

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Duelym 0,1 mg/g + 1 mg/g gel oftálmico en envase unidosis.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 g de gel oftálmico contiene 0,1 mg de bimatoprost y 1,37 mg de timolol maleato equivalente a 1 mg de timolol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Gel oftálmico.

Gel incoloro opalescente.

pH: 6,9 – 7,5.

Osmolalidad: 270 – 330 mOsmol/kg.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Duelym está indicado en adultos para la reducción de la presión intraocular elevada (PIO) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular no controlada adecuadamente por betabloqueantes tópicos o análogos de las prostaglandinas en monoterapia.

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

La dosis recomendada es una gota en el (los) ojo(s) afectado(s) una vez al día, en la mañana o en la noche. Debe ser administrado en la misma franja horaria cada día.

Aunque el medicamento puede ser administrado en la mañana o en la noche, dependiendo de lo que sea más conveniente para el paciente, se ha observado que la instilación en la noche puede ser ligeramente mejor para la disminución de la PIO que la administración en la mañana.

Si se olvida de administrarse una dosis, el paciente debe continuar al tratamiento con la dosificación habitual y no debe tratar de administrarse la dosis olvidada. La dosis no debe superar una gota en el (los) ojo(s) afectados al día.

##### *Poblaciones especiales*

##### *Pacientes con insuficiencia hepática*

Duelym no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Por lo tanto, se deberá aplicar con precaución en estos casos.

### *Pacientes con insuficiencia renal*

Duelym no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal. Por lo tanto, se deberá aplicar con precaución en estos casos.

### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Duelym en niños de 0 a 18 años. No hay datos disponibles.

### Forma de administración

Uso ocular.

No se ha estudiado el uso de Duelym en usuarios de lentes de contacto. Por tanto, las lentes de contacto se deben retirar antes de instilar el gel oftálmico, y pueden volver a colocarse transcurridos 15 minutos.

Si utiliza Duelym con otra medicación ocular, debe administrarla al menos 15 minutos antes que Duelym. Duelym debe utilizarse en último lugar.

Cada envase unidosis contiene una cantidad de gel oftálmico suficiente para tratar ambos ojos.

Para un solo uso.

Este medicamento es un gel oftálmico estéril sin conservantes. El gel oftálmico de un envase unidosis debe utilizarse inmediatamente después de abrirlo para su administración en el ojo u ojos afectados. Como no se puede garantizar la esterilidad del envase unidosis tras su apertura, cualquier contenido restante debe desecharse inmediatamente después de la administración.

Cuando se realiza una oclusión nasolacrimal o se cierran los párpados durante 2 minutos, se reduce la absorción sistémica. Esto puede resultar en la disminución de las reacciones adversas sistémicas y en el incremento de la actividad local.

### *Debe indicarse a los pacientes que:*

- eviten el contacto entre la punta del cuentagotas y el ojo o los párpados.
- el gel oftálmico debe utilizarse inmediatamente después de la primera apertura del envase unidosis, el cual debe desecharse tras su uso.
- guardar los envases unidosis sin abrir dentro del sobre.

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes listados en la sección 6.1.
- Enfermedad reactiva aérea, incluyendo asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, o enfermedad obstructiva crónica grave
- Bradicardia sinusal, síndrome del nodo sinusal enfermo, bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado no controlado con marcapasos, insuficiencia cardíaca manifiesta, shock cardiogénico.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Igual que otros agentes oftálmicos aplicados tópicamente, Duelym se absorbe sistémicamente. Debido al componente beta-adrenérgico, timolol, pueden ocurrir los mismos tipos de reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares y otras, que las que se presentan con los bloqueantes beta-adrenérgicos sistémicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicas después de la administración oftálmica tópica es más baja que para la administración sistémica. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

#### Trastornos cardíacos

En pacientes con enfermedades cardiovasculares (p. ej. cardiopatía coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) e hipotensión, la terapia con betabloqueantes debe evaluarse críticamente y se debe considerar la terapia con otros principios activos. Se debe vigilar en pacientes con enfermedades cardiovasculares signos de deterioro de estas enfermedades y de reacciones adversas.

Debido a su efecto negativo en el tiempo de conducción, los betabloqueantes deben ser dados solamente con precaución a pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado.

#### Trastornos vasculares

Se debe tratar con precaución a los pacientes con alteraciones/trastornos circulatorios periféricos graves (p. ej. Formas graves de la enfermedad de Raynaud o síndrome de Raynaud).

#### Trastornos respiratorios

Se han notificado reacciones respiratorias, incluyendo muerte debido a broncoespasmos en pacientes con asma, después de la administración de algunos betabloqueantes oftálmicos.

Duelym se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve/moderada y solo si el beneficio potencial supera el riesgo potencial.

#### Trastornos endocrinos

Hipoglucemia/diabetes: los betabloqueantes deben administrarse con precaución en pacientes sujetos a hipoglucemia espontánea o en pacientes con diabetes lábil, debido a que los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de la hipoglucemia aguda.

Hipertiroidismo: los betabloqueantes pueden enmascarar también los signos de hipertiroidismo.

#### Otros agentes betabloqueantes

El efecto sobre la presión intraocular o los efectos conocidos de los betabloqueantes sistémicos pueden potenciarse si timolol se administra a pacientes que ya reciben un agente betabloqueante sistémico. La respuesta de estos pacientes debe ser estrechamente observada. No está recomendado el uso de dos bloqueantes betaadrenérgicos tópicos (ver sección 4.5).

#### Reacciones anafilácticas

Durante la administración de betabloqueantes, los pacientes con historia de atopia o antecedentes de reacciones anafilácticas graves a diversos alérgenos pueden ser más reactivos a la exposición repetida a estos alérgenos y pueden no responder a las dosis habituales de adrenalina utilizadas para tratar las reacciones anafilácticas.

## Anestesia quirúrgica

Las preparaciones oftálmicas betabloqueantes pueden bloquear los efectos beta-agonista sistémicos, p.ej. de la adrenalina. Se debe informar al anestesista si el paciente está utilizando timolol.

## Trastornos oculares

### *Trastornos de la córnea*

Los betabloqueantes oftálmicos pueden inducir sequedad de ojos. Los pacientes con trastornos corneales deben ser tratados con precaución.

### *Periorbitopatía asociada a análogos de la prostaglandina y cambios en la pigmentación del iris*

Antes de iniciar el tratamiento se debe informar a los pacientes acerca de una posible periorbitopatía asociada a análogos de la prostaglandina y de un aumento de la pigmentación del iris, ya que se han observado estos cambios durante el tratamiento con bimatoprost. Algunos de estos cambios pueden ser permanentes y pueden dar lugar a una deficiencia del campo de visión y diferencias de aspecto entre los ojos cuando el tratamiento se aplica sólo a uno de ellos (ver sección 4.8).

### *Desprendimiento coroideo*

Se ha notificado desprendimiento coroideo con la administración de tratamientos supresores acuosos (p. ej. Timolol, acetazolamida), después de los procedimientos de filtración.

### *Edema macular*

Se ha notificado edema macular, incluyendo edema macular cistoide, tras el uso ocular de análogos de la prostaglandina. Por lo tanto, Duelym se debe usar con precaución en pacientes afáquicos, en pacientes pseudofáquicos con desgarro de la cápsula posterior del cristalino, o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular (p. ej., cirugía intraocular, oclusiones de la vena retiniana, enfermedad inflamatoria ocular y retinopatía diabética).

### *Otras afecciones*

Los análogos de las prostaglandinas pueden exacerbar la inflamación, por lo tanto, Duelym debe utilizarse con precaución en pacientes con inflamación intraocular activa (por ejemplo, uveítis).

En raras ocasiones se han notificado espontáneamente casos de reactivación de infiltrados corneales o infecciones oculares previos con el uso ocular de bimatoprost. Duelym debe ser usado con precaución en pacientes con antecedentes de infecciones oculares víricas significativas (por ejemplo, herpes simple) o uveítis/iritis.

Las combinaciones fijas de bimatoprost/timolol no han sido estudiadas en pacientes con afecciones inflamatorias oculares, glaucoma neovascular, glaucoma inflamatorio, glaucoma de ángulo cerrado, glaucoma congénito o glaucoma de ángulo estrecho.

En estudios de bimatoprost en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular, se ha demostrado que la exposición del ojo a más de una dosis diaria de bimatoprost puede disminuir el efecto reductor de la PIO. Se debe vigilar a los pacientes que utilicen Duelym con otros análogos de las prostaglandinas, a fin de detectar cambios en su presión intraocular.

## Trastornos cutáneos

Puede producirse crecimiento de pelo en zonas de la piel expuestas de modo repetido a bimatoprost, por lo que es importante aplicar Duelym como se indica y evitar su contacto con la mejilla y otras zonas de la piel.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios específicos de interacción con Duelym. Como Duelym contiene bimatoprost y timolol, cualquier interacción que se haya identificado con estos agentes de manera individual puede ocurrir con Duelym.

##### *Bimatoprost*

No cabe esperar interacciones medicamentosas en humanos, ya que las concentraciones sistémicas de bimatoprost observadas después de la dosificación ocular son extremadamente bajas (inferiores a 0,1 ng/ml) con bimatoprost 0,1 mg/g.

Bimatoprost se biotransforma por múltiples vías y enzimas diferentes (ver sección 5.2) y no se han observado efectos sobre las enzimas hepáticas fármacometabolizantes en los estudios preclínicos.

No se ha evaluado el uso concomitante de bimatoprost con otros agentes antiglaucomatosos distintos a los betabloqueantes en la terapia combinada del glaucoma.

Puede disminuir el efecto reductor de la PIO de los análogos de las prostaglandinas (p. ej. bimatoprost) en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular cuando se utilizan con otros análogos de las prostaglandinas (ver sección 4.4).

##### *Timolol*

Existe posibilidad de que se produzcan efectos aditivos resultando en hipotensión, y/o bradicardia marcada cuando una solución oftálmica betabloqueante se administra concomitantemente con bloqueantes orales de los canales de calcio, agentes bloqueantes beta-adrenérgicos, antiarrítmicos (incluida la amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos, guanetidina.

Se ha notificado betabloqueo sistémico (p. ej. frecuencia cardiaca reducida, depresión) durante la terapia combinada con inhibidores de la CYP2D6 (p. ej. quinidina, fluoxetina, paroxetina) y timolol.

Se ha notificado midriasis de modo ocasional, como consecuencia del uso concomitante de betabloqueantes oftálmicos y adrenalina (epinefrina).

Los betabloqueantes pueden aumentar el efecto hipoglucémico de los agentes antidiabéticos. Los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de la hipoglucemia (ver sección 4.4.).

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No hay datos suficientes para el uso de la combinación fija de bimatoprost/timolol en mujeres embarazadas. No debe utilizarse Duelym durante el embarazo, salvo que resulte claramente necesario. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

### *Bimatoprost*

No hay datos o estos son limitados sobre la utilización de bimatoprost en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva a dosis significativamente altas maternotóxicas de las que se usarían en la práctica clínica (ver sección 5.3.).

### *Timolol*

Los estudios epidemiológicos no han revelado efectos relativos a malformaciones, pero han mostrado un riesgo de retardo del crecimiento intrauterino cuando se administran betabloqueantes por la vía oral. Además, se han observado signos y síntomas de betabloqueo (p.ej., bradicardia, hipotensión, dificultades respiratorias e hipoglucemia) en el neonato cuando se han administrado betabloqueantes hasta el parto. Si se administra Duelym hasta el parto, deberá vigilarse cuidadosamente al neonato durante los primeros días de vida. Los estudios en animales con timolol han mostrado que se produce toxicidad reproductiva a dosis significativamente mayores que las que se usarían en la práctica clínica (ver sección 5.3.).

### Lactancia

Duelym no debe utilizarse durante la lactancia.

### *Bimatoprost*

Se desconoce si bimatoprost o sus metabolitos se excretan a través de la leche materna humana. Los estudios con animales han demostrado la excreción de bimatoprost en la leche materna (ver sección 5.3.). No se puede descartar el riesgo para los recién nacidos/lactantes.

### *Timolol*

Los betabloqueantes se excretan en la leche materna. Sin embargo, en dosis terapéuticas de timolol en colirio, no resulta probable que aparezca una cantidad suficiente en la leche materna para producir síntomas clínicos de betabloqueo en el lactante. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

### Fertilidad

No existen datos sobre los efectos de bimatoprost y timolol sobre la fertilidad en seres humanos. En ratas, los tratamientos con bimatoprost y timolol no han mostrado efectos en la fertilidad (ver sección 5.3.).

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Duelym sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Como ocurre con todas las medicaciones oculares, si el paciente presenta visión borrosa transitoria inmediatamente después de la aplicación, debe esperar hasta que se aclare su visión antes de conducir o de utilizar maquinaria.

## **4.8 Reacciones adversas**

### a. Resumen del perfil de seguridad

Un total de 307 pacientes fueron expuestos a Duelym durante los ensayos de Fase II y Fase III, con una duración de tratamiento de 3 meses. Durante los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas notificadas con Duelym fueron oculares y de una intensidad leve a moderada (ver sección 5.1.). Ninguna fue grave. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron hiperemia ocular (12,7%), ojo

seco (5,2%), irritación ocular (4,2%), sensación de cuerpo extraño en los ojos (2,3%) y prurito ocular (1,6%).

b. Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan según la clasificación de órganos y sistemas en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Las categorías de frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras (de  $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10\ 000$ ); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

En la Tabla 1 se presentan las reacciones adversas asociadas a Duelym observadas durante los ensayos clínicos.

**Tabla 1**

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos oculares	Muy frecuente	Hiperemia ocular
	Frecuente	Sequedad ocular, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en el ojo, prurito ocular
	Poco frecuente	Queratitis punteada, pigmentación palpebral, blefaritis, chalazión, eritema palpebral, aumento del lagrimeo, dolor ocular, exfoliación palpebral, prurito palpebral, crecimiento de las pestañas, conjuntivitis, alteración de la visión, malestar palpebral, parestesia ocular, hinchazón palpebral, visión borrosa.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuente	Dolor facial
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuente	Mareo, dolor de cabeza, parestesia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Prurito
Trastornos vasculares	Poco frecuente	Sofoco, manos y pies fríos

Se han observado reacciones adversas adicionales con ambos principios activos (bimatoprost o timolol) y podrían producirse con Duelym. En las Tablas 2 y 3 se describen las reacciones adversas adicionales que se han reportado específicamente con el uso de bimatoprost o timolol en ensayos clínicos, vigilancia post comercialización o en la literatura disponible.

*Bimatoprost*

**Tabla 2**

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas
Trastornos oculares	Periorbitopatía asociada a análogos de la prostaglandina*, hiperpigmentación del iris*, madarosis, fotofobia, oscurecimiento de las

	pestañas, edema palpebral, eczema palpebral
--	---

\*ver c) Descripción de los acontecimientos adversos seleccionados

### *Timolol*

Igual que otros medicamentos oftálmicos aplicados tópicamente, timolol se absorbe sistémicamente. Esto puede causar efectos indeseados similares como los observados con agentes betabloqueantes sistémicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicas tras la administración oftálmica es más baja que para la administración sistémica. Las reacciones adversas listadas incluyen reacciones observadas con los betabloqueantes oftálmicos.

**Tabla 3**

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Reacciones adversas</b>
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones alérgicas sistémicas incluyendo angioedema, urticaria, erupción localizada y generalizada, prurito, reacción anafiláctica
Trastornos metabólicos y de la nutrición	Hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos	Insomnio, depresión, pesadillas, pérdida de memoria, alucinación
Trastornos del sistema nervioso	Síncope, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, aumento de los signos y síntomas de la miastenia grave
Trastornos oculares	Queratitis, visión borrosa y desprendimiento coroidal tras cirugía filtrante (ver sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo), disminución de la sensibilidad corneal, erosión corneal, ptosis, diplopia
Trastornos cardíacos	Bradipardia, dolor en el pecho, palpitaciones, edema, arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva, bloqueo atrioventricular, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca
Trastornos vasculares	Hipotensión, fenómeno de Raynaud
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Broncoespasmo (predominantemente en pacientes con enfermedad broncoespástica preexistente), disnea, tos
Trastornos gastrointestinales	Disgeusia, náusea, dispepsia, diarrea, boca seca, dolor abdominal, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, erupción psoriasiforme o exacerbación de la psoriasis, erupción cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción sexual, disminución de la libido
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia/fatiga

### *c. Descripción de los acontecimientos adversos seleccionados*

#### *Periorbitopatía asociada a análogos de la prostaglandina*

Los análogos de la prostaglandina, incluido bimatoprost, pueden inducir cambios lipodistróficos periorbitales que pueden causar profundización del surco palpebral, ptosis, enoftalmos, retracción del párpado, involución de la dermatocalasis y exposición escleral inferior. Los cambios suelen ser leves y

pueden aparecer tan solo un mes después del inicio del tratamiento con Duelym, y pueden causar deficiencia del campo de visión incluso en ausencia de reconocimiento del paciente. La periorbitopatía asociada a análogos de la prostaglandina también se relaciona con la hiperpigmentación o decoloración de la piel periocular y la hipertrichosis. Se ha observado que todos los cambios son parcial o completamente reversibles tras la interrupción del tratamiento o el cambio a un tratamiento alternativo.

### *Hiperpigmentación del iris*

Es probable que la pigmentación del iris sea permanente. El cambio de pigmentación se debe al mayor contenido de melanina en los melanocitos, más que a un aumento del número de estos. No se conocen los efectos a largo plazo de una mayor pigmentación del iris. Los cambios en el color del iris observados con la administración oftálmica de bimatoprost pueden pasar desapercibidos durante varios meses o años. Normalmente, la pigmentación marrón alrededor de la pupila se extiende de modo concéntrico hacia la periferia del iris, y todo el iris, o partes de él, adquieren un color más amarronado. No parece que los nevus ni las pecas del iris se vean afectados por el tratamiento. A los 12 meses, la incidencia de hiperpigmentación del iris con bimatoprost 0,1 mg/ml colirio en solución fue del 0,5%. A los 12 meses, la incidencia con bimatoprost 0,3 mg/ml colirio en solución fue del 1,5% y no aumentó en los tres años siguientes de tratamiento.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

## **4.9 Sobredosis**

Es improbable que se produzca una sobredosis por vía tópica con Duelym ni que se asocie a toxicidades.

### *Bimatoprost*

Si llegara a producirse una sobredosificación, el tratamiento deberá ser sintomático y dirigido al mantenimiento de las funciones vitales.

En caso de ingestión accidental de Duelym, puede ser útil la siguiente información: en estudios de 2 semanas de duración en ratas y ratones tratados por vía oral, dosis de hasta 100 mg/kg/día no produjeron toxicidad. Una dosis de 100 mg/kg/día en ratones y ratas corresponde a una dosis equivalente en seres humanos de 8,1 mg y 16,2 mg/kg, respectivamente. Estas dosis son al menos 30 veces superiores a la dosificación de bimatoprost que recibiría un niño de 10 kg al ingerir accidentalmente el contenido entero de un envase de Duelym (90 x 0,3 g envases unidos, 27 g).

### *Timolol*

Los síntomas más comunes de una sobredosis sistémica de timolol son bradicardia, hipotensión, broncoespasmo e insuficiencia cardiovascular aguda. El tratamiento deberá ser sintomático y dirigido al mantenimiento de las funciones vitales.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes betabloqueantes oftalmológicos – código ATC: S01ED51

#### Mecanismo de acción

Duelym es una combinación fija de dos agentes antiglaucomatosos, bimatoprost y timolol. Estos dos principios activos disminuyen la PIO elevada mediante mecanismos de acción complementarios. La combinación fija de bimatoprost y timolol ha mostrado un efecto combinado que resulta en una reducción de la PIO adicional en comparación con uno u otro de los dos compuestos administrados solos.

El bimatoprost es un potente agente hipotensor ocular. Es una prostamida sintética, estructuralmente relacionada con la prostaglandina  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ), que no actúa a través de ningún receptor de prostaglandinas conocido. El bimatoprost ejerce selectivamente los efectos de unas sustancias biosintetizadas llamadas prostamidas. No obstante, todavía no se ha identificado estructuralmente el receptor de prostamida. El mecanismo de acción mediante el que bimatoprost disminuye la presión intraocular en el ser humano es aumentando el drenaje del humor acuoso a través del cuerpo trabecular e intensificando el drenaje úveo-escleral.

Timolol es un agente bloqueante de los receptores adrenérgicos beta-1 y beta-2 no selectivo, que carece de actividad significativa simpaticomimética intrínseca, depresora directa del miocardio o actividad anestésica local (estabilizadora de membrana). Timolol reduce la PIO disminuyendo la formación de humor acuoso en el epitelio ciliar. No se ha establecido claramente el mecanismo de acción exacto, pero probablemente consista en la inhibición del aumento de la síntesis de AMP cíclico producido por un estímulo betaadrenérgico endógeno.

#### Efectos farmacodinámicos

La disminución de la presión intraocular inducida por bimatoprost comienza aproximadamente 4 horas después de la primera administración y alcanza su intensidad máxima aproximadamente dentro de las 8 - 12 horas siguientes. La duración de su efecto se prolonga como mínimo durante 24 horas.

La disminución de la presión intraocular inducida por timolol comienza aproximadamente 20 minutos después de la primera administración y alcanza su intensidad máxima aproximadamente dentro de las 1 – 2 horas siguientes. La duración de su efecto se prolonga como mínimo durante 24 horas.

#### Eficacia clínica y seguridad

En un estudio de fase III internacional, multicéntrico, aleatorizado, enmascarado para el/la investigador/a, de 3 meses de duración, se comparó la eficacia y seguridad de Duelym 0,1 mg/g + 1 mg/g gel oftálmico frente a bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml+ 5 mg/ml colirio en solución en envases unidos (producto de referencia) para reducir la PIO de 554 pacientes con glaucoma o hipertensión ocular.

En la semana 12 a las 08:00 la media ajustada+error estándar (SE) de la reducción de la PIO respecto al valor basal en el ojo estudiado (definido como el ojo con el valor de PIO basal más elevado a las 08:00) fue  $-11,01 \pm 0,17$  mmHg para Duelym y  $-10,97 \pm 0,17$  mmHg para el producto de referencia (análisis primario).

La diferencia de la media ajustada+SE (Ixumbus menos el producto de referencia) fue  $-0,04 \pm 0,24$  mmHg [95% IC: -0,51; 0,43], demostrando la no inferioridad de Duelym frente al producto de referencia (el límite superior del IC 95% estaba dentro de los 1,5 mmHg predefinidos).

Los cambios de la media diurna de la PIO en el ojo estudiado en la semana 12 fueron similares en el grupo con Duelym ( $-10,52 \pm 3,27$  mmHg) y el producto de referencia ( $-10,70 \pm 3,29$  mmHg).

El perfil de seguridad de Duelym fue en general similar al del producto de referencia, aunque se asoció con una menor discontinuidad del tratamiento parte de los pacientes del estudio por reacciones adversas que respecto el producto de referencia (0 [0,0%] pacientes versus 8 [2,9%] pacientes).

Basado en los estudios de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución, el efecto reductor de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución es no-inferior al conseguido por la terapia adyuvante de bimatoprost (una vez al día) y timolol (dos veces al día).

### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Duelym en niños de 0 a 18 años.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

#### *Duelym*

En un estudio de fase II en pacientes con hipertensión ocular o glaucoma, internacional, multicéntrico, aleatorizado, enmascarado para el investigador, de 3 meses de duración, se determinaron las concentraciones plasmáticas de bimatoprost y timolol después del tratamiento con Duelym o bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución. La absorción sistémica de bimatoprost se consideró negligible porque se encontraban por debajo del umbral evaluable de 0,100 ng/ml en ambos grupos. Se detectaron concentraciones plasmáticas de timolol significativamente inferiores con Duelym comparado con bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución (**Tabla 4**).

**Tabla 4.** Concentración plasmática de timolol

	Duelym 0,1 mg/g + 1 mg/g gel oftálmico	Bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución	Duelym 0,1 mg/g + 1 mg/g gel oftálmico	Bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución
	Valor basal (Día 1)		Última visita (Semana 12)	
Número de pacientes	7	5	7	5
AUC <sub>0-12 h</sub> (ng*min/ml)				
Media±SD	25,5±24,3	378,0±253,0	85,5±45,9	369,2±149,3
[95% IC]	[3,0; 47,9]	[63,8; 692,2]	[43,0; 127,9]	[183,8; 554,5]
Mediana	20,0	271,6	95,2	335,3
C <sub>max</sub> (ng/ml)				
Media±SD	0,266±0,192	1,370±0,709	0,289±0,127	1,172±0,293
[95% IC]	[0,09; 0,44]	[0,49; 2,25]	[0,17; 0,41]	[0,81; 1,53]
Mediana	0,210	1,240	0,258	1,240

AUC=área bajo la curva; IC=intervalo de confianza; SD=desviación estándar

### *Bimatoprost*

El bimatoprost penetra bien en la córnea y en la esclera humanas *in vitro*. Después de la administración ocular en adultos, la exposición sistémica al bimatoprost es muy baja, sin que se produzca acumulación a través del tiempo. Tras la administración una vez al día de una gota de colirio de bimatoprost 0.3 mg/ml en ambos ojos durante dos semanas, las concentraciones sanguíneas alcanzaron su máximo dentro de los 10 minutos siguientes a la dosificación y bajaron hasta alcanzar el límite inferior de detección (0,025 ng/ml) en 1,5 horas después de la aplicación. Los valores medios de  $C_{max}$  y de  $AUC_{0-24 h}$  fueron similares en los días 7 y 14, alcanzando 0,08 ng/ml y 0,09 ng•h/ml respectivamente, lo que indica que se alcanzó una concentración estacionaria de bimatoprost durante la primera semana de administración.

### *Timolol*

La concentración máxima de timolol en el humor acuoso se alcanza aproximadamente 1 hora después de la administración tópica del colirio. Parte de la dosis se absorbe sistémicamente, alcanzándose una concentración plasmática máxima de 1 ng/ml a los 10 – 20 minutos de la administración tópica de una gota de colirio de 5 mg/ml de timolol en cada ojo una vez al día (300 microgramos/día).

## Distribución

### *Bimatoprost*

El bimatoprost se distribuye moderadamente en los tejidos del organismo y en los seres humanos. Su volumen de distribución sistémica fue de 0,67 l/kg en la fase estacionaria. En la sangre humana, el bimatoprost permanece principalmente en el plasma. Su unión a las proteínas plasmáticas es aproximadamente del 88%.

### *Timolol*

El timolol no se une extensamente al plasma.

## Biotransformación

### *Bimatoprost*

Después de su administración ocular, se encuentra mayoritariamente en la sangre como bimatoprost no modificado. A continuación, el bimatoprost sufre procesos de oxidación, N-deetilación y glucuronidación generando una diversidad de metabolitos.

### *Timolol*

Timolol se metaboliza extensamente en el hígado. Su metabolización es mediada principalmente por el CYP2D6.

## Eliminación

### *Bimatoprost*

El bimatoprost se elimina principalmente por excreción renal. Hasta un 67% de una dosis intravenosa administrada a voluntarios sanos se excretó por la orina, un 25% fue eliminado por las heces. La semivida de eliminación, determinada después de la administración intravenosa, fue de aproximadamente 45 minutos. El aclaramiento sanguíneo total fue de 1,5 l/h/kg.

### *Timolol*

La semivida de timolol en el plasma es de 4 a 6 horas. Timolol y sus metabolitos se excretan principalmente por los riñones.

### Pacientes de edad avanzada

#### *Bimatoprost*

Después de aplicar bimatoprost 0,3 mg/ml colirio en solución dos veces al día, el valor medio de  $AUC_{0-24h}$  de 0,0634 ng•h/ml de bimatoprost en las personas de edad avanzada (65 años o más) fue significativamente más alto que el valor de 0,0218 ng•h/ml observado en los adultos jóvenes sanos. No obstante, este hallazgo no es clínicamente relevante porque la exposición sistémica fue muy baja tanto en los jóvenes como en los ancianos, debido a la aplicación ocular. No se observó acumulación del bimatoprost en la sangre a lo largo del tiempo y el perfil de seguridad fue similar en los pacientes más jóvenes y en los de mayor edad.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los estudios de toxicidad ocular a dosis repetidas sobre una formulación de combinación fija ocular de bimatoprost y timolol, con concentraciones más altas de los componentes activos que las de Duelym, no mostraron ningún riesgo especial para los seres humanos. El perfil de seguridad de los componentes individuales a nivel ocular y sistémico está bien establecido.

#### *Bimatoprost*

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, genotoxicidad, potencial carcinogénico.

Los estudios de reproducción y desarrollo en roedores causaron abortos específicos de especie y toxicidad materna (reducción del periodo gestacional, muerte fetal, y peso corporal disminuido de las crías) tras niveles de exposición sistémicos al menos 33 veces y 41 veces los alcanzados en humanos tras la administración ocular.

A niveles 103 veces superiores a los alcanzados tras la administración ocular en seres humanos, no se observó deterioro de la fertilidad en ratas.

Se observó un aumento de la mortalidad de las crías y una disminución del tamaño de las crías tras la administración oral de bimatoprost desde el día 7 de gestación hasta el día 20 de lactancia, a niveles de exposición sistémicos 41 veces superiores a los alcanzados en seres humanos tras la administración oral. Se observó la excreción de bimatoprost a través de la leche materna en ratas tras la administración oral.

En estudios de toxicidad ocular, en monos a los que se les administró bimatoprost por vía ocular en concentraciones de  $\geq 0,3$  mg/ml diariamente durante un año, se produjo un aumento de la pigmentación del iris y efectos perioculares dosis dependientes reversibles caracterizados por una prominencia del surco superior y/o inferior y un ensanchamiento de la hendidura palpebral. El aumento de la pigmentación del iris parece ser debido a un aumento de la estimulación de la producción de melanina en los melanocitos y no a un aumento en el número de los mismos. No se han observado cambios funcionales o microscópicos relacionados con los efectos perioculares, y se desconoce el mecanismo por el cual se originan los cambios perioculares.

#### *Timolol*

Los datos en estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad. Se

observaron únicamente reacciones adversas en estudios de carcinogenicidad y estudios de reproducción y desarrollo (p. ej. Osificación fetal retrasada, incremento de resorciones fetales) a niveles de exposición considerados suficientemente excesivos respecto a la exposición máxima en humanos, indicando una baja relevancia en la práctica clínica. En ratas, no se observó deterioro de la fertilidad a niveles de exposición suficientemente excesivos respecto a la exposición en seres humanos tras la administración ocular.

#### Toxicidad ocular

La administración ocular de Duelym en animales una vez al día durante 28 días no demostró ningún efecto tóxico local o sistémico.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Sorbitol  
Carbómero  
Lisina monohidrato  
Macrogol  
Acetato de sodio trihidrato  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

No aplica.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años.

Tras la primera apertura del sobre: utilizar el envase unidosis en 1 mes.

Tras la primera apertura del envase unidosis: utilizar inmediatamente y desechar el envase unidosis después de utilizarlo.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Mantener los envases unidosis en el sobre para protegerlos de la luz.

Para conservación después de la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

10 envases unidosis (LDPE) que contienen 0,3g de gel oftálmico envasados en un sobre (polietileno/aluminio/polietileno/PET).

Presentaciones: 10 (1 sobre con 10), 30 (3 sobres con 10) o 90 (9 sobres con 10) envases unidosis.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Laboratoires THEA  
Zone Industrielle du Brézet  
12, rue Louis Blériot  
63100 CLERMONT-FERRAND  
Francia

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

90.699

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Octubre 2025

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

08/2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)