

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 voor gebruik bij volwassenen voor de verlaging van verhoogde intra-oculaire druk (IOD) bij patiënten met openhoekglaucoom of oculaire hypertensie die niet voldoende onder controle kunnen worden gebracht door topische bètablokkers of prostaglandine-analogen alleen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Hoewel het 's ochtends of 's avonds kan worden toegediend, afhankelijk van het beste gemak voor de patiënt, is aangetoond dat de avondinstillatie iets beter is in het verlagen van de IOD dan de ochtenddosering.

Als de patiënt een dosis Duelym overslaat, moet de patiënt worden verteld de gemiste dosis niet in te nemen, maar gewoon het gebruikelijke doseringsschema te hervatten. De dosis mag niet hoger zijn dan één druppel in het (de) aangetaste oog(en) per dag.

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 nog 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 worden 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. Duelym moet als laatste worden toegediend.

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.

De systemische absorptie kan worden verminderd door nasolacrimale oclusie (dichtdrukken van het traankanaal) of door de ogenleden gedurende 2 minuten gesloten te houden. Dit kan leiden tot een afname van de systemische bijwerkingen en een toename van de lokale activiteit.

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 zakje op te bergen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Reactieve luchtwegenaandoening met inbegrip van bronchiale astma of een voorgeschiedenis van bronchiale astma, ernstige chronische obstruerende longaandoeningen.
- Sinus bradycardie, sick sinus syndroom, sino-atriale blok, tweede of derde graads atrioventriculaire blok die niet gecontroleerd is met een pacemaker, manifeste hartinsufficiëntie, cardiogene shock.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zoals andere lokaal toegediende oftalmologische middelen wordt Duelym systemisch geabsorbeerd. Omwille van de bèta-adrenerge component, timolol kunnen dezelfde types van cardiovasculaire, pulmonale en andere bijwerkingen als bij systemische toediening van bètablokkers optreden. De incidentie van systemische bijwerkingen na lokale toediening in de ogen, is lager dan bij systemische toediening. Om de systemische absorptie te verminderen, zie rubriek 4.2.

Hartaandoeningen

Patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (bijv. coronaire hartziekte, Prinzmetal angina en hartfalen) die een bloeddrukverlagende behandeling met bètablokkers krijgen, moeten nauwgezet geëvalueerd worden en behandeling met andere werkzame bestanddelen moet in overweging worden genomen. Patiënten met cardiovasculaire aandoeningen moeten gecontroleerd worden op tekens van verslechtering van deze ziekten en op ongewenste reacties.

Omwille van hun negatief effect op de geleidingstijd, mogen bètablokkers alleen met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met een eerste graads hartblok.

Bloedvataandoeningen

Patiënten met ernstige perifere circulatoire stoornissen/aandoeningen (d.w.z. ernstige vormen van de ziekte van Raynaud of het syndroom van Raynaud) moeten met voorzichtigheid worden behandeld.

Ademhalingsstelselaandoeningen

Ademhalingsreacties, met inbegrip van overlijden als gevolg van bronchospasme bij patiënten met astmawerden gerapporteerd na toediening van sommige bètablokkers voor oftalmologisch gebruik. Duelym moet met voorzichtigheid worden gebruikt, bij patiënten met lichte/matige chronische obstruerende longaandoeningen (COPD) en alleen als het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico.

Endocriene aandoeningen

Hypoglykemie/diabetes: Bètablokkers moeten met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die vatbaar zijn voor spontane hypoglycemie of aan patiënten met labiele diabetes, omdat bètablokkers de tekens en de symptomen van acute hypoglycemie kunnen maskeren.

Hyperthyreoïdie: Bètablokkers kunnen ook de tekens van hyperthyreoïdie maskeren.

Andere bètablokkers

Het effect op de oogdruk of de bekende effecten van systemische bètablokkade kunnen versterkt zijn als timolol, wordt toegediend aan patiënten die reeds een systemische bètablokker krijgen.

De respons van deze patiënten moet nauwgezet geobserveerd worden. Het gebruik van twee lokale bètablokkers wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Anafylactische reacties

Tijdens het gebruik van bètablokkers kunnen patiënten met een voorgeschiedenis van atopie of van een ernstige anafylactische reactie op verschillende allergenen, heftiger reageren bij herhaaldelijke blootstelling aan dergelijke allergenen of zij kunnen niet reageren op de gebruikelijke dosissen adrenaline die gebruikt worden voor de behandeling van een anafylactische reactie.

Chirurgische anesthesie

Bètablokkers voor oftalmologisch gebruik kunnen de systemische-agonistische effecten bijv. van adrenaline blokkeren. De anesthesioloog moet geïnformeerd worden als de patiënt timolol krijgt.

Oculaire aandoeningen

Cornea-aandoeningen

Bètablokkers voor oftalmologisch gebruik kunnen droge ogen induceren. Patiënten met aandoeningen van de cornea moeten met voorzichtigheid worden behandeld.

Periorbitopathie bij prostaglandine-analogen (PAP) en irispigmentatie 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).

Loslating van de choroidea

Na filtratie-ingrepen is bij toediening van kamerwaterremmende therapie (bijv. timolol, acetazolamide) loslating van de choroidea gemeld.

Macula-oedeem

Macula-oedeem, waaronder cystoïd macula-oedeem, werd gemeld na oculair gebruik van prostaglandine-analogen. Daarom moet Duelym met voorzichtigheid worden gebruikt bij afakische patiënten, bij pseudofakische patiënten met een gescheurd achterste lenscapsule of bij patiënten met

bekende risicofactoren voor macula-oedeem (bijv. intraoculaire chirurgie, oclusies van de retinale ader, oculaire ontstekingsziekte en diabetische retinopathie).

Overige effecten

Prostaglandine-analogen kunnen ontstekingen verergeren, daarom moet Duelym met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met actieve intraoculaire 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 een frequentere 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.

Huid aandoeningen

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 werden geen specifiek geneesmiddeleninteractiestudies uitgevoerd met Duelym. Aangezien Duelym bimatoprost en timolol bevat, kunnen eventuele interacties die met deze middelen afzonderlijk zijn vastgesteld, 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 andere bimatoprost- en antiglaucomateuze middelen 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

Er bestaat een mogelijkheid van additieve effecten die resulteren in hypotensie en/of duidelijke bradycardie als bètablokkerende oogdruppels worden toegediend samen met orale calciumantagonisten, bètablokkers, anti-aritmica (waaronder amiodaron), digitalis glycosiden, parasympathomimetica, guanethidine.

Een versterkte systemische bètablokkade (bijv. verlaagde hartfrequentie, depressie) werd gemeld bij gelijktijdige behandeling met CYP2D6 inhibitoren (zoals quinidine, fluoxetine, paroxetine) en timolol.

Occasioneel werd mydriasis gemeld na gelijktijdig gebruik van bètablokkers voor oftalmologisch

gebruik 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 geen toereikende gegevens over het gebruik van bimatoprost/timolol bij zwangere vrouwen. Duelym mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap tenzij dit absoluut noodzakelijk is. Om de systemische absorptie te verminderen, 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 significant hoger dan in de klinische praktijk zou worden gebruikt (zie rubriek 5.3).

Timolol

Epidemiologische studies toonden geen malformaties maar tonen een risico voor intra-uteriene groeiretardatie als bètablokkers via orale weg worden toegediend. Bovendien werden tekens en symptomen van bètablokkade (bijv. bradycardie, hypotensie, respiratoire distress en hypoglycemie) waargenomen bij de pasgeborene als bètablokkers werden toegediend tot de bevalling. Als Duelym wordt toegediend tot de bevalling, moet de pasgeborene nauwgezet gecontroleerd worden tijdens de eerste levensdagen aanbevolen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken bij doses die significant hoger zijn dan in de klinische praktijk zou worden gebruikt (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Duelym mag niet worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding.

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. In de therapeutische dosissen van timolol in oogdruppels is het echter niet waarschijnlijk dat er voldoende hoeveelheden in de moedermelk zullen aanwezig zijn om de klinische symptomen van bètablokkade bij de zuigeling te induceren. Om de systemische absorptie te verminderen, zie rubriek 4.2.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over mogelijke effecten van bimatoprost en timolol op de vruchtbaarheid. Bij ratten is gebleken dat behandelingen met bimatoprost en timolol geen effect hebben op de vruchtbaarheid (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 onderzoeken waren de meeste bijwerkingen die met Duelym werden gemeld oculair en van lichte tot matige intensiteit (zie rubriek 5.1). Geen van hen was ernstig. De meest gemelde bijwerkingen waren oculaire hyperemie (12,7%), droge ogen (5,2%), oogirritatie (4,2%), gevoel van vreemd voorwerp in de ogen (2,3%) en oogpruritus (1,6%).

b. Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen worden gerangschikt naar systeem/orgaanklasse in volgorde van verminderde ernst binnen elke frequentiegroep.

Frequentie categorieën worden gedefinieerd als Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100, < 1/10$); soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bijwerkingen die in verband worden gebracht met Duelym en die uit klinische onderzoeken zijn verkregen, worden weergegeven in Tabel 1.

Tabel 1

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Oogaandoeningen	Zeer vaak	Oculaire hyperemie
	Vaak	Droge ogen, oogirritatie, gevoel van een vreemd lichaam in de ogen, oogpruritus
	Soms	Keratitis punctata, blefarale pigmentatie, blefaritis, chalazion, erytheem van oogleden, traanproductie verhoogd, oogpijn, afschilfering van het ooglid, pruritus van de oogleden, groei van wimpers, conjunctivitis, slechtziendheid, ongemak aan het ooglid, oogparesthesie, zwelling van het oog, wazig zicht
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms	Aangezichtspijn
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Duizeligheid, hoofdpijn, paresthesieën
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Pruritus
Vasculaire aandoeningen	Soms	Opvliegers, perifere kou

Aanvullende bijwerkingen zijn waargenomen bij elk van de werkzame stoffen (bimatoprost of timolol) en kunnen mogelijk optreden bij gebruik van Duelym. Aanvullende bijwerkingen die specifiek zijn gemeld voor het gebruik van bimatoprost of timolol in klinische onderzoeken, postmarketingperiode of in de beschikbare literatuur worden hieronder vermeld in tabel 2 en 3.

Bimatoprost

Tabel 2

System Organ Class	Adverse reaction
Oogaandoeningen	Periorbitopathie bij prostaglandine-analogen*, irishyperpigmentatie, madarose, fotofobie, verdonkering van wimpers, ooglidooedeem, ooglid eczeem

*zie ook c) Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Timolol

Zoals andere lokaal toegediende oftalmologische geneesmiddelen, wordt timolol geabsorbeerd in de algemene circulatie. Dit kan dezelfde bijwerkingen veroorzaken als deze die waargenomen worden met systemische bètablokkers. De incidentie van systemische bijwerkingen na lokale toediening in de ogen is lager dan voor systemische toediening.

De vermelde bijwerkingen omvatten reacties die waargenomen worden binnen de klasse van bètablokkers voor oftalmologisch gebruik. Om de systemische absorptie te verminderen, zie rubriek 4.2.

Tabel 3

System Organ Class	Adverse reaction
Immuunsysteemaandoeningen	Systemische allergische reacties met inbegrip van angiooedeem, urticaria, gelokaliseerde en gegeneraliseerde rash, pruritus, anafylactische reactie.
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypoglykemie
Psychische stoornissen	Insomnia, depressie, nachtmerries, geheugenverlies, hallucinaties
Zenuwstelselaandoeningen	Syncope, cerebrovasculair accident, cerebrale ischemie, toename van tekens en symptomen van myasthenia gravis
Oogaandoeningen	Keratitis, wazig zien en loslaten van de choroidea na een filtratie-ingreep* (zie Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik 4.4), verminderde gevoeligheid van de cornea, erosie van de cornea, ptosis, diplopie
Hartaandoeningen	Bradycardie, pijn op de borst, palpitations, oedeem, aritmie, congestief hartfalen, atrioventriculaireblok, hartstilstand, hartfalen
Bloedvataandoeningen	Hypotensie, fenomeen van Raynaud
Ademhalingsstelsel, borstkas en mediastinumaandoeningen	Bronchospasme (hoofdzakelijk bij patiënten die reeds lijden aan een bronchospastische aandoening), dyspnoe, hoest
Maagdarmsstelselaandoeningen	Dysgeusie, misselijkheid, dyspepsie, diarree, droge mond, buikpijn, braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia, psoriasiforme uitslag of verergering van psoriasis, huiduitslag
Skeletspierstelsel en bindweefselaandoeningen	Myalgie
Voortplantingsstelsel en borstaandoeningen	Seksuele disfunctie, verminderde 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,

enofthalmie, 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% 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:

Federaal Agentschap voor Medicijnen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

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 een 2 weken durende studie oraal onderzoek bij muizen en ratten veroorzaakten doses 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 dosis is minstens 30 keer hoger dan de accidentele dosis van de volledige inhoud van een verpakking met Duelym (90 x 0,3 g verpakkingen voor eenmalig gebruik; 27 g) bij een kind van 10 kg.

Timolol

De meest voorkomende symptomen van een systemische overdosis 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 groep: Oftalmologica, bètablokkers, ATC-code: S01ED51.

Werkingsmechanisme

Duelym is een vaste combinatie van twee middelen tegen glaucoom, bimatoprost en timolol. Deze twee werkzame stoffen verminderen een verhoogde IOD door complementaire werkingsmechanismen. Het is aangetoond dat het gecombineerde effect van bimatoprost en timolol in een vaste combinatie resulteert in een extra IOD-reductie in vergelijking met beide verbindingen die alleen worden toegediend.

Bimatoprost is een krachtig oculair hypotensief middel. Het is een synthetisch prostamide, structureel verwant aan prostaglandine $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), 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 waarmee bimatoprost de intraoculaire druk bij de mens vermindert, is door de uitstroom van kamerwater door het trabeculaire netwerk te vergroten 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 lokale verdovende (membraanstabilerende) activiteit. Timolol verlaagt de IOD door het onderdrukken van de productie van kamerwater in het ciliaire epitheel.

Het precieze werkingsmechanisme is niet opgehelderd, 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 wordt het maximale effect bereikt binnen ongeveer 8 tot 12 uur. De duur van het effect wordt ten minste 24 uur aangehouden.

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Een internationale, multicenter, gerandomiseerde, door de onderzoeker gemaskeerd, 3 maanden durende, fase III klinische studie 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 verpakking voor eenmalig gebruik (comparator) bij het verminderen van de IOD bij 554 patiënten met glaucoom of oculaire hypertensie.

In week 12 om 08:00 uur was de gecorrigeerde gemiddelde+standaardfout (SE) vermindering van de IOD ten opzichte van de uitgangswaarde in het onderzoeksoog (gedefinieerd als het oog met de hoogste IOD om 08:00 uur bij aanvang) $\square 11,01 \pm 0,17$ mmHg voor Duelym en $\square 10,97 \pm 0,17$ mmHg voor de comparator (primaire analyse). Het gecorrigeerde gemiddelde+SE verschil (Duelym minus comparator) was $\square 0,04 \pm 0,24$ mmHg [95% BI: $\square 0,51$; 0,43], wat aantoonde dat Duelym niet-inferieur was aan de comparator (bovengrens van de 95% BI lag binnen de vooraf gedefinieerde 1,5 mmHg). De verandering vanaf baseline tot week 12 in gemiddelde dagelijkse IOD in het onderzoeksoog was vergelijkbaar tussen de Duelym-groep ($\square 10,52 \pm 3,27$ mmHg) en de vergelijkingsgroep ($\square 10,70 \pm 3,29$ mmHg).

Duelym had een vergelijkbaar algemeen veiligheidsprofiel als de comparator, hoewel het in verband werd gebracht met minder patiënten die de studie staakten vanwege een bijwerking in vergelijking met de comparator (0 [0,0%] patiënten versus 8 [2,9%] patiënten).

Op basis van studies van bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing, het IOD-verlagende effect van bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, is de oplossing niet inferieur aan die bereikt door aanvullende therapie van bimatoprost (eenmaal daags) en timolol (tweemaal daags).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Duelym bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Duelym

In een internationale, multicenter, gerandomiseerde, door de onderzoeker gemaskeerde, 3 maanden durende, fase II klinische studie bij patiënten met oculaire hypertensie of glaucoom, werden plasmaconcentraties van bimatoprost en timolol na behandeling met Duelym of bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing bepaald. Systemische absorptie van bimatoprost werd als verwaarloosbaar beschouwd omdat de plasmaconcentraties in beide groepen onder de evalueerbare drempel van 0,100 ng/ml lagen. Significant lagere plasmaconcentraties van timolol werden waargenomen met Duelym in vergelijking met bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing (tabel 4).

Tabel 4. Plasmaconcentratie 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
	Baseline (Day 1)		Laatste bezoek (Week 12)	
Aantal patiënten	7	5	7	5
AUC _{0-12 h} (ng*min/ml)				
Het 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)				
Het 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 (het gebied onder de 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 (geconserveerde formule) 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 een oogdruppel van 5 mg/ml timolol in ieder oog eenmaal per dag bereikt (300 microgram/dag).

Distributie

Bimatoprost

Bimatoprost wordt matig verdeeld in lichaamsweefsels en het systemische distributievolume bij

de mens was de 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 bindt zich niet sterk aan plasma eiwitten.

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-deethylatie en glucuronidatie om een diverse verscheidenheid aan metabolieten te vormen.

Timolol

Timolol wordt voornamelijk 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, 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.

Kenmerken bij oudere patiënten

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 ten opzichte van de oculaire dosering. 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

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

Bimatoprost

Uit niet-klinische gegevens blijkt dat er geen speciaal gevaar voor de mens bestaat op basis van conventionele onderzoeken naar veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

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

Verhoogde sterfte van de jongen en verminderde groei van de jongen traden op na orale behandeling met bimatoprost van draagtijd dag 7 tot lactatiedag 20 bij systemische blootstellingsniveaus die 41

keer zo hoog zijn als bij mensen na oculaire toediening. Bimatoprost bleek na orale toediening te worden uitgescheiden in rattenmelk.

In oculaire toxiciteit studies, 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

Uit niet-klinische gegevens bleek dat er geen speciaal gevaar voor de mens bestaat op basis van conventionele onderzoeken naar veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde toediening en genotoxiciteit. Schadelijke effecten in carcinogeniteits- en voortplantings- en ontwikkelingsstudies (d.w.z. vertraagde foetale ossificatie, verhoogde foetale resorpties) werden alleen waargenomen bij blootstellingen die geacht werden voldoende hoger te zijn dan de maximale blootstelling van de mens, wat weinig relevant is voor klinisch gebruik. Bij ratten werd geen vruchtbaarheidsstoornis waargenomen bij blootstellingen die geacht werden voldoende hoger te zijn dan de blootstelling van de mens na oculaire toediening.

Oculaire toxiciteit

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

Sorbitol
Carbomeer
Lysinemonohydraat
Macrogol
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Na opening van het zakje: 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

Bewaren beneden 25°C. De verpakking voor eenmalig gebruik in het zakje bewaren 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 een zakje (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 verwijdering

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

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

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

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

BE665144

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03/10/2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van de goedkeuring van de tekst: 10/2025

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (www.fagg.be)