



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE
NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI



Nueva asociación:	TIMOLOL/BRINZOLAMIDA
Nombre comercial y presentaciones:	▲ AZARGA® (Alcon) timolol 5 mg/ml + brinzolamida 10 mg/ml colirio en suspensión (17,73 €)
Excipientes de declaración obligatoria:	Cloruro de benzalconio
Condiciones de dispensación:	Receta médica
Fecha de evaluación:	Marzo 2010
Fecha de comercialización:	Julio 2009
Procedimiento de autorización:	Centralizado
Código ATC:	S01ED51 - Preparados antiglaucoma y mióticos

INDICACIONES APROBADAS¹

La asociación a dosis fija de timolol maleato 5 mg y brinzolamida 10 mg (TI/BZ) ha sido aprobada como tratamiento para reducir la presión intraocular (PIO) en pacientes adultos con glaucoma de ángulo abierto (GAA) o hipertensión ocular (HO) en los que la monoterapia produce una reducción insuficiente de la PIO.

CONTRAINDICACIONES¹

- Asma bronquial, historial de asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Bradicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, insuficiencia cardiaca evidente o shock cardiogénico.
- Rinitis alérgica grave e hiperreactividad bronquial; hipersensibilidad a otros betabloqueantes.
- Acidosis hiperclorémica.
- Insuficiencia renal grave.
- Hipersensibilidad a sulfonamidas.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

Tanto el timolol maleato (TI) como la brinzolamida (BZ) disminuyen la PIO elevada principalmente por reducción de la secreción de humor acuoso. BZ es un inhibidor de la anhidrasa carbónica II, que disminuye la secreción de humor acuoso, presumiblemente por reducir la formación de iones bicarbonato, lo que conlleva una reducción del transporte de sodio y fluido. TI, aparte de reducir la secreción de humor acuoso, incrementa algo el flujo de salida del mismo.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosis de TI/BZ es de 1 gota 2 veces al día en el saco conjuntival de cada ojo afectado. Después de la instilación es recomendable ocluir el conducto nasolagrimal o cerrar suavemente los ojos. De este modo se reduce la absorción sistémica y se consigue una disminución de las reacciones adversas. Conviene recordar que si se emplea más de un medicamento por vía oftálmica, las aplicaciones deben espaciarse al menos 5 minutos.

ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS²⁻⁶

El glaucoma constituye la segunda causa de ceguera en los países desarrollados. La PIO elevada constituye su principal factor de riesgo, su reducción retrasa o detiene la progresión de la enfermedad²⁻⁴. Se ha establecido un límite superior

para la PIO de 21 mmHg por encima del cual se considera que ésta está elevada³. En la mayoría de los pacientes, el tratamiento con medicamentos tópicos -gotas oculares- resulta eficaz, consiguiéndose un control adecuado de la PIO²⁻⁴.

Los betabloqueantes y los análogos de las prostaglandinas, con TI y latanoprost como referentes respectivos, se consideran de elección para el tratamiento tópico del GAA^{3,5}. Los análogos de las prostaglandinas reducen la PIO en mayor medida que TI. Los restantes fármacos tópicos disponibles -brinzolamida, dorzolamida, brimonidina, dipivefrina, apraclonidina, clonidina, pilocarpina-, pueden añadirse al tratamiento con los fármacos anteriores, o se emplean como alternativas cuando éstos no estuviesen indicados³. En muchos casos son necesarios dos fármacos de grupos farmacológicos distintos para alcanzar las cifras de PIO deseables²⁻⁴.

En nuestro país se encuentran disponibles diversas asociaciones a dosis fijas (TI/latanoprost, TI/dorzolamida, TI/travoprost, TI/bimatoprost y TI/brimonidina) para el tratamiento del GAA⁶. Como ventajas de las asociaciones de este tipo se han propuesto: evitar problemas de dilución o lavado por la administración consecutiva de diferentes gotas sobre el mismo ojo; reducir la exposición a los conservantes de cada fármaco y disminuir las posibles confusiones derivadas del uso de varios colirios. Sin embargo, su utilización también representa ciertas desventajas, como: dificultad para identificar al agente causal en caso de reacción alérgica; y que la administración de la dosis óptima de un componente puede suponer una infra o sobredosificación del otro³.

EFICACIA CLÍNICA⁷⁻⁹

Se han publicado dos ensayos pivotales^{7,8} incluidos en el EPAR de la EMA⁹, informe en el que aparecen además, datos de un estudio previo no publicado en su totalidad.

El primer ensayo clínico pivotal comparó la eficacia y seguridad de TI/BZ respecto a cada uno de sus componentes administrados en monoterapia, durante un periodo de 6 meses. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego, de grupos paralelos, multicéntrico, realizado en 523 pacientes con GAA o HO. La variable principal estudiada fue la PIO media al 6º mes (8 AM y 10 AM). TI/BZ se mostró superior a cada uno de sus componentes, siendo los valores de reducción de la PIO (en mmHg) de: 8,1 y 8,0 con TI/BZ; 6,6 y 5,7 con TI; y 5,2 y 5,1 con BZ. Las diferencias fueron estadísticamente significativas ($P < 0,0001$; CI=95%). Como variable secundaria se estudió el porcentaje de pacientes que alcanzan una PIO < 18 mmHg a los 6 meses de tratamiento, siendo del: 41% con TI/BZ; 36 % con TI; y 26% con BZ ($p = 0,0123$)⁷.

El segundo ensayo clínico pivotal comparó la eficacia (reducción de la PIO) de TI/BZ frente a la asociación de TI 0,5% con dorzolamida 2% (TI/DO) en 437 pacientes con GAA o HO, durante un periodo de 12 meses. Se trata de un estudio multicéntrico aleatorizado a doble ciego con control activo de grupos paralelos, con un diseño de no inferioridad de TI/BZ respecto a TI/DO, en cuanto a la reducción de la PIO. Los resultados muestran que con ambas asociaciones se consiguen reducciones significativas de la PIO, siendo el rango de 7,2 a 9,2 mmHg para TI/BZ, similar al de TI/DO: 7,4 a 8,9 mmHg, cumpliéndose el criterio de no inferioridad establecido (límite superior del intervalo de confianza menor que +1,5 mmHg, al mes 6) en todas las mediciones⁸.

El ensayo clínico piloto cuyos datos aparecen en el informe de evaluación de la EMA, es un estudio a doble ciego, de grupos paralelos, en el que se comparó TI/BZ frente a TI en monoterapia, en 66 pacientes con GAA o HO, durante un periodo de 2 semanas. Los resultados muestran unas reducciones de la PIO media de 2,8-3,3 mmHg con TI/BZ frente a 1,4-2,4 mmHg con TI. Los valores de la reducción de la PIO fueron clínicamente relevantes y estadísticamente significativos ($P \leq 0,0005$)⁹.

SEGURIDAD

Reacciones adversas^{1,7-10}

El efecto adverso más frecuentemente asociado al tratamiento con TI/BZ fue la aparición de visión borrosa transitoria (3,6%), con una duración de entre segundos a pocos minutos; siendo también frecuente la disgeusia -alteración del gusto- (la incidencia de este efecto adverso puede reducirse con la oclusión nasolacrimal o cerrando los ojos suavemente). Otros efectos adversos oculares frecuentes fueron: dolor, irritación, sensación de cuerpo extraño; y, entre los poco frecuentes: erosión corneal, queratitis punteada, ojo seco, secreción ocular, prurito o hiperemia¹.

En los ensayos clínicos TI/BZ mostró un perfil de seguridad similar al de sus componentes por separado⁷ y al de la asociación TI/DO, aunque con una incidencia de irritación ocular significativamente inferior (2,7% vs 10,6%; $P < 0,0009$)⁸.

En un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, a doble ciego, de grupos paralelos, realizado en 95 pacientes con GAA o HO, durante 1 semana, se compararon las molestias oculares asociadas a la administración de TI/BZ respecto a TI/DO, ambas

administradas 2 v/d, durante 1 semana. Las molestias se definieron como sensación de quemazón, pinchazos, calor, dolor agudo y escozor, que los pacientes cuantificaron mediante una escala de 0 a 4 (de nulas a muy graves). El diseño fue de superioridad de TI/BZ respecto a TI/DO, referido a la diferencia significativa entre los valores medios de las molestias observadas en cada grupo, a la semana de tratamiento. Los resultados fueron de 0,77 en el grupo tratado con TI/BZ respecto a 1,53 para el grupo TI/DO, siendo la diferencia significativa (P=0,0003) a favor de TI/BZ⁹.

En un ensayo clínico prospectivo, a doble ciego, aleatorizado, con control activo, cruzado, multicéntrico, realizado en 127 pacientes con GAA o HO, se comparó la tolerabilidad de TI/BZ frente a TI/DO, durante 3 días consecutivos. El 16,5 % de los pacientes no expresó preferencia por ninguno de los tratamientos, y, del resto, la preferencia expresada por los pacientes fue del 79,2% para TI/BZ y 20,8% para TI/DO (P<0,0001). Las molestias oculares descritas fueron: irritación ocular 5,5% con TI/BZ vs 17,3% con TI/DO (P=0,0029); dolor ocular: 0,8% con TI/BZ vs 7,9% con TI/DO (P=0,0053); y, visión borrosa: 14,8% con TI/BZ vs 0,8% con TI/DO (P<0,0001)¹⁰.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármacos comparador/es: timolol, brinzolamida, timolol/dorzolamida, timolol/latanoprost (considerado de elección). Otras asociaciones de antiglaucomatosos en colirio.

1- Eficacia: Superior a TI y BZ en monoterapia; similar (no inferior) a TI/DO. No existen ensayos comparativos frente a TI/latanoprost.

2- Seguridad: Similar perfil de seguridad que TI y BZ en monoterapia. Superior a TI/DO en cuanto a molestias oculares e inferior respecto a visión borrosa transitoria. No existen ensayos comparativos frente a TI/latanoprost

3- Pauta: Igual a TI/DO -2 veces/día- inferior a alternativas como TI/latanoprost (1 vez/día)

4- Coste: Ligeramente inferior que TI/DO y que TI/latanoprost.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA (€)

Principio activo	Coste diario en euros
- Timolol/brinzolamida.....	0,63
- Timolol/dorzolamida.....	0,72
- Timolol/latanoprost.....	0,85
- Timolol+brinzolamida.....	0,57
- Timolol (Precio referencia)	0,11
- Brinzolamida.....	0,46

Fuente: nomenclátor marzo 2010

LUGAR EN TERAPÉUTICA

TI/BZ ha mostrado una eficacia superior y un perfil de seguridad similar al de sus componentes por separado. En comparación con TI/DO presenta una eficacia semejante y una tolerabilidad ocular superior, excepto en la incidencia de visión borrosa transitoria. No se dispone de ensayos clínicos comparativos frente a otras asociaciones de antiglaucomatosos disponibles con anterioridad, entre ellas TI/latanoprost, que contiene dos fármacos de primera elección que cuentan con mayores evidencias y, además, se administra 1 vez al día, mientras que TI/BZ ha de administrarse 2 veces al día.

A la vista de lo anterior, la introducción en la terapéutica de la asociación a dosis fija TI/BZ no supone un avance terapéutico en el tratamiento del GAA y de la HO, frente a las alternativas disponibles con anterioridad.

CONCLUSIONES

- La asociación a dosis fija de timolol maleato 5 mg y brinzolamida 10 mg (TI/BZ) ha sido aprobada para reducir la presión intraocular (PIO) en pacientes adultos con glaucoma de ángulo abierto (GAA) o hipertensión ocular (HO) en los que la monoterapia resulta insuficiente. Se administra dos veces al día.

- Se dispone de un ensayo clínico en el que la asociación TI/BZ mostró mayor eficacia que cada uno de sus componentes por separado, en cuanto a la reducción de la PIO. En un ensayo comparativo TI/BZ mostró una eficacia no inferior a la asociación timolol/dorzolamida (TI/DO).
- El perfil de seguridad de TI/BZ parece similar al de sus componentes y al de TI/DO. No obstante, en los ensayos clínicos TI/BZ ha mostrado una tolerabilidad ocular superior a TI/DO, al provocar menos irritación y dolor oculares, aun produciendo mayor incidencia de visión borrosa.
- No se dispone de estudios comparativos frente a otras asociaciones disponibles con anterioridad; especialmente frente a timolol/latanoprost, considerado de primera elección.
- A la vista de la evidencia disponible, TI/BZ no supone un avance terapéutico en el tratamiento del GAA y de la HO respecto a las alternativas disponibles con anterioridad.

FRASE RESUMEN:

CALIFICACIÓN: “NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO”

Posibilidades de calificación:

Aporta en situaciones concretas: ★

Importante mejora terapéutica: ★★★

No supone un avance terapéutico: ●

Modesta mejora terapéutica: ★★

No valorable: información insuficiente ¿?

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Ficha técnica de Azarga. Laboratorio Alcon. 2008. Disponible en www.agemed.es
- 2- Zhang WY, et al. 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. Disponible en: <http://bjo.bmj.com/>
- 3- Tratamiento farmacológico tópico del glaucoma de ángulo abierto. Bol Ter Andal. 2005; 21(5): 18-9.
- 4- Drugs for some common eye disorders. Treat Guidel Med Lett. 2007; 5: 1-8.
- 5- National Institute for Clinical Excellence. Clinical Guideline 85. Glaucoma: diagnosis and management of chronic open angle glaucoma and ocular hypertension. London, 2009. Disponible en URL: www.nice.org.uk/CG85NICEguideline
- 6- BOT Plus - Base de Datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos®, 2009 diciembre.
- 7- Kaback M, et al. Intraocular pressure-lowering efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination compared with brinzolamide 1% and timolol 0.5%. Ophthalmology. 2008; 115(10): 1728-34, 1734.e1-2.
- 8- Manni G, et al. The safety and efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination versus dorzolamide 2%/timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. J Glaucoma. 2009; 18(4): 293-300.
- 9- Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Azarga. DCI: brinzolamida/timolol. EMEA H/C/000960; (Rev. 1), 2010. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/index/indexh1.htm>
- 10- Vold SD, et al. A one-week comfort study of BID-dosed brinzolamide 1%/timolol 0.5% ophthalmic suspension fixed combination compared to BID-dosed dorzolamide 2%/timolol 0.5% ophthalmic solution in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. J Ocul Pharmacol Ther. 2008; 24(6): 601-5.
- 11- Mundorf TK, et al. A patient preference comparison of Azarga (brinzolamide/timolol fixed combination) vs Cosopt (dorzolamide/timolol fixed combination) in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. Clin Ophthalmol. 2008; 2(3): 623-8.

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.

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.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

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.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza.
- 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.
- 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.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.

INFORME DE TIMOLOL/BRINZOLAMIDA (colirio): TABLA RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS (ECR)							
Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
Kaback M, et al. Ophthalmology. 2008; 115(10): 1728-34, 1734.e1-2.	ECA doble ciego, aleatorizado, grupos paralelos, multicéntrico. Objetivo: evaluar la eficacia y seguridad de un colirio con la asociación timolol 0,5% con brinzolamida 1% (TI/BZ) frente a cada fármaco administrados por separado. Diseño de superioridad.	N= 523 pacientes, (55,3% <65 años; 44,7 ≥65 años). asociación con timolol 0,5% / brinzolamida 1% (TI/BZ) (n=171) timolol 0,5% en monoterapia (TI) (n=173) brinzolamida 1% en monoterapia (BZ) (n=173) Criterios de inclusión: adultos con GAA o HO con PIO ≥24 a las 8 AM y ≥21 mmHg a las 10 AM al menos en un ojo en 2 visitas, tras un tratamiento periodo de lavado de al menos 28 días tras tratamiento previo con betabloqueante o inhibidor de prostaglandinas. Criterios de exclusión: pacientes con PIO>36 mmHg; otras patologías o anormalidades oculares diferentes	Posología: 1 gota/12h en 1-2 ojo/s. Duración: 6 meses	<u>Variable principal:</u> Cambio en la PIO media con respecto a la PIO basal, desde la semana 2 y los meses 3 y 6 a las 8 AM y 10 AM. El criterio de superioridad se define como superioridad estadísticamente significativa en la reducción de la PIO en las 2 mediciones del 6º mes con TI/BZ respecto a TI y respecto a BZ. <u>Variable secundaria:</u> % pacientes que alcanzan PIO ≤18 mmHg. SEGURIDAD: Incidencia de efectos adversos relacionados con el tratamiento. Efectos adversos más frecuentes.	-8,1 y 8,0 mmHg con TI/BZ (respectivamente, en cada una de las dos mediciones) -6,6 y 5,7 mmHg con TI (idem) -5,2 y 5,1 mmHg con BZ (idem) (P<0,0001; CI=95%) (Análisis ITT y PP). TI/BZ significativamente superior a TI y a BZ. 477 pacientes completaron el estudio. Pacientes con PIO ≤18 mmHg a las 10 AM: 41% con TI/BZ; 36% con TI y 26% con BZ (NE). Visión borrosa: 3,4% TI/BZ; 2,9% BZ; y, 0,6% TI. Disgeusia: 1,1% TI/BZ; 4,6% BZ; y, 0,6% TI. (NE) Dolor ocular; Irritación ocular; Queratitis punctata; etc. similar en todos grupos.	El artículo no incluye todas las tablas de resultados. Remite a una dirección web para consultar éstas tablas. Análisis ITT y PP. Parece presentar sólo los datos del ITT, aunque no está claro. Sería más razonable medir la variable secundaria a las 10 AM tal y como se hace con la variable ppal y no tomar el mejor resultado para cada uno independientemente de cuando se mida	Total: 4 puntos Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 0 Ciego apropiado: 1

		a GAA o HO; cirugía en los últimos 6 meses, infección ocular, o cirugía por láser en los tres meses previos, antecedentes o presencia de asma o EPOC que pudieran descartar el uso de betabloqueantes.		Abandonos por efectos adversos relacionados con el tratamiento.	n=17 4,6% TI/BZ; 1,7% BZ; 3,4% T. (Tabla 2)		
--	--	--	--	---	--	--	--

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
Manni G, et al. J Glaucoma. 2009; 18(4): 293-300.	ECA doble ciego, aleatorizado, grupos paralelos, con control activo, multicéntrico. Objetivo: evaluar la eficacia y seguridad de un colirio ocular con timolol 0,5% y brinzolamida 1% (TI/BZ) frente a un colirio ocular con timolol 0,5% y dorzolamida 2% (TI/DO). Diseño de no inferioridad.	N= 437 pacientes, (22-95 años; media de 64,8± 10 años; 58,5 mujeres y 41,5% hombres). asociación con timolol 0,5% / brinzolamida 1% (TI/BZ) (n=220) asociación con timolol 0,5% / dorzolamida 2% (TI/DO) (n=217) Criterios de inclusión: mayores de 18 años con GAA o HO con PIO 24-36 mmHg a las 8 AM al menos en un ojo; PIO 21-36 mmHg a las 10 AM al menos en un ojo; y; PIO no mayor de 36 mmHg a cualquier hora en	Posología: 1 gota/12h en 1-2 ojo/s. Duración: 12 meses	<u>Variable principal:</u> Valor PIO media al mes 6 a las 8 AM, 10 AM y 4 PM. Análisis por protocolo.(PP) Criterio de no inferioridad: Límite superior del intervalo de confianza debe ser menor que +1,5 mm Hg. <u>Variable secundaria:</u> % pacientes que alcanzan PIO ≤18 mmHg.	Las medias de la reducción de PIO en las 3 medidas fueron-7,2 – 9,1 mmHg con TI/BZ y -7,4 – 8,9 mmHg con TI/DO (Análisis PP). TI/BZ no inferior a TI/DO. Se cumple criterio de no inferioridad. Pacientes con PIO ≤18 mmHg: 35-61% con TI/BZ; 30-59% con TI/DO. (NE) (tabla de resultados no incluida). 393 pacientes completaron el estudio.	El estudio considera estadísticamente significativos los valores de P<0,05. El estudio dura 12 meses, pero establece la no inferioridad sólo con las mediciones de la PIO al 6º mes. Cabe preguntar si las demás no cumplen el criterio y/o no fueron significativas.	Total: 4 Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 0

		<p>cualquier ojo.</p> <p>Criterios de exclusión: pacientes con glaucoma diferente a GAA o HO; intolerancia o insuficiente respuesta a TI/DO; utilización de fármacos en fase de investigación en los 30 días previos al ensayo; antecedentes de enfermedad inflamatoria ocular grave; trauma ocular, cirugía láser; etc. Historia de enfermedad cardiovascular, renal, respiratoria o hepática. Uso de altas dosis de AAS en el último mes. Diabetes no controlada. Pacientes que no podían interrumpir corticoesteroides o terapia que pudiera afectar la PIO durante los 30 días previos. Mujeres embarazadas; en periodo de lactancia; y, sin utilizar contracepción.</p>		<p>SEGURIDAD:</p>	<p>Perfil de seguridad similar. Única diferencia significativa (P=0,0009) en irritación ocular 2,7% con TI/BZ vs 10,6% con TI/DO. Abandonos por efectos adversos: 3 con TI/BZ y 8 con TI/DO. (NE)</p>		
--	--	---	--	-------------------	---	--	--

NE: Significación estadística no especificada; NS: resultados no significativos; GAA: glaucoma de ángulo abierto; HO: Hipertensión ocular; PIO: presión intraocular. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

(*) Rango de puntuación: 0-5. Estudio de baja calidad: puntuación < 3