

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Duelym 0,1 mg/g + 1 mg/g ögongel i endosbehållare

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 g ögongel innehåller 0,1 mg bimatoprost och 1,37 mg timololmaleat motsvarande 1 mg timolol. För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögongel.

Färglös, opalskimrande gel.

pH: 6,9 – 7,5.

Osmolalitet: 270 – 330 mosmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Duelym är indicerad för sänkning av förhöjt intraokulärt tryck (IOP) hos vuxna patienter med öppenvinkelglaukom eller okulär hypertension som inte kontrolleras tillräckligt av enbart topikala betablockerare eller prostaglandinanaloger.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos är en droppe i det (de) berörda ögat (ögonen) en gång dagligen, på morgonen eller kvällen. Det ska administreras vid samma tidpunkt varje dag.

Även om det kan administreras på morgonen eller på kvällen, beroende på vad som är bekvämast för patienten, så har kvällsinstillation visat sig vara något bättre för att sänka IOP än morgondosen.

Om patienten glömt en dos av Duelym, ska patienten uppmanas att inte ta den glömda dosen utan helt enkelt fortsätta med det vanliga doseringsschemat. Doseringen bör inte överstiga en droppe dagligen i det (de) påverkade ögat (ögonen).

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt leverfunktion

Duelym har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Därför bör försiktighet iakttas vid behandling av sådana patienter.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Duelym har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Därför bör försiktighet iakttas vid behandling av sådana patienter.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av Duelym för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt Okulär användning.

Användning av Duelym hos kontaktlinsebärare har inte studerats. Därför bör kontaktlinser avlägsnas före administrering av ögongelen och kan sättas in igen efter 15 minuter.

Vid samtidig användning av flera topikala ögonläkemedel ska de administreras minst 15 minuter före Duelym. Det rekommenderas att Duelym instilleras sist.

En endosbehållare innehåller tillräckligt med ögongel för att behandla båda ögonen.

Endast för engångsbruk.

Detta läkemedel är en steril ögongel som inte innehåller konserveringsmedel. Ögongelen från endosbehållaren ska användas omedelbart efter öppnandet för administrering till det (de) berörda ögat (ögonen). Steriliteten bevaras inte efter att den enskilda endosbehållaren har öppnats. Därför måste eventuellt kvarvarande innehåll kasseras omedelbart efter administrering.

Genom att använda nasolakrimal ocklusion eller hålla ögonlocken slutna under 2 minuter minskas den systemiska absorptionen. Detta kan leda till minskade systemiska biverkningar och ökad lokal aktivitet.

Patienten ska instrueras

- att undvika kontakt mellan pipettspetsen och ögat eller ögonlocken.
- att använda ögongelen omedelbart efter första öppnandet av endosbehållaren och att kassera endosbehållaren efter användning.
- att förvara de oöppnade endosbehållarna i dospåsen.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Reaktiv luftvägssjukdom, inklusive bronkialastma eller tidigare bronkialastma, svår kronisk obstruktiv lungsjukdom.
- Sinusbradykardi, sjuk sinusknuta, sinoatriellt block, AV-block grad II eller III som inte kontrolleras med pacemaker, symtomgivande hjärtsvikt, kardiogen chock.

4.4 Varningar och försiktighet

Liksom andra ögonläkemedel för lokalt bruk absorberas Duelym systemiskt. Till följd av den betaadrenerga komponenten, timolol, kan samma typer av kardiovaskulära, pulmonella och övriga biverkningar som ses med systemiska betablockerare förekomma. Incidensen av systemiska biverkningar är lägre vid lokal oftalmisk administrering än vid systemisk administrering. För att minska den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

Hjärtrubbningar

Hos patienter med kardiovaskulära sjukdomar (t.ex. kranskärlsjukdom, Prinzmetals angina och hjärtsvikt) och hypotoni bör behandling med betablockerare bedömas noggrant och behandling med andra läkemedel beaktas. Patienter med kardiovaskulära sjukdomar bör övervakas avseende tecken på försämring av dessa sjukdomar samt biverkningar.

På grund av deras negativa effekt på överledningstid ska betablockerare endast ges med försiktighet till patienter med AV-block grad I.

Kärlrubbningar

Patienter med svåra perifera cirkulationsstörningar/-rubbningar (såsom svåra former av Raynauds sjukdom eller Raynauds syndrom) ska behandlas med försiktighet.

Respiratoriska rubbningar

Respiratoriska reaktioner, inklusive dödsfall på grund av bronkospasm hos patienter med astma, har rapporterats efter administrering av vissa oftalmiska betablockerare.

Duelym ska användas med försiktighet hos patienter med mild/måttlig kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och endast om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

Endokrina rubbningar

Hypoglykemi/diabetes: Betablockerare ska administreras med försiktighet till patienter med spontan hypoglykemi och till patienter med instabil diabetes, eftersom betablockerare kan maskera tecken och symtom på akut hypoglykemi.

Hypertyreoidism: Betablockerare kan också maskera tecken på hypertyreoidism.

Andra betablockerande medel

Effekten på intraokulärt tryck eller de kända effekterna på systemisk betablockad kan förstärkas när timolol ges till patienter som redan får ett systemiskt betablockerande medel. Effekten ska följas upp noggrant hos dessa patienter. Användning av två topikala betaadrenerga blockerande medel rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Anafylaktiska reaktioner

Under behandling med betablockerare kan patienter med atopi eller svår anafylaktisk reaktion mot en rad olika allergener i anamnesen vara mer reaktionsbenägna för upprepad exponering för sådana allergener och svarar eventuellt inte på vanliga doser av adrenalin, som används för att behandla anafylaktiska reaktioner.

Anestesi vid kirurgi

Den systemiska effekten av β -agonister, t.ex. adrenalin, kan blockeras av betablockerande oftalmologiska preparat. Narkosläkaren ska informeras om att patienten behandlas med timolol.

Okulära effekter

Korneal sjukdom

Oftalmiska betablockerare kan inducera torrhet i ögonen. Patienter med sjukdomar i hornhinnan ska behandlas med försiktighet.

Prostaglandinanalogsassocierad periorbitopati (PAP) och förändring av irispigmentering

Innan behandlingen inleds bör patienterna upplysas om risken för prostaglandinanalogsassocierad periorbitopati (PAP) och ökad irispigmentering, eftersom dessa förändringar har iakttagits under behandling med bimatoprost. En del av dessa förändringar kan vara bestående och kan leda till försämrat synfält och skillnader i utseendet mellan ögonen när endast ett öga behandlas (se avsnitt 4.8).

Koroidalavlossning

Efter filtrationskirurgi har koroidalavlossning rapporterats hos patienter som behandlats med läkemedel som hämmar produktionen av kammarvatten i ögat (t.ex. timolol, acetazolamid).

Makulaödem

Makulaödem, inklusive cystiskt makulaödem, har rapporterats efter okulär användning av prostaglandinanaloger. Därför bör Duelym användas med försiktighet hos afaka patienter, pseudoafaka patienter med en bakre kapselruptur eller patienter med kända riskfaktorer för makulaödem (t.ex. intraokulär kirurgi, retinal venocklusion, okulär inflammatorisk sjukdom och diabetesretinopati).

Övriga tillstånd

Prostaglandinanaloger kan förvärra inflammation. Därför bör Duelym användas med försiktighet hos patienter med aktiv intraokulär inflammation (t.ex. uveit).

Det har förekommit sällsynta och spontana rapporter om återaktivering av tidigare infiltrat i hornhinnan eller ögoninfektioner efter okulär användning av bimatoprost. Duelym bör användas med försiktighet hos patienter där det finns en bakgrund av tidigare signifikanta virala ögoninfektioner (t.ex. herpes simplex) eller uveit/irit.

Den fasta kombinationen bimatoprost/timolol har inte studerats vid inflammatoriska tillstånd i ögat, neovaskulära, inflammatoriska, glaukom med stängd kammarvinkel, kongenitalt glaukom eller trångvinkelglaukom.

I studier av bimatoprost hos patienter med glaukom eller okulär hypertension har det visat sig att exponering av ögat för mer än en dos bimatoprost dagligen kan minska den IOP-sänkande effekten. Patienter som samtidigt använder Duelym och andra prostaglandinanaloger ska övervakas avseende risken för intraokulära tryckförändringar.

Hud

Det finns risk för hårväxt i områden där bimatoprost kommer i upprepad kontakt med hudens yta. Det är därför viktigt att applicera Duelym enligt instruktionerna och se till att det inte rinner ned på kinden eller andra hudområden.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga specifika interaktionsstudier har utförts med Duelym. Eftersom Duelym innehåller bimatoprost och timolol kan alla interaktioner som har identifierats med dessa medel individuellt förekomma med Duelym.

Bimatoprost

Inga interaktioner med andra läkemedel är att förvänta hos människa eftersom systemkoncentrationer av bimatoprost är extremt låga (mindre än 0,1 ng/ml) efter okulär användning av bimatoprost 0,1 mg/g.

Bimatoprost biotransformerar via ett antal olika enzymer och banor (se avsnitt 5.2). I prekliniska studier har inga effekter observerats på de enzymsystem i levern som metaboliserar läkemedel.

Samtidig användning av bimatoprost och andra medel mot glaukom förutom topikala betablockerare har inte utvärderats vid adjunktiv glaukombehandling.

Patienter med glaukom eller okulär hypertension löper risk för att den IOP-sänkande effekten av prostaglandinanaloger (t.ex. bimatoprost) reduceras vid samtidig användning av andra prostaglandinanaloger (se avsnitt 4.4).

Timolol

Det är möjligt att additiva effekter som leder till hypotoni och/eller påtaglig bradykardi uppstår när oftalmiska lösningar som innehåller betablockerare ges tillsammans med orala kalciumkanalblockerare, betaadrenerga blockerande medel, antiarytmika (inklusive amiodaron), digitalisglykosider, parasympatomimetika, guanetidin.

Förstärkt systemisk betareceptorblockad (t.ex. minskad hjärtfrekvens, depression) har rapporterats vid kombinationsbehandling med CYP2D6-hämmare (t.ex. kinidin, fluoxetin, paroxetin) och timolol.

Mydriasis har vid enstaka tillfällen rapporterats vid samtidig användning av oftalmiska betablockerare och adrenalin (epinefrin).

Betablockerare kan öka den hypoglykemiska effekten av antidiabetika. Betablockerare kan maskera tecken och symtom på hypoglykemi (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata data om användningen av den fasta kombinationen bimatoprost/timolol hos gravida kvinnor. Duelym ska inte användas under graviditet såvida det inte är absolut nödvändigt. För att minska det systemiska upptaget, se avsnitt 4.2.

Bimatoprost

Det finns inga eller begränsad mängd data om användningen av bimatoprost hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid maternotoxiska doser som är betydligt högre än vad som skulle användas i klinisk praxis (se avsnitt 5.3).

Timolol

Epidemiologiska studier har inte visat på missbildande effekter, men har visat en risk för intrauterin tillväxthämning när betablockerare administreras oralt. Dessutom har tecken och symtom på betablockad (t.ex. bradykardi, hypotoni, andnöd och hypoglykemi) observerats hos den nyfödda när betablockerare har administrerats fram till förlossningen. Om Duelym administreras fram till förlossningen, bör det nyfödda barnet övervakas noga under dess första dagar i livet. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid doser som är betydligt högre än vad som skulle användas i klinisk praxis (se avsnitt 5.3)

Amning

Duelym ska inte användas under amning.

Bimatoprost

Det är okänt om bimatoprost eller dess metaboliter utsöndras i human bröstmjölk. Djurstudier har visat att bimatoprost utsöndras i bröstmjölk (se avsnitt 5.3).

En risk för nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas.

Timolol

Betablockerare utsöndras i bröstmjölk. Vid terapeutiska doser av timolol i ögondroppar blir dock mängden som utsöndras i bröstmjölk troligen så låg att inga kliniska symtom på betablockad kan uppkomma hos barnet. För att minska systemiskt upptag, se avsnitt 4.2.

Fertilitet

Det finns inga humandata om vilken effekt bimatoprost och timolol har på fertilitet.

Hos råttor har bimatoprost- och timololbehandlingar inte visat någon effekt på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Duelym har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Liksom vid all behandling med ögonläkemedel bör patienten, om det uppstår tillfällig dimsyn vid instillation, vänta tills synen klarnar innan han eller hon framför motorfordon eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofil

Totalt 307 patienter behandlades med Duelym under kliniska fas II- och fas III-studier, med en behandlingstid på 3 månader. Under kliniska studier var de flesta biverkningar som rapporterats med Duelym okulära och av mild till måttlig intensitet (se avsnitt 5.1). Ingen var allvarlig. De vanligaste rapporterade biverkningarna var okulär hyperemi (12,7 %), torra ögon (5,2 %), ögonirritation (4,2 %), känsla av främmande kropp i ögonen (2,3 %) och ögonklåda (1,6 %).

b. Tabell över biverkningar

Biverkningar presenteras i enlighet med organsystemklass efter minskad allvarlighetsgrad inom varje frekvensgrupp.

Frekvenskategorierna definieras enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningar associerade med Duelym erhållna från kliniska studier presenteras i Tabell 1.

Tabell 1

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Ögon	Mycket vanliga	Okulär hyperemi
	Vanliga	Torra ögon, ögonirritation, känsla av främmande kropp i ögonen, ögonklåda
	Mindre vanliga	Punktuell keratit, ögonlockspigmentering, blefarit, chalazion, ögonlockserytem, ökat tårflöde, ögonsmärta, fjällande ögonlock, ögonlocksklåda, ögonfranstillväxt, konjunktivit, synnedsättning, obehag i ögonlocket, ögonparestesi, ögonsvullnad, dimsyn
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mindre vanliga	Ansiktssmärta
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	Yrsel, huvudvärk, parestesi
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Pruritus
Blodkärl	Mindre vanliga	Värmevallningar, perifer kyla

Ytterligare biverkningar har setts med någon av de aktiva substanserna (bimatoprost eller timolol) och kan potentiellt uppstå med Duelym. Ytterligare biverkningar som rapporterats specifikt för användningen av antingen bimatoprost eller timolol i kliniska studier, övervakning efter marknadsföring eller i tillgänglig litteratur listas nedan i Tabell 2 och 3.

Bimatoprost

Tabell 1

Organsystemklass	Biverkning
Ögon	Prostaglandinanalogsassocierad periorbitopati*, hyperpigmentering av iris*, madaros, fotofobi, mörknade ögonfransar, ögonlocksödem, eksem på ögonlocken

*se även c) Beskrivning av utvalda biverkningar

Timolol

Liksom andra topiskt applicerade oftalmiska läkemedel absorberas timolol till den systemiska cirkulationen. Detta kan orsaka liknande biverkningar som ses för systemiska betablockerare. Incidensen av systemiska biverkningar efter topisk oftalmisk administrering är lägre än för systemisk administrering. Listade biverkningar inkluderar reaktioner som observerats inom klassen av oftalmologiska betablockerare. För att minska systemiskt upptag, se avsnitt 4.2.

Tabell 2

Organsystemklass	Biverkning
Immunsystemet	Systemiska allergiska reaktioner inklusive angioödem, urtikaria, lokalt och utbrett utslag, pruritus, anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition	Hypoglykemi
Psykiatriska tillstånd	Insomnia, depression, mardrömmar, minnesförlust, hallucination
Centrala och perifera nervsystemet	Synkope, cerebrovaskulär händelse, cerebral ischemi, förvärrade tecken och symtom på myasthenia gravis
Ögon	Keratitis, dimsyn och koroidalavlossning efter filtrationskirurgi (se 4.4 Varningar och försiktighet), minskad korneal känslighet, korneal erosion, ptos, diplopi
Hjärtat	Bradykardi, bröstsmärta, hjärtklappning, ödem, arytmier, kongestiv hjärtsvikt, atrioventrikulärt block, hjärtstillestånd, hjärtsvikt
Blodkärl	Hypotoni, Raynauds fenomen
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Bronkospasm (företrädesvis hos patienter med existerande bronkospastisk sjukdom), dyspné, hosta
Magtarmkanalen	Dysgeusi, illamående, dyspepsi, diarré, muntorrhet, buksmärta, kräkning
Hud och subkutan vävnad	Alopeци, psoriasisliknande utslag eller förvärrad psoriasis, hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Sexuell dysfunktion, minskad libido
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni/trötthet

c. Beskrivning av utvalda biverkningar

Prostaglandinanalogsassocierad periorbitopati (PAP)

Prostaglandinanaloger, inklusive bimatoprost kan inducera periorbital fettatrofi, förändringar som kan leda till fördjupning av ögonlocksfåran, ptos, enoftalmus, ögonlocksretraktion, involution av dermatokalas och inferior scleral show. Förändringarna är vanligtvis milda, kan inträffa så tidigt som en månad efter påbörjad behandling med Duelym och kan orsaka ett försämrat synfält även om inte patienten märker av det. PAP är även associerat med periokulär hyperpigmentering eller missfärgning av hud och hypertrikos. Alla förändringar har observerats vara delvis eller helt reversibla vid utsättning eller byte till andra behandlingar.

Hyperpigmentering av iris

Ökad irispigmentering blir sannolikt permanent. Pigmenteringsförändringen beror på ett ökat melaninnehåll i melanocyterna snarare än ett ökat antal melanocyter. De långsiktiga effekterna av ökad irispigmentering är inte kända. Det kan dröja flera månader till år innan färgförändringar av iris som ses vid oftalmisk administrering av bimatoprost i ögat blir märkbara. Den bruna pigmenteringen runt pupillen sprids vanligen koncentriskt mot iris utkant och hela eller delar av iris blir brunare. Varken nevi eller fräknar på iris verkar påverkas av behandlingen. Efter 12 månader var incidensen för hyperpigmentering av iris 0,5 % med bimatoprost 0,1 mg/ml ögondroppar, lösning. Efter 12 månader var incidensen 1,5 % med bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning (se avsnitt 4.8, tabell 2) och ökade inte under 3 års behandling.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det är inte troligt att topikal överdosering med Duelym inträffar eller är associerad med toxicitet.

Bimatoprost

Om överdosering inträffar, bör behandlingen vara symptomatisk och stödjande.

Om Duelym förtärs av misstag kan följande information vara till nytta: studier av två veckors peroral behandling med bimatoprost doser upp till 100 mg/kg/dag hos möss och råttor visade ingen toxicitet. En dos på 100 mg/kg hos möss och råttor motsvarar humana ekvivalenta doser på 8,1 respektive 16,2 mg/kg. Dessa doser är minst 30 gånger högre än mängden bimatoprost i en oavsiktlig dos av hela innehållet i en kartong med Duelym (90 x 0,3 g endosbehållare; 27 g) hos ett barn på 10 kg.

Timolol

De vanligaste symtomen på systemisk överdosering av timolol är bradykardi, hypotoni, bronkospasm och akut kardiovaskulär insufficiens. Behandlingen av överdosering är symptomatisk och stödjande.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Oftalmologiska betablockerare, ATC-kod: S01ED51.

Verkningsmekanism

Duelym är en fast kombination av två medel mot glaukom, bimatoprost och timolol. Dessa två aktiva substanser sänker ett förhöjt IOP genom kompletterande verkningsmekanismer. Den kombinerade effekten av bimatoprost och timolol i fast kombination har visat sig resultera i förstärkt sänkning av IOP jämfört med respektive komponent var för sig.

Bimatoprost är en potent okulärt trycksänkande aktiv substans. Den är en syntetisk prostamid, som är strukturellt relaterad till prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) men som inte verkar via någon känd prostaglandinreceptor. Bimatoprost hämmar selektivt effekterna av biosyntetiserade substanser kallade prostamider. Prostamidreceptorn har emellertid inte strukturellt identifierats ännu. Den verkningsmekanism genom vilken bimatoprost sänker det intraokulära trycket hos människa är att öka utflödet av kammarvatten genom trabekelverket och förbättra uveoskleralt utflöde.

Timolol är en β_1 - och β_2 -adrenerg (icke-selektiv) receptorblockerare som inte har någon signifikant sympatomimetisk, direkt myokardiedepressiv eller lokalanestetisk (membranstabiliserande) verkan. Timolol sänker IOP genom att minska bildningen av kammarvatten i det ciliära epitelet. Den exakta verkningsmekanismen är inte helt känd, men sannolikt föreligger en hämning av den ökade syntesen av cykliskt AMP som orsakas av endogen beta-adrenerg stimulans.

Farmakodynamisk effekt

Bimatoprost-inducerad reduktion av det intraokulära trycket börjar cirka 4 timmar efter den första administreringen, och maximal effekt uppnås inom cirka 8–12 timmar. Effekten varar i minst 24 timmar.

Timolol- inducerad reduktion av det intraokulära trycket börjar cirka 20 minuter efter den första administreringen, och maximal effekt uppnås inom cirka 1-2 timmar. Effekten varar i minst 24 timmar.

Klinisk effekt och säkerhet

I en 3 månader lång internationell, multicenter, randomiserad, prövarblindad fas III klinisk studie jämfördes effekt och säkerhet för Duelym 0,1 mg/g + 1 mg/g ögongel mot bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml ögondroppar, lösning, i endosbehållare (komparator) avseende IOP-sänkning hos 554 patienter med glaukom eller okulär hypertension.

Vid kl. 08.00 vecka 12 var reduktionen av IOP, justerat i medelvärde + standardfel (SE), från baslinjen i studieögat (definierat som ögat med högst IOP kl. 08.00 vid baslinjen) $-11,01 \pm 0,17$ mmHg för Duelym och $-10,97 \pm 0,17$ mmHg för komparatorn (primär analys). Det justerade medelvärdet+SE-skillnaden (Duelym minus komparator) var $-0,04 \pm 0,24$ mmHg [95 % CI: $-0,51$; $0,43$], vilket visade att Duelym inte var sämre än komparatorn (övre gränsen för 95 % CI låg inom fördefinierade 1,5 mmHg). Förändringen från baslinje till vecka 12 i genomsnittligt dagligt IOP i studieögat var liknande mellan Duelym-gruppen ($-10,52 \pm 3,27$ mmHg) och komparatorgruppen ($-10,70 \pm 3,29$ mmHg).

Duelym hade en liknande övergripande säkerhetsprofil som komparatorn, även om det var associerat med att färre patienter avbröt studien på grund av en biverkning jämfört med komparatorn (0 [0,0 %] patienter mot 8 [2,9 %] patienter).

Baserat på studier av bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml ögondroppar, lösning, är den IOP-sänkande effekten av bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml ögondroppar, lösning inte sämre än den effekt som uppnås av kombinationsbehandling med bimatoprost (1 gång dagligen) och timolol (2 gånger dagligen).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av Duelym för barn under 18 år har inte fastställts.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Duelym

I en 3 månader lång internationell, multicenter, randomiserad, prövarblindad fas II klinisk studie hos patienter med okulär hypertension eller glaukom fastställdes plasmakoncentrationer av bimatoprost och timolol efter behandling med antingen Duelym eller bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml ögondroppar, lösning. Systemisk absorption av bimatoprost ansågs vara försumbar eftersom plasmakoncentrationerna låg under det utvärderbara tröskelvärdet på 0,100 ng/ml i båda grupperna. Signifikant lägre plasmakoncentrationer av timolol observerades med Duelym jämfört med bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml ögondroppar, lösning (**Tabell 4**).

Tabell 4. Plasmakoncentration av timolol

	Duelym 0,1 mg/g + 1 mg/g ögongel	Bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml ögondroppar, lösning	Duelym 0,1 mg/g + 1 mg/g ögongel	Bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml ögondroppar, lösning
	Baslinje (Dag 1)		Senaste besöket (Vecka 12)	
Antal patienter	7	5	7	5
AUC _{0-12h} (ng*min/ml)				
Medel±SD	25,5±24,3	378,0±253,0	85,5±45,9	369,2±149,3
[95 % CI]	[3,0; 47,9]	[63,8; 692,2]	[43,0; 127,9]	[183,8; 554,5]
Median	20,0	271,6	95,2	335,3
C _{max} (ng/ml)				

Medel±SD	0,266±0,192	1,370±0,709	0,289±0,127	1,172±0,293
[95 % CI]	[0,09; 0,44]	[0,49; 2,25]	[0,17; 0,41]	[0,81; 1,53]
Median	0,210	1,240	0,258	1,240

AUC=Yta under kurvan; CI=konfidensintervall; SD=standardavvikelse

Bimatoprost

Bimatoprost penetrerar human kornea och sklera väl *in vitro*. Efter okulär användning är systemexponeringen för bimatoprost mycket låg utan någon ackumulering med tiden. Efter administrering en gång dagligen av en droppe 0,3 mg/ml bimatoprost i båda ögonen under två veckor, var blodkoncentrationen högst inom 10 minuter efter doseringen och sjönk under detektionsgränsen (0,025 ng/ml) inom 1,5 timmar efter dosering. Medelvärdena av C_{max} och $AUC_{0-24 h}$ var likartade på dag 7 och 14 vid cirka 0,08 ng/ml respektive 0,09 ng*h/ml, vilket indikerar att en jämn läkemedelskoncentration uppnåddes under första veckan av okulär dosering.

Timolol

Den maximala koncentrationen av timolol i kammarvattnet uppnås omkring 1 timme efter topikal administrering av ögondroppar. En del av dosen absorberas systemiskt och maximal plasmakoncentration på 1 ng/ml uppnås 10-20 minuter efter topikal administrering av en ögondroppe 5 mg/ml timolol i vardera ögat en gång dagligen (300 mikrogram/dag).

Distribution

Bimatoprost

Bimatoprost distribueras måttligt i kroppens vävnader och den systemiska distributionsvolymen hos människa vid jämviktskoncentration var 0,67 l/kg. I humant blod finns bimatoprost huvudsakligen i plasman. Plasmaproteinbindningen av bimatoprost är ungefär 88 %.

Timolol

Timolol binds inte i hög grad till plasma.

Metabolism

Bimatoprost

Bimatoprost föreligger till största del ometaboliserad när den når systemcirkulationen efter okulär administrering. Bimatoprost genomgår därefter oxidation, N-deetylering och glukuronidering för att bilda en mångfald metaboliter.

Timolol

Timolol metaboliseras i stor utsträckning i levern. Timololmetabolism medieras främst av CYP2D6.

Eliminering

Bimatoprost

Bimatoprost elimineras primärt renalt, upp till 67 % av en intravenös dos till friska frivilliga utsöndrades med urinen, 25 % utsöndrades med avföringen. Halveringstiden för elimination, efter intravenös administration, uppmättes till cirka 45 minuter, total blodclearance var 1,5 l/h/kg.

Timolol

Halveringstiden för timolol i plasma är omkring 4 till 6 timmar. Timolol och dess metaboliter utsöndras huvudsakligen via njurarna.

Äldre

Bimatoprost

Efter dosering av bimatoprost 0,3 mg/ml) två gånger dagligen var medelvärdet av $AUC_{0-24 h}$ på 0,0634 ng* tim/ml bimatoprost hos äldre (65 år eller över) betydligt högre än 0,0218 ng* tim/ml hos

unga friska vuxna. Detta resultat är dock inte kliniskt relevant, eftersom systemexponering hos både äldre och yngre försökspersoner förblev mycket låg vid okulär användning. Det förekom ingen ackumulering av bimatoprost i blodet med tiden och säkerhetsprofilen var likartad hos äldre och yngre patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsstudier vid upprepade dosering av en okulär fixerad kombinationsformulering av bimatoprost och timolol, med högre koncentrationer av de aktiva komponenterna än de i Duelym visade ingen speciell risk för människor. Den okulära och systemiska säkerhetsprofilen för de enskilda komponenterna är väl fastställd.

Bimatoprost

Prekliniska data indikerar ingen speciell risk för människor baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet och karcinogenicitetspotential.

Reproduktions- och utvecklingsstudier på gnagare visade artspecifik abortering och toxicitet hos moderdjuret (reducerad dräktighetstid, fosterdöd och en lägre födelsevikt) vid systemiska exponeringsnivåer som var minst 33 respektive 41 gånger högre än exponering hos människa efter okulär administrering. Vid 103 gånger den humana systemiska exponeringen, efter okulär administrering, observerades ingen fertilitetsförsämring hos råttor.

Ökad dödlighet av ungar och minskad tillväxt av ungar inträffade efter oral behandling med bimatoprost från dräktighetsdag 7 till laktationsdag 20 vid systemiska exponeringsnivåer som var 41 gånger högre än hos människor efter okulär administrering. Bimatoprost visade sig utsöndras i råttmjölk efter oral administrering.

I okulära toxicitetsstudier, fick apor som fått bimatoprost okulärt i koncentrationer $\geq 0,03$ % dagligen under 1 år en ökning i irispigmentering och reversibla dosrelaterade periokulära effekter karakteriserade av utstående övre och/eller nedre sulcus och utvidgning av rima palpebrarum. Ökad irispigmentering verkar bero på ökad stimulering av melaninproduktionen i melanocyterna och inte på en ökning av melanocytantalet. Inga funktionella eller mikroskopiska förändringar relaterade till de periokulära effekterna observerades och verkningsmekanismen för de periokulära förändringarna är okänd.

Timolol

Prekliniska data indikerade ingen speciell risk för människor baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, upprepade dosetoxicitet och gentoxicitet. Negativa effekter i karcinogenicitet och reproduktions- och utvecklingsstudier (d.v.s. försenad fetal förbening, ökade fosterresorptioner) observerades endast vid exponeringar som ansågs vara tillräckligt mycket högre än den maximala mänskliga exponeringen, vilket indikerar liten relevans för klinisk användning. Hos råttor observerades ingen försämring av fertiliteten vid exponeringar som ansågs vara tillräckligt mycket högre än den mänskliga exponeringen efter okulär administrering.

Okulär tolerans

Okulär administrering av Duelym till djur en gång dagligen i 28 dagar påvisade ingen lokal eller systemisk toxisk effekt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sorbitol
Karbomer
Lysinmonohydrat
Makrogol
Natriumacetattrihydrat

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter öppnande av dospåsen: använd endosbehållarna inom 1 månad.

Efter öppnande av endosbehållaren: använd den omedelbart och kassera efter användning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara endosbehållarna i dospåsen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 endosbehållare (LDPE) innehållande 0,3 g ögongel är förpackade i dospåse (polyeten/aluminium/polyeten/PET).

Förpackningsstorlekar: 10 (1x10), 30 (3x10) eller 90 (9x10) endosbehållare.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr: 66023

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2025-12-18

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-12-18

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats
www.lakemedelsverket.se