

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Duelym 0,1 mg/g + 1 mg/g oční gel v jednodávkovém obalu

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden g očního gelu obsahuje 0,1 mg bimatoprostu a 1 mg timololu ve formě 1,37 mg timolol-maleinátu,

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Oční gel.

Bezbarvý opalizující gel.

pH: 6,9 – 7,5.

Osmolalita: 270 – 330 mosmol/kg.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Duelym je indikován k léčbě dospělých ke snížení nitroočního tlaku (IOP) u pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem nebo nitrooční hypertenzí, kteří nedostatečně reagují na léčbu lokálními betablokátory nebo analogy prostaglandinů.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Doporučená dávka je jedna kapka do postiženého oka (očí) jedenkrát denně buď ráno, nebo večer. Dávka se má podávat každý den ve stejnou dobu.

Přestože může být dávka podávána ráno nebo večer, jak je to pro pacienta vhodnější, ukázalo se, že večerní instilace snižuje nitrooční tlak o něco lépe než dávka ranní.

Pokud pacient vynechá dávku přípravku Duelym, má být upozorněn, aby neaplikoval vynechanou dávku, ale pokračoval v obvyklém dávkovacím schématu. Dávkování jedenkrát denně do postiženého oka (očí) nemá být překročeno.

## ***Zvláštní populace***

### *Pacienti s poruchou funkce jater*

Přípravek Duelym nebyl studován u pacientů s poruchou funkce jater. U těchto pacientů má být proto použit s opatrností.

### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

Přípravek Duelym nebyl studován u pacientů s poruchou funkce ledvin. U těchto pacientů má být proto použit s opatrností.

### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Duelym u pediatrické populace ve věku od 0 do 18 let nebyly dosud stanoveny. K dispozici nejsou žádné údaje.

## **Způsob použití**

### **Oční podání**

Použití přípravku Duelym u nositelů kontaktních čoček nebylo studováno. Proto je třeba před instilací očního gelu kontaktní čočky vyjmout a znovu nasadit po 15 minutách.

Pokud je používán více než jeden lokální oční přípravek, pak je mezi jejich podáním nutné zachovat časový odstup nejméně 15 minut. Je doporučeno přípravek Duelym použít jako poslední.

Jednodávkový obal obsahuje dostatek očního gelu k léčbě obou očí.

Pouze pro jednorázové použití.

Tento léčivý přípravek je sterilní oční gel, který neobsahuje konzervační látku. Oční gel z každého jednotlivého jednodávkového obalu má být použit pro podání do postiženého oka (očí) ihned po otevření. Vzhledem k tomu, že po otevření jednodávkového obalu nelze zachovat sterilitu, musí být veškerý zbývající obsah ihned po podání zlikvidován.

Systémovou absorpci lze snížit použitím nazolakrimální okluze nebo zavřením víček po aplikaci po dobu 2 minut. Toto opatření vede ke snížení systémových nežádoucích účinků a ke zvýšení lokálního účinku léčiva.

### *Pacienty je nutné poučit:*

- aby se vyhnuli kontaktu špičky kapátka s okem nebo očními víčky.
- aby oční gel použili ihned po prvním otevření jednodávkového obalu a aby jednodávkový obal po použití zlikvidovali.
- aby neotevřené jednodávkové obaly uchovávali v sáčku.

## **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Reaktivní onemocnění dýchacích cest včetně onemocnění asthma bronchiale nebo asthma bronchiale v anamnéze, těžká forma chronické obstrukční plicní nemoci.
- Sinusová bradykardie, sick sinus syndrom, sinoatriální blokáda, AV blokáda 2. nebo 3. stupně nekontrolovaný pacemakerem, klinicky zjevné srdeční selhání, kardiogenní šok.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Stejně jako ostatní lokálně aplikované látky používané v oftalmologii i Duelym je absorbován systémově. Vzhledem k betaadrenergnímu účinku timololu se mohou vyskytnout stejné typy kardiovaskulárních, plicních a ostatních nežádoucích účinků jako u systémových betablokátorů. Incidence systémových účinků po lokálním očním podání je nižší než u systémového podání. Opatření ke snížení systémové absorpce viz bod 4.2.

##### Srdeční poruchy

U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním (např. ischemická choroba srdeční, Prinzmetalova angina a srdeční selhání) a antihypertenzní terapií systémovými betablokátorů má být kriticky posouzena nutnost léčby očními betablokátorů a má být zvážena terapie jinými léčivými látkami. U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním mají být sledovány známky zhoršení onemocnění a výskyt nežádoucích účinků.

Kvůli negativnímu účinku betablokátorů na převodní čas se pacientům s AV blokádou 1. stupně mají podávat betablokátorů vždy s opatrností.

##### Cévní poruchy

Pacienti s těžkou periferní cirkulační poruchou/nemocí (např. těžkou formou Raynaudovy choroby či Raynaudova syndromu) mají být léčeni s opatrností.

##### Respirační poruchy

U pacientů s bronchiálním astmatem byly v souvislosti s používáním některých očních betablokátorů hlášeny respirační nežádoucí účinky včetně úmrtí při bronchospasmu. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou formou chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) má být přípravek Duelym používán s opatrností a pouze v případě, že potenciální přínos léčby převyšuje její možná rizika.

##### Endokrinní poruchy

Hypoglykemie/diabetes mellitus: Pacientům se spontánní hypoglykemií nebo pacientům s labilním diabetem mají být podávány oční betablokátorů s opatrností, protože mohou maskovat známky a příznaky akutní hypoglykemie.

Hypertyreóza: Betablokátorů mohou rovněž maskovat příznaky hypertyreóza.

##### Další betablokátorů

Vliv na nitrooční tlak nebo známé účinky na systémovou beta blokádu mohou být zesíleny v případě, že se timolol podá pacientům, kteří již užívají systémové betablokátorů. Klinická odpověď u těchto pacientů má být důkladně sledována. Používání 2 topických betablokátorů současně se nedoporučuje (viz bod 4.5).

##### Anafylaktické reakce

Pacienti s atopií v anamnéze nebo těžkou formou anafylaktické reakce na různé alergenů v anamnéze, kterým byly podány betablokátorů, mohou být zvýšeně reaktivní při opakované expozici těchto alergenů a nemusí odpovídat na obvyklou léčbu anafylaktické reakce epinefrinem.

##### Chirurgická anestezie

Oční betablokátorů mohou blokovat systémový účinek betablokátorů, např. epinefrinu. Anesteziolog má být informován, pokud pacient používá timolol.

## Oční poruchy

### *Korneální poruchy*

Oční betablokátory mohou vyvolat suchost očí. Pacienti s korneálním onemocněním mají být léčeni s opatrností.

### *Periorbitopatie způsobené analogy prostaglandinů (PAP) a změna pigmentace duhovky*

Před zahájením léčby má být pacient informován o možnosti vzniku periorbitopatie způsobené analogy prostaglandinů (PAP) a zvýšené pigmentaci duhovky, které byly pozorovány během léčby bimatoprostem. Některé z těchto změn mohou být trvalé a mohou vést k defektu zorného pole a rozdílnému vzhledu očí, pokud bylo léčeno pouze jedno z nich (viz bod 4.8).

### *Odchlípení choroidey*

Bylo hlášeno odchlípení choroidey po filtračním výkonu při současném podání léků potlačujících tvorbu komorové tekutiny (např. timolol, acetazolamid).

### *Makulární edém*

Při léčbě analogy prostaglandinů byl hlášen makulární edém, včetně cystoidního makulárního edému. Proto má být přípravek Duelym používán s opatrností u pacientů s afakii, u pacientů pseudoafakii s trhlinou zadního pouzdra čočky nebo u pacientů se známými rizikovými faktory pro vznik makulárního edému (např. nitrooční chirurgický výkon, okluze retinální žíly, zánětlivé onemocnění očí a diabetická retinopatie).

### *Další stavy*

Analoga prostaglandinů mohou zhoršit zánět, proto musí být přípravek Duelym používán s opatrností u pacientů s aktivním nitroočním zánětem (např. uveitida).

Existují vzácná spontánní hlášení o reaktivaci dřívějších rohovkových infiltrátů nebo očních infekcí následkem léčby očními kapkami obsahujícími bimatoprost. Pacienti s anamnézou předchozích závažných virových očních infekcí (jako herpes simplex) nebo uveitidou/iritidou mají přípravek Duelym používat s opatrností

Fixní kombinace bimatoprost/timolol nebyla studována u pacientů s očními zánětlivými stavy, glaukomem s uzavřeným úhlem, neovaskulárním nebo zánětlivé etiologie, kongenitálním glaukomem a glaukomem s úzkým úhlem

Ve studiích s bimatoprostem u pacientů s glaukomem nebo nitrooční hypertenzí bylo prokázáno, že častější expozice oka více než jedné dávce bimatoprostu denně může způsobit redukcí účinku na snižování IOP. U pacientů používajících přípravek Duelym s dalšími analogy prostaglandinů mají být sledovány změny nitroočního tlaku.

## Kožní poruchy

V místech, kde bimatoprost přijde opakovaně do styku s povrchem pokožky, může docházet k růstu ochlupení. Proto je důležité přípravek Duelym aplikovat podle pokynů a zabránit tomu, aby stékal na tvář nebo jiné oblasti kůže.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Žádné specifické klinické studie zaměřené na interakce s přípravkem Duelym nebyly provedeny. Vzhledem k tomu, že přípravek Duelym obsahuje bimatoprost a timolol, mohou se u přípravku Duelym objevit jakékoli interakce, které byly identifikovány u těchto látek jednotlivě.

##### *Bimatoprost*

Interakce u lidí nejsou očekávány, jelikož systémová koncentrace bimatoprostu po očním podávání bimatoprostu o koncentraci 0,1 mg/g je extrémně nízká (méně než 0,1 ng/ml).

Bimatoprost je biotransformován četnými enzymy a cestami (viz bod 5.2), ale v preklinických studiích nebyl pozorován žádný účinek na jaterní enzymy, které metabolizují léky.

Současné použití bimatoprostu s jinými antiglaukomatiky než topickými betablokátory nebylo během adjuvantní léčby glaukomu hodnoceno.

U pacientů s glaukomem nebo oční hypertenzí je možné snížit účinek analog prostaglandinů (např. bimatoprostu) na snížení nitroočního tlaku, pokud se užívají s jinými analogy prostaglandinů (viz bod 4.4).

##### *Timolol*

Existuje možnost vzniku aditivního účinku vedoucího k hypotenzii a/nebo k výrazné bradykardii v případě současného podávání očních betablokátorů a perorálních blokátorů kalciových kanálů, betablokátorů, antiarytmik (včetně amiodaronu), digitalisových glykosidů, parasymptomimetik, guanethidinu.

Byla hlášena zesílená betablokáda (tj. snížená tepová frekvence, myokardiální deprese) při současné léčbě CYP2D6 inhibitory (tj. chinidin, fluoxetin, paroxetin) a timololem.

Příležitostně byly hlášeny případy mydriázy, když byly oční betablokátory používány spolu s epinefrinem.

Betablokátory mohou zvyšovat hypoglykemický účinek antidiabetik. Betablokátory mohou maskovat projevy a příznaky hypoglykemie (viz bod 4.4).

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o podávání fixní kombinace bimatoprostu/timololu těhotným ženám. Duelym nemá být podávána v těhotenství, pokud to není nezbytně nutné. Opatření ke snížení systémové absorpce, viz bod 4.2.

##### *Bimatoprost*

Adekvátní údaje o podávání bimatoprostu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu při maternotoxických dávkách výrazně vyšších, než jsou dávky používané v klinické praxi (viz bod 5.3).

### *Timolol*

Epidemiologické studie s perorálně podávanými betablokátory neprokázaly malformační účinky, ale bylo pozorováno riziko retardace intrauterinního růstu v případě perorálního podání betablokátorů. Navíc byly známky a příznaky systémové betablokády (tj. bradykardie, hypotenze, respirační tíseň, hypoglykemie) pozorovány u novorozenců, když byly betablokátory podávány matce až do doby porodu. Pokud je přípravek Duelym podáván matce až do doby porodu, novorozenci mají být první dny po narození pečlivě monitorováni. Studie s timololem na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu při dávkách značně vyšších než dávky, které by se použily v klinické praxi (viz bod 5.3).

### Kojení

Přípravek Duelym nemá být používán v období kojení.

### *Bimatoprost*

Není známo, zda bimatoprost nebo jeho metabolity přecházejí do mateřského mléka. Studie na zvířatech však vylučování do mléka prokázaly (viz bod 5.3).

Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

### *Timolol*

Betablokátory jsou vylučovány do mateřského mléka. Avšak, při terapeutických dávkách timololu v očních kapkách je nepravděpodobné, že by bylo v mateřském mléce přítomno takové množství léčivé látky, aby vyvolalo klinické příznaky systémové betablokády u kojeného dítěte. Opatření ke snížení systémové absorpce, viz bod 4.2.

### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích bimatoprostu/timololu na lidskou fertilitu.

U potkanů nebyl prokázán žádný účinek bimatoprostu a timololu na fertilitu (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Duelym má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Stejně jako u jiné oční léčby, pokud po podání nastane přechodné rozmazané vidění, má pacient před řízením nebo používáním strojů počkat, dokud se vidění nevyjasní.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### *a. Shrnutí bezpečnostního profilu*

Celkem 307 pacientů bylo léčeno přípravkem Duelym v rámci klinických studií fáze II a III, přičemž délka léčby činila 3 měsíce. Během klinických studií byla většina nežádoucích účinků hlášených u přípravku Duelym očních a mírné až střední intenzity (viz bod 5.1). Žádný nebyl závažný. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly oční hyperemie (12,7 %), suché oči (5,2 %), podráždění očí (4,2 %), pocit cizího tělesa v očích (2,3 %) a svědění očí (1,6 %).

### *b. Seznam nežádoucích účinků v tabulce*

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a v každé skupině frekvence podle klesající závažnosti.

Frekvence výskytu jsou definovány jako: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Nežádoucí účinky spojené s přípravkem Duelym získané z klinických studií jsou uvedeny v tabulce 1.

**Tabulka 1**

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
Poruchy oka	Velmi časté	Oční hyperemie
	Časté	Suché oči, podráždění očí, pocit cizího tělesa v oku, svědění očí
	Méně časté	Keratitis punctata, pigmentace očních víček, blefaritida, chalazion, erytém očních víček, zvýšené slzení, bolest oka, exfoliace očních víček, svědění očních víček, růst řas, konjunktivitida, poruchy vidění diskomfort na očním víčku, oční parestezie, otok očí, rozmazané vidění
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Méně časté	Bolest v obličeji
Poruchy nervového systému	Méně časté	Závratě, bolest hlavy, parestezie
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté	Pruritus
Cévní poruchy	Méně časté	Návaly horka, chladná akra

Další nežádoucí účinky byly pozorovány u kterékoli z léčivých látek (bimatoprostu nebo timololu) a mohou se potenciálně objevit u přípravku Duelym. Další nežádoucí účinky hlášené specificky po použití buď bimatoprostu nebo timololu v klinických studiích, postmarketingovém sledování nebo v dostupné literatuře jsou uvedeny níže v tabulce 2 a 3.

*Bimatoprost*

**Tabulka 2**

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
Poruchy oka	Periorbitopatie způsobená analogy prostaglandinů*, hyperpigmentace duhovky*, madaróza, fotofobie, ztmavnutí řas, oční edém, ekzém víček

\*viz také c) Popis vybraných nežádoucích účinků

### *Timolol*

Stejně jako ostatní lokálně aplikované látky používané v oftalmologii, i timolol je absorbován do systémového oběhu. Proto může působit podobné nežádoucí účinky, jaké byly zaznamenány u systémových betablokátorů. Incidence systémových nežádoucích účinků v souvislosti s lokálním očním podáním je nižší než u systémového podání. Mezi očekávané nežádoucí účinky patří nežádoucí účinky pozorované u celé třídy očních betablokátorů. Informace o možnosti snížení systémové absorpce viz bod 4.2.

**Tabulka 3**

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
Poruchy imunitního systému	Systémové alergické reakce, včetně angioedému, urtikarie, lokalizovaného nebo generalizovaného exantému, pruritu, anafylaktické reakce
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykemie
Psychiatrické poruchy	Insomnie, deprese, noční můry, ztráta paměti, halucinace
Poruchy nervového systému	Synkopa, cerebrovaskulární příhoda, mozková ischemie, zvýšený výskyt příznaků a známek onemocnění myasthenia gravis
Poruchy oka	Keratitida, neostře vidění a odchlípení choroidey po filtračním výkonu (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití), snížená citlivost rohovky, korneální eroze, ptóza, diplopie
Srdeční poruchy	Bradykardie, bolest na hrudi, palpitace, otoky, arytmie, kongestivní srdeční selhání, atrioventrikulární blokáda, srdeční zástava, srdeční selhání
Cévní poruchy	Hypotenze, Raynaudův fenomén
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Bronchospasmus (především u pacientů s preexistující bronchospastickou chorobou), dyspnoe, kašel
Gastrointestinální poruchy	Dysgeuzie, nauzea, dyspepsie, průjem, sucho v ústech, bolest břicha, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie, psoriáziformní exantém nebo exacerbace psoriázy, kožní vyrážka.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Sexuální dysfunkce, snížené libido
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie/únava

c. Popis vybraných nežádoucích účinků

*Periorbitopatie způsobená analogy prostaglandinů (PAP)*

Analoga prostaglandinů, včetně bimatoprostu, mohou vyvolat periorbitální lipodystrofické změny, které mohou vést k prohloubení záhybu očního víčka, ptóze, enoftalmu, retrakci očního víčka, involuci dermatochalázy a odhalení dolní části sklery. Změny jsou většinou mírné, mohou se objevit už jeden měsíc po zahájení léčby přípravkem Duelym a mohou mít za následek defekt zorného pole, kterého si pacient nemusí být vědom. PAP je také spojena s periokulární hyperpigmentací nebo změnou barvy kůže a hypertrichózou. Všechny tyto změny byly ale označeny za částečně nebo zcela reverzibilní po přerušení léčby nebo po přechodu na jinou léčbu.

*Hyperpigmentace duhovky*

Zvýšená pigmentace duhovky je pravděpodobně trvalá. Změna pigmentace je způsobena spíše zvýšeným obsahem melaninu v melanocytech, než zvýšením počtu melanocytů. Dlouhodobé účinky zvýšené pigmentace duhovky nejsou známy. Změna barvy duhovky pozorovaná při očním podání bimatoprostu nemusí být patrná po několika měsících či let. Obvykle se hnědá pigmentace okolo zorničky rozšíří soustředně směrem k okraji duhovky a celá duhovka nebo její části se stanou hnědší. Zdá se, že léčba nemá vliv na mateřská znaménka, ani pihy na duhovce. Po 12 měsících byla zaznamenána 0,5% incidence hyperpigmentace duhovky při podávání bimatoprostu ve formě očních kapek, roztoku o koncentraci 0,1 mg/ml. Po stejné době byla incidence tohoto účinku u bimatoprostu ve formě očních kapek, roztoku o koncentraci 0,3 mg/ml 1,5 % a po 3 letech léčby se nezvýšila.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku.

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

**4.9 Předávkování**

Není pravděpodobné, že by mohlo nastat topické předávkování přípravkem Duelym nebo že by předávkování souviselo s toxicitou.

*Bimatoprost*

Pokud dojde k předávkování, léčba má být symptomatická a podpůrná.

Při náhodném požití přípravku Duelym mohou být užitečné následující informace: v 2týdenních studiích na myších a potkanech nevyvolaly perorální dávky bimatoprostu do 100 mg/kg/den žádnou toxicitu. Dávka 100 mg/kg u myši a potkanů odpovídá u člověka dávce 8,1 a 16,2 mg/kg. Tyto dávky jsou nejméně 30krát vyšší, než je náhodně požitá množství bimatoprostu z celého balení přípravku Duelym (90 x 0,3 g jednodávkových obalů; 27 g) u dítěte o tělesné hmotnosti 10 kg.

#### *Timolol*

Nejčastější symptomy systémového předávkování timololem zahrnují bradykardii, hypotenzi, bronchospasmus a akutní kardiovaskulární insuficienci. Léčba předávkování musí být symptomatická a podpůrná.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologika, betablokátory, ATC kód: S01ED51

#### Mechanismus účinku

Duelym je fixní kombinace 2 antiglaukomatik, bimatoprostu a timololu. Tyto dvě léčivé látky snižují zvýšený nitrooční tlak doplňkovým mechanismem účinku. Tento kombinovaný účinek bimatoprostu a timololu ve fixní kombinaci prokázal vyšší redukci IOP ve srovnání s podáváním kterékoliv z těchto látek podaných samostatně.

Bimatoprost je léčivá látka s výrazným hypotenzním účinkem. Je to syntetický prostamid, strukturálně podobný prostaglandinu F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>), který nepůsobí přes žádné známé prostaglandinové receptory. Bimatoprost selektivně napodobuje účinek biosyntetizovaných substancí nazývaných prostamidy. Nicméně prostamidové receptory nebyly ještě dosud strukturálně identifikovány. Mechanismus účinku, kterým bimatoprost snižuje nitrooční tlak u člověka, spočívá ve zvýšení odtoku komorové tekutiny trámčinou komorového úhlu a ve zvýšení odtoku uveosklerální cestou.

Timolol je neselektivní blokátor beta<sub>1</sub> a beta<sub>2</sub> adrenergických receptorů, který nemá významnější vnitřní sympatomimetickou aktivitu, přímý depresivní účinek na myokard nebo lokálně anestetický (membrány stabilizující) účinek. Timolol snižuje nitrooční tlak snížením tvorby tekutiny v ciliárním epitelu. Přesný mechanismus účinku není úplně stanoven, ale pravděpodobně se jedná o inhibici zvýšené syntézy cyklického AMP, způsobenou endogenní betaadrenergní stimulací.

#### Farmakodynamické účinky

Bimatoprostem vyvolané snižování nitroočního tlaku začíná přibližně 4 hodiny po prvním podání a maximálního účinku je dosaženo přibližně za 8 až 12 hodin. Snížení nitroočního tlaku přetrvává nejméně 24 hodin.

Timololem vyvolané snižování nitroočního tlaku začíná přibližně 20 minut po prvním podání a maximálního účinku je dosaženo přibližně za 1 až 2 hodiny. Snížení nitroočního tlaku přetrvává nejméně 24 hodin.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Mezinárodní, multicentrická, randomizovaná, i maskovaná, 3měsíční klinická studie fáze III porovnávala účinnost a bezpečnost očního gelu Duelym 0,1 mg/g + 1 mg/g oproti bimatoprostu/timololu o koncentraci 0,3 mg/ml + 5 mg/ml ve formě oční kapky, roztok v jednodávkovém obalu (komparátor) při snižování IOP u 554 pacientů s glaukomem nebo oční hypertenzí.

V týdnu 12 v 08:00 byla upravená průměrná hodnota + standardní chyba (SE) snížení IOP oproti výchozí hodnotě u zkoumaného oka (definované jako oko s nejvyšším IOP v 08:00 na začátku)  $-11,01 \pm 0,17$  mmHg pro Duelym a  $-10,97 \pm 0,17$  mmHg pro komparátor (primární analýza). Upravený rozdíl průměrné hodnoty + SE (Duelym minus komparátor) byl  $-0,04 \pm 0,24$  mmHg [95% CI:  $-0,51; 0,43$ ], což prokázalo, že Duelym nebyl horší než komparátor (horní hranice 95% CI byla v rámci předem definované hodnoty 1,5 mmHg). Změna průměrného denního IOP ve studovaném oku od výchozí hodnoty do 12. týdne byla podobná ve skupině s přípravkem Duelym ( $-10,52 \pm 3,27$  mmHg) a skupině se srovnávacím přípravkem ( $-10,70 \pm 3,29$  mmHg).

Duelym měl podobný celkový bezpečnostní profil jako komparátor, i když byl spojen s menším počtem pacientů, kteří přerušili studii z důvodu nežádoucího účinku na léčivo ve srovnání s komparátorem (0 [0,0 %] pacientů oproti 8 [2,9 %] pacientům).

Na základě studií bimatoprostu/timololu 0,3 mg/ml + 5 mg/ml ve formě očních kapek, roztoku, účinek bimatoprostu/timololu o koncentraci 0,3 mg/ml + 5 mg/ml ve formě očních kapek, roztoku na snížení nitroočního tlaku není horší než účinek dosažený přídatnou léčbou bimatoprostem (jednou denně) a timololem (dvakrát denně).

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Duelym u dětí a dospívajících do 18 let nebyly stanoveny.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

#### *Duelym*

V mezinárodní, multicentrické, randomizované, maskované, 3měsíční klinické studii fáze II u pacientů s oční hypertenzí nebo glaukomem byly stanoveny plazmatické koncentrace bimatoprostu a timololu po léčbě buď přípravkem Duelym nebo bimatoprostem/timololem o koncentraci 0,3 mg/ml + 5 mg/ml ve formě očních kapek, roztoku. Systémová absorpce bimatoprostu byla považována za zanedbatelnou, protože plazmatické koncentrace byly v obou skupinách pod hodnotitelným prahem 0,100 ng/ml. Významně nižší plazmatické koncentrace timololu byly pozorovány u přípravku Duelym ve srovnání s bimatoprostem/timololem o koncentraci 0,3 mg/ml + 5 mg/ml ve formě očních kapek, roztoku. (**tabulka 4**).

**Tabulka 4** Plazmatické koncentrace timololu

	<b>Duelym 0,1 mg/g + 1 mg/g oční gel</b>	<b>Bimatoprost/ti- molol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oční kapky, roztok</b>	<b>Duelym 0,1 mg/g + 1 mg/ g oční gel</b>	<b>Bimatoprost/ti- molol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oční kapky, roztok</b>
	<b>Výchozí hodnota (Den 1)</b>		<b>Poslední návštěva (Týden 12)</b>	

Počet pacientů	7	5	7	5
<b>AUC<sub>0-12 h</sub> (ng*min/ml)</b>				
Průměrná±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]
Medián	20,0	271,6	95,2	335,3
<b>C<sub>max</sub> (ng/ml)</b>				
Průměrná±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]
Medián	0,210	1,240	0,258	1,240

AUC = plocha pod křivkou; CI = interval spolehlivosti; SD = směrodatná odchylka

#### *Bimatoprost*

Bimatoprost *in vitro* velmi dobře penetruje do lidské rohovky a skléry. Po očním podání je systémová expozice bimatoprostu velmi nízká bez kumulace během doby podávání. Při podávání jedné kapky bimatoprostu o koncentraci 0,3 mg/ml jedenkrát denně do obou očí po dobu dvou týdnů je dosaženo vrcholové koncentrace v krvi během 10 minut po podání a následné snížení pod nejnižší detekovatelnou hodnotu (0,025 ng/ml) během 1,5 hodiny po aplikaci. Průměrné hodnoty C<sub>max</sub> a AUC<sub>0-24 hod</sub> byly 7. a 14. den podobné, přibližně 0,08 ng/ml, resp. 0,09 ng\*hod /ml, což naznačuje, že ustálené koncentrace bimatoprostu bylo dosaženo během prvního týdne očního podávání.

#### *Timolol*

Maximální koncentrace timololu v komorové tekutině je dosaženo přibližně 1 hodinu po lokálním podání očních kapek. Část dávky je absorbován systémově a maximální plazmatické koncentrace 1 ng/ml je dosaženo 10–20 minut po lokálním podání jedné kapky roztoku 5 mg/ml timololu do každého oka jednou denně (300 mikrogramů/den).

#### Distribuce

##### *Bimatoprost*

Bimatoprost je mírně distribuován do tělesných tkání a systémový distribuční objem v ustáleném stavu byl 0,67 l/kg. V lidské krvi je bimatoprost obsažen především v plazmě. Vazba bimatoprostu na plazmatické bílkoviny je přibližně 88%.

##### *Timolol*

Timolol není extenzivně vázán v plazmě.

#### Biotransformace

##### *Bimatoprost*

Jakmile se dostane bimatoprost po očním podání do systémové cirkulace, je hlavní cirkulující složkou v krvi. Bimatoprost pak podléhá oxidaci, N-deethylaci a glukuronidaci s tvorbou řady různých metabolitů.

##### *Timolol*

Timolol se rozsáhle metabolizuje v játrech. Metabolismus timololu je zprostředkován především CYP2D6.

## Eliminace

### *Bimatoprost*

Bimatoprost je primárně eliminován ledvinami, až 67 % intravenózní dávky podané zdravým dobrovolníkům bylo vyloučeno močí, 25 % bylo vyloučeno stolicí. Eliminační poločas stanovený po intravenózním podání byl přibližně 45 minut. Celková krevní clearance byla 1,5 l/hod/kg.

### *Timolol*

Biologický poločas timololu v plazmě je přibližně 4–6 hodin. Timolol a jeho metabolity jsou eliminovány převážně ledvinami.

## Starší pacienti

### *Bimatoprost*

U starších pacientů (65 let a starší) při podávání bimatoprostu o koncentraci 0,3 mg/ml dvakrát denně byla průměrná hodnota  $AUC_{0-24 \text{ hod}}$  0,0634 ng\*hod/ml bimatoprostu, což je signifikantně více než 0,0218 ng\*hod/ml u mladých zdravých dospělých osob. Nicméně, toto zjištění není klinicky relevantní, protože systémová expozice starších i mladších osob byla při očním podávání velmi nízká. Nedošlo ke kumulaci bimatoprostu v krvi v čase a bezpečnostní profil pro starší i mladé pacienty byl podobný.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Studie toxicity po opakovaných dávkách oční fixní kombinace bimatoprostu a timololu s vyššími koncentracemi aktivních složek, než v přípravku Duelym neprokázaly žádné zvláštní riziko pro člověka. Oční a systémový bezpečnostní profil jednotlivých složek je dobře stanoven.

### *Bimatoprost*

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, genotoxicity a karcinogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Reprodukční a vývojové studie na hlodavcích vedly k druhově specifickému potratu a maternální toxicitě (zkrácení doby březosti, úhyn plodu a snížení tělesné hmotnosti mládřat) při hladinách systémové expozice minimálně 33násobné a 41násobné úrovně dosažené u člověka po oční aplikaci. Při 103násobku systémové expozice u člověka po očním podání nebyla u potkanů pozorována žádná porucha fertility.

Po perorální léčbě bimatoprostem od 7. dne březosti do 20. dne laktace při systémové expozici 41krát vyšší než u člověka po oční aplikaci došlo ke zvýšené mortalitě mládřat a sníženému růstu mládřat. Bylo zjištěno, že bimatoprost se po perorálním podání vylučuje do mléka potkanů.

Ve studiích oční toxicity způsobilo oční podávání bimatoprostu opicím v koncentraci  $\geq 0,03$  % denně po dobu jednoho roku zvýšení pigmentace duhovky a reverzibilní, na dávce závislý periokulární efekt charakterizovaný prominující horní a/nebo dolní rýhou a rozšířením palpebrální štěrbin. Zdá se, že zvýšení pigmentace duhovky je způsobeno zvýšenou stimulací produkce melaninu v melanocytech, a ne zvýšením počtu melanocytů. Žádné funkční ani mikroskopické změny ve vztahu k periokulárnímu efektu nebyly pozorovány, mechanismus vlivu na periokulární změny není znám.

### *Timolol*

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po

opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Nežádoucí účinky ve studiích kancerogenity a reprodukčních a vývojových studií (tj. opožděná osifikace plodu, zvýšená fetální resorpce) byly pozorovány pouze při expozicích považovaných za dostatečně převyšující maximální expozici u člověka, což ukazuje na malý význam pro klinické použití. U potkanů nebyla pozorována žádná porucha fertility při expozicích považovaných za dostatečně převyšující expozici u člověka po oční aplikaci.

#### Oční tolerance

Oční podávání přípravku Duelym zvířatům jednou denně po dobu 28 dnů neprokázalo žádný lokální ani systémový toxický účinek.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Sorbitol  
Karbomer  
Monohydrát lysinu  
Makrogol  
Trihydrát natrium-acetátu  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

Po otevření sáčku: spotřebujte jednodávkové obaly do 1 měsíce.

Po otevření jednodávkového obalu: spotřebujte ihned a jednodávkový obal po použití zlikvidujte.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte jednodávkové obaly v sáčku, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Informace o uchovávání po prvním otevření léčivého přípravku viz bod 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

10 jednodávkových obalů (LDPE) obsahujících 0,3 g očního gelu zabalených v sáčku (PE/Al/PE/PET).

Velikosti balení: 10 (1 x 10), 30 (3 x 10) nebo 90 (9 x 10) jednodávkových obalů.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpadní materiál má být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

64/075/24-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 30. 10. 2025

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

30. 10. 2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv ([www.sukl.gov.cz](http://www.sukl.gov.cz)).