

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Duelym 0,1 mg/g + 1 mg/g ooggel in verpakking voor éénmalig gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 g ooggel bevat 0,1 mg bimatoprost en 1,37 mg timololmaleaat overeenkomend met 1 mg timolol.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Ooggel.
Kleurloze opaalachtige gel.
pH: 6,9 – 7,5.
Osmolaliteit: 270 – 330 mosmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Duelym is geïndiceerd bij volwassenen voor de reductie van verhoogde intraoculaire druk (IOD) bij patiënten met openhoekglaucoom of oculaire hypertensie die onvoldoende onder controle worden gehouden door lokale bètablokkers of prostaglandine-analogen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis is één druppel in het (de) aangetaste oog (ogen) eenmaal daags, 's ochtends of 's avonds toegediend. Het moet elke dag op hetzelfde tijdstip worden toegediend.

Hoewel het zowel 's ochtends als 's avonds kan worden toegediend, afhankelijk van wat de patiënt het beste uitkomt, is gebleken dat de avonddosis de IOD iets beter verlaagt dan de ochtenddosis.

Als de patiënt een dosis Duelym heeft gemist, moet de patiënt worden verteld dat hij de gemiste dosis niet moet innemen, maar gewoon het gebruikelijke doseringsschema moet hervatten. De dosis mag niet hoger zijn dan één druppel per dag in het (de) aangedane oog (ogen).

Bijzondere populaties

Patiënten met leverinsufficiëntie

Duelym is niet onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie en moet daarom met voorzichtigheid worden gebruikt bij dergelijke patiënten.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Duelym is niet onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie en moet daarom met voorzichtigheid worden gebruikt bij dergelijke patiënten.

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Oculair gebruik.

Het gebruik van Duelym bij contactlenzen is niet onderzocht. Daarom moeten de contactlenzen worden verwijderd voordat de ooggel wordt ingebracht en kunnen ze na 15 minuten weer worden ingebracht.

Indien meer dan één topisch oftalmisch geneesmiddel wordt gebruikt, moeten de andere geneesmiddelen ten minste 15 minuten vóór Duelym worden toegediend. Het wordt aanbevolen om Duelym als laatste toe te dienen.

Een verpakking voor eenmalig gebruik bevat voldoende ooggel voor de behandeling van beide ogen.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Dit geneesmiddel is een steriele ooggel die geen conserveermiddel bevat. De ooggel uit één individuele verpakking voor eenmalig gebruik moet onmiddellijk na opening worden gebruikt voor toediening aan het (de) aangetaste oog (ogen). Aangezien de steriliteit niet kan worden gehandhaafd nadat de individuele verpakking voor eenmalig gebruik is geopend, moet na toediening de overgebleven inhoud worden weggegooid.

Door gedurende 2 minuten de traanbuis dicht te drukken of de ogen te sluiten, wordt de systemische absorptie verminderd. Hierdoor kunnen systemische bijwerkingen beperkt worden en neemt de lokale werking toe.

Patiënten moeten worden geïnstrueerd:

- om contact tussen de punt van de druppelaar en het oog of oogleden te vermijden.
- om de ooggel onmiddellijk na opening van de verpakking voor eenmalig gebruik te gebruiken en de verpakking voor eenmalig gebruik na gebruik weg te gooien.
- om de ongeopende verpakkingen voor eenmalig gebruik terug in het sachet op te bergen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Reactieve luchtwegaandoeningen met inbegrip van asthma bronchiale of een voorgeschiedenis van asthma bronchiale, ernstige chronisch obstructieve luchtwegaandoeningen.
- Sinusbradycardie, sick-sinussyndroom, sinoatriaal blok, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok zonder pacemaker. Manifeste hartinsufficiëntie, cardiale shock.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Evenals andere topisch toegediende oogmedicatie, wordt Duelym systemisch geabsorbeerd. Door de bèta-adrenerge component timolol, kunnen gelijksoortige cardiovasculaire, pulmonale en overige bijwerkingen optreden als bij systemische bètablokkers. Na toediening in het oog is de incidentie van systemische bijwerkingen lager dan bij systemische toediening. Voor vermindering van de systemische absorptie, zie rubriek 4.2.

Hartaandoeningen

Bij patiënten met hart- en bloedvataandoeningen (bijv. coronaire hartaandoeningen, Prinzmetal-angina of hartfalen) en hypotensie moet behandeling met bètablokkers kritisch worden beoordeeld en moet men behandeling met andere werkzame bestanddelen overwegen. Patiënten met hart- en bloedvataandoeningen moeten worden gecontroleerd op tekenen van verslechtering van deze aandoeningen en eventuele bijwerkingen.

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

Bloedvataandoeningen

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met ernstige perifere circulatiestoornissen/-aandoeningen (d.w.z. ernstige vormen van ziekte van Raynaud of syndroom van Raynaud).

Ademhalingsstelselaandoeningen

Er is melding gemaakt van luchtwegreacties, waaronder overlijden als gevolg van bronchospasme bij astmapatiënten na intra-oculaire toediening van bètablokkers.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Duelym bij patiënten met milde/matige chronische obstructieve luchtwegaandoeningen (COPD). Het mag alleen gebruikt worden als het mogelijke voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's.

Endocriene aandoeningen

Hypoglykemie/diabetes: Voorzichtigheid is geboden bij toediening van bètablokkers aan patiënten die spontaan hypoglykemie kunnen krijgen of patiënten met labiele diabetes, omdat bètablokkers de tekenen en symptomen van acute hypoglykemie kunnen maskeren.

Hyperthyreoïdie: Bètablokkers kunnen ook de tekenen van hyperthyreoïdie maskeren.

Andere bètablokkers

Het effect op de intra-oculaire druk en de bekende effecten van systemische bètablokkade kunnen versterkt worden, wanneer timolol wordt gegeven aan patiënten die al een systemische bètablokker krijgen. De respons moet bij deze patiënten nauwkeurig worden gevolgd. Het gebruik van twee topicale bètablokkers wordt afgeraden (zie rubriek 4.5).

Anafylactische reacties

Tijdens de behandeling met bètablokkers kunnen patiënten met een voorgeschiedenis van atopie of een ernstige anafylactische reactie op verschillende allergenen, gevoeliger zijn bij herhaalde blootstelling aan deze allergenen en niet reageren op de gebruikelijke dosis adrenaline om een anafylactische reactie te behandelen.

Anesthesie

Bètablokkers voor intra-oculair gebruik kunnen de werking van systemische bèta-agonisten, bijv. adrenaline, blokkeren. De anesthesist moet worden geïnformeerd als een patiënt timolol krijgt.

Oogaandoeningen

Cornea-aandoeningen

Bètablokkers kunnen bij intra-oculaire toediening droge ogen veroorzaken. Patiënten met cornea-aandoeningen moeten voorzichtig behandeld worden.

Periorbitopathie bij prostaglandine-analogen (PAP) en iris pigmentatie verandering

De patiënten dienen vóór de start van de behandeling geïnformeerd te worden over de mogelijkheid van periorbitopathie bij prostaglandine-analogen (PAP) en de versterkte irispigmentatie, aangezien dit is waargenomen tijdens behandeling met bimatoprost. Een aantal van deze veranderingen kan permanent zijn en kan leiden tot verminderd gezichtsveld en veranderingen in het uiterlijk tussen de ogen wanneer er maar een oog wordt behandeld (zie rubriek 4.8).

Loslaten van de choroidea

Het loslaten van de choroidea is gemeld bij toediening van waterige suppressiva (bijv. timolol, acetazolamide) na filtratieprocedures.

Macula oedeem

Macula oedeem, inclusief cystoïde maculair oedeem, is gemeld na oculair gebruik van prostaglandine-analogen. Daarom dient Duelym met voorzichtigheid te worden gebruikt bij afakische patiënten, bij pseudofakische patiënten met een gescheurd achterste lenskapsel of bij patiënten met bekende risicofactoren voor macula-oedeem (bijv. intra-oculaire chirurgie, retinale veneuze occlusies, oogontstekingsziekte en diabetische retinopathie).

Overige aandoeningen

Prostaglandine-analogen kunnen ontsteking verergeren, daarom moet Duelym met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een actieve intra-oculaire ontsteking (bijv. uveïtis).

Er zijn zeldzame spontane meldingen geweest van reactivering van eerdere corneale infiltraten of oculaire infecties na oculair gebruik van bimatoprost. Duelym moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van significante oculaire virale infecties (bv. herpes simplex) of uveïtis/iritis.

Bimatoprost/timolol vaste combinatie is niet onderzocht bij patiënten met inflammatoire oogaandoeningen, neovasculair, inflammatoir, geslotenhoekglaucoom, congenitaal glaucoom of nauwehoekglaucoom.

In studies met bimatoprost bij patiënten met glaucoom of oculaire hypertensie werd aangetoond dat blootstelling van het oog aan meer dan één dosis bimatoprost per dag het IOD-verlagende effect kan verminderen. Patiënten die Duelym samen met andere prostaglandine-analogen gebruiken dienen gecontroleerd te worden op veranderingen in hun intra-oculaire druk.

Huidaandoeningen

Er kan haargroei optreden in de zones waar bimatoprost herhaaldelijk in contact komt met het huidoppervlak. Daarom is het belangrijk om Duelym volgens de instructies aan te brengen en te voorkomen dat het op de wang of andere huidgebieden loopt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen specifieke studie uitgevoerd naar interacties met Duelym. Aangezien Duelym bimatoprost en timolol bevat, kunnen interacties die geïdentificeerd zijn met deze middelen afzonderlijk ook optreden met Duelym.

Bimatoprost

Er worden geen interacties verwacht bij de mens, aangezien systemische concentraties van bimatoprost extreem laag zijn (minder dan 0,1 ng/ml) na oculaire toediening van bimatoprost 0,1 mg/g.

Bimatoprost wordt gebiotransformeerd door een van meerdere enzymen en routes (zie rubriek 5.2), en er werden geen effecten op hepatische geneesmiddelmetaboliserende enzymen waargenomen in preklinische studies.

Gelijktijdig gebruik van bimatoprost en antiglaucomateuze middelen anders dan topische bètablokkers is niet geëvalueerd tijdens aanvullende glaucoombehandeling.

Het is mogelijk dat het IOD-verlagende effect van prostaglandine-analogen (bv. bimatoprost) wordt verminderd bij patiënten met glaucoom of oculaire hypertensie bij gebruik in combinatie met andere prostaglandine-analogen (zie rubriek 4.4).

Timolol

Mogelijk is er een additief effect met hypotensie en/of uitgesproken bradycardie tot gevolg, wanneer intra-oculaire bètablokkers gelijktijdig worden toegediend met orale calciumkanaalblokkers, bètablokkers, antiaritmica (inclusief amiodaron), digitalisglycosiden, parasymphaticomimetica, guanethidine.

Versterkte systemische bètablokkade (bijv. vertraagde hartslag, depressie) is gemeld bij gelijktijdig gebruik van CYP2D6-remmers (bijv. kinidine, fluoxetine, paroxetine) en timolol.

In enkele gevallen is melding gemaakt van mydriasis als gevolg van gelijktijdig gebruik van intra-oculaire bètablokkers en adrenaline (epinefrine).

Bètablokkers kunnen het hypoglykemische effect van antidiabetica versterken. Bètablokkers kunnen de tekenen en symptomen van hypoglykemie maskeren (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van bimatoprost/timolol in vaste combinatie bij zwangere vrouwen. Duelym mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij dit strikt noodzakelijk is. Voor vermindering van de systemische absorptie, zie rubriek 4.2.

Bimatoprost

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van bimatoprost bij zwangere vrouwen. Dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond bij maternotoxische doses die aanzienlijk hoger zijn dan de doses die in de klinische praktijk gebruikt zouden worden (zie rubriek 5.3).

Timolol

Epidemiologische studies hebben geen misvormingen laten zien, maar wel een risico op intra-uteriene groeivertraging bij orale toediening van bètablokkers. Daarnaast is bij neonaten melding gemaakt van tekenen en symptomen van bètablokkade (bijv. bradycardie, hypotensie, ademnood en hypoglykemie) wanneer de moeder tot de geboorte bètablokkers had gekregen. Als Duelym tot de geboorte wordt gegeven, moet de neonaat de eerste dagen nauwlettend worden gevolgd. Dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond bij doses die aanzienlijk hoger zijn dan in de klinische praktijk (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Duelym dient niet te worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

Bimatoprost

Het is niet bekend of bimatoprost in de moedermelk wordt uitgescheiden. Dierstudies hebben uitscheiding van bimatoprost in de moedermelk aangetoond (zie rubriek 5.3). Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Timolol

Bètablokkers worden uitgescheiden in de moedermelk. Echter, bij therapeutische doseringen timolol oogdruppels, is het onwaarschijnlijk dat er hoeveelheden in de moedermelk terechtkomen die klinische symptomen van bètablokkade kunnen veroorzaken bij de zuigeling. Voor vermindering van de systemische absorptie, zie rubriek 4.2.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van bimatoprost en timolol op de vruchtbaarheid bij mensen. Bij ratten hebben behandelingen met bimatoprost en timolol geen effect op de vruchtbaarheid aangetoond (zie rubriek 5.3).

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

Duelym heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Zoals bij elke oculaire behandeling moet de patiënt, als er tijdelijk wazig zicht optreedt bij instillatie, wachten tot het zicht helder is alvorens te rijden of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In totaal werden 307 patiënten blootgesteld aan Duelym tijdens Fase II en Fase III klinische studies, met een behandelingsduur van 3 maanden. Tijdens klinische studies waren de meeste bijwerkingen die met Duelym werden gemeld oculair en van lichte tot matige intensiteit (zie rubriek 5.1). Geen enkele was ernstig. De meest gemelde bijwerkingen waren oculaire hyperemie (12,7%), droge ogen (5,2%), oogirritatie (4,2%), gevoel van een vreemd lichaam in de ogen (2,3%) en oogpruritus (1,6%).

b. Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen worden gepresenteerd volgens Systeem Orgaan Klasse in volgorde van afnemende ernst binnen elke frequentiegroep.

Frequentie categorieën worden gedefinieerd als: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1\ 000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10\ 000$ tot $< 1/1\ 000$); zeer zelden ($< 1/10\ 000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bijwerkingen geassocieerd met Duelym verkregen uit klinische studies worden weergegeven in Tabel 1.

Tabel 1

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Bijwerkingen
Oogaandoeningen	Zeer vaak	Oculaire hyperemie
	Vaak	Droog oog, oogirritatie, gevoel van een vreemd lichaam in de ogen, oogpruritus
	Soms	Keratitis punctata, blefarale pigmentatie, blefaritis, chalazion, erytheem van oogleden, verhoogde traanproductie, oogpijn, ooglid schilfering, ooglidpruritus, groei van wimpers, bindvliesontsteking, gezichtsstoornissen, ooglidongemakken, oogparesthesie, zwelling van het oog, wazig zicht
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms	Gezichtspijn
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Pruritus
Bloedvataandoeningen	Soms	Opvlieger, perifere koude

Aanvullende bijwerkingen zijn waargenomen met een van de werkzame stoffen (bimatoprost of timolol) en kunnen mogelijk optreden met Duelym. Aanvullende bijwerkingen die specifiek zijn gemeld bij het gebruik van bimatoprost of timolol in klinische studies, post-marketing surveillance of in de beschikbare literatuur, staan hieronder vermeld in Tabel 2 en 3.

Bimatoprost

Tabel 2

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen
Oogaandoeningen	Prostaglandine-analoge periorbitopathie*, irishyperpigmentatie*, madarose, fotofobie, donker worden van de wimpers, ooglidoedeem, ooglideczeem

*zie ook c) Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen.

Timolol

Evenals andere topisch toegediende oogmedicatie, wordt timolol geabsorbeerd in de systemische circulatie. Dit kan leiden tot bijwerkingen die vergelijkbaar zijn met die bij systemische bètablokkers. Na toediening in het oog is de incidentie van systemische bijwerkingen lager dan bij systemische toediening. De vermelde bijwerkingen omvatten reacties die optreden bij oftalmische bètablokkers als klasse. Voor vermindering van de systemische absorptie, zie rubriek 4.2.

Tabel 3

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	Systemische allergische reacties waaronder angio-oedeem, urticaria, lokale en generaliseerde huiduitslag, pruritus, anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypoglykemie
Psychische stoornissen	Insomnia, depressie, nachtmerries, geheugenverlies, hallucinatie
Zenuwstelselaandoeningen	Syncope, cerebrovasculair accident, cerebrale ischemie, toename in tekenen en symptomen van myasthenia gravis
Oogaandoeningen	Keratitis, wazig zicht en loslaten van de choroidea na een glaucoomoperatie (zie 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik'), verminderde gevoeligheid van de cornea, cornea erosie, ptosis, diplopie
Hartaandoeningen	Bradycardie, pijn op de borst, hartkloppingen, oedeem, aritmie, congestief hartfalen, atrioventriculair blok, hartstilstand, hartfalen
Bloedvataandoeningen	Hypotensie, fenomeen van Raynaud
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Bronchospasme (met name bij patiënten met pre-existente bronchospastische ziekte), dyspneu, hoest
Maagdarmsstelselaandoeningen	Dysgeusie, nausea, dyspepsie, diarree, droge mond, abdominale pijn, braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia, psoriaforme huiduitslag of exacerbatie van psoriasis, huiduitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Myalgie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Seksuele disfunctie, verminderd libido
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie/vermoeidheid

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Periorbitopathie bij prostaglandine-analogen (PAP)

Prostaglandine-analogen, waaronder bimatoprost kunnen periorbitale lipodystrofische veranderingen induceren, wat kan leiden tot dieper worden van de sulcus van het ooglid, ptosis van het ooglid, enoftalmie, terugtrekking van het ooglid, involutie van dermatochalasie en zichtbaarheid van onderste sclera. De veranderingen zijn meestal mild en kunnen al binnen een maand na start van de behandeling met Duelym optreden en kunnen ook leiden tot verminderd gezichtsveld, zelfs bij gebrek aan herkenning door de patiënt. PAP hangt ook samen met perioculaire hyperpigmentatie of verkleuring en hypertrichose. Alle veranderingen zijn gedeeltelijk of volledig reversibel gebleken bij stopzetting van de behandeling of overschakelen op alternatieve behandelingen.

Irishyperpigmentatie

Versterkte irispigmentatie is waarschijnlijk permanent. De verandering in pigmentatie is eerder het gevolg van verhoogde melanine-inhoud in de melanocyten dan van een verhoging van het aantal melanocyten. De effecten op lange termijn van versterkte irispigmentatie zijn niet bekend. Veranderingen in iriskleur zoals die zijn waargenomen bij gebruik van oftalmische toediening van bimatoprost kunnen een aantal maanden tot jaren onopgemerkt blijven. De bruine pigmentatie rond de pupil verspreidt zich doorgaans concentrisch richting de buitenkant van de iris en zo kan de gehele iris of kunnen delen ervan min of meer bruin worden. Naevi noch sproeten van de iris lijken te worden beïnvloed door de behandeling. Na 12 maanden bedroeg de incidentie van irishyperpigmentatie met bimatoprost 0,1 mg/ml oogdruppels (oplossing) 0,5%. Na 12 maanden bedroeg de incidentie met bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels (oplossing) 1,5% (zie rubriek 4.8 tabel 2) en deze werd niet hoger gedurende de 3 jaar daaropvolgende behandeling.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Het is niet waarschijnlijk dat een overdosering met Duelym optreedt of gepaard gaat met toxiciteit.

Bimatoprost

In geval van overdosering moet de behandeling symptomatisch en ondersteunend zijn. Als Duelym per ongeluk wordt ingeslikt, kan de volgende informatie nuttig zijn: in orale studies met muizen en ratten gedurende 2 weken veroorzaakten doses bimatoprost tot 100 mg/kg/dag geen toxiciteit. Een dosis van 100 mg/kg bij muizen en ratten komt overeen met humane equivalente doses van respectievelijk 8,1 en 16,2 mg/kg. Deze doses zijn ten minste 30 keer hoger dan de hoeveelheid bimatoprost in een accidentele dosis van de volledige inhoud van een doos Duelym (90 x 0,3 g eenmalige dosisverpakkingen; 27 g) bij een kind van 10 kg.

Timolol

De meest voorkomende symptomen van systemische overdosering met timolol zijn bradycardie, hypotensie, bronchospasmen en acute cardiovasculaire insufficiëntie. De behandeling van overdosering is symptomatisch en ondersteunend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Oftalmologica, bètablokkers, ATC code: S01ED51.

Werkingsmechanisme

Duelym is een vaste combinatie van twee middelen tegen glaucoom, bimatoprost en timolol. Deze twee werkzame stoffen verlagen een verhoogde IOD door middel van complementaire werkingsmechanismen. Aangetoond is dat het gecombineerde effect van bimatoprost en timolol in een vaste combinatie resulteert in een extra verlaging van de IOD in vergelijking met een van beide stoffen alleen.

Bimatoprost is een krachtig oculair hypotensief middel. Het is een synthetisch prostamide, structureel verwant aan prostaglandine F_{2α} (PGF_{2α}), dat niet werkt via de bekende prostaglandine-receptoren. Bimatoprost bootst de effecten van biogesynthetiseerde stoffen, prostamiden genoemd, selectief na. De prostamide-receptor is echter nog niet structureel geïdentificeerd. Het werkingsmechanisme waardoor bimatoprost de intraoculaire druk bij de mens verlaagt, is door de uitstroom van kamerwater door het trabeculair netwerk te verhogen en de uveosclerale uitstroom te verbeteren.

Timolol is een bèta-1 en bèta-2 (niet-selectieve) adrenerge receptorantagonist zonder significante intrinsieke sympaticomimetisch, direct myocardonderdrukkende of lokaal verdovende (membraanstabilerende) activiteit. Timolol verlaagt de IOD door de vorming van kamervocht in het ciliaire epitheel te verminderen. Het precieze werkingsmechanisme is niet duidelijk vastgesteld, maar remming van de toegenomen cyclische AMP-synthese, veroorzaakt door endogene bèta-adrenerge stimulatie is waarschijnlijk.

Farmacodynamische effecten

Bimatoprost-geïnduceerde verlaging van de intraoculaire druk begint ongeveer 4 uur na de eerste toediening en het maximale effect wordt binnen ongeveer 8 tot 12 uur bereikt. De duur van het effect blijft gedurende ten minste 24 uur gehandhaafd.

Timolol geïnduceerde verlaging van de intraoculaire druk begint ongeveer 20 minuten na de eerste toediening en het maximale effect wordt binnen ongeveer 1 tot 2 uur bereikt. De duur van het effect blijft ten minste 24 uur gehandhaafd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Een internationaal, multicenter, gerandomiseerd, door onderzoekers gemaskeerde, fase III klinische studie van 3 maanden vergeleek de werkzaamheid en veiligheid van Duelym 0,1 mg/g + 1 mg/g ooggel versus bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing, in een eenmalige dosisverpakking (referentie) in het verlagen van IOD bij 554 patiënten met glaucoom of oculaire hypertensie.

In week 12 om 08:00 uur was de aangepaste gemiddelde + standaardafwijking (SA) afname van IOD ten opzichte van de uitgangswaarde in het studieoog (gedefinieerd als het oog met de hoogste IOD om 08:00 uur bij uitgangswaarde) $-11,01 \pm 0,17$ mmHg voor Duelym en $-10,97 \pm 0,17$ mmHg voor de referentie (primaire analyse). Het aangepaste gemiddelde+SA-verschil (Duelym min vergelijkingsmiddel) was $-0,04 \pm 0,24$ mmHg [95% BI: -0,51; 0,43], wat aantoonde dat Duelym niet inferieur was aan het referentiemiddel (de bovengrens van de 95% BI lag binnen de vooraf gedefinieerde 1,5 mmHg).

De verandering van de gemiddelde dagelijkse IOD in het studieoog van baseline tot week 12 was vergelijkbaar tussen de Duelym-groep ($-10,52 \pm 3,27$ mmHg) en de vergelijkingsgroep ($-10,70 \pm 3,29$ mmHg).

Duelym had een vergelijkbaar algemeen veiligheidsprofiel als het referentiemiddel, hoewel het in vergelijking met het referentiemiddel gepaard ging met minder patiënten die het onderzoek stopzetten vanwege een bijwerking (0 [0,0%] patiënten versus 8 [2,9%] patiënten).

Gebaseerd op studies met bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing, is het IOD-verlagende effect van bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing niet inferieur aan het effect dat wordt bereikt met aanvullende therapie van bimatoprost (eenmaal daags) en timolol (tweemaal daags).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Duelym bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Duelym

In een internationaal, multicenter, gerandomiseerd, door onderzoekers gemaskeerde, fase II klinische studie van 3 maanden bij patiënten met oculaire hypertensie of glaucoom, werden de plasmaconcentraties van bimatoprost en timolol na behandeling met ofwel Duelym ofwel bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing bepaald. De systemische absorptie van bimatoprost werd verwaarloosbaar geacht omdat de plasmaconcentraties in beide groepen onder de evalueerbare drempelwaarde van 0,100 ng/ml lagen. Er werden significant lagere

plasmaconcentraties van timolol waargenomen met Duelym in vergelijking met bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing (**Tabel 4**).

Tabel 4. Plasma concentratie van timolol

	Duelym 0,1 mg/g + 1 mg/g ooggel	Bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing	Duelym 0,1 mg/g + 1 mg/g ooggel	Bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing
	Uitgangssituatie (dag 1)		Laatste bezoek (week 12)	
Aantal patiënten	7	5	7	5
AUC_{0-12 h} (ng*min/ml)				
Gemiddelde±SD	25,5±24,3	378,0±253,0	85,5±45,9	369,2±149,3
[95% BI]	[3,0; 47,9]	[63,8; 692,2]	[43,0; 127,9]	[183,8; 554,5]
Mediaan	20,0	271,6	95,2	335,3
C_{max} (ng/ml)				
Gemiddelde±SD	0,266±0,192	1,370±0,709	0,289±0,127	1,172±0,293
[95% BI]	[0,09; 0,44]	[0,49; 2,25]	[0,17; 0,41]	[0,81; 1,53]
Mediaan	0,210	1,240	0,258	1,240

AUC = area under the curve; BI = betrouwbaarheidsinterval; SD = standaarddeviatie

Bimatoprost

Bimatoprost dringt *in vitro* goed door in het menselijke hoornvlies en de sclera. Na oculaire toediening bij volwassenen is de systemische blootstelling van bimatoprost zeer laag, zonder accumulatie in de loop van de tijd. Na eenmaal daagse oculaire toediening van één druppel van 0,03 mg/ml bimatoprost aan beide ogen gedurende twee weken, bereikten de bloedconcentraties een piek binnen 10 minuten na toediening en daalden tot onder de detectielimiet (0,025 ng/ml) binnen 1,5 uur na toediening. De gemiddelde C_{max}- en AUC-waarden van 0-24 uur waren op dag 7 en 14 vergelijkbaar met respectievelijk ongeveer 0,08 ng/ml en 0,09 ng*uur/ml, wat erop wijst dat een constante bimatoprostconcentratie werd bereikt tijdens de eerste week van oculaire dosering.

Timolol

De maximale concentratie timolol in het kamerwater wordt ongeveer 1 uur na lokale toediening van de oogdruppels bereikt. Een gedeelte van de dosis wordt systemisch geabsorbeerd en de maximale plasmaconcentratie van 1 ng/ml wordt 10 tot 20 minuten na lokale toediening van eenmaal per dag een oogdruppel 5 mg/ml timolol in ieder oog bereikt (300 microgram/dag).

Distributie

Bimatoprost

Bimatoprost wordt matig verdeeld in lichaamweefsels en het systemische distributievolume bij de mens was bij steady-state 0,67 l/kg. In menselijk bloed verblijft bimatoprost voornamelijk in het plasma. De plasma-eiwitbinding van bimatoprost is ongeveer 88%.

Timolol

Timolol is niet uitgebreid aan plasma gebonden.

Biotransformatie

Bimatoprost

Bimatoprost is de belangrijkste circulerende soort in het bloed zodra het de systemische circulatie bereikt na oculaire dosering. Bimatoprost ondergaat dan oxidatie, N-demethylering en glucuronidatie om een diverse verscheidenheid aan metabolieten te vormen.

Timolol

Timolol wordt uitgebreid in de lever gemetaboliseerd. Het metabolisme van timolol wordt voornamelijk gemedieerd door CYP2D6.

Eliminatie

Bimatoprost

Bimatoprost wordt voornamelijk geëlimineerd door renale excretie. Er werd tot 67% van een intraveneuze dosis, toegediend aan gezonde volwassen vrijwilligers, uitgescheiden in de urine. En 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.

Timolol

De halfwaardetijd van timolol in plasma is ongeveer 4 tot 6 uur. Timolol en zijn metabolieten worden voornamelijk uitgescheiden door de nieren.

Ouderen

Bimatoprost

Na tweemaal daagse toediening van 0,3 mg/ml bimatoprost (geconserveerde formule) was de gemiddelde AUC_{0-24u} waarde van 0,0634 ng*uur/ml bimatoprost bij ouderen (personen van 65 jaar of ouder) significant hoger dan 0,0218 ng*uur/ml bij jonge gezonde volwassenen. Deze bevinding is echter niet klinisch relevant aangezien de systemische blootstelling bij zowel oudere als jonge patiënten zeer laag bleef van oculair doseren. Er was geen accumulatie van bimatoprost in het bloed na verloop van tijd en het veiligheidsprofiel was vergelijkbaar bij oudere en jonge patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Studies naar oculaire toxiciteit bij herhaalde dosering van een vaste oculaire combinatieformulering van bimatoprost en timolol, met hogere concentraties van de werkzame bestanddelen dan die in Duelym, toonden geen speciaal gevaar voor de mens aan. Het oculaire en systemische veiligheidsprofiel van de afzonderlijke componenten is goed vastgesteld.

Bimatoprost

Niet-klinische gegevens tonen geen speciaal gevaar aan voor de mens op basis van conventionele studies naar farmacologische veiligheid, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Voortplantings- en ontwikkelingsstudies bij knaagdieren leverden soortspecifieke abortus en maternale toxiciteit (kortere draagtijd, foetale sterfte en verminderd lichaamsgewicht van de pups) op bij systemische blootstellingsniveaus van respectievelijk ten minste 33 en 41 maal die bij de mens na oculaire toediening. Bij 103 keer de systemische blootstelling bij de mens na oculaire toediening werd geen vruchtbaarheidsstoornis waargenomen bij ratten.

Verhoogde sterfte van de pups en verminderde groei van de pups traden op na orale behandeling met bimatoprost vanaf zwangerschapsdag 7 tot lactatiedag 20 bij systemische blootstellingsniveaus die 41 keer zo hoog waren als bij de mens na oculaire toediening. Bimatoprost bleek te worden uitgescheiden in de melk van ratten na orale toediening.

In studies naar oculaire toxiciteit, apen die gedurende 1 jaar dagelijks oculaire bimatoprostconcentraties van $\geq 0,3$ mg/ml toegediend kregen, hadden een toename van de irispigmentatie en omkeerbare dosisgerelateerde perioculaire effecten, gekenmerkt door een prominente bovenste en/of onderste sulcus en een verbreding van de palpebrale fissuur. De verhoogde iris-pigmentatie blijkt te worden veroorzaakt door verhoogde stimulatie van de melanineproductie in melanocyten en niet door een toename van het aantal melanocyten. Er werden geen functionele of

microscopische veranderingen gerelateerd aan de perioculaire effecten waargenomen en het werkingsmechanisme van de perioculaire veranderingen is onbekend.

Timolol

Niet-klinische gegevens hebben geen bijzonder gevaar voor de mens aangetoond op basis van conventionele studies naar farmacologische veiligheid, toxiciteit bij herhaalde toediening en genotoxiciteit. Nadelige effecten in carcinogeniteits- en voortplantings- en ontwikkelingsstudies (d.w.z. vertraagde foetale ossificatie, verhoogde foetale resorpties) werden alleen waargenomen bij blootstellingen die geacht werden de maximale blootstelling van de mens in ruime mate te overschrijden, wat duidt op weinig relevantie voor klinisch gebruik. Bij ratten werden na oculaire toediening geen vruchtbaarheidsstoornissen waargenomen bij blootstellingen die geacht werden de menselijke blootstelling in ruime mate te overschrijden.

Oculaire tolerantie

Oculaire toediening van Duelym aan dieren eenmaal daags gedurende 28 dagen toonde geen lokaal of systemisch toxisch effect aan.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

D-Sorbitol (E420)
Carbomeer 974P
Lysinemonohydraat
Macrogol 4000
Natriumacetaattrihydraat (E262)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Na opening van het sachet: gebruik de verpakking voor eenmalig gebruik binnen één maand.

Na opening van de verpakking voor eenmalig gebruik: onmiddellijk gebruiken en de verpakking voor eenmalig gebruik na gebruik weggooien.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 25 °C.

Bewaar de verpakkingen voor eenmalig gebruik in het sachet ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities na eerste opening van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 verpakkingen voor eenmalig gebruik (LDPE) met 0,3 g ooggel worden verpakt in sachet (polyethyleen/aluminium/polyethyleen/PET).

Verpakkingsgrootten: 10 (1x10), 30 (3x10) of 90 (9x10) verpakkingen voor eenmalig gebruik. Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Laboratoires Théa
Zone Industrielle du Brézet
12 rue Louis Blériot
63100 Clermont-Ferrand
Frankrijk

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

RVG 133034

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 oktober 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het CBG (www.cbg-meb.nl).