



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE
NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI



INFORME DE EVALUACIÓN

Asociación de:	TIMOLOL 0,5% / BRIMONIDINA 0,2%
Nombre Comercial y presentaciones:	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

INDICACIONES APROBADAS¹:

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.

Contraindicaciones¹:

- Asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa.
- Bradicardia sinusal, bloqueo auriculo-ventricular de segundo o tercer grado no controlado con marcapasos, insuficiencia cardíaca manifiesta, shock cardiogénico.
- Uso en neonatos.
- Pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO). Los pacientes que hayan sido tratados con IMAO deberán esperar 14 días tras suspender la administración de éstos, antes de iniciar la terapia con la asociación.
- Pacientes en tratamiento con antidepresivos que afectan la transmisión noradrenérgica (antidepresivos tricíclicos y mianserina).

MECANISMO DE ACCIÓN¹:

El tartrato de 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 beta₁ y beta₂ que no tiene actividad simpatomimética intrínseca, depresora directa del miocardio, o anestésica local (estabilizadora de membrana) significativa. Timolol disminuye la PIO reduciendo la formación de humor acuoso.

FARMACOCINÉTICA¹:

En un estudio cruzado que comparaba los tratamientos de monoterapia con el tratamiento de la asociación timolol/brimonidina en sujetos sanos, no hubo diferencias estadísticamente significativas en las AUC de brimonidina o timolol entre el tratamiento de la asociación y los tratamientos de monoterapia respectivos.

Brimonidina:

Después de la administración ocular de una solución de colirio al 0,2% en seres humanos, las concentraciones de brimonidina en plasma son bajas. Brimonidina no se metaboliza ampliamente en el ojo humano y la unión con proteínas plasmáticas es de aproximadamente 29%. La semivida aparente media en la circulación sistémica es de 3 horas después de dosificación tópica. La brimonidina plasmática parece que se metaboliza a nivel hepático.

Timolol:

Parte de la dosis se absorbe sistémicamente y se metaboliza en el hígado. La semivida de timolol en plasma es de unas 7 horas. Timolol y sus metabolitos se excretan por el riñón.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹:

Adultos, incluidas las personas de edad avanzada: 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, éstos se han de administrar con un intervalo de al menos 5 minutos.

Para reducir la posible absorción sistémica, se recomienda presionar el saco lagrimal en el canto medial (oclusión del punto lagrimal) durante un minuto, inmediatamente después de la instilación de cada gota.

Para evitar la contaminación del ojo o del colirio, hay que evitar el contacto del gotero con cualquier superficie.

EFICACIA:

Se han realizado 4 ensayos clínicos²⁻⁴ en fase III con la asociación timolol 0,5% / brimonidina 0,2% en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular.

En tres de los 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. Estos ensayos tienen el mismo diseño (los resultados de dos de ellos se han presentado de forma conjunta en una única publicación): ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego con doble enmascaramiento, con tres brazos de tratamiento. En los dos publicados conjuntamente, (n= 1.159), de 12 meses de duración, se observó que la asociación timolol 0,5% / brimonidina 0,2% produjo reducciones de la presión intraocular (PIO) significativamente superiores a la administración de timolol 0,5% solo y también superior a la administración de brimonidina 0,2% sola². En el tercer ensayo, de 12 semanas de duración y con 589 pacientes, no publicado, la asociación mostró una mayor reducción estadísticamente significativa de la PIO respecto a brimonidina pero no respecto a timolol³.

Por otra parte, existe un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico doble ciego con doble enmascaramiento en el que participaron 371 pacientes con glaucoma o hipertensión ocular con PIO elevada (≥ 22 y ≤ 34 mm Hg) a pesar de estar en tratamiento con cualquier monoterapia. En este ensayo, de 12 semanas de duración, se comparó el efecto de la administración de la asociación timolol 0,5% / brimonidina 0,2% con la administración concomitante de ambos fármacos por separado. Se observó una reducción media en la PIO de -4,9 mm Hg para ambos grupos con respecto a la PIO basal. Habiéndose establecido en el ensayo como margen de no inferioridad una diferencia entre ambos tratamientos $< 1,5$ mm Hg, la asociación de timolol/brimonidina se mostró no inferior a la administración concomitante de ambos medicamentos por separado (límite superior del IC 95% de la diferencia entre el tratamiento con la asociación menos el tratamiento por separado = 0,79 mm Hg)⁴.

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

SEGURIDAD:**► Reacciones adversas¹:**

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.

También se han descrito como frecuentes (1-10%): trastornos oculares como prurito, conjuntivitis alérgica, foliculosis conjuntival, perturbación visual, blefaritis, epífora, erosión corneal, queratitis punteada superficial, sequedad, dolor, irritación, sensación de cuerpo extraño. Edema, prurito y eritema palpebrales. Depresión. Somnolencia, cefalea. Hipertensión. Sequedad oral.

► Precauciones¹:

La asociación timolol/brimonidina puede ser absorbida sistémicamente. Debido al componente beta-adrenérgico, timolol, pueden presentarse los mismos tipos de reacciones adversas cardiovasculares y pulmonares que los que se observan con los beta-bloqueantes sistémicos. (Ver ficha técnica).

La asociación timolol/brimonidina se debe usar con cautela en pacientes con depresión, insuficiencia cerebral o coronaria, fenómeno de Raynaud, hipotensión ortostática o tromboangeítis obliterante.

El cloruro de benzalconio, utilizado como conservante, puede causar irritación ocular. Este conservante decolora las lentes de contacto blandas. Retirar las lentes de contacto antes de la aplicación y esperar por lo menos 15 minutos antes de volver a ponerlas.

No se ha estudiado el uso de la asociación en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado.

► Interacciones^{1,5}

Quinidina puede inhibir el metabolismo de timolol (metabolizado por la enzima P450, CYP2D6). Se ha comunicado el beta-bloqueo sistémico potenciado (bradicardia) durante el tratamiento combinado con quinidina y timolol.

Cuando se administra un colirio con timolol junto con fármacos hipotensores o que producen bradicardia pueden darse efectos aditivos.

Con otros betabloqueantes (carvedilol, metoprolol) se ha comunicado inhibición de su metabolismo y consiguiente aumento de sus concentraciones plasmáticas cuando se han administrado conjuntamente con: amiodarona, difenhidramina, fluoxetina, paroxetina o terbinafina. Con propanolol se ha visto aumento de la respuesta a epinefrina y fenilefrina IV o intraocular.

Después de la aplicación de brimonidina, se han comunicado casos muy raros de hipotensión. Cautela al usar la asociación con antihipertensivos sistémicos.

► Utilización en grupos especiales¹

- Embarazo: no hay datos adecuados para el uso de la asociación en mujeres embarazadas. No debe usarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.
- Lactancia: timolol se excreta por la leche humana. Se desconoce si brimonidina se excreta en la leche humana pero se excreta en la leche de rata. 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, por lo que su uso no está recomendado en esta población.
- La asociación timolol/brimonidina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática o renal. En pacientes con insuficiencia renal grave sometidos a diálisis, el tratamiento con timolol se ha asociado a hipotensión pronunciada.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas¹

Puede causar visión borrosa pasajera, fatiga y/o somnolencia que puede reducir la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

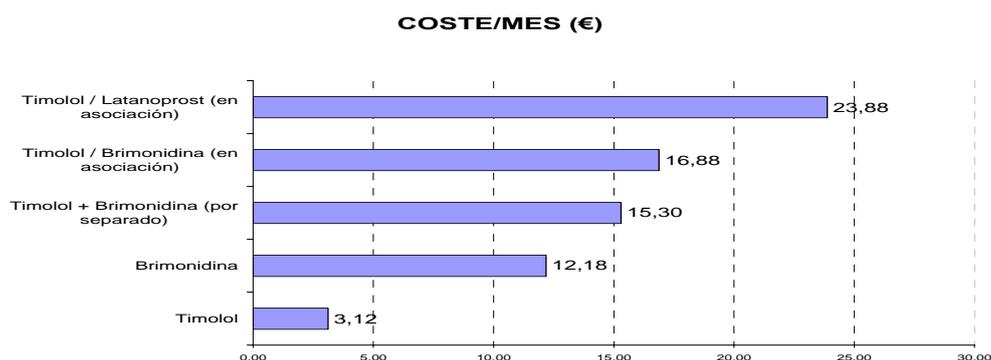
PAUTA

Con la asociación se administra una gota cada 12 horas. Administrando concomitantemente, la pauta es de una gota de brimonidina cada 12 horas y una gota de timolol cada 12 horas, teniendo que esperar al menos 5 minutos entre ambas aplicaciones.

La asociación, frente a la administración de ambos fármacos 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 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. Por otra parte, frente a la asociación timolol/latanoprost, presenta la desventaja de administrarse cada 12 horas mientras que la asociación timolol/latanoprost se administra cada 24 horas.

A pesar de que se presuponga una mejora del cumplimiento, no hay evidencia de que el cumplimiento sea mejor con la asociación.

COSTE



Los envases se desechan a las 4 semanas.

Timolol 3 ml tiene precio de referencia (3,12 €). Orden SCO/3997/2006 (BOE 30/12/06).

La asociación supone un coste adicional del 10,33% respecto a la administración por separado de timolol + brimonidina.

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 estudiado⁶. 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.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Comparadores: - TIMOLOL y BRIMONIDINA administrados separadamente.
- La asociación TIMOLOL/LATANOPROST.

- **Eficacia:**

SIMILAR a TIMOLOL y BRIMONIDINA administrados por separado.

No existen ensayos comparativos frente a la asociación TIMOLOL/LATANOPROST.

Existen estudios que ponen de manifiesto que los análogos de las prostaglandinas son superiores a timolol en cuanto a eficacia para disminuir la PIO⁶. Aunque no existen estudios comparativos frente a la asociación timolol/latanoprost, ésta parece que a priori debe tener eficacia superior que la asociación timolol/brimonidina.

- **Seguridad:**

SIMILAR a TIMOLOL y BRIMONIDINA administrados por separado.

No existen ensayos comparativos frente a la asociación TIMOLOL/LATANOPROST.

- **Pauta:**

SUPERIOR a TIMOLOL y BRIMONIDINA administrados por separado.

INFERIOR a la asociación TIMOLOL/LATANOPROST. Timolol/brimonidina se administra 1 gota cada 12 horas mientras que Timolol/latanoprost se administra 1 gota cada 24 horas.

- **Coste:**

SUPERIOR a TIMOLOL y BRIMONIDINA administrados por separado (coste mensual 16,88 frente 15,30 €).

INFERIOR a la asociación TIMOLOL/LATANOPROST (coste mensual 16,88 frente a 23,88 €).

CALIFICACIÓN:

NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO (frente a la asociación TIMOLOL/LATANOPROST)

POSIBILIDADES DE CALIFICACIÓN:	
Importante mejora terapéutica	***
Modesta mejora terapéutica	**
Aporta en situaciones concretas	*
No supone un avance terapéutico	•
No valorable: información insuficiente	¿?

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

CONCLUSIÓN:

La asociación timolol/brimonidina ha sido autorizada para la 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.

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 horas⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de COMBIGAN® [accedido el 17/01/2007] Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
2. Sherwood MB, Craven ER, Chou C, DuBiner HB, Batooshing AL, Schiffman RM, et al. Twice-Daily 0,2% Brimonidine-0,5% Timolol fixed-combination therapy vs monotherapy with Timolol or Brimonidine in patients with Glaucoma or Ocular Hypertension. A 12 month randomized trial. Arch Ophthalmol. 2006;124:1230-8.
3. Ensayo 1930342-506T. A multicenter, double-masked, randomised, three-arm, parallel-group, 12 week study of the efficacy and safety of 0,2% brimonidine tartrate/0,5% Timolol ophthalmic combination BID compared with TIMOPTOL 0,5% BID and ALPHAGAN 0,2% BID in patients with glaucoma or ocular hypertension with elevated IOP on monotherapy. Ensayo suministrado por el laboratorio Allergan.
4. Goñi FJ for the brimonidine/timolol fixed combination study group. 12-week study comparing the fixed combination of brimonidine and timolol with concomitant use of the individual components in patients with glaucoma and ocular hypertension. Eur J Ophthalmol. 2005;15:581-90.
5. Hansten PD, Horn JR. Drug interactions analysis and management. St. Louis: Facts and Comparisons; 2006.
6. Zhang WY, Li Wan Po A, Dua HS, Azuara Blanco A. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing latanoprost with timolol in the treatment of patients with open angle glaucoma or ocular hypertension. Br J Ophthalmol. 2001;85:983-90.
7. Tratamiento farmacológico tópico del glaucoma de ángulo abierto. Bol Ter Andal. 2005;21(5):18-9.
8. Drugs for some common eye disorders. Treat Guidel Med Lett. 2007;5:1-8.
9. Timolol + Brimonidine. Rev Prescr. 2007;27:171.

OTRA BIBLIOGRAFÍA DE INTERÉS:

- Traitement du glaucoma à angle ouvert. Collyre bêtabloquant en première ligne, si un traitement est décidé. Rev Prescr. 2003;23:450-4.
- National Guideline Clearinghouse. Glaucoma. 2005. Disponible en: www.guideline.gov
- Timolol + bimatoprost. Timolol + travoprost. Rev Prescr. 2007;27:170.

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Iñigo Gorostiza Hormaetxe. Farmacéutico de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Carlos Martínez Martínez. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.
- Elena Valverde Bilbao. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada. Pauta de tratamiento (criterios de inclusión y exclusión)	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
Goñi FJ, et al. Eur J Ophthalmol 2005; 15:581- 90. (4) Financiado por Allergan	ECA doble ciego, multicéntrico. Objetivo: evaluar la eficacia y seguridad de un colirio con la asociación brimonidina 0,2% / timolol 0,5% frente a ambos fármacos administrados por separado. Estudio de no inferioridad.	N= 371 pacientes, edad media 59 años. <ul style="list-style-type: none"> • Asociación brimonidina 0,2% / timolol 0,5% (n=188) • brimonidina 0,2% + timolol 0,5% (separados) (n=183) Posología: 1 gota/12h en 1-2 ojo(s). Duración: 12 semanas Criterios de inclusión: adultos con glaucoma o hipertensión ocular con una presión intraocular ≥22 y ≤34 mmHg por lo menos en un ojo y tras tratamiento con cualquier monoterapia de 3 semanas como mínimo. Criterios de exclusión: otra patología ocular activa diferente a la hipertensión ocular.	<u>Variable principal:</u> Cambio medio en la presión intraocular (PIO) con respecto a la PIO basal, a las 12 semanas, hora 0 (9:30h). Margen preestablecido de no inferioridad: <1,5 mmHg. <u>Variables secundarias:</u> Análisis subgrupo pacientes tto previo con betabloqueantes (65%) SEGURIDAD: Incidencia de efectos adversos relacionados con el tto. Efectos adversos más comunes: Abandonos por RAM relacionados con el tto.	-4,9 mmHg para ambos grupos con respecto a la PIO basal (Análisis ITT). Límite superior del IC 95% de la diferencia entre grupos (asociación menos ttos por separado) = 0,79 (<1,5 mmHg); no inferior. -5,0 mmHg en el grupo en asociación y -5,2 mmHg por separado; no inferior. 20,2% en asociación y 14,2% por separado (NS). Dolor ocular: 5,3 y 3,8% (NS) Cefalea: 4,8 y 4,4% (NS) Prurito ocular: 4,3 y 2,2% (NS) 2,1% en asociación y 1,1% por separado (p=0,685).	Análisis ITT y PP. Presentan solo los datos ITT y dicen que el análisis PP confirma dichos datos. El tamaño de muestra está calculado según el análisis por ITT (para el subgrupo pacientes tto previo con betabloquean tes).	Rand:1 DC:1 Perd:1 Rand OK:0 DC OK: 1