

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Duelym 0.1 mg/g + 1 mg/g gel oftalmic în recipient unidoză

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 g de gel oftalmic conține bimatoprost 0,1 mg și maleat de timolol 1,37 mg echivalent cu 1 mg timolol.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Gel oftalmic.

Gel opalescent, incolor.

pH: 6,9 – 7,5.

Osmolalitate: 270 – 330 mosmol/kg.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Duelym este indicat pentru reducerea presiunii intraoculare crescute (PIO) la pacienții adulți cu glaucom cu unghi deschis sau hipertensiune oculară, care nu răspund suficient la tratamentul cu beta-blocante sau analogi de prostaglandine cu administrare topică.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Doza recomandată este de o picătură în ochiul (ochii) afectat (afecțați), o dată pe zi, administrată dimineața sau seara. Doza trebuie administrată la aceeași oră în fiecare zi.

Cu toate că poate fi administrat dimineața sau seara, în funcție de gradul de complianță al pacientului, s-a dovedit că administrarea dozei seara este mai eficientă în scăderea PIO comparativ cu administrarea dozei dimineața.

Dacă pacientul a omis o doză de Duelym, acesta nu trebuie să administreze doza omisă, ci tratamentul trebuie continuat cu următoarea doză planificată. Doza nu trebuie să depășească o picătură pe zi în ochiul (ochii) afectat (afecțați).

#### ***Grupe speciale de pacienți***

##### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Duelym nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică. Prin urmare trebuie să fie utilizat cu precauție la acești pacienți.

### *Pacienți cu insuficiență renală*

Duelym nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală. Prin urmare, trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți.

### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea administrării Duelym la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite până în prezent. Nu există date disponibile.

### Mod de administrare

Administrare oftalmică.

Utilizarea Duelym la purtătorii de lentile de contact nu a fost studiată. Prin urmare, lentilele de contact trebuie îndepărtate înainte de instilarea gelului oftalmic și pot fi reaplicate după 15 minute.

Dacă se utilizează mai mult de un medicament oftalmic cu acțiune topică, acestea trebuie administrate cu cel puțin 15 minute înainte de Duelym. Se recomandă ca Duelym să fie instilat ultimul.

Un recipient unidoză conține suficient gel oftalmic pentru a trata ambii ochi.

Doar pentru o singură utilizare.

Acest medicament este un gel oftalmic steril, care nu conține conservanți. Gelul oftalmic dintr-un recipient unidoză individual trebuie utilizat imediat după deschidere pentru administrare în ochiul afectat (ochii afectați). Deoarece sterilitatea nu poate fi menținută după deschiderea recipientului unidoză individual, orice conținut rămas trebuie aruncat imediat după administrare.

Prin utilizarea ocluziei nazo-lacrimale sau prin închiderea pleoapelor timp de 2 minute, absorbția sistemică se reduce. Acest lucru poate conduce la o scădere a reacțiilor adverse sistemice și la o creștere a efectului local.

### *Pacienții trebuie instruiți:*

- să evite contactul dintre vârful picurătorului și ochi sau pleoape,
- să utilizeze gelul oftalmic imediat după prima deschidere a recipientului unidoză și să arunce recipientul unidoză după utilizare.
- să păstreze recipientele unidoză nedeschise în plic.

## **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Hiperreactivitate bronșică, inclusiv astm bronșic sau antecedente de astm bronșic, afecțiuni pulmonare obstructive cronice severe.
- Bradicardie sinusală, sindrom de sinus bolnav, bloc sino-atrial, bloc atrio-ventricular de gradul doi sau trei, în absența unui stimulator cardiac. Insuficiență cardiacă simptomatică, șoc cardiogen.

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Similar altor medicamente oftalmice administrate local, Duelym se poate absorbi sistemic. Din cauza componentei cu activitate beta-adrenergică – timolol, pot să apară aceleași tipuri de reacții adverse cardiovasculare, pulmonare, precum și alte reacții adverse observate în cazul beta-blocantelor administrate sistemic. Incidența reacțiilor adverse sistemice în urma administrării topice oftalmice este mai scăzută decât în cazul administrării sistemice. Pentru a scădea absorbția sistemică, vezi pct. 4.2.

### Tulburări cardiace

Pacienții cu afecțiuni cardiovasculare (de exemplu coronaropatii, angină Prinzmetal și insuficiență

cardiacă), și cei care urmează tratament antihipertensiv cu beta-blocante trebuie evaluați atent și trebuie luat în considerare tratamentul cu alte substanțe active. Pacienții cu afecțiuni cardiovasculare trebuie monitorizați pentru evidențierea semnelor de agravare a acestor afecțiuni și de apariție a reacțiilor adverse. Din cauza efectului dromotrop negativ, beta-blocantele trebuie administrate cu prudență la pacienții cu bloc cardiac de gradul întâi.

#### Tulburări vasculare

Pacienții cu tulburări severe ale circulației periferice (și anume forme severe ale bolii Raynaud sau ale sindromului Raynaud) trebuie tratați cu precauție.

#### Tulburări respiratorii

După administrarea anumitor beta-blocante de uz oftalmic, la pacienții cu astm bronșic s-au raportat reacții adverse respiratorii, inclusiv reacții adverse letale, provocate de bronhospasm.

Duelym trebuie administrat cu prudență la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) de intensitate ușoară/moderată și numai dacă beneficiul potențial depășește riscul potențial.

#### Tulburări endocrine

Hipoglicemie/diabet zaharat: Medicamentele blocante beta-adrenergice trebuie administrate cu precauție la pacienții predispuși la episoade spontane de hipoglicemie sau la pacienții cu diabet zaharat instabil, deoarece beta-blocantele pot masca semnele și simptomele hipoglicemiei acute.

Hipertiroidism: Beta-blocantele pot masca și semnele hipertiroidismului.

#### Alte beta-blocante

Efectul asupra presiunii intraoculare sau reacțiile cunoscute de blocare sistemică a receptorilor beta-adrenergici pot fi accentuate când timololul este administrat pacienților tratați deja cu un beta-blocant administrat sistemic. Răspunsul acestor pacienți trebuie urmărit cu atenție. Nu se recomandă administrarea topică a două blocante ale receptorilor beta-adrenergici (vezi pct. 4.5).

#### Reacții anafilactice

Este posibil ca în timpul tratamentului cu beta-blocante, pacienții cu antecedente de atopie sau de reacții anafilactice severe la o varietate de alergeni să reacționeze mai rapid la contactul repetat cu acești alergeni și să nu răspundă la doza uzuală de adrenalină utilizată în tratamentul reacțiilor anafilactice.

#### Anestezie în cadrul intervențiilor chirurgicale

Medicamentele cu administrare oftalmică care conțin beta-blocante pot bloca efectele sistemice ale beta-agoniștilor, de exemplu ale adrenalinei. Medicul anestezist trebuie să fie informat în cazul în care pacientului i se administrează timolol.

#### Tulburări oculare

##### *Afecțiuni ale corneei*

Beta-blocantele cu administrare oftalmică pot induce xeroftalmie. Pacienții cu afecțiuni ale corneei trebuie tratați cu prudență.

##### *Periorbitopatie indusă de analogi de prostaglandine (PAP) și modificări de pigmentare a irisului*

Înainte de inițierea tratamentului, pacienții trebuie informați cu privire la posibilitatea apariției periorbitopatiei induse de analogi de prostaglandine (PAP) și a creșterii pigmentării irisului, deoarece acestea au fost observate în timpul tratamentului cu bimatoprost. Unele dintre aceste modificări pot fi permanente și pot duce la afectarea câmpului vizual și la diferențe de aspect între ochi, atunci când este tratat un singur ochi (vezi pct. 4.8).

##### *Dezlipire de coroidă*

Dezlipirea coroidă a fost raportată în legătură cu administrarea tratamentului de diminuare a umorii apoase (de exemplu timolol, acetazolamidă), în urma procedurilor de filtrare.

### *Edem macular*

S-au raportat cazuri de edem macular, inclusiv edem macular chistoid în timpul tratamentului cu analogi de prostaglandine. De aceea, Duelym trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu afakie, la cei cu pseudofakie însoțită de ruptura capsulei posterioare a cristalinului, precum și la pacienții cu factori de risc pentru edem macular (de exemplu, chirurgie intraoculară, ocluzii ale venelor retiniene, boală inflamatorie oculară și retinopatie diabetică).

### *Alte informații*

Analogii de prostaglandine pot exacerba inflamația, de aceea Duelym trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu inflamație intraoculară activă (de exemplu uveită).

S-au semnalat raportări spontane rare de reactivare a infiltrărilor corneei sau ale infecțiilor oculare anterioare determinate de bimatoprost. Duelym trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de infecții oculare virale semnificative (de exemplu, herpes simplex) sau uveită/irită.

Comparația fixă bimatoprost/timolol nu a fost studiată la pacienții cu afecțiuni oculare inflamatorii, glaucom neovascular, inflamator, cu unghi închis, glaucom congenital sau glaucom cu unghi îngust.

În studiile cu bimatoprost la pacienții cu glaucom sau hipertensiune oculară, s-a demonstrat că expunerea ochiului la mai mult de 1 doză de bimatoprost pe zi poate diminua efectul de scădere a PIO. Pacienții care utilizează Duelym cu alți analogi de prostaglandine trebuie monitorizați pentru modificări ale presiunii intraoculare.

### Cutanat

Există posibilitatea creșterii părului în zonele în care bimatoprost vine în mod repetat în contact cu suprafața pielii. Prin urmare, este important ca Duelym să fie administrat conform instrucțiunilor și să se evite ca acesta să curgă pe obraz sau pe alte zone ale pielii.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu au fost efectuate studii specifice de interacțiuni medicamentoase pentru Duelym. Deoarece Duelym conține bimatoprost și timolol, orice interacțiuni medicamentoase care au fost identificate pentru aceste substanțe în parte, pot să apară cu Duelym.

### *Bimatoprost*

La om nu sunt de așteptat interacțiuni, deoarece concentrațiile sistemice de bimatoprost sunt extrem de scăzute (mai puțin de 0,1 ng/ml) după administrarea oftalmică de bimatoprost 0,1 mg/g.

Bimatoprost este metabolizat prin intermediul diferitelor enzime pe multiple căi de metabolizare (vezi pct. 5.2), și nu s-au observat efecte asupra enzimelor hepatice implicate în metabolizarea medicamentelor în cadrul studiilor preclinice.

Utilizarea concomitentă de bimatoprost cu alte medicamente antiglaucomatoase, în afara beta-blocanților topice nu a fost evaluată în timpul tratamentului adăugat pentru indicația de glaucom.

Există un potențial de scădere a efectului de reducere a presiunii intraoculare al analogilor de prostaglandine (de exemplu, bimatoprost) la pacienții cu glaucom sau hipertensiune oculară, atunci când sunt utilizați concomitent cu alți analogi de prostaglandine (vezi pct. 4.4).

### *Timolol*

Există un potențial de efect aditiv care determină hipotensiune arterială și/sau bradicardie marcată atunci când beta-blocanțele sub formă de soluții cu administrare oftalmică sunt utilizate concomitent cu blocante ale canalelor de calciu administrate oral, blocante beta-adrenergice, antiaritmice (inclusiv amiodaronă), glicozide digitale, medicamente parasimpatomimetice sau guanetidină.

A fost raportată potențarea beta-blocadei sistemice (de exemplu scăderea frecvenței cardiace, depresie) în timpul tratamentelor concomitente cu inhibitori CYP2D6 (de exemplu chinidină, fluoxetină, paroxetină) și timolol.

A fost raportată, ocazional, midriază atunci când beta-blocante cu administrare oftalmică au fost utilizate concomitent cu adrenalina (epinefrină).

Beta-blocantele pot potența efectul hipoglicemiant al medicamentelor antidiabetice. Beta-blocantele pot masca semnele și simptomele hipoglicemiei (vezi pct. 4.4).

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Nu sunt disponibile date adecvate privind utilizarea combinației fixe bimatoprost/timolol la femeile gravide. Duelym nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar. Pentru a reduce absorbția sistemică, vezi pct. 4.2.

##### *Bimatoprost*

Nu sunt disponibile date clinice adecvate privind expunerea la bimatoprost în timpul sarcinii. Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere la doze maternotoxice semnificativ mai mari decât cele utilizate în practica clinică (vezi pct. 5.3).

##### *Timolol*

Studiile epidemiologice nu au evidențiat niciun efect teratogen, dar au pus în evidență un risc de întârziere a creșterii intrauterine când beta-blocantele se administrează pe cale orală. În plus, atunci când beta-blocantele s-au administrat până în momentul nașterii, la nou-născuți s-au observat semne și simptome de blocare a receptorilor beta-adrenergici (de exemplu bradicardie, hipotensiune arterială, detresă respiratorie și hipoglicemie). În cazul administrării de Duelym până în momentul nașterii, nou-născuții trebuie monitorizați atent în primele zile de viață. Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere, la doze semnificativ mai mari decât cele care se folosesc în practica clinică (vezi pct. 5.3).

##### Alăptarea

Duelym nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

##### *Bimatoprost*

Nu se cunoaște dacă bimatoprostul sau metaboliții săi se excretă în laptele uman. Studiile la animale au arătat că bimatoprost se excretă în laptele matern (vezi pct. 5.3).  
Nu poate fi exclus riscul pentru nou-născuți/sugari.

##### *Timolol*

Beta-blocantele se excretă în laptele uman. Cu toate acestea, la dozele terapeutice de timolol din picăturile oftalmice, este puțin probabilă prezența în laptele uman a unei cantități suficiente care să producă simptome clinice de blocare a receptorilor beta-adrenergici la sugari. Pentru a reduce absorbția sistemică, vezi pct. 4.2.

##### Fertilitatea

Nu există date privind efectele bimatoprostului și ale timololului asupra fertilității la om. La șobolani, tratamentele cu bimatoprost și timolol nu au evidențiat niciun efect asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Duelym are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Similar oricărui tratament ocular, dacă prezintă tulburări temporare de vedere în momentul instilării, înainte de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, pacientul trebuie să aștepte până când vederea redevine clară.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### *a. Rezumatul profilului de siguranță*

Un total de 307 pacienți au fost expuși la Duelym în timpul studiilor clinice de fază II și III, cu o durată a tratamentului de 3 luni. Majoritatea reacțiilor adverse raportate în studiile clinice cu Duelym au fost oculare, și de intensitate ușoară până la moderată (vezi pct. 5.1). Niciuna nu a fost gravă. Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost de hiperemie conjunctivală (12,7%), xeroftalmie (5,2%), iritații oculare (4,2%), senzație de corp străin în ochi (2,3%) și prurit ocular (1,6%).

*b. Reacțiile adverse sub formă de tabel*

Reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe, în ordinea descrescătoare a gravității în cadrul fiecărei grupe de frecvență.

Categoriile de frecvență sunt definite ca :foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ ); foarte rare ( $< 1/10\ 000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Reacțiile adverse asociate cu Duelym obținute din studii clinice sunt prezentate în Tabelul 1.

**Tabelul 1**

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacție adversă</b>
Tulburări oculare	Foarte frecvente	Hiperemie conjunctivală
	Frecvente	Xeroftalmie, iritație oculară, senzație de corp străin în ochi, prurit ocular
	Mai puțin frecvente	Cheratiță punctiformă, pigmentare blefarală, blefarită, șalazion, eritem la nivelul pleoapelor, lacrimare crescută, dureri oculare, exfoliere a pleoapelor, eczeme palpebrale, creștere a genelor, conjunctivită, tulburări de vedere, disconfort la nivelul pleoapelor, parestezie oculară, edem palpebral, vedere încețoșată
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Mai puțin frecvente	Durere la nivelul feței
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	Amețeli, cefalee, parestezie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Prurit
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	Bufeuri, extremități reci

Reacții adverse suplimentare au fost observate după administrarea în monoterapie a fiecăreia dintre substanțele active (bimatoprost sau timolol) și sunt probabil să apară și după administrarea Duelym. Reacțiile adverse suplimentare raportate în studiile clinice, specifice utilizării fie a bimatoprostului, fie a timololului, supravegherea după punerea pe piață sau în literatura de specialitate sunt enumerate mai jos în Tabelele 2 și 3.

*Bimatoprost*

**Tabelul 2**

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacție adversă</b>
Tulburări oculare	Periorbitopatie* indusă de analogi de prostaglandină, hiperpigmentare a irisului*,

	madaroză, fotofobie, închidere la culoare a genelor, edem palpebral, eczeme palpebrale
--	--

\*vezi și c) Descrierea reacțiilor adverse selectate

### *Timolol*

Similar altor medicamente oftalmice administrate local, timololul se absoarbe în circulația sistemică. Acest lucru poate provoca reacții adverse similare celor observate în cazul beta-blocantelor administrate sistemic. Incidența reacțiilor adverse sistemice în urma administrării topice oftalmice este mai scăzută decât în cazul administrării sistemice. Pentru a reduce absorbția sistemică, vezi pct. 4.2.

**Tabelul 3**

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacție adversă</b>
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții alergice sistemice incluzând reacții anafilactice, angioedem, urticarie, erupții cutanate tranzitorii localizate sau generalizate, prurit
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie
Tulburări psihice	Insomnie, pierderi de memorie, depresie, coșmaruri, halucinații
Tulburări ale sistemului nervos	Sincopă, accident vascular cerebral, ischemie cerebrală, accentuare a semnelor și simptomelor miasteniei gravis
Tulburări oculare	Keratită, vedere încețoșată și dezlipire de coroidă după intervenția chirurgicală de filtrare (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare), scădere a sensibilității corneene, eroziune corneană, ptoză, diplopie
Tulburări cardiace	Bradycardie, durere toracică, palpitații, edeme, aritmie, insuficiență cardiacă congestivă, bloc atrioventricular, stop cardiac, insuficiență cardiacă
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială, fenomen Raynaud
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Bronchospasm (predominantly in patients with pre-existing bronchospastic disease), dyspnoea, cough Bronhospasm (predominant la pacienții cu boală bronhospastică preexistentă), dispnee, tuse
Tulburări gastrointestinale	Disgeuzie, greață, dispepsie, diaree, xerostomie, dureri abdominale, vărsături
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie, erupții cutanate psoriaziforme sau exacerbare a psoriazisului, erupții cutanate
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Disfuncție sexuală, scădere a libidoului
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie/oboseală

### *c. Descrierea reacțiilor adverse selectate*

#### *Periorbitopatie indusă de analogii de prostaglandine (PAP)*

Analogii de prostaglandine, inclusiv bimatoprost, pot induce modificări lipodistrofice periorbitale, care pot duce la adâncirea șanțului palpebral, ptoză, enoftalmie, retracție palpebrală, involuție a dermatocalaziei și expunere a sclerei în partea inferioară a ochiului. De obicei, modificările sunt ușoare, pot apărea cel mai

devreme la o lună după inițierea tratamentului cu Duelym și pot cauza afectarea câmpului vizual, chiar și în absența recunoașterii acestora de către pacient. PAP este, de asemenea, asociată cu hiperpigmentare sau modificare a culorii pielii în zona perioculară și cu hipertricoză. S-a observat că toate modificările sunt parțial sau complet reversibile la întreruperea tratamentului sau la trecerea la tratamente alternative.

#### *Hiperpigmentarea irisului*

Este posibil ca pigmentarea accentuată a irisului să fie permanentă. Modificarea pigmentării este cauzată mai degrabă de conținutul crescut de melanină din melanocite decât de creșterea numărului de melanocite. Efectele pe termen lung ale pigmentării accentuate a irisului nu sunt cunoscute.

Modificările de culoare ale irisului observate în cazul administrării oftalmice a bimatoprost pot să nu fie vizibile timp de mai multe luni sau ani. În mod caracteristic, pigmentația brună din jurul pupilei se extinde concentric spre periferia irisului și întregul iris sau o parte a acestuia poate deveni brun mai închis. Nici nevi și nici pistruii irisului nu par să fie afectați de tratament. După 12 luni, incidența hiperpigmentării irisului în cazul administrării de bimatoprost 0,1 mg/ml picături oftalmice, soluție a fost de 0,5%. După 12 luni, incidența în cazul administrării de bimatoprost 0,3 mg/ml picături oftalmice, soluție, a fost de 1,5% (vezi pct. 4.8 Tabelul 3) și nu a crescut după 3 ani de tratament.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1,

București 011478- RO,

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro),

website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

Supradozajul după administrarea topică de Duelym este puțin probabil să se producă sau să fie asociat cu efecte toxice.

#### *Bimatoprost*

În caz de supradozaj, tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere.

Dacă Duelym este ingerat accidental, următoarele informații pot fi utile: în studiile cu doze orale cu durata de 2 săptămâni la șoareci și șobolani, dozele de bimatoprost de până la 100 mg/kg/zi nu au produs nicio toxicitate. O doză de 100 mg/kg la șoareci și șobolani corespunde unor doze echivalente umane de 8,1 și, respectiv, 16,2 mg/kg. Aceste doze sunt de cel puțin 30 de ori mai mari decât cantitatea de bimatoprost doza dintr-un flacon de Duelym care poate fi înghițită în mod accidental (flacon unidoză de 90 x 0,3 g; 27 g) la un copil de 10 kg.

#### *Timolol*

Simptomele supradozajului sistemic cu timolol includ: bradicardie, hipotensiune arterială, bronhospasm, și insuficiență cardiovasculară acută. Tratamentul în caz de supradozaj trebuie să fie simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Medicamenteoftalmologice, antiglaucomatoase și miotice - medicamente beta-blocante combinații ale timololului, codul ATC: S01ED51.

#### Mecanism de acțiune

Duelym conține o asociere două substanțe active antiglaucomatoase, bimatoprost și timolol. Aceste două componente scad presiunea intraoculară crescută (PIO) prin mecanisme de acțiune complementare. Efectele asociate ale combinației dintre bimatoprost și timolol determină reducerea suplimentară a PIO, în comparație cu oricare dintre substanțele active administrate individual.

Bimatoprostul este o substanță activă cu efect hipotensiv ocular puternic. Este o prostamidă de sinteză, analogă structural cu prostaglandina  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ), care nu acționează prin intermediul niciunui receptor prostaglandinic cunoscut. Bimatoprostul imită selectiv efectele substanțelor biosintetizate nou descoperite numite prostamide. Cu toate acestea, receptorul prostamidic nu a fost încă identificat structural. Mecanismul de acțiune prin care bimatoprostul reduce presiunea intraoculară la om, constă în creșterea fluxului umorii apoase prin rețeaua trabeculară și intensificarea fluxului uveoscleral. Timololul este un blocant al receptorilor adrenergici neselectivi de tip  $\beta_1$  și  $\beta_2$ , care nu are activitate simpaticomimetică intrinsecă semnificativă de deprimare miocardică directă sau anestezică locală (stabilizare a membranei). Timololul scade PIO prin reducerea formării umorii apoase. Mecanismul de acțiune exact nu este stabilit în mod clar, dar intervine probabil inhibarea sintezei intense de AMP ciclic provocată de stimularea beta-adrenergică endogenă.

#### Efecte farmacodinamice

Reducerea presiunii intraoculare indusă de bimatoprost începe la aproximativ 4 ore după prima administrare și efectul maxim este atins în aproximativ 8 până la 12 ore. Durata efectului este menținută minim 24 de ore. Reducerea presiunii intraoculare indusă de timolol începe la aproximativ 20 de minute după prima administrare și efectul maxim este atins în aproximativ 1 până la 2 ore. Durata efectului este menținută minim 24 de ore.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Într-un studiu clinic internațional, multicentric, randomizat cu investigator-mascat, cu durată de 3 luni, de fază III, s-a comparat eficacitatea și siguranța Duelym 0,1 mg/g + 1 mg/g gel pentru ochi față de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție în recipient unidoză (produsul de referință) pentru reducerea PIO la 554 de pacienți cu glaucom sau hipertensiune oculară.

În săptămâna 12, la ora 08:00, diferența medie ajustată + eroarea standard (SE) a IOP față de valoarea inițială în ochiul de studiu (definit ca ochiul cu cea mai mare PIO la 08:00 la momentul inițial) a fost de  $-11,01 \pm 0,17$  mmHg pentru Duelym și  $-10,97 \pm 0,17$  mmHg pentru produsul de referință (analiza primară). Diferența medie ajustată + SE (Duelym minus produsul de referință) a fost  $-0,04 \pm 0,24$  mmHg [IC 95%:  $-0,51$ ;  $0,43$ ], care a demonstrat că Duelym a fost non-inferior produsului de referință (limita superioară a IC de 95% a fost în limitele predefinite de 1,5 mmHg).

Modificarea de la momentul inițial până la săptămâna 12 a PIO diurnă medie în ochiul de studiu a fost similară între grupul cărui a I s-a administrat Duelym ( $-10,52 \pm 3,27$  mmHg) și grupul de comparație ( $-10,70 \pm 3,29$  mmHg).

Duelym a avut un profil general de siguranță similar cu cel al produsului de referință, deși a fost asociat cu un număr mai mic de pacienți care au întrerupt studiul din cauza unei reacții adverse în comparație cu produsul de referință (0 [0,0%] pacienți față de 8 [2,9%] pacienți).

Pe baza studiilor efectuate cu soluție oftalmică ce conține bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, efectul de scădere al PIO în cazul soluției oftalmice bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml este non-inferior celui obținut în urma terapiei combinate cu bimatoprost (o dată pe zi) și timolol (de două ori pe zi).

#### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării Duelym la copii și adolescenți cu vârsta mai mică 18 ani nu au fost încă stabilite.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

*Duelym*

Într-un studiu clinic internațional, multicentric, randomizat, cu investigator mascat, cu o durată de 3 luni, de fază II, la pacienți cu hipertensiune oculară sau cu glaucom, s-au determinat concentrațiile plasmatice de bimatoprost și timolol după tratamentul fie cu Duelym, fie cu bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice. Absorbția sistemică a bimatoprostului a fost considerată neglijabilă deoarece concentrațiile plasmatice au fost sub pragul detectabil de 0,100 ng/ml în ambele grupuri. Au fost observate concentrații plasmatice semnificativ mai mici de timolol după administrarea de Duelym comparativ cu bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice (**Tabelul 4**).

**Tabel 4.** Concentrația plasmatică de timolol

	<b>Duelym 0.1 mg/g + 1 mg/g gel oftalmic</b>	<b>Bimatoprost/timolol 0.3 mg/ml + 5 mg/ml soluție picături oftalmice</b>	<b>Duelym 0.1 mg/g + 1 mg/g gel oftalmic</b>	<b>Bimatoprost/timolol 0.3 mg/ml + 5 mg/ml soluție picături oftalmice</b>
	<b>Moment inițial (Ziua 1)</b>		<b>Ultima vizită (Săptămâna 12)</b>	
<b>Număr de pacienți</b>	7	5	7	5
<b>ASC<sub>0-12</sub> (ng*min/ml)</b>				
Medie±SD	25.5±24.3	378.0±253.0	85.5±45.9	369.2±149.3
[95% Î]	[3.0; 47.9]	[63.8; 692.2]	[43.0; 127.9]	[183.8; 554.5]
Mediană	20.0	271.6	95.2	335.3
<b>C<sub>max</sub> (ng/ml)</b>				
Medie±SD	0.266±0.192	1.370±0.709	0.289±0.127	1.172±0.293
[95% Î]	[0.09; 0.44]	[0.49; 2.25]	[0.17; 0.41]	[0.81; 1.53]
Mediană	0.210	1.240	0.258	1.240

ASC=aria de sub curbă; Î=interval de încredere; SD= deviere standard

#### *Bimatoprost*

Bimatoprost traversează cu ușurință corneea și sclera umană *in vitro*. După administrarea oftalmică, expunerea sistemică la bimatoprost este foarte mică, fără acumulare în timp. Ca urmare a administrării oftalmice o dată pe zi a unei picături de bimatoprost 0.03 mg/ml, în ambii ochi, timp de două săptămâni, concentrațiile sanguine au atins maximul în interval de 10 minute după administrarea dozei și au scăzut sub limita inferioară de detectare (0,025 ng/ml) în decurs de 1,5 ore de la administrarea dozei. Valorile medii ale C<sub>max</sub> și ASC<sub>0-24</sub> ore au fost similare în zilele 7 și 14, având valori de aproximativ 0,08 ng/ml și, respectiv 0,09 ng \* oră/ml, indicând atingerea unei concentrații constante de bimatoprost în decursul primei săptămâni de administrare oftalmică.

#### *Timolol*

Concentrația maximă de timolol în umoarea apoasă este atinsă după aproximativ o oră de la administrarea locală a picăturilor oftalmice. O parte din doză este absorbită pe cale sistemică și concentrația plasmatică maximă de 1 ng/ml este atinsă la 10-20 minute după administrarea locală a unei picături oftalmice de timolol 5 mg/ml la nivelul fiecărui ochi, o dată pe zi (300 micrograme/zi).

#### Distribuție

##### *Bimatoprost*

Bimatoprost este distribuit moderat în țesuturile organismului și volumul de distribuție sistemic la om la starea de echilibru a fost de 0,67 l/kg. În sângele uman, bimatoprost se regăsește, în principal, în plasmă. Bimatoprost se leagă de proteinele plasmatice în proporție de aproximativ 88%.

##### *Timolol*

Timololul nu se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice.

## Metabolizare

### *Bimatoprost*

Bimatoprost este principala formă circulantă sanguină, odată ce ajunge în circulația sistemică ca urmare a administrării oftalmice. Apoi, bimatoprost este supus oxidării, N-dietilării și glucuronoconjugării, pentru a forma o varietate diversă de metaboliți.

### *Timolol*

Timololul este metabolizat în mare parte în ficat. Metabolizarea timololului este mediată în principal de CYP2D6.

## Eliminare

### *Bimatoprost*

Bimatoprost este eliminat în principal prin excreție renală, până la 67% din doza administrată intravenos voluntarilor adulți sănătoși a fost excretată în urină, 25% din doză a fost excretată prin materiile fecale. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare, determinat în urma administrării intravenoase, a fost de aproximativ 45 de minute; clearance-ul sanguin total fiind de 1,5 l/oră/kg.

### *Timolol*

Timpul de înjumătățire plasmatică al timololului este de aproximativ 4 până la 6 ore. Timololul și metaboliții săi sunt excretați în principal pe cale renală.

## Caracteristici la pacienții vârstnici

### *Bimatoprost*

În urma administrării de două ori pe zi a bimatoprost 0,3 mg/ml, la subiecții vârstnici valoarea medie a  $ASC_{0-24}$  ore de 0,0634 ng \* oră/ml (cu vârsta de 65 de ani sau peste) a fost semnificativ mai mare față de valoarea de 0,0218 ng \* oră/ml la adulții tineri sănătoși. Cu toate acestea, această concluzie nu este relevantă din punct de vedere clinic, deoarece expunerea sistemică, atât pentru vârstnici, cât și pentru subiecții tineri a rămas extrem de mică ca urmare a administrării oftalmice. Nu s-a produs în timp nicio acumulare de bimatoprost în sânge și profilul de siguranță a fost similar la vârstnici și la pacienții tineri.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Studiile privind toxicitatea după administrarea oftalmică de doze repetate de bimatoprost și timolol, cu concentrații mai mari ale componentelor active decât cele din Duelym, nu au evidențiat niciun risc special pentru om. Profilul de siguranță oculară și sistemică a componentelor sale individuale este bine stabilit.

### *Bimatoprost*

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, genotoxicitatea, potențialul carcinogen.

În studiile privind reproducerea și dezvoltarea la rozătoare s-au observat avorturi specifice speciei și toxicitate maternă (timp de gestație redus, deces fetal și greutate scăzută a puilor) la niveluri de expunere sistemică de cel puțin 33 de ori și respectiv de 41 de ori față de cele atinse la om după administrarea oftalmică. La șobolani, la o expunere sistemică de 103 ori mai mare decât expunerea la om, după administrarea oftalmică, nu a fost observată nicio afectare a fertilității.

Mortalitatea crescută și dezvoltarea scăzută a puilor au apărut după administrarea orală de bimatoprost din ziua a 7-a de gestație până în ziua 20 de alăptare la niveluri de expunere sistemică de 41 de ori mai mari decât cele atinse la om după administrarea oftalmică. Bimatoprost s-a dovedit a fi excretat în laptele de șobolan după administrare orală.

În studiile de toxicitate oculară, maimuțele cărora li s-au administrat oftalmic doze de bimatoprost  $\geq 0,3$  mg/ml zilnic, timp de 1 an au prezentat o accentuare a pigmentării irisului și efecte perioculare reversibile asociate dozei, caracterizate printr-un șanț palpebral superior și/sau inferior adâncit și o lărgire a fantei palpebrale. Pigmentarea accentuată a irisului pare să fie determinată de stimularea crescută a producerii de melanină în melanocite și nu de o creștere a numărului de melanocite. Nu s-au observat modificări funcționale sau microscopice asociate efectelor perioculare, iar mecanismul de acțiune pentru modificările perioculare nu este cunoscut.

#### *Timolol*

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc semnificativ pentru om pe baza studiilor convenționale de farmacologie privind siguranța, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea. Efecte adverse în studiile de carcinogenitate și de reproducere și dezvoltare (adică întârzierea osificării fetale, creșterea resorbției fetale) au fost observate numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, ceea ce indică o relevanță redusă pentru utilizarea clinică. La șobolani, nu a fost observată nicio afectare a fertilității la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea la om după administrarea oftalmică.

#### Toleranța oculară

Administrarea oftalmică de Duelym la animale o dată pe zi timp de 28 de zile nu a demonstrat niciun efect toxic local sau sistemic.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Sorbitol  
Carbomer  
Lizină monohidrat  
Macrogol 4000  
Acetat de sodiu trihidrat  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani.

După prima deschidere a plicului: a se utiliza recipientul unidoză în termen de 1 lună.

După deschiderea recipientului unidoză: a se utiliza imediat și a se arunca recipientul unidoză după utilizare.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25 °C

A se păstra recipientul unidoză în plic, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condiții de păstrare după prima deschidere a recipientului, vezi pct. 6.3.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

10 recipiente unidoză (PEJD) care conțin 0,3 g de gel oftalmic ambalate în plicuri (polietilenă/aluminiu/polietilenă/PET).

Mărimi de ambalaj: cutie cu 10 recipiente unidoză (1x10), cutie cu 30 recipiente unidoză (3x10) sau cutie cu 90 recipiente unidoză (9 x 10).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

16372/2025/01-03

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: decembrie 2025

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie 2025

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul : <https://www.anm.ro/>.