

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

GANFORT® 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung 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, Lösung 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 eingetropfelt 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 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 5 Minuten auseinander liegen.

Bei Anwendung eines nasolakrimalen Verschlusses oder Schließen der Augenlider für 2 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 die 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.

#### Herzkrankungen

Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (z.B. koronarer Herzkrankung, 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 Vorsicht und

nur dann anzuwenden, wenn der mögliche Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

#### Endokrine Erkrankungen

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 sowie einer Hyperpigmentierung 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 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 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 Melaningehalt 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. 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 (Epinephrin) berichtet.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

**Schwangerschaft**

Es liegen keine hinreichenden Erfahrungen mit der 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**

**Zusammenfassung des Sicherheitsprofils**

Die in der klinischen Studie mit GANFORT-Einzeldosis berichteten Nebenwirkungen beschränkten sich auf die bereits für 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**

Tabelle 1 auf Seite 3 enthält die Nebenwirkungen, die während klinischer Studien mit allen GANFORT-Formulierungen (Multidosis und Einzeldosis) oder nach der Markteinführung berichtet wurden.

Mögliche Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklassen aufgeführt und basieren auf der folgenden Konvention: 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) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen in der Reihenfolge ihres abnehmenden Schweregrads aufgeführt.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3

Wie andere topisch applizierte Augenarzneimittel wird GANFORT (Bimatoprost/Timolol) in den Blutkreislauf resorbiert. Die Resorption von Timolol kann ähnliche Ne-

benwirkungen wie bei systemischen Beta-blockern 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.

Zusätzliche Nebenwirkungen, die für einen der beiden Wirkstoffe (Bimatoprost oder Timolol) beobachtet wurden und möglicherweise auch mit GANFORT auftreten können, sind in Tabelle 2 auf Seite 4 aufgeführt:

Siehe Tabelle 2 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

**Deutschland**

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
 Abt. Pharmakovigilanz  
 Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
 D-53175 Bonn  
 Website: <http://www.bfarm.de>

**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 toxischen 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.

**Tabelle 1: Liste der Nebenwirkungen aller GANFORT-Formulierungen (Multidosis und Einzeldosis)**

| Systemorganklasse   | Häufigkeit    | Nebenwirkung   |
|---|---------------|--|
| <i>Erkrankungen des Immunsystems</i>                                | Nicht bekannt | Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anzeichen oder Symptome von allergischer Dermatitis, Angioödem, Augenallergie  |
| <i>Psychiatrische Erkrankungen</i>                                  | Nicht bekannt | Schlaflosigkeit <sup>2</sup> , Alpträume <sup>2</sup>  |
| <i>Erkrankungen des Nervensystems</i>                               | Häufig        | Kopfschmerzen  |
|   | Nicht bekannt | Geschmacksstörung <sup>2</sup> , Schwindel   |
| <i>Augenerkrankungen</i>  | Sehr häufig   | Hyperämie der Bindehaut  |
|   | Häufig        | Keratitis punctata, Hornhauterosion <sup>2</sup> , Augenbrennen <sup>2</sup> , Bindehautreizung <sup>1</sup> , Augenjucken, Augenstechen <sup>2</sup> , Fremdkörpergefühl, trockenes Auge, Erythem des Augenlids, Augenschmerzen, Lichtscheu, Augensekret, Sehstörungen <sup>2</sup> , Juckreiz am Augenlid, Verschlechterung der Sehschärfe <sup>2</sup> , Blepharitis <sup>2</sup> , Augenlidödem, Augenreizung, Tränensekretion verstärkt, Wimpernwachstum  |
|   | Gelegentlich  | Iritis <sup>2</sup> , Bindehautödem <sup>2</sup> , Lidschmerzen <sup>2</sup> , anomale Sinnesempfindung des Auges <sup>1</sup> , Asthenopie, Trichiasis <sup>2</sup> , verstärkte Irispigmentierung <sup>2</sup> , periorbitale Veränderungen und Lidveränderungen im Zusammenhang mit periorbitaler Atrophie des Fettgewebes und Hautspannen mit resultierender Vertiefung der Augensidfurche, Augenlidptosis, Enophthalmus, Lagophthalmus und Augenlidretraktion <sup>1&amp;2</sup> , Verfärbung von Wimpern (Dunkelverfärbung) <sup>1</sup> |
|   | Nicht bekannt | Zystoides Makulaödem <sup>2</sup> , Schwellung des Auges, verschwommenes Sehen <sup>2</sup> , Augenbeschwerden   |
| <i>Herzerkrankungen</i>   | Nicht bekannt | Bradykardie  |
| <i>Gefäßerkrankungen</i>  | Nicht bekannt | Hypertonie   |
| <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>   | Häufig        | Rhinitis <sup>2</sup>  |
|   | Gelegentlich  | Dyspnoe  |
|   | Nicht bekannt | Bronchospasmus (vor allem bei Patienten mit vorbestehender bronchospastischer Erkrankung) <sup>2</sup> , Asthma  |
| <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>           | Häufig        | Lidpigmentierung <sup>2</sup> , Hirsutismus <sup>2</sup> , Hauthyperpigmentierung (periokular)   |
|   | Nicht bekannt | Alopezie, Hautverfärbung (periokular)  |
| <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> | Nicht bekannt | Ermüdung   |

<sup>1</sup> Nebenwirkungen, die nur bei Anwendung der GANFORT-Einzeldosis-Formulierung beobachtet wurden

<sup>2</sup> Nebenwirkungen, die nur bei Anwendung der GANFORT-Multidosis-Formulierung beobachtet wurden

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

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika – Antiglaukompräparate und Miotika – Betablocker – Timolol, Kombinationen – ATC-Code: S01ED51

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

GANFORT-Einzeldosis enthält zwei Wirkstoffe, Bimatoprost und Timolol. Diese beiden Komponenten senken einen erhöhten Augeninnendruck über komplementäre Wirkmechanismen, wobei die kombinierte Wirkung eine im Vergleich zu einer allein verabreichten Komponente stärkere Senkung des Augeninnendrucks bewirkt. GANFORT-Einzeldosis zeichnet sich durch einen raschen Wirkungseintritt aus.

Bimatoprost ist ein Wirkstoff mit potenter augeninnendrucksenkender Wirkung. Es ist ein synthetisches Prostaglandin, das zwar eine strukturelle Ähnlichkeit zu Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ) aufweist, jedoch nicht über die bekannten Prostaglandinrezeptoren wirkt. Bimatoprost ahmt selektiv die Wirkungen von körpereigenen Substanzen, so genannten Prostaglandinen, nach. 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 nicht selektiver adrenerger  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ -Rezeptorenblocker ohne nennenswerte sympathikomimetische Eigenwirkung, ohne direkte myokarddepressorische Wirkung und ohne lokalanästhetische (membranstabilisierende) Eigenschaften. Timolol senkt den Augeninnendruck durch eine Verminderung der Kammerwasserproduktion. Der genaue Wirkmechanismus ist zwar nicht eindeutig geklärt, doch ist eine Hemmung der gesteigerten cAMP-Synthese infolge endogener  $\beta$ -adrenerger Stimulation wahrscheinlich.

**Klinische Wirksamkeit**

In einer 12-wöchigen randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von GANFORT-Einzeldosis mit der von GANFORT-Multidosis-Formulierung bei Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertension verglichen. GANFORT-Einzeldosis war der GANFORT-Multidosis-Formulierung im Hinblick 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 mmHg sowie auch in den Wochen 2 und 6 für die mittlere Senkung des Augeninnendrucks des schlechteren Auges gegenüber dem Ausgangswert (Augeninnendruck des schlechteren Auges bezieht sich auf das Auge mit dem höheren mittleren tageszyklischen Augeninnendruck zum Ausgangswert). Tatsächlich wurde für die Obergrenze des 95%igen Konfidenzintervalls ein Wert von 0,14 mmHg in Woche 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 Augeninnendrucks des schlechteren Auges gegenüber dem Ausgangswert lag während des gesamten 12-wöchigen Studienzeitraums im Bereich von -9,16 bis -7,98 mmHg bei der Gruppe mit der GANFORT-Einzeldosis und im Bereich von -9,03 bis -7,72 mmHg bei der Gruppe mit GANFORT-Multidosis-Formulierung.

GANFORT-Einzeldosis erzielte – verglichen mit der GANFORT-Multidosis-Formulierung – zu allen untersuchten Zeitpunkten in Woche 2, 6 und 12 eine äquivalente Senkung des Augeninnendrucks unabhängig vom

**Tabelle 2: Liste der zusätzlichen Nebenwirkungen, die bei einem der Wirkstoffe (Bimatoprost oder Timolol) beobachtet wurden**

| Systemorganklasse   | Nebenwirkung  |
|---|---|
| <i>Erkrankungen des Immunsystems</i>                                | Systemische allergische Reaktionen einschließlich Anaphylaxie <sup>1</sup>  |
| <i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>                        | Hypoglykämie <sup>1</sup>   |
| <i>Psychiatrische Erkrankungen</i>                                  | Depression <sup>1</sup> , Gedächtnisverlust <sup>1</sup> , Halluzination <sup>1</sup>   |
| <i>Erkrankungen des Nervensystems</i>                               | Synkope <sup>1</sup> , Apoplexie <sup>1</sup> , Verstärkung der Anzeichen und Symptome einer Myasthenia gravis <sup>1</sup> , Parästhesien <sup>1</sup> , zerebrale Ischämie <sup>1</sup>   |
| <i>Augenerkrankungen</i>  | Verminderte Empfindlichkeit der Hornhaut <sup>1</sup> , Doppelbilder <sup>1</sup> , Ptosis <sup>1</sup> , Aderhautablösung nach Filtrationschirurgie (siehe Abschnitt 4.4) <sup>1</sup> , Keratitis <sup>1</sup> , Blepharospasmus <sup>2</sup> , Netzhautblutung <sup>2</sup> , Uveitis <sup>2</sup> |
| <i>Herzkrankungen</i>   | Atrioventrikulärer Block <sup>1</sup> , Herzstillstand <sup>1</sup> , Herzrhythmusstörungen <sup>1</sup> , Herzinsuffizienz <sup>1</sup> , dekompensierte Herzinsuffizienz <sup>1</sup> , Brustschmerzen <sup>1</sup> , Palpitationen <sup>1</sup> , Ödem <sup>1</sup>                                |
| <i>Gefäßerkrankungen</i>  | Blutdruckabfall <sup>1</sup> , Raynaud-Phänomen <sup>1</sup> , kalte Hände und Füße <sup>1</sup>  |
| <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>   | Asthma-Exazerbation <sup>2</sup> , COPD-Exazerbation <sup>2</sup> , Husten <sup>1</sup>   |
| <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>                      | Übelkeit <sup>1,2</sup> , Durchfall <sup>1</sup> , Dyspepsie <sup>1</sup> , Mundtrockenheit <sup>1</sup> , Abdominalschmerzen <sup>1</sup> , Erbrechen <sup>1</sup>   |
| <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>           | Psoriasisartiger Ausschlag <sup>1</sup> oder Verschlimmerung der Psoriasis <sup>1</sup> , Hautausschlag <sup>1</sup>  |
| <i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>       | Myalgie <sup>1</sup>  |
| <i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>        | Sexuelle Dysfunktion <sup>1</sup> , verminderte Libido <sup>1</sup>   |
| <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> | Asthenie <sup>1,2</sup>   |
| <i>Untersuchungen</i>   | Anormale Leberfunktionstests <sup>2</sup>   |

<sup>1</sup> Nebenwirkungen, die bei Timolol beobachtet wurden

<sup>2</sup> Nebenwirkungen, die bei Bimatoprost beobachtet wurden

behandelten Auge (Durchschnitt beider Augen oder schlechteres Auge).

Wie sich aus Studien mit GANFORT (Multidosis-Formulierung) ergab, ist die augeninnendrucksenkende 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 morgens oder abends erfolgen soll, ist jedoch auch die Wahrscheinlichkeit der Therapietreue (Compliance) zu berücksichtigen.

**Kinder und Jugendliche**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von GANFORT-Einzeldosis bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

**GANFORT-Arzneimittel**

Die Bimatoprost- und Timolol-Plasmakonzentrationen wurden in einer Crossover-Studie bestimmt, in der die monotherapeutische Anwendung der beiden Komponenten bei gesunden Probanden mit GAN-

FORT (Multidosis-Formulierung) verglichen 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 mit GANFORT (Multidosis-Formulierung) wurde die systemische Resorption bestimmt. Dabei fand sich für keine der beiden Einzelkomponenten eine Wirkstoffkumulation.

**Bimatoprost**

Bimatoprost penetriert *in vitro* gut durch die menschliche Cornea und Sklera. Bei der Anwendung am Auge ist die systemische Bimatoprost-Exposition 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 wurden 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 das 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  $AUC_{0-24\text{h}}$  bei älteren Patienten ( $\geq 65$  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%igen 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, speziesspezifisch 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

Natriumchlorid  
 Dinatriumhydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O  
 Citronensäure-Monohydrat  
 Salzsäure oder Natriumhydroxid  
 (zur pH-Einstellung)  
 Gereinigtes Wasser

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nachdem das Einzeldosisbehältnis aus dem Beutel entnommen wurde, innerhalb von 7 Tagen verwenden. Alle Einzeldosisbehältnisse sind im Beutel aufzubewahren und 10 Tage nach dem ersten Öffnen des Beutels zu verwerfen.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Die Einzeldosisbehältnisse im Beutel aufbewahren und den Beutel zurück in die Faltschachtel legen, 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 Einzeldosisbehältnissen in einem Aluminiumfolienbeutel.

- Faltschachtel mit 30 oder 90 Einzeldosisbehältnissen in drei bzw. neun Aluminiumfolienbeuteln. Jeder Beutel enthält 10 Einzeldosisbehältnisse.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
 Knollstraße  
 67061 Ludwigshafen  
 Deutschland

## 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

November 2024

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

