1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

GANFORT 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing, in verpakking voor eenmalig gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing, in verpakking voor eenmalig gebruik.

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 voor eenmalig gebruik 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 (formule voor meervoudige doses) 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).

De verpakking voor eenmalig gebruik is slechts voor eenmalig gebruik; één ampul volstaat voor de behandeling van beide ogen. Niet gebruikte oplossing moet direct na gebruik worden afgevoerd. Als er een dosis niet is toegediend, dient de behandeling te worden voortgezet met de volgende, geplande dosis. De eenmaaldaagse dosis van één druppel per aangedaan oog mag niet worden overschreden.

Nier- en leveraandoeningen

GANFORT voor eenmalig gebruik 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 voor eenmalig gebruik bij kinderen jonger dan 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 voor eenmalig gebruik systemisch worden geabsorbeerd. Er is geen toename van de systemische absorptie van de afzonderlijke werkzame bestanddelen vastgesteld bij GANFORT (formule voor meervoudige doses). 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), die met bètablokkers worden behandeld wegens hypertensie, 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 voor eenmalig gebruik. 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, bleken bimatoprost-oogdruppels 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, en periorbitale hyperpigmentatie van de huid, aangezien dit is waargenomen tijdens behandeling met GANFORT voor eenmalig gebruik. Toegenomen bruine irispigmentatie is ook waargenomen tijdens behandeling met GANFORT (formule voor meervoudige doses). Toegenomen 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 0,2% na 12 maanden behandeling met GANFORT (formule voor meervoudige doses). 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 (formule voor meervoudige doses). Daarom dient GANFORT voor eenmalig gebruik 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.

Overige aandoeningen
GANFORT voor eenmalig gebruik is niet onderzocht bij patiënten met inflammatoire oculaire aandoeningen, neovasculair, inflammatoir, gesloten kamerhoek, congenitaal of nauwe-kamerhoekglaucoom.

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, anti-arrhythmica (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 voor eenmalig gebruik 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 voor eenmalig gebruik 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 voor eenmalig gebruik dient niet te worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

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

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

GANFORT voor eenmalig gebruik heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Zoals met alle topische 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 voor eenmalig gebruik
Samenvatting van het veiligheidsprofiel
De bijwerkingen die in de klinische studie met GANFORT voor eenmalig gebruik werden gemeld, bleven beperkt tot de bijwerkingen die eerder zijn gemeld voor GANFORT (formule voor meervoudige doses) of voor elk van de afzonderlijke werkzame bestanddelen bimatoprost en timolol. In klinische studies werden geen nieuwe bijwerkingen specifiek voor GANFORT voor eenmalig gebruik waargenomen.

De meeste bijwerkingen die werden gemeld met GANFORT voor eenmalig gebruik waren oculair en mild van aard en geen ervan was ernstig. Uit gegevens van een 12-weekse klinische studie met GANFORT voor eenmalig gebruik met eenmaaldaagse toediening, bleek conjunctivale hyperemie (meestal zeer licht tot mild en vermoedelijk van niet-inflammatoire aard) de meest gerapporteerde bijwerking te zijn bij ca. 21% van de patiënten, met stopzetting van de behandeling bij 1,4% van de patiënten.

Tabel met bijwerkingen
Tabel 1 geeft een overzicht van de bijwerkingen die werden gemeld in klinische studies met GANFORT voor zowel eenmalig als meervoudig gebruik (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, prikkend 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, lagophthalmosen 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.

Overige bijwerkingen die werden gemeld met een van de afzonderlijke werkzame bestanddelen (bimatoprost of timolol) en die mogelijk ook kunnen voorkomen met GANFORT, zijn hieronder weergegeven 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	asthenie[1,2]

toedieningsplaatsstoornissen	
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 voor eenmalig gebruik of een verband met toxiciteit is onwaarschijnlijk.

Bimatoprost
Wanneer GANFORT voor eenmalig gebruik per ongeluk wordt ingenomen, kan de volgende informatie nuttig zijn: in tweeweekse studies met ratten en muizen hebben oraal toegediende bimatoprost-doses van maximaal 100 mg/kg/dag niet geleid tot enige toxiciteit; dit komt overeen met doses voor mensen van respectievelijk 8,1 en 16,2 mg/kg. Deze doses zijn ten minste 7,5 maal hoger dan de totale hoeveelheid bimatoprost in een compleet doosje met GANFORT voor eenmalig gebruik (90 ampullen voor eenmalig gebruik x 0,4 ml = 36 ml) als die per ongeluk zou worden toegediend aan een kind van 10 kg (36 ml* 0,3mg/ml bimatoprost)/10 kg = 1,08 mg/kg).

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 voor eenmalig gebruik 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 voor eenmalig gebruik 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
De werkzaamheid en veiligheid van GANFORT voor eenmalig gebruik en GANFORT (formule voor meervoudige doses) zijn met elkaar vergeleken in een 12-weekse dubbelblinde, gerandomiseerde, klinische studie met parallelle behandelingsgroepen bij patiënten met glaucoom of oculaire hypertensie. De IOD-verlagende werkzaamheid van GANFORT voor eenmalig gebruik was niet inferieur aan die van GANFORT (formule voor meervoudige doses): de bovengrens van de 95% CI van het verschil tussen beide behandelingen lag op elk onderzocht tijdstip (uren 0, 2 en 8) binnen de vooraf gedefinieerde marge van 1,5 mm Hg op week 12 (voor de primaire analyse) en ook op week 2 en 6 voor de gemiddelde IOD-verandering ten opzichte van baseline voor het slechtste oog (IOD van het slechtere oog heeft betrekking op het oog met de hoogste gemiddelde diurnale IOD bij baseline). De bovengrens van de 95% CI kwam op week 12 zelfs niet hoger dan 0,14 mm Hg.

Beide behandelingsgroepen lieten een zowel statistisch als klinisch significante gemiddelde afname ten opzichte van baseline zien in IOD van het slechtste oog op alle controletijdstippen gedurende de studie ($p < 0,001$). De gemiddelde veranderingen ten opzichte van baseline in IOD van het slechtste oog liepen tijdens de 12-weekse studie in de groep met GANFORT voor eenmalig gebruik uiteen van -9,16 tot -7,98 mm Hg, en in de groep met GANFORT voor meervoudige doses van -9,03 tot -7,72 mm Hg.

Ook op alle controletijdstippen op week 2, 6 en 12 was GANFORT voor eenmalig gebruik even werkzaam voor IOD-verlaging in het gemiddelde en het slechtste oog als GANFORT (voor meervoudige doses).

Gebaseerd op studies met GANFORT (voor meervoudige doses), is het IOD-verlagende effect van GANFORT niet minder dan het effect van een gecombineerde therapie met bimatoprost (eenmaal daags) en timolol (tweemaal daags).

Gegevens uit bestaande literatuur over GANFORT (formule voor meervoudige doses) 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 voor eenmalig gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar is niet vastgesteld.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

GANFORT geneesmiddel
Tijdens een dubbelblinde studie, waarbij de monotherapiebehandelingen en de behandeling met GANFORT (formule voor meervoudige doses) 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 met GANFORT (formule voor meervoudige doses), 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 van bimatoprost 0,3 mg/ml 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 (formule voor meervoudige doses) 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

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

Zodra de verpakking voor eenmalig gebruik uit de folieverpakking is gehaald, moet deze binnen 7 dagen worden gebruikt. Alle verpakkingen voor eenmalig gebruik moeten in de folieverpakking worden bewaard en 10 dagen na de eerste opening van de folieverpakking worden weggegooid.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel bestaan geen speciale temperatuurvereisten bij bewaring. Bewaar de ampullen voor eenmalig gebruik in de folieverpakking en de folieverpakking in de doos ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Heldere LDPE-ampullen (lagedichtheidpolyetheen) voor eenmalig gebruik en afbreeklipje.

Elke verpakking voor eenmalig gebruik bevat 0,4 ml oplossing.

De volgende verpakkingsgrootten zijn verkrijgbaar:
Doosjes met 5 ampullen voor eenmalig gebruik in een aluminium folieverpakking.
Doosjes met 30 of 90 ampullen voor eenmalig gebruik in respectievelijk drie of negen aluminium folieverpakkingen. Elke folieverpakking bevat 10 ampullen voor eenmalig gebruik.

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/1/06/340/003: 5 ampullen voor eenmalig gebruik
EU/1/06/340/004: 30 ampullen voor eenmalig gebruik
EU/1/06/340/005: 90 ampullen voor eenmalig gebruik

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/.