteren und
jüngeren Patienten gleich.

Timolol

Nach Anwendung von 0,5-prozentigen Au-
gentropfen am Auge von Patienten, die sich
einer Kataraktoperation unterzogen, betrug
eine Stunde nach der Anwendung die Timo-
lol-Spitzenkonzentration im Kammerwasser
898 ng/ml. Ein Teil der Dosis wird syste-
misch resorbiert und dann umfangreich in
der Leber metabolisiert. Die Plasmahalb-
wertszeit von Timolol beträgt ca. 4 bis 6 Stun-
den. Timolol wird in der Leber teilweise
metabolisiert und als Timolol und dessen
Metabolite über die Niere ausgeschieden.
Die Plasmaproteinbindung von Timolol ist
gering.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

GANFORT Arzneimittel

Toxizitätsstudien mit wiederholter Anwen-
dung von GANFORT am Auge ergaben
keine besonderen Gefahren für den Men-
schen. Das okuläre und systemische Si-
cherheitsprofil der Einzelkomponenten ist
gut belegt.

Bimatoprost

Basierend auf den konventionellen Studien
zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität
und zum kanzerogenen Potential lassen die
präklinischen Daten keine besonderen Ge-
fahren für den Menschen erkennen. In Stu-
dien an Nagern führte eine systemische
Exposition, die um das 33- bis 97-fache über
derjenigen lag, die nach Anwendung am

Auge beim Menschen erreicht wird, spezie-spezifisch zu Aborten.

Bei Affen wurden nach täglicher, okulärer Anwendung von Bimatoprostkonzentrationen $\geq 0,03\%$ über ein Jahr eine Zunahme der Irispigmentierung sowie reversible dosisabhängige periokuläre Veränderungen beobachtet, die durch einen prominenten Sulcus oben und/oder unten und einen erweiterten Lidspalt des behandelten Auges gekennzeichnet waren. Es scheint, dass die verstärkte Irispigmentierung durch eine erhöhte Stimulation der Melaninproduktion in den Melanozyten, und nicht durch eine Erhöhung der Melanozytenzahl verursacht wurde. Es wurden keine Funktionsbeeinträchtigungen oder mikroskopischen Veränderungen im Zusammenhang mit den periokulären Effekten beobachtet, und der den periokulären Veränderungen zugrunde liegende Mechanismus ist nicht bekannt.

Timolol

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid
Natriumchlorid
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O
Citronensäure-Monohydrat
Salzsäure oder Natriumhydroxid
(zur pH-Einstellung)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 28 Tage bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen während des Gebrauchs in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 28 Tage bei 25 °C nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flaschen aus weißem, lichtundurchlässigem LDPE, mit Polystyrol-Schraubverschluss. Füllvolumen pro Flasche 3 ml.

Die folgenden Packungsgrößen sind erhältlich: Faltschachtel mit 1 oder 3 Flaschen zu 3 ml. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport
Co. Mayo
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/340/001 – 002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. Mai 2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
23. Juni 2011

10. STAND DER INFORMATION

10/2013

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin