1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

GANFORT 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml oplossing bevat 0,3 mg bimatoprost en 5 mg timolol (als 6,8 mg timololmaleaat).

Hulpstof met bekend effect
Elke ml oplossing bevat 0,05 mg benzalkoniumchloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing.

Kleurloze tot lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Verlaging van de intra-oculaire druk (IOD) bij volwassen patiënten met openkamerhoekglaucoom of met oculaire hypertensie, waarbij topische behandeling met bètablokkers of prostaglandine-analogen onvoldoende effect heeft.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Aanbevolen dosering voor volwassenen (met inbegrip van oudere patiënten)

De aanbevolen dosis is eenmaal daags één druppel GANFORT in het (de) aangedane oog (ogen), ofwel ’s ochtends ofwel 's avonds toegediend. GANFORT dient elke dag op hetzelfde tijdstip te worden toegediend.

Gegevens uit bestaande literatuur over GANFORT duiden op een hogere effectiviteit in IOD-verlaging als GANFORT 's avonds wordt toegediend dan bij toediening 's ochtends. Bij de keuze tussen toediening 's ochtends of 's avonds dient echter rekening te worden houden met de te verwachten therapietrouw (zie rubriek 5.1).

Als er een dosis niet is toegediend, dient de behandeling te worden voortgezet met de volgende, geplande dosis. De eenmaal daagse dosis van één druppel per aangedaan oog mag niet worden overschreden.

Nier- en leveraandoeningen

GANFORT is niet onderzocht bij patiënten met een lever- of nieraandoening. Deze patiënten dienen dan ook met grote voorzichtigheid te worden behandeld.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van GANFORT bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Als er meer dan één topisch geneesmiddel voor het oog moet worden gebruikt, moet er na het toedienen van elke behandeling ten minste 5 minuten worden gewacht.

Door toepassing van nasolacrimale occlusie of het gesloten houden van de oogleden gedurende 2 minuten treedt een vermindering van de systemische absorptie op hetgeen kan resulteren in een afname van de systemische bijwerkingen en een toename van de lokale werkzaamheid.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Reactieve luchtwegaandoeningen, waaronder astma bronchiale of astma bronchiale in de anamnese, of ernstige chronische obstruerende longaandoeningen.
- Sinusbradycardie, sick-sinussyndroom, sino-atriaal blok, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok (niet gecontroleerd door pacemaker). Manifest hartfalen, cardiogene shock.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Net als andere topisch toegediende geneesmiddelen voor het oog kunnen de werkzame bestanddelen (timolol/bimatoprost) van GANFORT systemisch worden geabsorbeerd. Er is geen toename van de systemische absorptie van de afzonderlijke werkzame bestanddelen vastgesteld. Door de bèta-adrenerge component, timolol, kunnen dezelfde typen cardiovasculaire, pulmonale en andere bijwerkingen optreden als bij systemische bètablokkers. Systemische bijwerkingen komen na topische oftalmische toediening minder vaak voor dan na systemische toediening. Voor het verminderen van de systemische absorptie, zie rubriek 4.2.

Hartaandoeningen
Patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (bijv. coronaire hartziekte, Prinzmetal-angina of hartfalen) en behandeling van hypotensie met bètablokkers dienen kritisch te worden geëvalueerd en behandeling met andere werkzame stoffen dient te worden overwogen. Patiënten met cardiovasculaire aandoeningen moeten worden gecontroleerd op verschijnselen van verergering van deze aandoeningen en op bijwerkingen.

Vanwege het negatieve effect op de geleidingstijd is voorzichtigheid geboden bij de toediening van bètablokkers aan patiënten met een eerstegraads hartblok.

Vasculaire aandoeningen
Bij de behandeling van patiënten met ernstige perifere circulatiestoornissen/-aandoeningen (i.e. ernstige vormen van de ziekte of het syndroom van Raynaud) is voorzichtigheid geboden.

Respiratoire aandoeningen
Na toediening van bepaalde oftalmische bètablokkers zijn respiratoire reacties gemeld, waaronder sterfte door bronchospasmen bij astmapatiënten.

Bij patiënten met milde/matige chronische obstructieve longziekte (COPD) is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van GANFORT. Bij deze patiënten mag GANFORT uitsluitend worden gebruikt wanneer het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico.

Endocriene aandoeningen

Bètablokkers kunnen de klachten en symptomen van acute hypoglykemie maskeren en daarom dienen bèta-adrenerge blokkers met uiterste zorgvuldigheid te worden voorgeschreven aan patiënten met spontane hypoglykemie of patiënten met labiele diabetes.

Bètablokkers kunnen ook de verschijnselen van hyperthyroïdie maskeren.

Hoornvliesziekten
Oftalmische bètablokkers kunnen droge ogen veroorzaken. Bij de behandeling van patiënten met hoornvliesziekten is voorzichtigheid geboden.

Andere bètablokkers
Het effect op de intra-oculaire druk of de bekende effecten van systemische bètablokkade kunnen worden versterkt, wanneer timolol wordt gegeven aan patiënten die al een systemische bètablokker krijgen. De respons van deze patiënten dient nauwgezet te worden gevolgd. Het gebruik van twee topische bèta-adrenerge blokkers wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Anafylactische reacties
Tijdens het gebruik van bètablokkers bestaat de mogelijkheid, dat patiënten met een voorgeschiedenis van atopie of van een ernstige anafylactische reactie op verschillende allergenen reactiever zijn ten opzichte van herhaalde blootstelling aan die allergenen en niet reageren op de gebruikelijke dosis adrenaline die wordt gebruikt om een anafylactische reactie te behandelen.

Choroïdale loslating
Choroïdale loslating werd gerapporteerd na toediening van producten die de secretie van oogkamervocht verminderen (bijv. timolol, acetazolamide) na filtratieprocedures.

Chirurgische anesthesie
Bètablokkerende oftalmologische preparaten kunnen systemische bèta-agonistische effecten van bijv. adrenaline blokkeren. Wanneer de patiënt timolol krijgt, dient de anesthesist hierover te worden geïnformeerd.

Lever
Bij patiënten met een voorgeschiedenis van een milde leveraandoening of een abnormale alanineaminotransferase (ALAT), aspartaataminotransferase (ASAT) en/of bilirubine tegen de grenswaarde, blijkt bimatoprost gedurende 24 maanden geen bijwerkingen op de leverfunctie te hebben. Er zijn geen bijwerkingen bekend van oculair toegediend timolol op de leverfunctie.

Oog
De patiënten dienen vóór de start van de behandeling te worden geïnformeerd over de mogelijkheid van groei van de wimpers, van het donkerder worden van de huid van het ooglid of de peri-oculaire huid en van versterkte, bruine irispigmentatie, aangezien dit is waargenomen tijdens behandeling met bimatoprost en GANFORT. De versterkte irispigmentatie is waarschijnlijk permanent en kan leiden tot uiterlijke verschillen tussen beide ogen, als er maar één oog wordt behandeld. Na stopzetting van de behandeling met GANFORT kan de irispigmentatie permanent zijn. De incidentie van irispigmentatie was na 12 maanden behandeling met GANFORT 0,2%. Na 12 maanden behandeling met bimatoprost-oogdruppels als monotherapie kon een incidentie van 1,5% worden vastgesteld, welk niveau gedurende 3 jaren behandeling niet toenam. De verandering in pigmentatie komt eerder voort uit een verhoogde melanine-inhoud in de melanocyten dan uit een toename van het aantal melanocyten. De effecten van versterkte irispigmentatie op lange termijn zijn niet bekend. Veranderingen in iriskleur in verband met oftalmische toediening van bimatoprost kunnen meerdere maanden tot jaren onopgemerkt blijven. Naevi of efeliden in de iris lijken niet te worden beïnvloed door de behandeling. Periorbitale weefselpigmentatie is bij sommige patiënten reversibel gebleken.

Maculeus oedeem, inclusief cystoïd maculeus oedeem is gerapporteerd na gebruik van GANFORT. Daarom dient GANFORT met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met afakie, bij patiënten met pseudofakie met een gescheurd achterste lenskapsel en bij patiënten met vastgestelde risicofactoren voor maculeus oedeem (bijv. intra-oculaire operatie, occlusie van de retinale ader, oculaire ontsteking en diabetische retinopathie).

In geval van actieve intra-oculaire ontsteking (bijv. uveïtis) dient GANFORT met voorzichtigheid te worden gebruikt, omdat de ontsteking kan verergeren.

Huid
Op plekken waar de huid herhaaldelijk in contact komt met GANFORT-oplossing bestaat de mogelijkheid van haargroei. Daarom is het belangrijk dat GANFORT volgens de instructie wordt toegediend en dat wordt vermeden dat de oplossing langs de wang of andere huid loopt.

Hulpstoffen
Het conserveermiddel in GANFORT, benzalkoniumchloride, kan oogirritatie veroorzaken. Contactlenzen moeten voor gebruik worden verwijderd en er moet ten minste 15 minuten worden gewacht, voordat de contactlenzen weer worden ingebracht. Van benzalkoniumchloride is bekend dat het zachte contactlenzen verkleurt. Contact met zachte contactlenzen dient daarom vermeden te worden.

Van benzalkoniumchloride werd gemeld dat het punctaat keratopathie en/of toxische ulceratieve keratopathie zou kunnen veroorzaken. Daarom is bij frequent of langdurig gebruik van GANFORT controle vereist bij patiënten met droge ogen of wanneer de cornea gecompromitteerd is.

Overige aandoeningen
GANFORT is niet onderzocht bij patiënten met inflammatoire oculaire aandoeningen, neovasculair, inflammatoir glaucoom met gesloten kamerhoek, congenitaal glaucoom of glaucoom met nauwe kamerhoek.

In studies met bimatoprost 0,3 mg/ml bij patiënten met glaucoom of oculaire hypertensie is aangetoond dat frequentere blootstelling van het oog aan meer dan 1 dosis bimatoprost per dag het IOD-verlagende effect kan verminderen. Patiënten die GANFORT gebruiken met andere prostaglandine-analogen moeten worden gecontroleerd op veranderingen in de intra-oculaire druk.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met de vaste combinatie van bimatoprost/timolol.

Bij het gelijktijdig toedienen van oftalmische bètablokker-oplossing en orale calciumantagonisten, guanethidine, bèta-adrenerge blokkers, parasympathicomimetica, antiarrhythmica (incl. amiodaron) en hartglycosiden bestaat de mogelijkheid van additieve effecten, die kunnen leiden tot het ontstaan van hypotensie en/of duidelijke bradycardie.

Versterkte systemische bètablokkade (bijv. vertraagde hartslag, depressie) werd gerapporteerd tijdens concomitante behandeling met CYP2D6-remmers (bijv. kinidine, fluoxetine, paroxetine) en timolol.

Er is incidenteel melding gemaakt van mydriasis bij concomitant gebruik van oftalmische bètablokkers en adrenaline (epinefrine).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van de vaste combinatie van bimatoprost/timolol bij zwangere vrouwen. GANFORT mag tijdens de zwangerschap niet worden gebruikt tenzij dit absoluut noodzakelijk is. Voor het verminderen van de systemische absorptie, zie rubriek 4.2.

Bimatoprost
Er zijn onvoldoende klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van GANFORT tijdens de zwangerschap. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is bij toediening van hoge, voor de moeder toxische doses reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Timolol
In epidemiologische studies konden geen foetale misvormingen worden vastgesteld, maar er kon bij orale toediening van bètablokkers echter wel een risico van intra-uteriene groeiretardatie worden aangetoond. Daarnaast zijn er bij neonaten verschijnselen en symptomen van bètablokkade (bijv. bradycardie, hypotensie, respiratoire benauwdheid en hypoglykemie) waargenomen, als bètablokkers tot de geboorte werden toegediend. Als GANFORT tot de geboorte wordt gebruikt, dient de neonaat de eerste dagen na de geboorte zorgvuldig te worden geobserveerd. Uit experimenteel onderzoek bij dieren met timolol is reproductietoxiciteit gebleken bij doses, die aanzienlijk hoger waren, dan in de klinische praktijk zouden worden gebruikt (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding
Timolol
Bètablokkers worden uitgescheiden in de moedermelk. Bij therapeutische doses timolol in oogdruppels is het echter onwaarschijnlijk dat er voldoende hoeveelheden in de moedermelk terechtkomen om bij het kind klinische symptomen van bètablokkade te veroorzaken. Voor het verminderen van de systemische absorptie, zie rubriek 4.2.

Bimatoprost
Het is niet bekend of bimatoprost bij de mens wordt uitgescheiden in moedermelk. In de melk van zogende ratten kon het echter wel worden aangetoond. GANFORT dient niet te worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens bekend over de effecten van GANFORT op de menselijke vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

GANFORT heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Zoals met alle oculaire behandelingen, waarbij na toediening kortstondig een wazig zicht optreedt, dient de patiënt te wachten tot het zicht beter is alvorens te gaan rijden of een machine te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

GANFORT
Samenvatting van het veiligheidsprofiel
De bijwerkingen die in klinische studies met GANFORT werden gemeld, bleven beperkt tot de bijwerkingen die eerder zijn gemeld voor elk van de afzonderlijke werkzame bestanddelen bimatoprost en timolol. In klinische studies werden geen nieuwe bijwerkingen specifiek voor GANFORT waargenomen.

De meeste bijwerkingen die werden gemeld in klinische studies met GANFORT waren oculair en mild van aard en geen ervan was ernstig. Uit de gegevens van klinisch onderzoek, dat 12 maanden heeft geduurd, blijkt conjunctivale hyperemie (meestal zeer licht tot mild en vermoedelijk van niet-

inflammatoire aard) de meest gerapporteerde bijwerking te zijn bij ca. 26% van de patiënten en leidde bij 1,5% van de patiënten tot het stopzetten van de behandeling.

Tabel met bijwerkingen
Tabel 1 geeft een overzicht van de bijwerkingen die tijdens klinische onderzoeken zijn gemeld met alle formuleringen (voor eenmalig en meervoudig gebruik) van GANFORT (binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst) of in de periode nadat het geneesmiddel op de markt is gebracht.

De frequentie van de hieronder genoemde mogelijke bijwerkingen wordt gedefinieerd volgens de volgende conventie:

Zeer vaak	≥1/10
Vaak	≥1/100 tot <1/10
Soms	≥1/1.000 tot <1/100
Zelden	≥1/10.000 tot <1/1.000
Zeer zelden	<1/10.000
Niet bekend	kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Tabel 1

Systeem/orgaanklasse	**Frequentie**	**Bijwerking**
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	overgevoeligheidsreacties, waaronder tekenen of symptomen van allergische dermatitis, angio-oedeem, oogallergie
Psychische stoornissen	Niet bekend	slapeloosheid[2], nachtmerries[2]
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	hoofdpijn
	Niet bekend	dysgeusie[2], duizeligheid
Oogaandoeningen	Zeer vaak	conjunctivale hyperemie
	Vaak	keratitis punctata, erosie van het hoornvlies[2], brandend gevoel[2], conjunctivale irritatie[1], oogpruritus, prikkelend gevoel in het oog[2], gevoel van vreemd lichaam, droge ogen, ooglid-erytheem, oogpijn, fotofobie, oogafscheiding, zichtstoornis[2], ooglidpruritus, verslechterde visuele scherpte[2], blefaritis[2], ooglidoedeem, oogirritatie, toegenomen traanvorming, groei van wimpers

	Soms	iritis[2], conjunctivaal oedeem[2], ooglidpijn[2], abnormaal gevoel in het oog[1], asthenopie, trichiasis[2], irishyperpigmentatie[2], periorbitale en ooglidveranderingen geassocieerd met periorbitale vetatrofie en huidstrakte waardoor de sulcus dieper wordt, ooglidptose, enoftalmie, lagophthalmos en ooglidretractie[1&2], wimperverkleuring (donkerder worden)[1]
	Niet bekend	cystoïd maculeus oedeem[2], zwelling van het oog, wazig zien[2], oculair ongemak
Hartaandoeningen	Niet bekend	bradycardie
Bloedvataandoeningen	Niet bekend	hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	rhinitis[2]
	Soms	dyspneu
	Niet bekend	bronchospasmen (overwegend bij patiënten met een reeds bestaande bronchospastische aandoening)[2], astma
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	pigmentatie van het ooglid[2], hirsutisme[2], huidhyperpigmentatie (perioculair)
	Niet bekend	alopecia, huidverkleuring (perioculair)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Niet bekend	vermoeidheid

[1] bijwerkingen alleen waargenomen met GANFORT formulering voor eenmalig gebruik
[2] bijwerkingen alleen waargenomen met GANFORT formulering voor meervoudig gebruik

Net als andere topisch aangebrachte oftalmische geneesmiddelen wordt GANFORT (bimatoprost/timolol) opgenomen in de systemische circulatie. De absorptie van timolol kan vergelijkbare bijwerkingen veroorzaken als bij het gebruik van systemische bètablokkers. Systemische bijwerkingen komen na topische oftalmische toediening minder vaak voor dan na systemische toediening. Voor het verminderen van de systemische absorptie, zie rubriek 4.2.

Bijwerkingen die zijn gerapporteerd van elk van de afzonderlijke werkzame bestanddelen (bimatoprost of timolol) die in principe ook bij GANFORT kunnen optreden, worden hieronder genoemd in tabel 2.

Tabel 2

Systeem/orgaanklasse	**Bijwerking**
Immuunsysteemaandoeningen	systemische allergische reacties, incl. anafylaxie[1]
Stofwisselings- en voedingsstoornissen	hypoglykemie[1]
Psychische stoornissen	depressie[1], geheugenverlies[1], hallucinatie[1]
Zenuwstelselaandoeningen	syncope[1], cerebrovasculair accident[1], toename van verschijnselen en symptomen van myasthenia gravis[1], paresthesie[1], cerebrale

	ischemie[1]
Oogaandoeningen	verminderde gevoeligheid van het hoornvlies[1], diplopie[1], ptosis[1], choroideuze loslating na filtratie-chirurgie (zie rubriek 4.4)[1], keratitis[1], blefarospasme[2], retinale bloeding[2], uveïtis[2]
Hartaandoeningen	atrioventriculair blok[1], hartstilstand[1], aritmie[1], hartfalen[1], congestief hartfalen[1], pijn op de borst[1], palpitaties[1], oedeem[1]
Bloedvataandoeningen	hypotensie[1], het fenomeen van Raynaud[1], koude handen en voeten[1]
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	exacerbatie van astma[2], exacerbatie van COPD[2], hoesten[1]
Maagdarmstelselaandoeningen	misselijkheid[1,2], diarree[1], dyspepsie[1], droge mond[1], buikpijn[1], braken[1]
Huid- en onderhuidaandoeningen	psoriasisachtige huiduitslag[1] of exacerbatie van psoriasis[1], huiduitslag[1]
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	myalgie[1]
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	seksuele disfunctie[1], verminderd libido[1]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	asthenie[1,2]
Onderzoeken	afwijkend resultaat leverfunctietesten[2]

[1] bijwerkingen waargenomen met timolol
[2] bijwerkingen waargenomen met bimatoprost

Bijwerkingen gemeld met fosfaathoudende oogdruppels

Bij sommige patiënten met een significant beschadigd hoornvlies, werden zeer zelden gevallen van corneale calcificaties gemeld in samenhang met het gebruik van fosfaathoudende oogdruppels.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V*.

4.9 Overdosering

Een topische overdosering met GANFORT of een verband met toxiciteit is onwaarschijnlijk.

Bimatoprost
Als GANFORT per ongeluk wordt ingenomen, kan de volgende informatie nuttig zijn: in twee weken durende studies met ratten en muizen hebben oraal toegediende bimatoprost-doses van maximaal 100 mg/kg/dag niet geleid tot enige toxiciteit. Deze dosis is, uitgedrukt in mg/m^2, ten minste 70 maal hoger dan de dosis van een flesje GANFORT, als dit per ongeluk aan een kind van 10 kg zou worden toegediend.

Timolol
Symptomen van systemische timolol-overdosering omvatten: bradycardie, hypotensie, bronchospasmus, hoofdpijn, duizeligheid, kortademigheid en acuut hartfalen. In een studie bij patiënten met nierfalen werd vastgesteld dat timolol niet dialyseerbaar is.

In geval van een overdosering moet de behandeling symptomatisch en ondersteunend te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: oftalmologisch, bètablokkers; ATC-code: S01ED51.

Werkingsmechanisme
GANFORT bevat twee werkzame bestanddelen: bimatoprost en timolol. Deze twee bestanddelen verlagen de verhoogde intra-oculaire druk (IOD) door complementaire werkingsmechanismen, waarbij de gecombineerde werking resulteert in een extra verlaging van de IOD ten opzichte van toediening van de afzonderlijke bestanddelen. De werking van GANFORT treedt snel in.

Bimatoprost is een krachtig oculair hypotensief werkzaam bestanddeel. Het is een synthetisch prostamide, dat qua structuur gerelateerd is aan prostaglandine $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), maar geen interactie heeft met een van de bekende prostaglandinereceptoren. Bimatoprost bootst selectief de effecten na van een groep van onlangs ontdekte, biosynthetische verbindingen, prostamides genaamd. De structuur van de prostamidereceptor is echter nog niet bepaald. Het werkingsmechanisme, waardoor bimatoprost de intra-oculaire druk bij mensen verlaagt, berust op het verhogen van de uitstroming van het oogkamerwater door het trabekelsysteem en het verhogen van de uveasclerale uitstroming.

Timolol is een geneesmiddel, dat niet-selectief $bèta_1$- en $bèta_2$-adrenerge receptoren blokkeert en geen belangrijke intrinsieke sympathicomimetische werking, direct de hartfunctie verminderende werking of lokaal anesthetische (membraanstabiliserende) werking bezit. Timolol verlaagt de IOD door de vorming van kamerwater te verminderen. Ofschoon het exacte werkingsmechanisme nog niet vaststaat, lijkt remming van de toename van de cyclisch AMP-synthese, die wordt veroorzaakt door endogene bèta-adrenerge stimulatie, waarschijnlijk.

Klinische effecten
Het IOD-verlagende effect van GANFORT is niet minder dan het effect van een gecombineerde therapie met bimatoprost (eenmaal daags) en timolol (tweemaal daags).

Gegevens uit bestaande literatuur over GANFORT duiden op een hogere effectiviteit in IOD-verlaging als GANFORT 's avonds wordt toegediend dan bij toediening 's ochtends. Bij de keuze tussen toediening 's ochtends of 's avonds dient echter rekening te worden houden met de te verwachten therapietrouw.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van GANFORT bij kinderen van 0 tot 18 jaar is niet vastgesteld.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

GANFORT geneesmiddel
Tijdens een dubbelblinde studie, waarbij de monotherapiebehandelingen en de behandeling met GANFORT met elkaar werden vergeleken, werden de concentraties van bimatoprost en timolol in plasma van gezonde personen bepaald. De absorptie van de afzonderlijke bestanddelen door het systeem was minimaal en werd niet beïnvloed door het bij elkaar voegen van de afzonderlijke bestanddelen in één formulering.

In twee 12 maanden durende studies, waarbij de absorptie door het systeem werd bepaald, kon geen accumulatie van één van de afzonderlijke componenten worden vastgesteld.

Bimatoprost
Bimatoprost dringt *in vitro* goed door in de menselijke cornea en de sclera. Na oculair gebruik is de systemische blootstelling van bimatoprost zeer laag, terwijl er na verloop van tijd geen accumulatie kon worden vastgesteld. Na gedurende twee weken eenmaal daags in beide ogen toedienen van een

druppel 0,03% bimatoprost stegen de concentraties in het bloed binnen 10 minuten na toediening en daalden binnen 1,5 uur na toediening tot onder de detectielimiet (0,025 ng/ml). Op dag 7 en 14 waren de gemiddelde C_{max}- en $AUC_{0\text{-}24\ uur}$-waarden gelijk, respectievelijk ca. 0,08 ng/ml en 0,09 ng●uur/ml, hetgeen erop wijst, dat er tijdens de eerste week van oculair gebruik een constante geneesmiddelconcentratie werd bereikt.

Bimatoprost wordt slechts matig verdeeld over lichaamsweefsels en het systemische distributievolume in steady-state was bij de mens 0,67 l/kg. In menselijk bloed is bimatoprost voornamelijk in het plasma aanwezig. De binding van bimatoprost aan plasma-eiwitten bedraagt ca. 88%.

Bimatoprost is de belangrijkste in het bloed circulerende vorm, als het na oculaire toediening de systemische circulatie bereikt. Bimatoprost ondergaat vervolgens oxidatie, N-de-ethylering en glucuronidering onder vorming van een grote verscheidenheid aan metabolieten.

Bimatoprost wordt primair uitgescheiden door middel van nierexcretie: maximaal 67% van een aan gezonde vrijwilligers toegediende intraveneuze dosis werd uitgescheiden in de urine; 25% van de dosis werd uitgescheiden via de feces. De eliminatiehalfwaardetijd, bepaald na intraveneuze toediening, was ongeveer 45 minuten; de totale bloedklaring was 1,5 l/uur/kg.

Eigenschappen in oudere patiënten
Na tweemaal daagse dosering is de gemiddelde $AUC_{0\text{-}24\ uur}$-waarde van 0,0634 ng●uur/ml bimatoprost bij bejaarden (patiënten van 65 jaar of ouder) aanzienlijk hoger dan de waarde van 0,0218 ng●uur/ml bij jonge gezonde volwassenen. Deze bevinding is echter niet klinisch relevant daar systemische blootstelling voor zowel bejaarden als jonge patiënten zeer laag bleef als gevolg van oculair gebruik. Na verloop van tijd was er geen accumulatie van bimatoprost in het bloed en was het veiligheidsprofiel van bejaarden en jonge patiënten vergelijkbaar.

Timolol
Na oculaire toediening van een 0,5% oogdruppeloplossing bij mensen, die een cataractoperatie ondergaan, was de piekconcentratie van timolol in het oogkamerwater 1 uur na het toedienen van de druppels 898 ng/ml. Een deel van de dosis wordt door het systeem geabsorbeerd, waar het grotendeels wordt gemetaboliseerd in de lever. De halfwaardetijd van timolol in plasma is circa 4 tot 6 uren. Timolol wordt gedeeltelijk gemetaboliseerd door de lever. Timolol en de metabolieten ervan worden uitgescheiden door de nieren. Timolol wordt niet in grote mate gebonden aan plasma.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

GANFORT geneesmiddel
Studies naar de oculaire toxiciteit van GANFORT bij herhaalde dosering wijzen niet op een speciaal risico voor mensen. Het oculaire- en systemische veiligheidsprofiel van de afzonderlijke componenten is algemeen geaccepteerd.

Bimatoprost
Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. In studies met knaagdieren kon soortspecifieke abortus worden vastgesteld bij systemische blootstelling aan doses, die 33 tot 97 maal de dosis zijn, die bij mensen wordt verkregen na oculaire toediening.

Apen, waaraan gedurende 1 jaar oculair bimatoprost is toegediend in een concentratie van ≥0,03% per dag, hadden een verhoging in irispigmentatie en reversibele dosis-gerelateerde perioculaire effecten gekenmerkt door een prominente boven- en/of ondersulcus en verbreding van de fissurae van de oogleden. De verhoogde irispigmentatie blijkt te worden veroorzaakt door een verhoogde stimulatie van melanine-productie in de melanocyten en niet door een verhoging van het aantal melanocyten. Er

zijn geen functionele of microscopische veranderingen in verband met perioculaire effecten waargenomen en het werkingsmechanisme van de waargenomen perioculaire veranderingen is onbekend.

Timolol
Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzalkoniumchloride
Natriumchloride
Dinatriumwaterstoffosfaat heptahydraat
Citroenzuur monohydraat
Zoutzuur of natriumhydroxide (om de pH in te stellen)
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

De aangetoonde chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik is 28 dagen bij 25ºC.

Uit microbiologisch oogpunt zijn de bewaartermijn en bewaarcondities tijdens het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en dienen normaal gesproken niet langer te zijn dan 28 dagen bij 25ºC.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte, ondoorzichtige flessen van lage dichtheid polyethyleen met een polystyreen schroefdop. Elke fles heeft een vulvolume van 3 ml.

De volgende verpakkingsgrootten zijn verkrijgbaar: doosjes met 1 fles resp. 3 flessen met 3 ml oogdruppels. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/340/001-002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 mei 2006
Datum van laatste hernieuwing: 23 juni 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06/2022

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu/.