

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, im Einzeldosisbehältnis.

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 Einzeldosis in das/die betroffene(n) Auge(n) einzutropfen. Die Anwendung soll jeden Tag zur gleichen Zeit erfolgen.

Vorhandene Literaturdaten von GANFORT (Multidosis-Formulierung) 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 Therapie-treue (Compliance) zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 5.1).

Das Einzeldosisbehältnis ist nur zur einmaligen Verwendung bestimmt; ein Behältnis reicht zur Behandlung beider Augen aus. Nicht verwendete Lösung ist sofort zu verwerfen. 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 Einzeldosis 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 Einzeldosis bei Kindern im Alter unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen während der Anwendung des Arzneimittels

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

Bei Anwendung eines nasolakrimalen Verschlusses oder Schließen der Augenlider für zwei Minuten wird die systemische Resorption verringert. Dies kann zu einer Reduzierung 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 Einzeldosis systemisch resorbiert werden. Eine vermehrte systemische Resorption der Einzelwirkstoffe wurde bei GANFORT (Multidosis-Formulierung) 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 bei 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 der 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 Einzeldosis mit Vor-

sicht 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 hatten Bimatoprost Augentropfen 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 sowie einer Hyperpigmentation der periorbitalen Haut informiert werden, da diese Veränderungen während der Behandlung mit GANFORT Einzeldosis beobachtet wurden. Eine verstärkte braune Irispigmentierung wurde unter Behandlung mit GANFORT (Multidosis-Formulierung) ebenfalls beobachtet. Die verstärkte Irispig-

mentierung 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 bleibenden Veränderung fortbestehen. Nach 12-monatiger Behandlung mit GANFORT (Multidosis-Formulierung) 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 Melaninergehalt 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 Makulaödemen, einschließlich zystoider Makulaödeme, unter GANFORT (Multidosis-Formulierung) wurde berichtet. GANFORT Einzeldosis sollte daher bei aphaken Patienten, pseudophaken Patienten mit Ruptur des hinteren Kapselsacks 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 Erkrankungen

GANFORT Einzeldosis wurde bei Patienten mit entzündlichen Augenerkrankungen, neovaskulärem, entzündlichem Winkelblock-, Kongenital- oder Engwinkelglaukom nicht untersucht.

Studien zu Bimatoprost 0,3 mg/ml bei Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertonie haben gezeigt, dass die häufigere Exposition 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. verlangsamter 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 (Epinephrin) 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 Einzeldosis 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 Einzeldosis 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 ausgeschie-

den wird. Bei säugenden Ratten wird Bimatoprost jedoch in die Milch sezerniert. GANFORT Einzeldosis soll in der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

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

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

GANFORT Einzeldosis 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 topischen Augenarzneimitteln der Patient abwarten, bis er wieder klar sehen kann, bevor er am Straßenverkehr teilnimmt oder Maschinen bedient.

4.8 Nebenwirkungen

GANFORT Einzeldosis

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die in der klinischen Studie mit GANFORT Einzeldosis berichteten Nebenwirkungen beschränkten sich auf die bereits für die in GANFORT (Multidosis-Formulierung) oder für die einzelnen Wirkstoffe Bimatoprost und Timolol berichteten Nebenwirkungen. Es wurden keine neuen, für GANFORT Einzeldosis spezifischen Nebenwirkungen in klinischen Studien beobachtet.

Die meisten Nebenwirkungen, die für GANFORT Einzeldosis berichtet wurden, betrafen die Augen und waren leichter Ausprägung. Keine Nebenwirkung war schwerwiegend. Basierend auf Daten einer klinischen Studie über einen Zeitraum von 12 Wochen, in der GANFORT Einzeldosis einmal täglich verabreicht wurde, war die am häufigsten berichtete Nebenwirkung von GANFORT Einzeldosis eine Hyperämie der Bindehaut (meistens geringgradig bis leicht ausgeprägt und vermutlich von nicht-entzündlicher Art) bei ca. 21 % der Patienten und führte bei 1,4 % der Patienten zum Therapieabbruch.

Tabelle der Nebenwirkungen

In Tabelle 1 auf Seite 3 sind die Nebenwirkungen zusammengefasst, die in einer 12-wöchigen klinischen Studie mit GANFORT Einzeldosis beobachtet wurden (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

Tabelle 1

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Augenerkrankungen	Sehr häufig	Hyperämie der Bindehaut
	Häufig	Keratitis punctata, Augenreizung, Bindehautreizung, Augenjucken, Augenschmerzen, Fremdkörpergefühl im Auge, trockenes Auge, gesteigerter Tränenfluss, Augenliderythem, Photophobie, Wimpernwachstum
	Gelegentlich	Anomale Sinnesempfindungen des Auges, Jucken am Augenlid, Augenlidödem, Asthenopie, Dunkelfärbung der Wimpern
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Müdigkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hyperpigmentierung der Haut (peri- okulär)

Tabelle 2

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindel
Augenerkrankungen	Häufig	Hornhauterosion, Augensekret, Sehstörungen
	Gelegentlich	Iritis, Bindehautödem, Augenlidentzündung, Lidschmerzen, Verschlechterung der Sehschärfe, Trichiasis, verstärkte Irispigmentierung, Vertiefung der Lidfurche, Retraktion des Augenlids
	Nicht bekannt	Zystoides Makulaödem
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Rhinitis, Dyspnoe
	Nicht bekannt	Bronchospasmus (vor allem bei Patienten mit vorbestehender bronchospastischer Erkrankung)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Hirsutismus

Tabelle 3

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

In Tabelle 2 sind weitere Nebenwirkungen aufgeführt, die bei der Anwendung von GANFORT (in der Multidosis-Formulierung) beobachtet wurden und möglicherweise auch bei GANFORT Einzeldosis auftreten können. Diese betrafen meistens das Auge und waren leichter Ausprägung.

Zusätzliche Nebenwirkungen, die für einen der beiden Wirkstoffe (Bimatoprost oder Timolol) beobachtet wurden und möglicherweise auch mit GANFORT Einzeldosis auftreten können, sind in den Tabellen 3 (Bimatoprost) und 4 (Timolol) aufgeführt:

Bimatoprost 0,3 mg/ml (Multidosis- und Einzeldosis-Formulierungen)

Siehe Tabelle 3

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. Informa-

tionen zur Reduzierung der systemischen Resorption, siehe Abschnitt 4.2.

Weitere Nebenwirkungen, die bei ophthalmischen Betablockern beobachtet wurden und die möglicherweise bei GANFORT Einzeldosis auftreten können, werden im Folgenden in Tabelle 4 auf Seite 4 aufgeführt.

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 bei der Behandlung mit GANFORT Einzeldosis ist nicht zu erwarten oder mit Toxizität in Verbindung zu bringen.

Bimatoprost

Falls GANFORT Einzeldosis versehentlich oral eingenommen wird, kann die folgende Information hilfreich sein: Bei zweiwöchiger oraler Verabreichung an Mäusen und Ratten hatten Bimatoprost-Dosen von bis zu 100 mg/kg/Tag keine toxische Wirkungen; dies entspricht einer Äquivalentdosis beim Menschen von 8,1 bzw. 16,2 mg/kg. Diese Dosen sind mindestens um das 7,5-fache höher als die Menge an Bimatoprost, die bei versehentlicher Einnahme des gesamten Inhalts einer Packung GANFORT Augentropfen im Einzeldosisbehältnis (90 Einzeldosisbehältnisse mit je 0,4 ml; 36 ml) durch ein Kind mit 10 kg Körpergewicht eingenommen werden würde [(36 ml × 0,3 mg/ml Bimatoprost)/10 kg; 1,08 mg/kg].

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 bei Patienten 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

Tabelle 4

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

Wirkmechanismus und pharmakodynami- sche Wirkungen

GANFORT Einzeldosis enthält zwei Wirkstof-
fe, Bimatoprost und Timolol. Diese beiden
Komponenten senken einen erhöhten Augeninnendruck über komplementäre Wirk-
mechanismen, wobei die kombinierte Wirk-
ung eine im Vergleich zu einer allein verabreichten Komponente stärkere Senkung
des Augeninnendrucks bewirkt. GANFORT
Einzeldosis zeichnet sich durch einen ras-
chen Wirkungseintritt aus.

Bimatoprost ist ein Wirkstoff mit potenter
augeninnendrucksenkender Wirkung. Es
ist ein synthetisches Prostaglandin, 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 Augeninnen-
drucks bewirkt, ist eine Verstärkung des
Kammerwasserabflusses über das Trabekelwerk sowie eine Erhöhung des uveo-
skleralen Abflusses.

Timolol ist ein nichtselektiver adrenerger β₁-
und β₂-Rezeptorenblocker ohne nennens-
werte sympathikomimetische Eigenwirkung,
ohne direkte myokarddepressorische Wir-

kung und ohne lokalanästhetische (mem-
branstabilisierende) Eigenschaften. Timolol
senkt den Augeninnendruck durch eine Ver-
minderung der Kammerwasserproduktion.
Der genaue Wirkmechanismus ist zwar nicht
eindeutig geklärt, doch ist eine Hemmung
der gesteigerten cAMP-Synthese infolge
endogener β-adrenerger Stimulation wahr-
scheinlich.

Klinische Wirksamkeit

In einer 12-wöchigen randomisierten, dop-
pelblinden Parallelgruppenstudie wurden
die Wirksamkeit und Sicherheit von GAN-
FORT Einzeldosis mit der von GANFORT
Multidosis-Formulierung bei Patienten mit
Glaukom oder okulärer Hypertension ver-
glichen. GANFORT Einzeldosis war der
GANFORT Multidosis-Formulierung im Hin-
blick auf die augeninnendrucksenkende
Wirkung nicht unterlegen: Die Obergrenze
des 95%igen Konfidenzintervalls für den
Unterschied zwischen den Behandlungen
lag zu jedem untersuchten Zeitpunkt (0,
2 und 8 Stunden) in Woche 12 (bei der
Primäranalyse) innerhalb der vordefinierten
Spanne von 1,5 mm Hg sowie auch in den
Wochen 2 und 6 für die mittlere Senkung
des Augeninnendrucks des schlechteren
Auges gegenüber dem Ausgangswert (Augeninnendruck des schlechteren Auges be-
zieht sich auf das Auge mit dem höheren
mittleren tageszyklischen Augeninnendruck
zum Ausgangswert). Tatsächlich wurde für
die Obergrenze des 95%igen Konfidenzin-

tervals ein Wert von 0,14 mm Hg in Wo-
che 12 nicht überschritten.

Bei beiden Behandlungsgruppen ergab
sich gegenüber dem Ausgangswert eine
statistisch und klinisch signifikante mittlere
Senkung des Augeninnendrucks des
schlechteren Auges zu allen im Verlauf der
Studie untersuchten Zeitpunkten (p < 0,001).
Die mittlere Änderung des Augeninnen-
drucks des schlechteren Auges gegenüber
dem Ausgangswert lag während des gesamt-
en 12-wöchigen Studienzeitraums im Be-
reich von -9,16 bis -7,98 mm Hg bei der
Gruppe mit der GANFORT Einzeldosis und
im Bereich von -9,03 bis -7,72 mm Hg bei
der Gruppe mit GANFORT Multidosis-For-
mulierung.

GANFORT Einzeldosis erzielte – vergli-
chen mit der GANFORT Multidosis-Formu-
lierung – zu allen untersuchten Zeitpunkten
in Woche 2, 6 und 12 eine äquivalente Sen-
kung des Augeninnendrucks unabhängig
vom behandelten Auge (Durchschnitt beider
Augen oder schlechteres Auge).

Wie sich aus Studien mit GANFORT (Multi-
dosis-Formulierung) ergab, ist die augenin-
nendrucksenkende Wirkung von GANFORT
der Wirkung bei gleichzeitiger Anwendung
von Bimatoprost (einmal täglich) und Timolol
(zweimal täglich) nicht unterlegen.

Vorhandene Literaturdaten zu GANFORT
(Multidosis-Formulierung) weisen darauf
hin, dass die abendliche Anwendung eine
höhere augeninnendrucksenkende Wirkung
als die morgendliche Anwendung hat. Bei
der Überlegung, ob die Anwendung mor-
gens oder abends erfolgen soll, ist jedoch
auch die Wahrscheinlichkeit der Therapie-
treue (Compliance) zu berücksichtigen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von GAN-
FORT Einzeldosis bei Kindern im Alter unter
18 Jahren ist nicht erwiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

GANFORT Arzneimittel: Resorption

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 (Multi-
dosis-Formulierung) verglichen wurde. Da-
bei war die systemische Resorption der
beiden Einzelkomponenten minimal und
wurde durch die gemeinsame Applikation
in einer einzigen Formulierung nicht beein-
flusst.

In zwei 12-Monatsstudien bzgl. GANFORT
(Multidosis-Formulierung) 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
Verabreichung die Plasmaspitzenpiegel

erreicht. 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 Fließgleichgewicht eingestellt hatte.

Die Verteilung von Bimatoprost in die Körpergewebe ist mäßig, das systemische Verteilungsvolumen beim Menschen beträgt im Fließgleichgewicht 0,67 l/kg. Im menschlichen Blut wird Bimatoprost vor allem im Plasma gefunden. Die Plasmaproteinbindung 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 Oxidation, N-Deethylierung und Glukuronidierung zu einer Vielzahl unterschiedlicher Metaboliten.

Bimatoprost wird vorwiegend renal ausgeschieden. 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 Eliminationshalbwertszeit betrug ca. 45 Minuten; die Gesamt-Clearance aus dem Blut lag bei 1,5 l/h/kg.

Charakteristika bei älteren Patienten

Nach zweimal täglicher Applikation von Bimatoprost 0,3 mg/ml lag die mittlere AUC_{0-24h} bei älteren Patienten (≥65 Jahre) mit 0,0634 ng · h/ml signifikant höher als bei jungen gesunden Erwachsenen (0,0218 ng · h/ml). Dieser Befund ist jedoch 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 Augentropfen am Auge von Patienten, die sich einer Kataraktoperation unterzogen, betrug eine Stunde nach der Anwendung die Timolol-Spitzenkonzentration im Kammerwasser 898 ng/ml. Ein Teil der Dosis wird systemisch resorbiert und dann umfangreich in der Leber metabolisiert. Die Plasmahalbwertszeit von Timolol beträgt ca. 4 bis 6 Stunden. 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 Anwendung von GANFORT (Multidosis-Formulierung) am Auge ergaben keine besonderen Gefahren für den Menschen. Das okuläre und systemische Sicherheitsprofil der Einzelkomponenten ist gut belegt.

Bimatoprost

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität

und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In Studien 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, spezies-spezifisch zu Aborten.

Bei Affen wurden nach täglicher, okulärer Anwendung von Bimatoprostkonzentrationen ≥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

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

Nach Öffnen des Beutels muss der Inhalt innerhalb von sieben Tagen verwendet werden. Das geöffnete Einzeldosisbehältnis sofort nach dem Gebrauch werfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Die Einzeldosisbehältnisse im Beutel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Einzeldosisbehältnisse aus transparentem Polyethylen niedriger Dichte (LDPE) mit abdrehbarem Verschluss.

Jedes Einzeldosisbehältnis enthält 0,4 ml Lösung.

Die folgenden Packungsgrößen sind erhältlich: Faltschachtel mit 5, 30 oder 90 Einzeldosisbehältnissen; jeder Streifen mit fünf Einzeldosisbehältnissen sind in einem Alu-

miniumfolienbeutel verpackt. 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/1/06/340/003 5 Einzeldosisbehältnisse
EU/1/06/340/004 30 Einzeldosisbehältnisse
EU/1/06/340/005 90 Einzeldosisbehältnisse

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