SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Duelym 0,1 mg/g + 1 mg/g gel za oko u jednodoznom spremniku

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 g gela za oko sadrži 0,1 mg bimatoprosta i 1,37 mg timololmaleata što odgovara 1 mg timolola.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gel za oko.
Bezbojni opalescentni gel.
pH: 6,9 – 7,5.
Osmolalnost: 270 – 330 mosmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Duelym je indiciran za snižavanje povišenog intraokularnog tlaka (IOT) u odraslih bolesnika s glaukomom otvorenog kuta ili okularnom hipertenzijom, koji nisu odgovarajuće kontrolirani lokalnim beta-blokatorima ili analozima prostaglandina.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je jedna kap u zahvaćeno oko (oči) jedanput dnevno, primijenjena ujutro ili navečer. Lijek treba primijeniti svakog dana u isto vrijeme.

Iako se može primijeniti ujutro ili navečer, ovisno o tome što je najbolje za bolesnika, pokazalo se da je večernja primjena lijeka nešto bolja u snižavanju IOT-a od jutarnje doze.

Ako bolesnik propusti dozu lijeka Duelym, treba mu reći da ne uzme propuštenu dozu, već jednostavno nastavi s uobičajenim rasporedom doziranja. Ne smije se prekoračiti doza od jedne kapi dnevno u zahvaćeno oko (oči).

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem jetre
Duelym nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem jetre. Stoga je potreban oprez u liječenju tih bolesnika.

Bolesnici s oštećenjem bubrega
Duelym nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem bubrega. Stoga je potreban oprez u liječenju tih bolesnika.

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost lijeka Duelym u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka.

H A L M E D
09 - 09 - 2025
O D O B R E N O

Način primjene

Za oko.

Primjena lijeka Duelym nije ispitivana u osoba koje nose kontaktne leće. Stoga je prije primjene gela za oko potrebno ukloniti kontaktne leće i staviti ih ponovno nakon 15 minuta.

Ako se koristi više od jednog lokalnog oftalmološkog lijeka, treba ih primijeniti najmanje 15 minuta prije lijeka Duelym. Duelym treba ukapati posljednji.

Jednodozni spremnik sadrži dovoljno gela za liječenje oba oka.

Samo za jednokratnu uporabu.
Ovaj lijek je sterilni gel za oko koji ne sadrži konzervans. Gel za oko iz jednog pojedinačnog jednodoznog spremnika treba odmah nakon otvaranja primijeniti u zahvaćeno oko (oči). Budući da se sterilnost ne može održati nakon otvaranja pojedinačnog jednodoznog spremnika, sav preostali sadržaj se mora baciti odmah nakon primjene.

Pri korištenju nazolakrimalne okluzije ili zatvaranja kapaka u trajanju od 2 minute smanjuje se sistemska apsorpcija. To može rezultirati smanjenjem sistemskih nuspojava i povećanjem lokalne aktivnosti.

Bolesnike treba uputiti:
- da vrhom kapaljke ne dodiruju oko ili kapke.
- da upotrijebe gel za oko odmah nakon prvog otvaranja jednodoznog spremnika i da bace jednodozni spremnik nakon uporabe.
- da čuvaju neotvorene jednodozne spremnike u vrećici.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Reaktivna bolest dišnih putova uključujući bronhijalnu astmu ili bronhijalnu astmu u anamnezi, teška kronična opstruktivna plućna bolest.
- Sinusna bradikardija, sindrom bolesnog sinusa, sinoatrijski blok, atrioventrikularni blok drugog ili trećeg stupnja koji nije kontroliran srčanim elektrostimulatorom, simptomatsko zatajenje srca, kardiogeni šok.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kao i ostali lokalno primijenjeni oftalmološki lijekovi, Duelym se sistemski apsorbira. Zbog beta-adrenergičke komponente u obliku timolola, mogu se pojaviti iste vrste kardiovaskularnih, plućnih i ostalih nuspojava opaženih kod sistemskih beta-blokatora. Učestalost sistemskih nuspojava nakon lokalne oftalmološke primjene je niža nego kod sistemske primjene. Za smanjenje sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2.

Srčani poremećaji
U bolesnika s kardiovaskularnim bolestima (npr. koronarna bolest srca, Prinzmetalova angina i zatajenje srca) i hipotenzijom treba kritički procijeniti liječenje beta-blokatorima te razmotriti liječenje drugim djelatnim tvarima. Bolesnike s kardiovaskularnim bolestima treba pratiti zbog znakova pogoršanja tih bolesti i nuspojava.
Zbog negativnog učinka na vrijeme provođenja, beta-blokatore treba davati samo uz oprez bolesnicima sa srčanim blokom prvog stupnja.

Krvožilni poremećaji
Bolesnike s teškim bolestima/poremećajima periferne cirkulacije (tj. teškim oblicima Raynaudove bolesti ili Raynaudovog sindroma) treba liječiti s oprezom.

HALMED
09 - 09 - 2025
ODOBRENO

Respiratorni poremećaji
Respiratorne reakcije, uključujući smrt zbog bronhospazma u bolesnika s astmom, prijavljene su nakon primjene nekih oftalmoloških beta-blokatora.
Duelym treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagom/umjerenom kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB) i samo ako je potencijalna korist veća od potencijalnog rizika.

Endokrini poremećaji
Hipoglikemija/šećerna bolest: Beta-blokatori se moraju primjenjivati s oprezom u bolesnika koji su skloni spontanoj hipoglikemiji ili u bolesnika s nestabilnim dijabetesom jer beta-blokatori mogu maskirati znakove i simptome akutne hipoglikemije.
Hipertireoza: Beta-blokatori također mogu maskirati znakove hipertireoze.

Ostali beta-blokatori
Učinak na intraokularni tlak ili poznati učinci sistemske beta-blokade mogu se pojačati kada se timolol daje bolesnicima koji već primaju sistemski beta-blokator. Treba pažljivo promatrati odgovor tih bolesnika. Ne preporučuje se primjena dvaju lokalnih beta-adrenergičkih blokatora (vidjeti dio 4.5).

Anafilaktičke reakcije
Tijekom uzimanja beta-blokatora, u bolesnika s poviješću atopije ili poviješću teške anafilaktičke reakcije na različite alergene, može doći do pojačane reakcije na ponovljeno izlaganje takvim alergenima i može izostati odgovor na uobičajenu dozu adrenalina koja se koristi u liječenju anafilaktičkih reakcija.

Kirurška anestezija
Oftalmološki pripravci koji blokiraju beta receptore mogu blokirati sistemske učinke beta-agonista, npr. adrenalina. Anesteziolog treba biti obaviješten kada bolesnik prima timolol.

Poremećaji oka

Bolesti rožnice
Oftalmološki beta-blokatori mogu prouzročiti suhoću očiju. Bolesnike s bolestima rožnice treba liječiti s oprezom.

Periorbitopatija analoga prostaglandina (PAP) i promjena pigmentacije šarenice
Prije početka liječenja treba informirati bolesnike o mogućnosti periorbitopatije povezane s analozima prostaglandina (PAP – eng. *prostaglandin analogue periorbitopathy*) i povećane pigmentacije šarenice, jer su te promjene opažene tijekom liječenja s bimatoprostom. Neke od tih promjena mogu biti trajne i mogu dovesti do poremećaja vidnog polja i različitog izgleda očiju ako se liječi samo jedno oko (vidjeti dio 4.8).

Odvajanje žilnice
Prijavljeno je odvajanje žilnice nakon primjene supresivne terapije očne vodice (npr. timolol, acetazolamid) nakon postupaka filtracije.

Makularni edem
Nakon okularne primjene analoga prostaglandina prijavljen je makularni edem, uključujući cistoidni makularni edem. Stoga se Duelym treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s afakijom, u bolesnika s pseudoafakijom s oštećenom stražnjom kapsulom leće ili u bolesnika s poznatim čimbenicima rizika za nastanak makularnog edema (npr. nakon intraokularnog kirurškog zahvata, okluzije retinalne vene, upalne očne bolesti i bolesnika s dijabetičnom retinopatijom).

Ostali uvjeti
Analozi prostaglandina mogu pogoršati upalu, stoga se Duelym treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s aktivnom intraokularnom upalom (npr. uveitis).

Bilo je rijetkih spontanih izvješća o ponovnoj aktivaciji prethodnih infiltrata rožnice ili očnih infekcija

HALMED
09 - 09 - 2025
ODOBRENO

nakon primjene bimatoprosta. Duelym treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s prethodnom poviješću značajnih virusnih infekcija oka (npr. herpes simpleks) ili uveitisa/iritisa.

Fiksna kombinacija bimatoprost/timolol nije ispitivana u bolesnika s upalnim stanjima oka, neovaskularnim, upalnim glaukomom, glaukomom zatvorenog kuta, kongenitalnim glaukomom ili glaukomom uskog kuta.

U ispitivanjima primjene bimatoprosta u bolesnika s glaukomom ili okularnom hipertenzijom, pokazalo se da češće izlaganje oka više nego jednoj dozi bimatoprosta dnevno može smanjiti njegov učinak snižavanja intraokularnog tlaka. Bolesnike koji uzimaju Duelym zajedno s drugim analozima prostaglandina treba pratiti zbog promjena njihovog intraokularnog tlaka.

Poremećaji kože
Postoji mogućnost pojave dlačica na područjima gdje bimatoprost opetovano dolazi u dodir s površinom kože. Stoga je važno Duelym primjenjivati prema uputama i izbjegavati njegovo curenje niz obraze ili druga područja kože.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena posebna ispitivanja interakcija s Duelymom. Budući da Duelym sadrži bimatoprost i timolol, sve interakcije koje su identificirane s tim lijekovima pojedinačno mogu se pojaviti s Duelymom.

Bimatoprost

Ne očekuju se interakcije u ljudi jer su sistemske koncentracije bimatoprosta izuzetno niske (manje od 0,1 ng/ml) nakon okularne primjene bimatoprosta od 0,1 mg/g.

Bimatoprost se biotransformira preko mnogih enzima i puteva razgradnje (vidjeti dio 5.2) i u nekliničkim ispitivanjima nisu zabilježeni učinci na jetrene enzime koji metaboliziraju lijek.

Istodobna primjena bimatoprosta i antiglaukomskih lijekova, osim lokalnih beta-blokatora, nije ispitana tijekom dodatne terapije glaukoma.

Postoji mogućnost smanjivanja učinka analoga prostaglandina (npr. bimatoprosta) na snižavanje intraokularnog tlaka u bolesnika s glaukomom ili povišenim intraokularnim tlakom kada se koriste s drugim analozima prostaglandina (vidjeti dio 4.4).

Timolol

Postoji mogućnost aditivnih učinaka koji rezultiraju hipotenzijom i/ili izraženom bradikardijom kada se oftalmološka otopina beta-blokatora primjenjuje istovremeno s oralnim blokatorima kalcijevih kanala, beta-adrenergičkim blokatorima, antiaritmicima (uključujući amiodaron), glikozidima digitalisa, parasimpatomimeticima i gvanetidinom.

Tijekom kombiniranog liječenja inhibitorima CYP2D6 (npr. kinidinom, fluoksetinom, paroksetinom) i timololom prijavljeni su slučajevi pojačane sistemske beta-blokade (npr. smanjeni broj otkucaja srca, depresija).

Povremeno je prijavljena midrijaza prouzročena istovremenom primjenom oftalmoloških beta-blokatora i adrenalina (epinefrina).

Beta-blokatori mogu pojačati hipoglikemijski učinak antidijabetika. Beta-blokatori mogu prikriti znakove i simptome hipoglikemije (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

HALMED
09 - 09 - 2025
ODOBRENO

Nema odgovarajućih podataka o primjeni fiksne kombinacije bimatoprosta/timolola u trudnica. Duelym se ne smije koristiti tijekom trudnoće osim ako je to izričito neophodno. Za smanjenje sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2.

Bimatoprost
Ne postoje ili su ograničeni podaci o primjeni bimatoprosta u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost pri dozama koje su toksične za majku znatno više od onih koje se koriste u kliničkoj praksi (vidjeti dio 5.3).

Timolol
Epidemiološka ispitivanja nisu otkrila malformativne učinke, ali su pokazala rizik od intrauterinog zastoja u rastu kada se beta-blokatori primjenjuju oralno. Osim toga, zabilježeni su znakovi i simptomi beta-blokade (npr. bradikardija, hipotenzija, respiratorni distres i hipoglikemija) u novorođenčadi kada su beta-blokatori primjenjivani do poroda. Ako se Duelym primjenjuje do poroda, novorođenče treba pažljivo pratiti tijekom prvih dana života. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost pri dozama značajno većim od onih koje se koriste u kliničkoj praksi (vidjeti dio 5.3).

Dojenje
Duelym se ne smije koristiti tijekom dojenja.

Bimatoprost
Nije poznato da li se bimatoprost ili njegovi metaboliti izlučuju u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su izlučivanje bimatoprosta u mlijeko životinja u laktaciji (vidjeti dio 5.3).
Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad.

Timolol
Beta-blokatori se izlučuju u majčino mlijeko. Međutim, pri terapijskim dozama timolola u kapima za oko nije vjerojatno da će u majčinom mlijeku biti prisutna dovoljna količina da izazove kliničke simptome beta-blokade u dojenčeta. Za smanjenje sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2.

Plodnost
Ne postoje podaci o učinku bimatoprosta i timolola na plodnost u ljudi.
Kod štakora liječenje bimatoprostom i timololom nije pokazalo učinak na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Duelym zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kao i kod svake druge terapije oka, ako se tijekom primjene pojavi prolazno zamagljenje vida, bolesnik treba pričekati da se vid popravi prije upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

a. Sažetak sigurnosnog profila

Ukupno 307 bolesnika je bilo izloženo lijeku Duelym tijekom kliničkih ispitivanja faze II i faze III, s trajanjem liječenja od 3 mjeseca.
Većina nuspojava prijavljenih tijekom kliničkih ispitivanja s lijekom Duelym odnosile su se na oko i bile su blagog do umjerenog intenziteta (vidjeti dio 5.1). Nijedna od njih nije bila ozbiljna. Najčešće prijavljene nuspojave bile su hiperemija konjunktive (12,7%), suho oko (5,2%), iritacija oka (4,2%), osjećaj stranog tijela u očima (2,3%) i svrbež oka (1,6%).

b. Tablični popis nuspojava

Nuspojave su prikazane prema organskim sustavima unutar svake skupine učestalosti od ozbiljnijih prema manje ozbiljnima.

HALMED
09 - 09 - 2025
ODOBRENO

Kategorije učestalosti definirane su kao: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 do < 1/10); manje često (≥ 1/1000 do < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 do < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000); nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).
Nuspojave povezane s lijekom Duelym dobivene iz kliničkih ispitivanja prikazane su u tablici 1.

Tablica 1

Klasifikacija organskih sustava	**Učestalost**	**Nuspojava**
Poremećaji oka	vrlo često	hiperemija konjunktive
	često	suho oko, iritacija oka, osjećaj stranog tijela u očima, svrbež oka
	manje često	točkasti keratitis, blefaralna pigmentacija, blefaritis, halazija, eritem kapaka, pojačano suzenje, bol u oku, ljuštenje kapka, svrbež kapaka, rast trepavica, konjunktivitis, oštećenje vida, nelagoda u kapcima, parestezija oka, oticanje oka, zamagljen vid
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	manje često	bol lica
Poremećaji živčanog sustava	manje često	omaglica, glavobolja, parestezija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	manje često	svrbež
Krvožilni poremećaji	manje često	valovi vrućine, periferna hladnoća

Dodatne nuspojave su opažene s jednom od djelatnih tvari (bimatoprost ili timolol) i potencijalno se mogu pojaviti s lijekom Duelym. Dodatne nuspojave prijavljene specifično za upotrebu bimatoprosta ili timolola u kliničkim ispitivanjima, nakon stavljanja lijeka u promet ili u dostupnoj literaturi navedene su dolje u tablici 2 i 3.

Bimatoprost

Tablica 2

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave
Poremećaji oka	periorbitopatija povezana s analozima prostaglandina*, hiperpigmentacija šarenice*, madaroza, fotofobija, tamnjenje trepavica, edem kapka, ekcem kapka

*vidi također c) Opis odabranih nuspojava

Timolol

Kao i kod ostalih lokalno primijenjenih oftalmoloških lijekova, timolol se apsorbira u sistemsku cirkulaciju. To može prouzročiti slične nuspojave kao i kod sistemskih beta-blokatora. Učestalost sistemskih nuspojava nakon lokalne oftalmološke primjene niža je nego kod sistemske primjene. Navedene nuspojave uključuju reakcije uočene unutar skupine oftalmoloških beta-blokatora. Za smanjenje sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2.

HALMED
09 - 09 - 2025
ODOBRENO

Tablica 3

Klasifikacija organskih sustava	**Nuspojave**
Poremećaji imunološkog sustava	sistemske alergijske reakcije uključujući angioedem, urtikariju, lokalizirani i generalizirani osip, svrbež, anafilaktičku reakciju
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipoglikemija
Psihijatrijski poremećaji	nesanica, depresija, noćne more, gubitak pamćenja, halucinacije
Poremećaji živčanog sustava	sinkopa, cerebrovaskularni inzult, cerebralna ishemija, pojačanje znakova i simptoma miastenije gravis
Poremećaji oka	keratitis, zamagljen vid i odvajanje žilnice nakon filtracijske operacije (vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi), smanjena osjetljivost rožnice, erozija rožnice, ptoza, diplopija
Srčani poremećaji	bradikardija, bol u prsištu, palpitacije, edem, aritmija, kongestivno zatajenje srca, atrioventrikularni blok, zastoj srca, zatajenje srca
Krvožilni poremećaji	hipotenzija, Raynaudov fenomen
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	bronhospazam (pretežno u bolesnika s već postojećom bronhospastičkom bolešću), dispneja, kašalj
Poremećaji probavnog sustava	disgeuzija, mučnina, dispepsija, proljev, suhoća usta, bol u abdomenu, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija, osip koji nalikuje psorijazi ili egzacerbacija psorijaze, osip na koži
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mijalgija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	poremećaj seksualne funkcije, smanjen libido
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija/umor

c. Opis odabranih nuspojava

Periorbitopatija povezana s analozima prostaglandina (PAP)
Analozi prostaglandina, uključujući bimatoprost, mogu izazvati periorbitalne lipodistrofične promjene koje mogu prouzročiti produbljenje brazde kapka, ptozu kapka, enoftalmus, povlačenje kapka, involuciju dermatohalaze i inferiorno vidljivu bjeloočnicu. Promjene su obično blage, mogu se pojaviti već mjesec dana nakon početka liječenja lijekom Duelym te mogu uzrokovati oštećenje vidnog polja čak i ako to bolesnik ne primijeti. PAP je povezan i s hiperpigmentacijom kože periokularnog područja ili diskoloracijom i hipertrihozom. Sve promjene djelomično su ili potpuno reverzibilne nakon prekida primjene lijeka ili prelaska na zamjenske terapije.

Hiperpigmentacija šarenice
Pojačana pigmentacija šarenice vjerojatno će biti trajna. Ova promjena pigmentacije nastaje više zbog povećanja sadržaja melanina u melanocitima, nego li zbog povećanja broja melanocita. Dugoročni učinci pojačane pigmentacije šarenice nisu poznati. Promjene boje šarenice koje se javljaju pri oftalmološkoj primjeni bimatoprosta mogu ostati nezamijećene nekoliko mjeseci do nekoliko godina. Obično se smeđi pigment širi oko zjenice koncentrično prema periferiji šarenice pa s vremenom čitava šarenica ili neki njezini dijelovi postaju više smeđi. Ovaj lijek ne utječe na nevuse ni na pjege šarenice. Nakon 12 mjeseci primjene bimatoprosta 0,1 mg/ml kapi za oko, incidencija hiperpigmentacije šarenice bila je 0,5%. Nakon 12 mjeseci primjene bimatoprosta 0,3 mg/ml kapi za oko, incidencija hiperpigmentacije šarenice bila je 1,5% i nije se povećala iduće 3 godine liječenja.

HALMED
09 - 09 - 2025
ODOBRENO

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Lokalno predoziranje lijekom Duelym nije vjerojatno, kao ni njegova povezanost s toksičnošću.

Bimatoprost
Ako dođe do predoziranja, liječenje treba biti simptomatsko i potporno.
Ako se Duelym slučajno proguta, mogu biti korisne sljedeće informacije: u 2-tjednim ispitivanjima na miševima i štakorima, doze bimatoprosta do 100 mg/kg/dan nisu izazvale nikakvu toksičnost. Doza od 100 mg/kg kod miševa i štakora odgovara ekvivalentnim dozama za ljude od 8,1 odnosno 16,2 mg/kg. Ta doza najmanje je 30 puta veća od količine bimatoprosta u slučajno progutanoj dozi cjelokupnog sadržaja pakiranja lijeka Duelym (90 x 0,3 g jednodoznih spremnika; 27 g) u djeteta od 10 kg.

Timolol
Najčešći simptomi sistemskog predoziranja timololom su bradikardija, hipotenzija, bronhospazam i akutna kardiovaskularna insuficijencija. Liječenje predoziranja je simptomatsko i potporno.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: oftalmici, beta blokatori, ATK oznaka: S01ED51.

Mehanizam djelovanja
Duelym je fiksna kombinacija dvije djelatne tvari protiv glaukoma, bimatoprosta i timolola. Te dvije djelatne tvari snižavaju povišeni IOT komplementarnim mehanizmima djelovanja. Pokazalo se da kombinirani učinak bimatoprosta i timolola u fiksnoj kombinaciji rezultira dodatnim smanjenjem IOT-a u usporedbi s primjenom bilo koje komponente pojedinačno.

Bimatoprost je snažna očna hipotenzivna djelatna tvar. Radi se o sintetskom prostamidu, strukturno srodnom prostaglandinu $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) koji ne djeluje preko poznatih prostaglandinskih receptora. Bimatoprost selektivno imitira učinke biosintetiziranih tvari koje se nazivaju prostamidi. Struktura prostamidskog receptora, međutim, još nije identificirana. Mehanizam djelovanja kojim bimatoprost snižava intraokularni tlak u čovjeka je povećanje istjecanja očne vodice kroz trabekularno tkivo i poboljšanje uveoskleralnog istjecanja.

Timolol je neselektivni blokator $beta_1$ i $beta_2$ adrenergičkih receptora koja nema značajnu intrinzičku simpatomimetičku, izravnu depresornu aktivnost miokarda ili lokalnu anestetičku (na membranu stabilizirajuću) aktivnost. Timolol snižava IOT smanjivanjem stvaranja očne vodice u cilijarnom epitelu. Točan mehanizam djelovanja nije jasno utvrđen, ali se vjerojatno radi o inhibiciji povećane sinteze cikličkog AMP-a prouzročene endogenom beta-adrenergičkom stimulacijom.

Farmakodinamički učinci
Smanjenje intraokularnog tlaka izazvano bimatoprostom počinje otprilike 4 sata nakon prve primjene, a maksimalni učinak postiže se unutar približno 8 do 12 sati. Trajanje učinka održava se najmanje 24 sata.

Smanjenje intraokularnog tlaka izazvano timololom počinje otprilike 20 minuta nakon prve primjene, a maksimalni učinak se postiže unutar približno 1 do 2 sata. Trajanje učinka održava se najmanje 24 sata.

HALMED
09 - 09 - 2025
ODOBRENO

Klinička djelotvornost i sigurnost
Međunarodno, multicentrično, randomizirano, istražiteljski maskirano, 3-mjesečno kliničko ispitivanje faze III uspoređivalo je djelotvornost i sigurnost lijeka Duelym 0,1 mg/g + 1 mg/g gel za oko u odnosu na bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml kapi za oko, otopina, u jednodoznom spremniku (usporedni lijek) u smanjenju IOT-a u 554 bolesnika s glaukomom ili okularnom hipertenzijom.

U 12. tjednu u 08:00 prilagođena srednja vrijednost + standardna pogreška (SE) smanjenje IOT-a u odnosu na početnu vrijednost u ispitivanom oku (definirano kao oko s najvišim IOT-om u 08:00 na početnoj razini) bilo je -11,01±0,17 mmHg za Duelym i -10,97±0,17 mmHg za usporedni lijek (primarna analiza). Prilagođena srednja vrijednost+SE razlika (Duelym minus usporedni lijek) bila je -0,04±0,24 mmHg [95% CI: -0,51; 0,43], što je pokazalo da Duelym nije inferioran u odnosu na usporedni lijek (gornja granica intervala pouzdanosti od 95% bila je unutar unaprijed definirane granice od 1,5 mmHg).
Promjena od početne vrijednosti do 12. tjedna srednjeg dnevnog IOT-a u ispitivanom oku bila je slična između skupine Duelym (-10,52±3,27 mmHg) i usporedne skupine (-10,70±3,29 mmHg).

Duelym je imao sličan ukupni sigurnosni profil kao usporedni lijek, iako je bio povezan s manjim brojem bolesnika koji su prekinuli ispitivanje zbog nuspojava na lijek u usporedbi s usporednim lijekom (0 [0,0%] bolesnika nasuprot 8 [2,9%] bolesnika).

Na temelju ispitivanja bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml kapi za oko, otopina, djelotvornost na snižavanje IOT-a bimatoprosta/timolola 0,3 mg/ml + 5 mg/ml kapi za oko, otopina nije manja u odnosu na djelotvornost koji se postiže kombiniranom terapijom bimatoprostom (jednom dnevno) i timololom (dvaput dnevno).

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost lijeka Duelym u djece mlađe od 18 godina nije ustanovljena.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Duelym
U međunarodnom, multicentričnom, randomiziranom, istražiteljski maskiranom, 3-mjesečnom kliničkom ispitivanju faze II u bolesnika s očnom hipertenzijom ili glaukomom, određene su koncentracije bimatoprosta i timolola u plazmi nakon liječenja lijekom Duelym ili otopinom bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml kapi za oko. Sistemska apsorpcija bimatoprosta smatrana je zanemarivom jer su koncentracije u plazmi bile ispod procjenjivog praga od 0,100 ng/ml u obje skupine. Značajno niže koncentracije timolola u plazmi primijećene su s lijekom Duelym u usporedbi s otopinom bimatoprostom/timololom 0,3 mg/ml + 5 mg/ml kapi za oko (**Tablica 4**).

Tablica 4 Koncentracija timolola u plazmi

	Duelym 0,1 mg/ml + 1 mg/g gel za oko	**bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml kapi za oko, otopina**	**Duelym 0,1 mg/ml + 1 mg/g gel za oko**	**bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml kapi za oko, otopina**
	Polazna vrijednost (1. dan)		Posljednji posjet (12. tjedan)	
broj bolesnika	7	5	7	5
$AUC_{0\text{-}12\ h}$ (ng*min/ml)				
srednja vrijednost±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]
medijan	20,0	271,6	95,2	335,3
C_{max} (ng/ml)				
srednja vrijednost±SD	0,266±0,192	1,370±0,709	0,289±0,127	1,172±0,293

HALMED
09 - 09 - 2025
ODOBRENO

[95% CI]	[0,09; 0,44]	[0,49; 2,25]	[0,17; 0,41]	[0,81; 1,53]
medijan	0,210	1,240	0,258	1,240

AUC = površina ispod krivulje; CI = interval pouzdanosti; SD = standardna devijacija

Bimatoprost
Bimatoprost dobro prodire u ljudsku rožnicu i bjeloočnicu u *in vitro* uvjetima. Nakon primjene u oko, sistemska izloženost bimatoprostu je vrlo niska bez akumulacije tijekom vremena. Nakon primjene jedne kapi od 0,03 mg/ml bimatoprosta jednom dnevno u oba oka tijekom dva tjedna, koncentracije u krvi dosegle su vrhunac unutar 10 minuta nakon primjene i padale su ispod donje granice detekcije (0,025 ng/ml) unutar 1,5 sata nakon primjene. Srednje vrijednosti C_{max} i $AUC_{0-24\ h}$ bile su slične 7. i 14. dana i to približno 0,08 ng/ml odnosno 0,09 ng*hr/ml, što ukazuje da je postignuta stabilna koncentracija lijeka tijekom prvog tjedna primjene u oko.

Timolol
Maksimalna koncentracija timolola u očnoj vodici postiže se oko 1 sat nakon lokalne primjene kapi za oko. Dio doze apsorbira se sistemski, a maksimalna koncentracija u plazmi od 1 ng/ml postiže se 10-20 minuta nakon lokalne primjene jedne kapi za oko od 5 mg/ml timolola u svako oko jednom dnevno (300 mikrograma/dan).

Distribucija

Bimatoprost
Bimatoprost se umjereno distribuira u tjelesna tkiva, a sistemski volumen distribucije u ljudi u stanju dinamičke ravnoteže bio je 0,67 l/kg. U ljudskoj krvi, bimatoprost se uglavnom nalazi u plazmi. Vezanje bimatoprosta na proteine plazme je približno 88%.

Timolol
Timolol se ne veže u velikoj mjeri za plazmu.

Biotransformacija

Bimatoprost
Nakon okularne primjene kad dostigne sistemsku cirkulaciju, bimatoprost je glavna tvar koja cirkulira tijelom. Bimatoprost zatim podliježe oksidaciji, N-deetilaciji i glukuronidaciji uz stvaranje različitih metabolita.

Timolol
Timolol se u velikoj mjeri metabolizira u jetri. Metabolizam timolola je prvenstveno posredovan s CYP2D6.

Eliminacija

Bimatoprost
Bimatoprost se primarno eliminira izlučivanjem putem bubrega, do 67% intravenske doze primijenjene zdravim dobrovoljcima izlučeno je urinom, 25% doze izlučeno je putem fecesa. Poluvrijeme eliminacije, određeno nakon intravenske primjene, bilo je približno 45 minuta; ukupni klirens krvi bio je 1,5 l/h/kg.

Timolol
Poluvrijeme života timolola u plazmi je oko 4 do 6 sati. Timolol i njegovi metaboliti prvenstveno se izlučuju putem bubrega.

Starije osobe

Bimatoprost
Nakon primjene doze bimatoprosta od 0,3 mg/ml dvaput dnevno, srednja vrijednost $AUC_{0-24\ h}$ od 0,0634 ng*hr/ml bimatoprosta u starijih osoba (ispitanici od 65 godina ili stariji) bila je značajno viša nego 0,0218 ng*hr/ml u mladih i zdravih odraslih osoba. Međutim, ovo otkriće nije klinički relevantno jer je

HALMED
09 - 09 - 2025
ODOBRENO

sistemska izloženost i kod starijih i kod mlađih ispitanika ostala vrlo niska nakon okularne primjene. Nije došlo do nakupljanja bimatoprosta u krvi tijekom vremena, a sigurnosni profil bio je sličan u starijih i mladih bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja okularne toksičnosti ponovljenih doza fiksne kombinacije bimatoprosta i timolola, s višim koncentracijama aktivnih komponenti od onih u lijeku Duelym, ne ukazuju na poseban rizik za ljude. Dobro su utvrđeni okularni i sistemski sigurnosni profili pojedinačnih komponenti.

Bimatoprost
Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja farmakološke sigurnosti, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala.

Ispitivanja reprodukcije i razvoja kod glodavaca rezultirala su pobačajima specifičnim za vrstu i toksičnosti za majku (skraćeno vrijeme gestacije, fetalna smrt i smanjena tjelesna težina mladunaca) pri razinama sistemske izloženosti najmanje 33 puta odnosno 41 puta većim od onih postignutih u ljudi nakon okularne primjene. Pri 103 puta većoj sistemskoj izloženosti od onih postignutih u ljudi nakon okularne primjene, u štakora nije primijećeno oštećenje plodnosti.
Povećana smrtnost mladunaca i usporavanje rasta mladunaca pojavili su se nakon oralnog liječenja bimatoprostom od 7. dana gestacije do 20. dana laktacije pri razinama sistemske izloženosti 41 puta većim od onih postignutih u ljudi nakon okularne primjene. Utvrđeno je da se bimatoprost izlučuje u mlijeko štakora nakon oralne primjene.

U ispitivanjima okularne toksičnosti, majmuni kojima su u oko davane koncentracije bimatoprosta od ≥ 0,03% dnevno tijekom 1 godine su imali povećanje pigmentacije šarenice i reverzibilne periokularne učinke povezane s dozom, a karakterizirane prominentnim gornjim i/ili donjim sulkusom i proširenjem palpebralne fisure. Povećana pigmentacija šarenice vjerojatno je prouzročena povećanom stimulacijom proizvodnje melanina u melanocitima, a ne povećanjem broja melanocita. Nisu primijećene funkcionalne ili mikroskopske promjene povezane s periokularnim učincima, a mehanizam djelovanja periokularnih promjena nije poznat.

Timolol
Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja farmakološke sigurnosti, toksičnosti kod ponovljenih doza i genotoksičnosti. Štetni učinci u ispitivanjima karcinogenosti te reproduktivnim i razvojnim ispitivanjima (tj. odgođeno okoštavanje fetusa, povećana resorpcija fetusa) uočeni su samo pri izloženostima za koje se smatralo da su dovoljno veće od maksimalne izloženosti ljudi, što ukazuje na malu važnost za kliničku upotrebu. U štakora nije uočeno oštećenje plodnosti pri izloženostima koje se smatraju dovoljno većim od izloženosti u ljudi nakon okularne primjene.

Okularna tolerancija
Okularna primjena lijeka Duelym životinjama jednom dnevno tijekom 28 dana nije pokazala nikakav lokalni ili sistemski toksični učinak.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sorbitol
Karbomer
Lizin hidrat
Makrogol
Natrijev acetat trihidrat

HALMED
09 - 09 - 2025
ODOBRENO

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Nakon otvaranja vrećice: upotrijebiti jednodozni spremnik unutar jednog mjeseca.
Nakon otvaranja jednodoznog spremnika: upotrijebiti odmah i jednodozni spremnik baciti nakon uporabe.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
Jednodozni spremnik čuvati u vrećici radi zaštite od svjetlosti.
Za čuvanje nakon prvog otvaranja lijeka, vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

U vrećici (polietilen/aluminij/polietilen/PET) je pakirano 10 jednodoznih spremnika (LDPE) koji sadrže 0,3 g gela za oko.

Veličine pakiranja: 10 (1x10), 30 (3x10) ili 90 (9x10) jednodoznih spremnika.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-187677371

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 09. rujna 2025. / -

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

-

H A L M E D
09 - 09 - 2025
O D O B R E N O

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu, kao i na internetskoj stranici HALMED-a http://www.halmed.hr.

H A L M E D
09 - 09 - 2025
O D O B R E N O