

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Duelym

0,1 mg/g + 1 mg/g očný gél v jednodávkovom obale

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 g očného gélu obsahuje 0,1 mg bimatoprostu a 1,37 mg timolólium-hydrogen-maleátu, čo zodpovedá 1 mg timololu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Očný gél.

Bezfarebný opalizujúci gél.

pH: 6,9 – 7,5.

Osmolalita: 270 – 330 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Duelym je indikovaný dospelým na zníženie zvýšeného vnútroočného tlaku (VOT) pri glaukóme s otvoreným uhlom alebo očnej hypertenzii, ktoré nie sú dostatočne kontrolované lokálnymi betablokátormi alebo samotnými analógmi prostaglandínov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je jedna kvapka do postihnutého oka (očí) jedenkrát denne, podávaná buď ráno alebo večer. Má sa podávať každý deň v rovnakom čase.

Hoci sa môže podávať ráno alebo večer, podľa toho, kedy je to pre pacienta najvhodnejšie, ukázalo sa, že večerná instilácia je pri znižovaní zvýšeného vnútroočného tlaku o niečo lepšia ako ranná dávka.

Ak pacient vynechá dávku Duelymu, má byť upozornený, aby nepoužil vynechanú dávku, ale jednoducho pokračoval vo zvyčajnom dávkovacom režime. Dávka nemá prekročiť jednu kvapku do postihnutého oka (očí) denne.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Duelym sa neskúmal u pacientov s poruchou funkcie pečene. Preto je pri liečbe takýchto pacientov potrebná opatrnosť.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Duelym sa neskúmal u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Preto je pri liečbe takýchto pacientov potrebná opatrnosť.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Duelymu u detí vo veku 0 až 18 rokov nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Podanie do oka.

Použitie Duelymu u nositeľov kontaktných šošoviek sa neskúmalo. Preto je potrebné pred nakvapkaním očnému gélu vybrať kontaktné šošovky a po 15 minútach ich možno znovu vložiť.

Ak sa používa viac ako jeden lokálny očný liek, má sa podať najmenej 15 minút pred použitím Duelymu. Odporúča sa použiť Duelym ako posledný.

Jednodávkový obal obsahuje dostatok očnému gélu na ošetrenie oboch očí.

Len na jednorazové použitie.

Tento liek je sterilný očný gél, ktorý neobsahuje konzervačné látky. Očný gél z jedného samostatného jednodávkového obalu sa má použiť ihneď po otvorení na podanie do postihnutého oka (očí). Keďže po otvorení jednotlivého jednodávkového obalu nie je možné zachovať sterilitu, všetok zostávajúci obsah sa musí ihneď po podaní zlikvidovať.

Pri použití nazolakrimálnej oklúzie alebo zatvorenia očných viečok na 2 minúty sa systémová absorpcia zníži. To môže viesť k zníženiu systémových vedľajších účinkov a zvýšeniu lokálnej aktivity.

Pacienti majú byť poučení:

- aby sa vyhli kontaktu špičky kvapkadla s okom alebo viečkami.
- použiť očný gél ihneď po prvom otvorení jednodávkového obalu a po použití jednodávkový obal zlikvidovať.
- uchovávať neotvorené jednodávkové obaly vo vrecku.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Reaktívne ochorenie dýchacích ciest vrátane bronchiálnej astmy alebo bronchiálnej astmy v anamnéze, závažná chronická obštrukčná choroba pľúc.
- Sinusová bradykardia, syndróm chorého sinusu, sinoatriálny blok, atrioventrikulárny blok druhého alebo tretieho stupňa nekontrolovaný kardiostimulátorom, zjavné srdcové zlyhávanie, kardiogénny šok.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Podobne ako iné lokálne aplikované oftalmologické lieky, Duelym sa absorbuje systémovo. Vzhľadom na beta-adrenergickú zložku, timolol, sa môžu vyskytnúť rovnaké typy kardiovaskulárnych, pľúcnych a iných nežiaducich reakcií (*adverse reactions*, ADR) ako pri systémových betablokátoroch. Výskyt systémových nežiaducich reakcií po topickom očnom podaní je nižší ako pri systémovom podaní. Pre zníženie systémovej absorpcie, pozri časť 4.2.

Kardiovaskulárne ochorenia

U pacientov s kardiovaskulárnymi chorobami (napríklad ischemickou chorobou srdca, Prinzmetalovou angínou a srdcovým zlyhávaním) a hypotenziou sa má liečba betablokátormi kriticky zhodnotiť a má sa zvážiť liečba inými liečivami. U pacientov s kardiovaskulárnymi chorobami je potrebné sledovať prejavy zhoršenia týchto ochorení a nežiaduce reakcie.

Vzhľadom na ich negatívny účinok na čas vedenia, je potrebné podávať betablokátory obozretne u pacientov s prvým stupňom srdcovej blokády.

Cievne ochorenia

Pacienti so závažnými periférnymi cirkulačnými poruchami alebo ochoreniami (t.j. závažné formy Raynaudovej choroby alebo Raynaudovho syndrómu) majú byť liečení opatrne.

Ochorenia dýchacej sústavy

Respiračné reakcie vrátane smrti v dôsledku bronchospazmu u pacientov s astmou boli hlásené po podaní niektorých oftalmických betablokátorov.

Duelym sa má používať opatrne u pacientov s miernou/stredne závažnou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) a len vtedy, ak potenciálny prínos prevažuje potenciálne riziko.

Endokrinné ochorenia

Hypoglykémia/diabetes: betablokátory majú byť podávané obozretne pacientom, u ktorých sa vyskytujú spontánne hypoglykémie alebo pacientom s labilným diabetom, pretože betablokátory môžu maskovať prejavy a príznaky akútnej hypoglykémie.

Hypertyreóza: beta-blokátory môžu tiež maskovať prejavy hypertyreózy.

Iné beta-blokátory

Účinok na vnútroočný tlak alebo známe účinky systémovej betablokády sa môžu zosilniť, keď sa timolol podáva pacientom, ktorí už dostávajú systémový betablokátor. Odpoveď týchto pacientov sa má pozorne sledovať. Použitie dvoch lokálnych beta-adrenergických blokátorov sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Anafylaktické reakcie

Pri používaní betablokátorov pacienti s anamnézou atopie alebo s anamnézou závažnej anafylaktickej reakcie na rozmanité alergény môžu byť reaktívnejší na opakovanú expozíciu takýmto alergénom a nemusia reagovať na zvyčajné dávky adrenalínu použité na liečbu anafylaktických reakcií.

Chirurgická anestézia

Beta-blokujúce oftalmologické lieky môžu blokovать systémové beta-agonické účinky, napr. adrenalínu. Anestéziológ má byť informovaný, ak pacient dostáva timolol.

Účinky na oči

Ochorenia rohovky

Oftalmologické betablokátory môžu vyvolať suchosť očí. Pacienti s ochoreniami rohovky sa majú liečiť opatrne.

Periorbitopatia spôsobená analógmi prostaglandínu (prostaglandin analogue periorbitopathy, PAP) a zmena pigmentácie dúhovky

Skôr, ako sa začne s liečbou, musí byť pacient informovaný o možnom vzniku periorbitopatie spôsobenej analógmi prostaglandínu (PAP) a zvýšení pigmentácie dúhovky, pretože boli pozorované v priebehu liečby bimatoprostom. Niektoré z týchto zmien môžu byť trvalé a môžu viesť k narušeniu zorného poľa a k rozdielnemu vzhľadu očí, pokiaľ bolo liečené iba jedno z nich (pozri časť 4.8).

Odlúpenie cievovky

Odlúpenie cievovky bolo hlásené pri podaní liečby potlačajúcej tvorbu komorového moku (napr. timolol, acetazolamid) po filtračných procedúrach.

Makulárny edém

Po očnom použití analógov prostaglandínov bol hlásený makulárny edém, vrátane cystoidného makulárneho edému. Odporúča sa opatrnosť pri používaní Duelymu u afakických pacientov, u pseudofakických pacientov s natrhnutým zadným puzdrom šošovky alebo u pacientov so známymi rizikovými faktormi pre makulárny edém (napr. vnútroočná operácia, oklúzie sietnicovej žily, očné zápalové ochorenie a diabetická retinopatia).

Dalšie stavy

Analógy prostaglandínu môžu zhoršiť zápal, preto sa má Duelym používať opatrne u pacientov s aktívnym vnútroočným zápalom (napr. uveitída).

Reaktivácia predchádzajúcich infiltrátov rohovky alebo očných infekcií bola zaznamenaná zo zriedkavých spontánnych hlásení pri očnom použití bimatoprostu. Duelym sa preto má používať s opatrnosťou u pacientov s predchádzajúcou anamnézou signifikantných vírusových infekcií oka (napr. herpes simplex)) alebo uveitídy/iritídy.

Fixná kombinácia bimatoprostu/timololu sa neskúšala u pacientov s očnými zápalovými stavmi, s neovaskulárnym glaukómom, glaukómom zápalového pôvodu, vrodeným glaukómom, glaukómom s uzavretým uhlom a glaukómom s úzkym uhlom.

Štúdie bimatoprostu u pacientov s glaukómom alebo očnou hypertenziou preukázali, že vystavovanie jedného oka viac ako jednej dávke bimatoprostu denne môže oslabiť účinok na znižovanie vnútroočného tlaku. U pacientov, ktorí používajú Duelym s ďalšími analógmi prostaglandínu, sa majú sledovať zmeny vnútroočného tlaku.

Účinky na kožu

Existuje možnosť, že sa objaví rast ochlpenia na miestach, kde sa bimatoprost dostáva opakovane do kontaktu s povrchom pokožky. Preto je dôležité aplikovať Duelym podľa pokynov a zabrániť jeho stekaniu na tvár alebo iné časti pokožky.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s Duelymom. Keďže Duelym obsahuje bimatoprost a timolol, pri Duelyme sa môžu vyskytnúť akékoľvek interakcie, ktoré boli identifikované s týmito látkami jednotlivo.

Bimatoprost

Nepredpokladajú sa žiadne interakcie u ľudí, pretože systémové koncentrácie bimatoprostu sú extrémne nízke (menej ako 0,1 ng/ml) po očnom podaní bimatoprostu 0,1 mg/g.

Bimatoprost je biotransformovaný ktorýmkoľvek z viacerých enzýmov a dráh (pozri časť 5.2) a v predklinických štúdiách sa nepozorovali žiadne účinky na pečeňové enzýmy metabolizujúce liečivá.

Súbežné používanie bimatoprostu a antiglaukomatóz iných ako topických betablokátorov sa počas prídavnej liečby glaukómu nehodnotilo.

U pacientov s glaukómom alebo očnou hypertenziou existuje možnosť oslabenia účinku analógov prostaglandínu (napr. bimatoprostu) na zníženie vnútroočného tlaku, ak sa používajú s inými analógmi prostaglandínu (pozri časť 4.4).

Timolol

Existuje možnosť aditívnych účinkov, ktoré majú za následok hypotenziu alebo výraznú bradykardiu, ak sa oftalmické roztoky s betablokátorom podávajú súčasne s perorálnymi blokátormi vápnikových kanálikov, beta-adrenergickými látkami, antiarytmikami (vrátane amidarónu), náprstníkovými glykozidmi, parasymphatomimetikami alebo guanetidínom.

Počas kombinovanej liečby inhibítormi CYP2D6 (napr. chinidín, fluoxetín, paroxetín) a timololom bola hlásená zosilnená systémová betablokáda (napr. zníženie srdcového rytmu, depresia).

Po súbežnom podávaní betablokátorov na očné použitie a adrenalínu (epinefrínu) sa ojedinele hlásila mydriáza.

Betablokátory môžu zvýšiť hypoglykemický účinok antidiabetík. Betablokátory môžu maskovať prejavy a príznaky hypoglykémie (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití fixnej kombinácie bimatoprostu/timololu u gravidných žien. Duelym sa nesmie používať v priebehu gravidity, pokiaľ to nie je bezpodmienečne potrebné. Pre informácie ako znížiť systémovú absorpciu, pozri časť 4.2.

Bimatoprost

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití bimatoprostu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri maternotoxických dávkach výrazne vyšších, ako by sa použili v klinickej praxi (pozri časť 5.3).

Timolol

Epidemiologické štúdie neodhalili malformačné účinky, ale preukázali riziko spomalenia vnútromaternicového rastu, keď sa betablokátory podávajú perorálne. Okrem toho sa u novorodenca pozorovali prejavy a príznaky beta-blokády (napr. bradykardia, hypotenzia, respiračná tieseň a hypoglykémia), keď sa betablokátory podávali až do pôrodu. Ak sa Duelym podáva až do pôrodu, novorodenec sa má počas prvých dní života starostlivo sledovať. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri dávkach výrazne vyšších, ako by sa použili v klinickej praxi (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Duelym sa nemá užívať počas dojčenia.

Bimatoprost

Nie je známe, či sa bimatoprost alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie bimatoprostu do materského mlieka (pozri časť 5.3). Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Timolol

Betablokátory sa vylučujú do materského mlieka. Pri terapeutických dávkach timololu v očných kvapkách však nie je pravdepodobné, že by v materskom mlieku boli prítomné dostatočné množstvá na vyvolanie klinických príznakov beta-blokády u dojčat'a. Na zníženie systémovej absorpcie, pozri časť 4.2.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch bimatoprostu a timololu na plodnosť u ľudí. U potkanov liečba bimatoprostom a timololom nepreukázala žiadny vplyv na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Duelym má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Rovnako ako pri inej lokálnej očnej liečbe, ak vznikne po podaní prechodné rozmazané videnie, pacient má pred vedením vozidiel alebo obsluhou strojov počkať, kým sa mu videnie upraví.

4.8 Nežiaduce účinky

a. Zhrnutie bezpečnostného profilu

Počas II. a III. fázy klinických štúdií bolo Duelymu vystavených celkovo 307 pacientov s trvaním liečby 3 mesiace. Počas klinických štúdií bola väčšina nežiaducich reakcií hlásených pri Duelyme očných a miernej až strednej intenzity (pozri časť 5.1). Žiadne neboli vážne. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli očná hyperémia (12,7 %), suché oko (5,2 %), podráždenie oka (4,2 %), pocit cudzieho telesa v očiach (2,3 %) a svrbenie oka (1,6 %).

b. Tabuľkový prehľad nežiaducich účinkov

Nežiaduce účinky sú uvedené podľa triedy orgánových systémov v poradí zníženej závažnosti v rámci jednotlivých skupín frekvencií.

Kategórie frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Nežiaduce reakcie súvisiace s Duelimom získané z klinických štúdií sú uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy oka	Veľmi časté	očná hyperémia
	Časté	suché oko, podráždenie oka, pocit cudzieho telesa v očiach, svrbenie oka
	Menej časté	bodkovitá keratitída, pigmentácia očných viečok, blefaritída, chalazion, erytém očných viečok, zvýšené slzenie, bolesť oka, exfoliácia očných viečok, svrbenie očných viečok, rast mihalníc, konjunktivitída, porucha zraku, diskomfort očných viečok, parestézia oka, opuch oka, rozmazané videnie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Menej časté	bolesť tváre
Poruchy nervového systému	Menej časté	závraty, bolesti hlavy, parestézia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	pruritus
Poruchy ciev	Menej časté	návaly tepla, periférny chlad

Ďalšie nežiaduce účinky sa pozorovali pri ktoromkoľvek z liečiv (bimatoprost alebo timolol) a môžu sa potenciálne vyskytnúť pri lieku Duelym. Ďalšie nežiaduce účinky hlásené špecifické pre použitie buď bimatoprostu alebo timololu v klinických štúdiách, sledovaní po uvedení lieku na trh alebo v dostupnej literatúre sú uvedené nižšie v tabuľke 2 a 3.

*Bimatoprost***Tabuľka 2**

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia
Poruchy oka	Periorbitopatia spôsobená analógmi prostaglandínu*, hyperpigmentácia dúhovky*, madaróza, fotofóbia, stmavnutie mihalníc, edém očných viečok, ekzém očných viečok

*pozri tiež c) Popis vybraných nežiaducich reakcií

Timolol

Tak ako iné lokálne aplikované oftalmologické lieky, aj timolol sa absorbuje do systémového obehu. To môže spôsobiť podobné nežiaduce účinky ako pri systémových betablokátoroch. Výskyt systémových ADR po topickom očnom podaní je nižší ako pri systémovom podaní. Uvedené

nežiaduce reakcie zahŕňajú reakcie pozorované v rámci triedy očných betablokátorov. Na zníženie systémovej absorpcie, pozri časť 4.2.

Tabuľka 3

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia
Poruchy imunitného systému	systémové alergické reakcie vrátane angioedému, urtikárie, lokalizovanej a generalizovanej vyrážky, pruritu, anafylaktickej reakcie
Poruchy metabolizmu a výživy	hypoglykémia
Psychické poruchy	insomnia, depresia, nočné mory, strata pamäti, halucinácie
Poruchy nervového systému	synkopa, cerebrovaskulárna príhoda, cerebrálna ischémia, zvýšené prejavy a symptómy myastenie gravis
Poruchy oka	keratitída, rozmazané videnie a odlúčenie cievy po filtračnej operácii (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní), znížená citlivosť rohovky, erózia rohovky, ptóza, diplopia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	bradykardia, bolesť na hrudníku, palpitácie, edém, arytmia, kongestívne zlyhávanie srdca, atrioventrikulárny blok, zástava srdca, zlyhávanie srdca
Poruchy ciev	hypotenzia, Raynaudov fenomén
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	bronchospazmus (predovšetkým u pacientov s už existujúcim bronchospastickým ochorením), dyspnoe, kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	dysgeúzia, nauzea, dyspepsia, hnačka, sucho v ústach, bolesť brucha, vracanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	alopécia, psoriasiformná vyrážka alebo exacerbácia psoriázy, kožná vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	myalgia
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	sexuálna dysfunkcia, znížené libido
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia/únava

c. Popis vybraných nežiaducich reakcií

Periorbitopatia spôsobená analógmi prostaglandínov (PAP)

Analógy prostaglandínu vrátane bimatoprostu môžu vyvolať periorbitálne lipodystrofické zmeny, ktoré môžu viesť k prehĺbeniu záhybu očnému viečka, ptóze, enoftalmu, retrakcii očnému viečka, involúcii dermatochalázy a odhaleniu sklery v spodnej časti oka. Zmeny sú zvyčajne mierne, môžu sa vyskytnúť už jeden mesiac po začatí liečby liekom Duelym a hoci si to pacient nemusí uvedomovať, môžu narušiť zorné pole. PAP sa spája aj s hyperpigmentáciou alebo zmenou sfarbenia kože v okolí oka a hypertrichózou. Zaznamenalo sa však, že po ukončení liečby alebo prechode na alternatívnu liečbu sú tieto zmeny čiastočne alebo úplne reverzibilné.

Hyperpigmentácia dúhovky

Hyperpigmentácia dúhovky je pravdepodobne trvalá. Zmeny pigmentácie spôsobuje zvýšený obsah melanínu v melanocytoch, a nie zvýšenie počtu melanocytov. Dlhodobé účinky hyperpigmentácie dúhovky nie sú známe. Zmeny farby dúhovky zaznamenané pri podávaní bimatoprostu do oka nemusia byť pozorované počas niekoľkých mesiacov až rokov. V typickom prípade sa hnedá pigmentácia okolo zrenice koncentricky rozprestiera smerom k obvodu dúhovky a celá dúhovka alebo jej časti môžu viac zhnednúť. Zdá sa, že táto liečba neovplyvňuje výskyt név ani pieh na dúhovke.

Výskyt hyperpigmentácie dúhovky po 12 mesiacoch používania bimatoprostu 0,1 mg/ml očných roztokových kvapiek bol 0,5 %. Výskyt po 12 mesiacoch používania bimatoprostu 0,3 mg/ml očných roztokových kvapiek bol 1,5 % a v priebehu nasledujúcich 3 rokov liečby sa nezvýšil.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Nie je pravdepodobné, že by došlo k lokálnemu predávkovaniu Duelymom alebo že by predávkovanie bolo spojené s toxicitou.

Bimatoprost

Ak dôjde k predávkovaniu, liečba má byť symptomatická a podporná.

Ak dôjde k náhodnému požitiu Duelymu, môžu byť užitočné nasledujúce informácie: v 2-týždňových štúdiách na myšiach a potkanoch perorálne podávané dávky bimatoprostu až do 100 mg/kg/deň nespôsobili žiadnu toxicitu. Dávka 100 mg/kg u myši a potkanov zodpovedá ľudským ekvivalentným dávkam 8,1 a 16,2 mg/kg. Tieto dávky sú najmenej 30-krát vyššie ako množstvo bimatoprostu v náhodnej dávke celého obsahu škatule Duelymu (90 x 0,3 g jednodávkových obalov; 27 g) u 10 kg dieťaťa.

Timolol

Najčastejšími príznakmi systémového predávkovania timololom sú bradykardia, hypotenzia, bronchospazmus a akútna kardiovaskulárna insuficiencia. Liečba predávkovania je symptomatická a podporná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologiká, betablokátory, ATC kód: S01ED51

Mechanizmus účinku

Duelym je fixná kombinácia dvoch antiglaukomatík, bimatoprostu a timololu. Tieto dve liečivá znižujú zvýšený vnútroočný tlak (VOT) komplementárnymi mechanizmami účinku. Ukázalo sa, že kombinovaný účinok bimatoprostu a timololu vo fixnej kombinácii vedie k ďalšiemu zníženiu vnútroočného tlaku v porovnaní s podávaním oboch liečiv samostatne.

Bimatoprost je silné očné hypotenzívum. Je to syntetický prostamid, štrukturálne blízky prostaglandínu F_{2α} (PGF_{2α}), ktorý neúčinkuje cestou žiadnych známych prostaglandínových receptorov. Bimatoprost selektívne napodobňuje účinok biosyntetizovaných látok nazývaných prostamidy, avšak prostamidové receptory neboli ešte doteraz štrukturálne identifikované. Mechanizmus účinku, ktorým bimatoprost znižuje vnútroočný tlak u človeka, je zvýšenie odtoku komorového moku cez trabekulárnu sieťovinu a zvýšenie uveosklerálneho odtoku.

Timolol je beta₁ a beta₂ neselektívny blokátor adrenergických receptorov, ktorý nemá významnejšiu vnútornú sympatomimetickú aktivitu, priamy kardiodepresívny alebo lokálny anestetický (membrány stabilizujúci) účinok. Timolol znižuje VOT znížením tvorby komorového moku v ciliárnom epiteli. Presný mechanizmus účinku nie je jasne stanovený, ale pravdepodobne ide o inhibíciu zvýšenej syntézy cyklického AMP spôsobenej endogénnou betaadrenergickou stimuláciou.

Farmakodynamické účinky

Bimatoprostom indukované zníženie vnútroočného tlaku začína približne 4 hodiny po prvom podaní a maximálny účinok sa dosiahne približne za 8 až 12 hodín. Trvanie účinku sa udržiava najmenej 24 hodín.

Timololom indukované zníženie vnútroočného tlaku začína približne 20 minút po prvom podaní a maximálny účinok sa dosiahne približne za 1 až 2 hodiny. Trvanie účinku sa udržiava najmenej 24 hodín.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Medzinárodná, multicentrická, randomizovaná, pre skúšajúcich zaslepená 3-mesačná klinická štúdia fázy III porovnávala účinnosť a bezpečnosť očného gélu Duelym 0,1 mg/g + 1 mg/g oproti bimatoprostu/timololu 0,3 mg/ml + 5 mg/ml očným roztokovým kvapkám, v jednodávkovom obale (komparátor) na zníženie vnútroočného tlaku u 554 pacientov s glaukómom alebo očnou hypertenziou. V 12. týždni o 08:00 bola upravená priemerná hodnota + štandardná chyba (SE) zníženia vnútroočného tlaku oproti východiskovej hodnote v skúšanom oku (definované ako oko s najvyšším vnútroočným tlakom o 8:00 na začiatku) $-11,01 \pm 0,17$ mmHg pre Duelym a $-10,97 \pm 0,17$ mmHg pre komparátor (primárna analýza). Upravený rozdiel priemernej hodnoty + SE (Duelym mínus komparátor) bol $-0,04 \pm 0,24$ mmHg [95 % CI: $-0,51; 0,43$], čo preukázalo, že Duelym nebol horší ako komparátor (horná hranica 95 % CI bola v rámci vopred definovaných 1,5 mmHg). Zmena priemerného denného vnútroočného tlaku v skúšanom oku oproti východiskovej hodnote do 12. týždňa bola podobná v skupine s Duelymom ($-10,52 \pm 3,27$ mmHg) a v porovnávacej skupine ($-10,70 \pm 3,29$ mmHg).

Duelym mal podobný celkový bezpečnostný profil ako komparátor, hoci bol spojený s menším počtom pacientov, ktorí prerušili štúdiu z dôvodu nežiaducej reakcie na liek v porovnaní s komparátorom (0 [0,0 %] pacientov oproti 8 [2,9 %] pacientom).

Na základe štúdií bimatoprostu/timololu 0,3 mg/ml + 5 mg/ml očných roztokových kvapiek, účinok bimatoprostu/timololu 0,3 mg/ml + 5 mg/ml očných roztokových kvapiek na zníženie vnútroočného tlaku nie je horší ako účinok dosiahnutý prídavnou liečbou bimatoprostom (raz denne) a timololom (dvakrát denne).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Duelymu u detí mladších ako 18 rokov nebola stanovená.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Duelym

V medzinárodnej, multicentrickej, randomizovanej, pre skúšajúcich zaslepanej, 3-mesačnej klinickej štúdiu fázy II u pacientov s očnou hypertenziou alebo glaukómom, boli stanovené plazmatické koncentrácie bimatoprostu a timololu po liečbe buď Duelymom alebo bimatoprostom/timololom 0,3 mg/ml + 5 mg/ml očných roztokových kvapiek. Systémová absorpcia bimatoprostu sa považovala za zanedbateľnú, pretože plazmatické koncentrácie boli pod hodnotiteľnou prahovou hodnotou 0,100 ng/ml v oboch skupinách. Výrazne nižšie plazmatické koncentrácie timololu sa pozorovali pri Duelyme v porovnaní s bimatoprostom/timololom 0,3 mg/ml + 5 mg/ml očnými roztokovými kvapkami (tabuľka 4).

Tabuľka 4. Plazmatická koncentrácia timololu

	Duelym 0,1 mg/g + 1 mg/g očný gél	Bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml očné roztokové kvapky	Duelym 0,1 mg/g + 1 mg/g očný gél	Bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml očné roztokové kvapky
--	---	--	---	--

	Východiskový stav (Deň 1)		Posledná návšteva (Týždeň 12)	
Počet pacientov	7	5	7	5
AUC _{0-12 h} (ng*min/ml)				
Priemer ±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
C _{max} (ng/ml)				
Priemer ±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 krivkou; IS = interval spoľahlivosti; SD (Standard Deviation) = štandardná odchýlka

Bimatoprost

Bimatoprost *in vitro* dobre penetruje cez ľudskú rohovku a sklérú. Po očnom podaní u ľudí je systémová expozícia bimatoprostu veľmi nízka bez akumulácie v priebehu podávania. Pri podávaní jedenkrát denne po jednej kvapke 0,3 mg/ml bimatoprostu do oboch očí počas dvoch týždňov sa dosiahla maximálna koncentrácia v krvi v priebehu 10 minút po podaní a následne klesla pod najnižšiu detekovateľnú hodnotu (0,025 ng/ml) v priebehu 1,5 hodiny po aplikácii. Priemerné C_{max} a AUC_{0-24 h} hodnoty boli 7. a 14. deň podobné, približne 0,08 ng/ml (7. deň) a 0,09 ng•h/ml (14.deň), čo ukazuje, že rovnovážny stav koncentrácie bimatoprostu sa dosiahol v priebehu prvého týždňa očného podávania.

Timolol

Maximálna koncentrácia timololu v komorovom moku sa dosahuje približne 1 hodinu po topickom podaní očných kvapiek. Časť dávky sa absorbuje systémovo a maximálna plazmatická koncentrácia 1 ng/ml sa dosahuje 10 – 20 minút po topickom podaní jednej kvapky 5 mg/ml timololu do každého oka jedenkrát denne (300 µg/deň).

Distribúcia

Bimatoprost

Bimatoprost je mierne distribuovaný do telesných tkanív a systémový distribučný objem bol u ľudí v rovnovážnom stave 0,67 l/kg. V ľudskej krvi zostáva bimatoprost predovšetkým v plazme. Väzba bimatoprostu na plazmatické bielkoviny je približne 88 %.

Timolol

Timolol sa vo veľkej miere neviaže na plazmu.

Biotransformácia

Bimatoprost

Hneď ako sa po očnom podaní dosiahne systémová cirkulácia, bimatoprost je hlavnou cirkulujúcou zložkou v krvi. Bimatoprost podlieha oxidácii, N-deetylácii a glukuronidácii a vytvára rôzne druhy metabolitov.

Timolol

Timolol sa väčšinou metabolizuje v pečeni. Metabolizmus timololu je primárne sprostredkovaný CYP2D6.

Eliminácia

Bimatoprost

Bimatoprost je primárne eliminovaný obličkami, viac ako 67 % z intravenózne dávky podanej zdravým dobrovoľníkom sa vylúčilo močom, 25 % sa vylúčilo stolicou. Polčas eliminácie určený po intravenóznom podaní bol približne 45 minút. Celkový klírens v krvi bol 1,5 l/h/kg.

Timolol

Polčas timololu v plazme je približne 4 až 6 hodín. Timolol a jeho metabolity sa primárne vylučujú obličkami.

Starší ľudia

Bimatoprost

U starších pacientov (65 rokov alebo starší) pri dávkovaní bimatoprostu 0,3 mg/ml dvakrát denne bola priemerná hodnota AUC_{0-24h} 0,0634 ng•h/ml bimatoprostu signifikantne vyššia ako 0,0218 ng•h/ml u mladých zdravých dospelých osôb. Avšak toto zistenie nie je klinicky relevantné, pretože systémová expozícia starších i mladších osôb je pri očnom podávaní veľmi nízka. Počas používania nedošlo ku kumulácii bimatoprostu v krvi a bezpečnostný profil pre starších i mladých pacientov je podobný.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie očnej toxicity po opakovanom podávaní očnej fixnej kombinácie bimatoprostu a timololu s vyššími koncentráciami aktívnych zložiek ako v Duelyme nepreukázali žiadne osobitné riziko pre ľudí. Očný a systémový bezpečnostný profil jednotlivých zložiek je dobre stanovený.

Bimatoprost

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Reprodukčné a vývojové štúdie na hľodavcoch viedli k druhovo špecifickým potratom a toxicite pre matku (skrátene čas gravidity, úmrtie plodu a znížená telesná hmotnosť mláďat) pri hladinách systémovej expozície najmenej 33-násobne a 41-násobne vyšším, ako sa dosiahli u ľudí po očnom podaní. Pri 103-násobku systémovej expozície ako u ľudí po očnom podaní sa pri potkanoch nepozorovala žiadna porucha fertility.

Po perorálnej liečbe bimatoprostom sa od 7. dňa gravidity do 20. dňa laktácie vyskytla zvýšená úmrtnosť mláďat a spomalený rast mláďat pri systémovej expozícii 41-krát vyšších, ako sa dosiahli u ľudí po očnom podaní. Zistilo sa, že bimatoprost sa po perorálnom podaní vylučuje do mlieka potkanov.

V štúdiách očnej toxicity na opiciach, ktorým bol podávaný bimatoprost v koncentrácii $\geq 0,03$ % denne počas jedného roka bolo pozorované zvýšenie pigmentácie dúhovky a reverzibilný, od dávky závislý, periokulárny efekt charakterizovaný prominujúcou hornou a/alebo dolnou ryhou a rozšírením palpebrálnej štrbiny. Zdá sa, že zvýšenie pigmentácie dúhovky je spôsobené zvýšenou stimuláciou produkcie melanínu v melanocytoch, a nie zvýšením počtu melanocytov. Žiadne funkčné ani mikroskopické zmeny vo vzťahu k periokulárnemu efektu neboli pozorované, mechanizmus účinku vzniku periokulárnych zmien nie je známy.

Timolol

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Nežiaduce účinky v štúdiách karcinogenity a reprodukčných a vývojových štúdií (t. j. oneskorená osifikácia plodu, zvýšená fetálna resorpcia) boli pozorované len pri expozíciách považovaných za dostatočne prevyšujúce maximálnu expozíciu u ľudí, čo naznačuje malý význam pre klinické použitie. Pri potkanoch sa nepozorovalo

žiadne zhoršenie fertility pri expozíciách považovaných za dostatočne prevyšujúce expozíciu u ľudí po očnom podaní.

Očná toxicita

Očné podávanie Duelymu zvieratám raz denne počas 28 dní nepreukázalo žiadny lokálny alebo systémový toxický účinok.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sorbitol
karbomér
lyzín, monohydrát
makrogol
trihydrát octanu sodného
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Po otvorení vrečka: jednodávkový obal použite do 1 mesiaca.

Po otvorení jednodávkového obalu: použite ihneď a po použití jednodávkový obal zlikvidujte.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Jednodávkový obal uchovávajúte vo vrečku na ochranu pred svetlom.

Pre uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 jednodávkových obalov (LDPE) obsahujúcich 0,3 g očného gélu zabalených do vrečka (polyetylén/hliník/polyetylén/PET).

Veľkosti balenia: 10 (1x10), 30 (3x10) alebo 90 (9x10) jednodávkových obalov.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Laboratoires THEA
Zone Industrielle du Brezet
12 rue Louis Blériot
63100 Clermont-Ferrand
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

64/0159/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2026