



Informe de evaluación completo:
www.osanet.euskadi.net (profesionales)



Nueva asociación: **TIMOLOL 0,5% / BRIMONIDINA 0,2%**

Nombre Comercial y presentación:

COMBIGAN® (Allergan)
1 frasco 5 ml colirio sol (16,88 €)

Condiciones de dispensación:

Con receta médica

Fecha de evaluación:

Febrero 2007

Fecha de comercialización:

Septiembre 2006

Procedimiento de autorización:

Reconocimiento mutuo

Calificación:

NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO

La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado.

Una vez realizada la evaluación de la asociación **TIMOLOL 0,5% / BRIMONIDINA 0,2%** de acuerdo con la evidencia científica disponible en este momento, el Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CENM) recomienda:

Continuar utilizando la asociación timolol/latanoprost cuando sean necesarias reducciones de la presión intraocular superiores a las alcanzadas con los fármacos antiglaucomatosos en monoterapia.

La asociación timolol/brimonidina ha sido autorizada para la reducción de la presión intraocular (PIO) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto crónico o hipertensión ocular en los que la terapia con beta-bloqueantes tópicos no es suficiente.

Existen dos ensayos clínicos en los que se mostró que la asociación timolol/brimonidina era superior a sus componentes administrados en monoterapia en la reducción de la PIO. En otro ensayo no publicado la asociación se mostró superior a brimonidina pero no a timolol en monoterapia. Por otra parte, se ha publicado un ensayo clínico en el que la asociación timolol/brimonidina mostró no ser inferior en la reducción de la PIO a la administración concomitante de ambos fármacos por separado.

No existen ensayos comparativos frente a otras asociaciones como timolol/latanoprost, timolol/dorzolamida.

El perfil de seguridad de la asociación es similar al de la administración de los fármacos por separado.

La asociación timolol/brimonidina frente a la administración de timolol y brimonidina por separado presenta la ventaja de una administración más sencilla, ya que se evitan problemas de dilución o lavado que se pueden dar por la administración consecutiva de diferentes colirios, sin necesidad de esperar al menos 5 minutos entre la administración de dos colirios. Además, se disminuye la exposición a conservantes y se previenen posibles confusiones derivadas de la utilización de varios colirios.

La asociación timolol/brimonidina no ha sido comparada con la asociación timolol/latanoprost, que combina dos fármacos de primera elección; sin embargo, no parece aportar ventajas frente a esta última y además se administra cada 12 horas mientras que la asociación timolol/latanoprost se administra cada 24 horas.

Es de gran importancia notificar a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos

Posibilidades de calificación:

Aporta en situaciones concretas: *

Importante mejora terapéutica: ***

No supone un avance terapéutico: ●

Modesta mejora terapéutica: **

No valorable: información insuficiente ??

Comité de redacción: Iñigo Aizpuru, Julia Fernández, Susana Fernández, Iñigo Gorostiza, Josu Ibarra, Nekane Jaio, Ibasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carlos Martínez, Carmela Mozo, Justo Mújica, Margarita Odriozola, Isabel Porras, Luisa Ugedo, Elena Valverde.



Esta Ficha "Nuevo medicamento a examen" se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@ej-gv.es

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Andalucía, Cataluña, País Vasco, Aragón y Navarra. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

INDICACIONES APROBADAS¹

Reducción de la PIO en pacientes con glaucoma de ángulo abierto crónico o hipertensión ocular en los que la terapia con beta-bloqueantes tópicos no es suficiente.

Está **contraindicado** en: asma bronquial, EPOC severa; bradicardia sinusal, bloqueo aurículo-ventricular de segundo o tercer grado no controlado con marcapasos, insuficiencia cardiaca, shock cardiogénico; uso en neonatos; pacientes en tratamiento con IMAO, con antidepresivos que afectan la transmisión noradrenérgica (antidepresores tricíclicos y mianserina).

MECANISMO DE ACCIÓN¹

Brimonidina es un agonista del receptor alfa₂ adrenérgico que reduce la PIO aumentando el flujo de salida uveoscleral y reduciendo la formación de humor acuoso.

Timolol es un agente bloqueante no selectivo de los receptores adrenérgicos beta, y beta₂. Timolol disminuye la PIO reduciendo la formación de humor acuoso.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Adultos: la dosis recomendada es de una gota en el(los) ojo(s) afectado(s) cada 12 horas. Si se está utilizando más de un producto oftálmico tópico, se han de administrar con un intervalo de al menos 5 minutos.

EFICACIA CLÍNICA

Se han realizado 4 ensayos clínicos en fase III con la asociación timolol 0,5% / brimonidina 0,2% en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular.

En tres de estos ensayos se compara la asociación timolol 0,5%/brimonidina 0,2% frente a timolol 0,5% y frente a brimonidina 0,2%, ambos en monoterapia. En dos de ellos², se observó que la asociación produjo reducciones de la PIO significativamente superiores a la administración de timolol 0,5% solo y también superior a la administración de brimonidina 0,2% sola. En el tercer ensayo³, la asociación mostró una mayor reducción de la PIO respecto a brimonidina pero no respecto a timolol.

En el cuarto ensayo⁴, se comparó el efecto de la administración de la asociación con la administración concomitante de ambos fármacos por separado. A las 12 semanas, se observó una reducción en la PIO de -4,9 mm Hg para ambos grupos con respecto a la PIO basal; la asociación de timolol/brimonidina se mostró no inferior a la administración concomitante de ambos medicamentos por separado.

SEGURIDAD

Reacciones adversas (RAM)¹

Las reacciones adversas que se han descrito con mayor frecuencia son hiperemia conjuntival (15%) y sensación de ardor en el ojo (11%). La mayoría de estos casos fueron leves y motivaron la suspensión en el 3,4% y 0,5% de los pacientes, respectivamente.

Advertencias y precauciones¹

La asociación timolol/brimonidina puede ser absorbida sistémicamente. Debido a timolol, pueden presentarse los mismos tipos de reacciones adversas cardiovasculares y pulmonares que los observados con los beta-bloqueantes sistémicos.

Precaución en pacientes con depresión, insuficiencia cerebral o coronaria, fenómeno de Raynaud, hipotensión ortostática o tromboangiitis obliterante.

El cloruro de benzalconio puede causar irritación ocular. Este conservante decolora las lentes de contacto blandas.

Utilización en situaciones especiales¹

- **Embarazo:** no hay datos adecuados para el uso de la asociación en mujeres embarazadas.
- **Lactancia:** timolol se excreta por la leche humana. No se debe usar la asociación en mujeres en período de lactancia.
- No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la asociación timolol/brimonidina en *niños* y *adolescentes*.

- La asociación timolol/brimonidina no se ha estudiado en pacientes con *insuficiencia hepática o renal*.

Interacciones^{1,5}

- Quinidina inhibe el metabolismo de timolol, potenciando el beta-bloqueo sistémico (bradicardia) durante el tratamiento combinado.
- Cuando se administran concomitantemente verapamilo y un colirio con timolol puede producirse bradicardia.
- Después de la aplicación de brimonidina, se han comunicado casos muy raros de hipotensión. Cautela al usar la asociación con antihipertensivos sistémicos.

COSTE



LUGAR EN TERAPÉUTICA⁶⁻⁸

El glaucoma es una enfermedad ocular que constituye la segunda causa de ceguera en los países desarrollados. El principal factor de riesgo para su desarrollo es la PIO elevada y es el único sobre el que se puede actuar. La reducción de la PIO retrasa o detiene la progresión de la enfermedad.

La utilización de fármacos tópicos para reducir la PIO constituye el tratamiento de elección para la mayoría de los pacientes. De los medicamentos tópicos disponibles, los betabloqueantes y análogos de las prostaglandinas se consideran actualmente tratamientos de elección.

Los análogos de las prostaglandinas reducen la PIO en mayor medida que timolol, el betabloqueante más estudiado. Latanoprost es el análogo de las prostaglandinas que dispone de mayor experiencia de uso.

También se dispone de inhibidores de la anhidrasa carbónica (brinzolamida, dorzolamida), adrenérgicos (apraclonidina, brimonidina, clonidina, dipivefrina), colinérgicos (pilocarpina). En muchos casos son necesarios dos fármacos de grupos farmacológicos distintos para alcanzar las cifras de PIO deseables. Debido a que los efectos adversos de los distintos antiglaucomatosos son diferentes, uno de los factores a tener en cuenta en la selección de una asociación sería el perfil de efectos adversos de los mismos.

Las asociaciones presentan la ventaja de una administración más sencilla: se evitan problemas de dilución o lavado que se pueden dar por la administración consecutiva de diferentes colirios, sin necesidad de esperar por lo menos 5 minutos entre la administración de dos colirios. Además, se disminuye la exposición a conservantes y se previenen posibles confusiones por la utilización de varios colirios. A pesar de que se presuponga una mejora del cumplimiento, no hay evidencia de que éste sea mejor con las asociaciones.

La asociación timolol/latanoprost sería la que combina los dos fármacos de primera elección con mayores evidencias. Además, presenta la ventaja de administrarse una vez al día frente a la administración de dos veces al día de la asociación timolol/brimonidina.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME DE EVALUACIÓN DE TIMOLOL/BRIMONIDINA en:
http://www.osanet.euskadi.net/r85-8312/es/contenidos/informacion/innovaciones_terap/es_1221/innter_c.html