



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-BRINZ\_BRIMO/V1/05062015

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de brinzolamida/tartrato de brimonidina (Simbrinza®)

Fecha de publicación: 10 de junio de 2015

El glaucoma es una neuropatía óptica progresiva, de etiología multifactorial, caracterizada por presentar atrofia de la cabeza del nervio óptico asociada en la mayoría de los casos al aumento de la presión intraocular (PIO) por encima de 21mmHg (rango normal entre 10-20mmHg). Los pacientes que solo presentan elevación de la PIO, sin asociar daño en el nervio óptico o pérdida del campo visual, se clasifican como hipertensión ocular (HTO).

Existen diferentes tipos de glaucoma, siendo el glaucoma primario de ángulo abierto (GAA) el tipo más frecuente en Europa (1). Se produce porque la lesión en el nervio óptico provoca una pérdida de células ganglionares de la retina y de sus axones, manifestándose clínicamente con pérdida progresiva del campo visual (inicialmente campo visual periférico que evoluciona a pérdida de visión central) y finalmente ceguera.

El glaucoma es una enfermedad muy frecuente. En la actualidad, se estima que afecta a 64,3 millones de personas en el mundo, pudiendo aumentar esta cifra a 76 millones en el año 2020 (2). Es la principal causa de ceguera irreversible a nivel mundial (2), y la segunda causa, tras las cataratas, de ceguera en el mundo, con aproximadamente 8,4 millones de personas afectadas (3).

En estadios iniciales, el GAA raramente presenta síntomas, ya que no hay pérdida de agudeza visual mientras la visión central esté conservada. Por ello, su diagnóstico suele ser incidental, mediante exploraciones oftalmoscópicas rutinarias (4), al detectarse daño característico en el nervio óptico o elevación de la PIO.

Entre los principales factores de riesgo para el desarrollo de GAA se encuentran el aumento de la PIO, la raza y la edad, historia familiar previa de glaucoma y otros factores como miopía, pseudoexfoliación, diabetes mellitus, hipotiroidismo, entre otros (5).

El abordaje terapéutico centra su objetivo en la reducción de la PIO hasta un rango en el que se estabilice el daño al nervio óptico, ya que ha demostrado reducir el riesgo de progresión de pérdida de campo visual (5,6,7). Para ello se dispone tanto de tratamiento farmacológico, como no farmacológico como el láser o la cirugía. La elección del tratamiento depende de múltiples factores, pero en ausencia de contraindicaciones, es el tratamiento farmacológico la medida inicial más frecuentemente utilizada para la reducción de la PIO en el tratamiento del GAA(5,8). El láser y la cirugía usualmente se utilizan cuando no se obtiene respuesta mediante la terapia médica.

El tratamiento farmacológico se inicia mediante tratamiento tópico en monoterapia, que en ausencia de eficacia o intolerancia se sustituye por otro fármaco tópico. Si no se alcanza el objetivo de PIO que establezca la progresión de la enfermedad (4,5), se añade un segundo medicamento, ya sea mediante administración concomitante o en asociación (8,9).

La primera línea de tratamiento la constituyen los análogos de prostaglandinas y los beta-bloqueantes con reducciones de la PIO de 25-33% y 20-25% respectivamente (4,8). Los agonistas alfa adrenérgicos, agentes parasimpatomiméticos y los inhibidores de la anhidrasa carbónica, normalmente alcanzan reducciones de PIO menores (10), por lo que suelen utilizarse en combinación con los tratamientos de elección y con menos frecuencia como alternativa. Aproximadamente el 40% de los pacientes con GAA requieren 2 o más medicamentos en los 5 años siguientes a su diagnóstico. En este sentido, las asociaciones de antiglaucomatosos recomendados son las que contienen análogos de prostaglandinas o beta-bloqueantes. Además existirían otras posibles asociaciones con agonistas alfa adrenérgicos o con inhibidores de la anhidrasa carbónica.

## BRINZOLAMIDA/BRIMONIDINA (SIMBRINZA®)

Brinzolamida/brimonidina está indicado como tratamiento para la reducción de la PIO elevada en adultos con GAA o HTO cuando la monoterapia produce una reducción insuficiente de la PIO (11).

Brinzolamida/brimonidina está disponible en colirio en suspensión que contiene una combinación fija de 10 mg/ml de brinzolamida y 2 mg/ml de tartrato brimonidina (equivalente a 1,3 mg de brimonidina). La posología recomendada es de una gota dos veces al día (11,16).

Los dos principios activos de esta combinación están autorizados, desde hace tiempo (12,13), para el tratamiento de la PIO elevada en pacientes adultos con GAA o HTO tanto en monoterapia como en asociación con timolol (14,15).

### Farmacología

#### *Brinzolamida* (11, 12, 14)

Brinzolamida es un inhibidor selectivo de la anhidrasa carbónica II (AC-II) en el epitelio ciliar del ojo, que reduce la formación de iones bicarbonato y produce una disminución del transporte de sodio y fluido a través del epitelio ciliar. El resultado es una inhibición en la producción del humor acuoso y por tanto reducción de la PIO.

Tras la administración oftálmica, la brinzolamida se absorbe a través de la córnea y pasa posteriormente a la circulación sistémica, en dónde se une a la anhidrasa carbónica de los eritrocitos. Esto reduce su concentración plasmática, mantiene una semivida prolongada en sangre (>100 días) y determina su cinética no lineal.

La eliminación de la brinzolamida se produce mayoritariamente por excreción renal (60%). Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (con aclaramiento de creatinina <30ml/min), hipersensibilidad conocida a sulfamidas o acidosis hiperclorémica.

Entre sus reacciones adversas, las clasificadas como frecuentes (1-10% de los pacientes) se observaron principalmente a nivel local: visión borrosa, irritación ocular, dolor ocular, sensación de cuerpo extraño, hiperemia ocular, y disgeusia como reacción adversa sistémica frecuente.

#### *Brimonidina* (11,14)

La brimonidina es un agonista selectivo de los receptores adrenérgicos alfa-2 en el epitelio ciliar, suprime la formación del humor acuoso, estimula el flujo de salida uveoescleral y por tanto, reduce la PIO con efecto mínimo sobre los parámetros cardiovasculares o pulmonares (datos limitados para pacientes con asma bronquial que muestren ausencia de efectos adversos).

Tras la administración oftálmica, la brimonidina se absorbe rápidamente en el ojo, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en < 1 hora, y la semivida plasmática media en la circulación sistémica es de aproximadamente 3 horas. Se une a proteínas plasmáticas en un 29%, y presenta afinidad por tejidos

oculares pigmentados, especialmente cuerpo ciliar e iris, debido a su propiedad para unirse a la melanina.

La brimonidina está contraindicada en pacientes en tratamiento con IMAO y antidepresivos que afecten a la transmisión noradrenérgica (ej. tricíclicos, mianserina).

Las reacciones adversas producidas por brimonidina a nivel ocular son más frecuentes que con otros antiglaucomatosos. Se clasifican como muy frecuentes ( $\geq 10\%$  de los pacientes): trastornos oculares (hiperemia, quemazón/picor, prurito, sensación de cuerpo extraño, folículos conjuntivales), visión borrosa, reacciones alérgicas (blefaritis alérgica, blefaroconjuntivitis alérgica, conjuntivitis alérgica, reacción ocular alérgica) y conjuntivitis folicular, así como también cefalea, somnolencia, fatiga y sequedad bucal; frecuentes (1-10% de los pacientes): mareo, alteraciones del sabor, trastornos oculares (irritación local, fotofobia, erosión/coloración corneal, sequedad ocular, palidez conjuntival, visión anómala, conjuntivitis, iritis y miosis), síntomas respiratorios superiores, síntomas gastrointestinales y astenia.

Con respecto a las características farmacocinéticas señalar que en el estudio (C-10-010) se observó que la exposición sistémica de la combinación fija es comparable a la de ambos productos en monoterapia.

#### Eficacia (17)

Los estudios relevantes de eficacia para la combinación a dosis fija de brinzolamida y brimonidina para el tratamiento de GAA e HTO, son principalmente dos estudios pivotaes, aleatorizados, doble ciego, multicéntricos de 6 meses de duración:

- El estudio C-10-040 diseñado para demostrar la superioridad de brinzolamida/brimonidina en combinación fija frente a cada uno de sus componentes en monoterapia.
- El estudio C-10-041 diseñado para demostrar no-inferioridad de brinzolamida/brimonidina en combinación fija, frente a los dos componentes administrados de forma concomitante (brinzolamida+brimonidina) con 10 minutos de separación.

En ambos estudios se incluyeron pacientes mayores de 18 años diagnosticados de GAA primario e HTO insuficientemente controlados con monoterapia o con más de dos tratamientos para la reducción de la PIO. El porcentaje de pacientes con edad  $> 60$  años fue de 54% en el estudio C-10-040 y de 51,1% en el C-10-041.

Los pacientes se aleatorizaron en función de su PIO al inicio del ensayo (24-27 mmHg y 28-36 mmHg). La medicación se administró a las 9 am ( $\pm 30$  minutos) y a las 9 pm ( $\pm 30$  minutos). La variable principal de eficacia fue el cambio de la PIO diurna media a los 3 meses respecto al valor basal. Las mediciones se realizaron, a las 9 am, +2h y +7h y el resultado se expresó como el promedio de las tres mediciones. Adicionalmente, como variables secundarias se incluyeron el cambio de PIO respecto al valor basal a la semana 2 y 6, así como al mes 6 y también, el porcentaje de pacientes con PIO  $< 18$  mmHg al mes 6.

#### Estudio (C-10-040) de superioridad de brinzolamida/brimonidina frente a brinzolamida y brimonidina en monoterapia.

En este estudio, se incluyeron 560 pacientes, mayoritariamente  $> 65$  años (54%), mujeres (55,3%), de raza blanca (70,5%) y ojos marrones.

A los 3 meses de tratamiento se observó que la reducción de la PIO media diurna desde el valor basal fue mayor en el brazo de la combinación brinzolamina/brimonidina (-7,9 mmHg) que en los brazos de brinzolamida (-6,5 mmHg, diferencia -1,4 mmHg) y de brimonidina (-6,4 mmHg, diferencia -1,5 mmHg). Las diferencias alcanzadas respecto a los tratamientos en monoterapia fueron estadísticamente significativas en ambos casos.

Respecto al cambio en PIO media diurna frente a la medida basal en las otras visitas (semanas 2 y 6, y mes 6) se observó que en todos los casos, los resultados en el grupo de brinzolamida/brimonidina fueron superiores y las diferencias obtenidas estadísticamente significativas.

C-10-040.Var. principal: Cambio PIO media diurna* respecto al basal al 3º mes		
Grupo tratamiento	N	Cambio mediod PIO 3º mes (SE)
Brinz/Brim	191	-7.9 mmHg (0.21)
Brinzolamida	191	-6.5 mmHg (0.24)
Brimonidina	174	-6.4 mmHg (-0.24)
Diferencia media de PIO a los 3 meses		
B/B - Brinzolamida	191-191	-1.3mmHg, IC95%(-1.9,-0.6), p<0.0001
B/B - Brimonidina	191-174	-1.5mmHg, IC 95% (-2.0,-1.0), p< 0.001

\*El resultado es un promedio de las 3 mediciones diarias realizadas (9am,+2h,+7h).

La tasa de abandonos en el brazo de brinzolamida/brimonidina y brimonidina fue más del doble (33% y 30% respectivamente) que en el brazo de brinzolamida (14%). Los abandonos se debieron principalmente a las reacciones adversas (brinzolamida/brimonidina 11,9%, brimonidina 8,6% y brinzolamida 0,5%). La segunda razón de abandono fue el control inadecuado de PIO, brimonidina (5,7%), brinzolamida (3,6%) y brinzolamida/brimonidina (2,6%).

#### Estudio (C-10-041) de no-inferioridad de la combinación a dosis fija de brinzolamida/brimonidina frente a brinzolamida y brimonidina administrados de forma concomitante con separación de 10 minutos entre su administración.

En este estudio se incluyeron 890 pacientes, mayoritariamente mujeres (56,1%) y con una media de edad de 63,3 años. Se estableció un margen de no inferioridad de +1,5 mmHg.

Tanto en el análisis por protocolo (PP) como en el análisis por intención de tratar (ITT), realizado al tercer mes de tratamiento, se observó que la reducción de PIO diurna respecto a la basal fue similar en ambos grupos de tratamiento. La diferencia media obtenida entre la combinación a dosis fija brinzolamida/brimonidina y el grupo tratado con brinzolamida + brimonidina fue idéntica para ambos modelos de análisis, -0,1 mmHg (IC95% -0,5; 0,2). El límite superior del intervalo de confianza (0,2) fue inferior al margen de no inferioridad establecido (+1,5mmHg).

Asimismo, las variables secundarias de reducción de PIO respecto a la basal, a las 2, 6 semanas y al mes 6, fueron similares en ambos brazos de tratamiento, mostrando una diferencia de 0,1 mmHg entre grupos.

Adicionalmente, dos estudios de apoyo (C-10-33 y C-10-039) evaluaron la administración, en régimen de 3 dosis/día (TID), de la combinación de brinzolamida/brimonidina frente a brinzolamida y brimonidina en monoterapia. En ambos estudios la reducción de la PIO fue superior para la combinación al tercer mes.

#### **Seguridad (11,17)**

El perfil de seguridad de brinzolamida/brimonidina a dosis fijas se basa principalmente en los datos de los 4 ensayos descritos que incluyeron un total de 1080 pacientes. Los dos estudios principales (C-10-040 y C-10-041) de 6 meses de duración y administración de 2 dosis/día (BID) y los dos de apoyo (C-10-033 y C-10-039) de 3 y 6 meses de duración y administración de 3 dosis/día (TID).

Además, también se considera, en la evaluación global de seguridad, la información de seguridad procedente de los estudios realizados con los dos principios activos que constituyen la combinación tanto en monoterapia como en combinación con timolol y los datos de seguridad de un estudio de "confort" de una semana de duración y 101 pacientes (C-11-002). Este estudio

demostró que el “discomfort” (variable principal medida en una escala de 0- a 4) de la combinación fue superior (0,8) al de brinzolamida (0,4) y brimonidina (0,3).

C-10-041. Variable principal: cambio de PIO media diurna respecto a la basal al mes 3 (mmHg)				
Población	Grupo de tratamiento	N	Cambio medio de PIO al 3º mes mmHg. (SE)	Diferencia media de PIO al 3º mes entre ttos (SE)
Análisis PP	Brin/Brim	384	-8.5mmHg(0.16)	-0.1 mmHg
	Brinz+Brim	373	-8.3mmHg(0.16)	IC95% (-0.5,0.2)
Análisis ITT	Brin/Brim	450	-8.5mmHg(0.16)	-0.1 mmHg
	Brinz+Brim	438	-8.4mmHg(0.16)	IC95% (-0.5,0.2)

En los estudios C-10-040 y C-10-041, se incluyeron un total de 645 pacientes en régimen BID, y aproximadamente el 80% de estos pacientes permanecieron en este tratamiento al menos 173 días.

En estos estudios, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron efectos adversos locales a nivel ocular incluyéndose: hiperemia ocular (hiperemia conjuntival), reacciones alérgicas oculares, alteraciones en la visión (visión borrosa, agudeza visual reducida, hipermetropía), malestar ocular (irritación ocular, dolor ocular, picor, sensación de cuerpo extraño, irritación conjuntival). Se observó que en los grupos de tratamiento que incluyen brimonidina, bien en monoterapia o en asociación, estas reacciones adversas oculares fueron más frecuentes que en el grupo de brinzolamida.

Los efectos adversos sistémicos notificados más frecuentemente fueron disgeusia, sequedad oral (sequedad nasal, bucal, de mucosas) y fatiga/cansancio (astenia, fatiga, hipotonía, sedación, hipersomnolia y somnolencia).

Las alteraciones en la visión se notificaron con mayor incidencia en el grupo de brinzolamida+brimonidina. De hipermetropía se notificó un solo caso en brinzolamida/brimonidina, siendo su asociación remota; la reducción de la agudeza visual sólo se detectó en el grupo de brinzolamida+brimonidina.

En cuanto a la tasa de abandonos por reacciones adversas en los dos estudios pivotaes fueron brinzolamida/brimonidina 11%, brinzolamida+brimonidina 13,3%, brinzolamida 0,5% y brimonidina 8,6%. La mayoría se debió a reacciones locales a nivel ocular ya documentadas con el uso en monoterapia. Los abandonos debidos a reacciones alérgicas oculares fueron similares en los 3 grupos de tratamiento que contenían brimonidina (brinzolamida/brimonidina 3,9%, brinzolamida + brimonidina 3,4%, brinzolamida 0% y brimonidina 3,4%).

Con respecto a los eventos adversos graves en los ensayos C-10-040 y C-10-041 se notificaron 0,3% en el grupo de brinzolamida/brimonidina (dos casos de erosión corneal que se resolvieron con tratamiento farmacológico en los que se resolvió con la administración de medicación concomitante). En los estudios con régimen TID se notificó un caso de dolor torácico en el grupo de tratamiento con brinzolamida.

En los estudios de seguridad (C-10-033 y C-10-039) de 3 y 6 meses de duración sobre 435 pacientes, en régimen 3 dosis/día (TID) de la combinación fija brinzolamida/brimonidina frente a monoterapia, el perfil de seguridad fue cualitativamente similar al obtenido en los estudios BID. Sin embargo, cuantitativamente se observó una mayor incidencia de efectos adversos en el régimen TID comparado con el BID, lo que es consistente con el aumento de dosis. Los abandonos por reacciones alérgicas fueron mayores en TID, mostrándose un incremento de estas reacciones en la combinación a los 3 y 6 meses.

La tasa de abandono por reacciones adversas en el grupo de brinzolamida/brimonidina y brimonidina en monoterapia fueron de 14,4% y 11,9%, frente a brinzolamida 3,7% al 3º mes de tratamiento, y de 19%; 16,2% y 4,3 al 6º mes de tratamiento respectivamente.

## DISCUSIÓN (17-23)

Brinzolamida/brimonidina es la primera combinación a dosis fija sin betabloqueantes de dos principios activos ya comercializados en monoterapia y a las mismas dosis para el tratamiento de la PIO elevada en adultos con GAA o HTO.

En las distintas mediciones llevadas a cabo a lo largo del estudio pivotal C-10-041 (a las 2, 3, 6 semanas y 6 meses) brinzolamida/brimonidina a dosis fijas ha demostrado, frente a la administración concomitante de brinzolamida y brimonidina, la no inferioridad para reducir la PIO. Sin embargo, no existen comparaciones directas de esta asociación con otros antiglaucomatosos en monoterapia ni con otras combinaciones.

En aquellos pacientes que están siendo tratados con brinzolamida o brimonidina en monoterapia y en los que fuera necesaria la adición de otro medicamento para conseguir reducciones de PIO adecuadas, se debe tener en cuenta que tanto los análogos de prostaglandinas y los betabloqueantes (principios activos más potentes) (24,25) como sus asociaciones, se encuentran en las primeras líneas de tratamiento. Por tanto, las combinaciones como esta, que no incluyen ni betabloqueantes ni análogos de prostaglandina, solo pasarían a considerarse si las opciones anteriores no fueran adecuadas.

La asociación de brinzolamida y brimonidina en una sola formulación podría ser una opción de tratamiento para aquellos pacientes que estén recibiendo los dos medicamentos de forma conjunta (tratamiento de sustitución), ya que se evitaría el tiempo de espera (entre 5 y 15 minutos) necesario entre administraciones (12,13).

En cuanto al perfil de seguridad de la combinación brimonidina/brinzolamida, es similar al de la administración concomitante de los dos principios activos. Señalar que la incidencia de abandonos provocados por reacciones adversas se debe principalmente a la brimonidina.

## CONCLUSIÓN

Brinzolamida/brimonidina (10mg/ml-2mg/ml) es la primera combinación a dosis fija de brinzolamida y tartrato de brimonidina, autorizada para el tratamiento de la presión intraocular elevada en adultos con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular.

No existen comparaciones directas de esta asociación con otros antiglaucomatosos en monoterapia ni con otras combinaciones. En cuanto a su perfil de seguridad señalar que su destacada incidencia de efectos adversos locales se debe principalmente a la brimonidina.

El tratamiento recomendado para reducir la presión intraocular, tanto en monoterapia como en asociación, debe incluir un análogo de prostaglandina o un beta-bloqueante salvo que existan contraindicaciones. Por lo tanto, en aquellos pacientes tratados con brinzolamida o brimonidina que requieran la adición de un segundo medicamento, podría considerarse la administración de brinzolamida/brimonidina sólo cuando otras asociaciones con betabloqueantes o análogos de prostaglandinas no se consideren adecuadas.

La combinación brinzolamida/brimonidina podría considerarse como una opción de tratamiento en caso de que exista un uso concomitante de los monocomponentes.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*En base al impacto presupuestario llevado a cabo tras la fijación de precio, no se han identificado ventajas adicionales en términos económicos que puedan modificar el posicionamiento de brinzolamida/tartrato de brimonidina. Su coste es ligeramente inferior (10%) al de la suma de ambos monocomponentes.*

## REFERENCIAS

1. Kingman S. Glaucoma is second leading cause of blindness globally. Bull World Health Organ.2004; 82:887.
2. Tham YC1, Li X2, Wong TY1, Quigley HA3, Aung T1, Cheng CY4.Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040: A Systematic Review and Meta-Analysis) Ophthalmology. 2014 Jun 26. pii: S0161-6420(14)00433-3. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013. [Epub ahead of print].
3. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br J Ophthalmol 2006;90:262-7.
4. Uptodate. Open-angle glaucoma: Epidemiology, clinical presentation and diagnosis.
5. Primaty Open-Angle Glaucoma. American Academy of Ophthalmology.
6. Peeters A1, Webers CA, Prins MH, Zeegers MP, Hendrikse F, Schouten JS. Quantifying the effect of intraocular pressure reduction on the occurrence of glaucoma.Acta Ophthalmol. 2010 Feb;88(1):5-11. doi: 10.1111/j.1755-3768.2008.01452.x. Epub 2009 Apr 27.
7. Maier PC1, Funk J, Schwarzer G, Antes G, Falck-Ytter YT. Treatment of ocular hypertension and open angle glaucoma: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2005 Jul 16;331(7509):134. Epub 2005 Jul 1.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence. Glaucoma: Diagnosis and management of chronic open angle glaucoma and ocular hypertension. 2009. Available at: <http://publications.nice.org.uk/glaucoma-cg85/introduction> (Accessed on May 12, 2010).
9. European Glaucoma Society: Terminology and Guidelines for Glaucoma. 4<sup>o</sup> ed.www.eugs.org.
10. Van der Valk, Webers C, Lumley T, et al A network meta-analysis combined direct and indirect comparisons between glaucoma drugs to rank effectiveness in lowering intraocular pressure. Journal of Clinical Epidemiology 62 (2009) 1279e1283.
11. Ficha técnica Simbriza®. Brinzolamida/brimonidina: EPAR - Product Information Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003698/WC500170361.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003698/WC500170361.pdf) Acceso: Septiembre 2014.
12. Ficha técnica Azopt. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000267/WC500030367.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000267/WC500030367.pdf) Acceso en Septiembre 2014.
13. Fichas técnicas Bromonidina tartrato.AEMPS. CIMA. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
14. Ficha técnica Azarga. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000960/WC500029827.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000960/WC500029827.pdf). Acceso: Septiembre 2014.
15. Ficha técnica Combigan. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/67438/FT\\_67438.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/67438/FT_67438.pdf)
16. Brinzolamida/brimonidina : EPAR All Authorised presentations. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_All\\_Authorised\\_presentations/human/003698/WC500170363.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/003698/WC500170363.pdf). Acceso: Septiembre 2014.
17. EPAR Simbrinza disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/003698/WC500170364.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003698/WC500170364.pdf)
18. EPAR Azarga. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000960/WC500029824.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000960/WC500029824.pdf)
19. Cheng JW, Cheng SW, Gao L. Intraocular pressure-lowering effects of commonly used fixed-combination drugs with timolol: a systematic review and meta-analysis. Plos one 2012 ; V 7;Issue 9 e45079
20. EPAR Duotrav disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Scientific\\_Discussion/human/000665/WC500038204.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000665/WC500038204.pdf)
21. EPAR Ganfort disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_before\\_authorisation/human/000668/WC500020623.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_before_authorisation/human/000668/WC500020623.pdf)
22. Ficha técnica de timolol disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/55808/FT\\_55808.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/55808/FT_55808.pdf)
23. Ficha técnica de travoprost disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002738/WC500163300.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002738/WC500163300.pdf)



## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

#### **Comité de Medicamentos de Sacyl**

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Oftalmología, Sociedad Española de Farmacología Clínica, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y la Asociación de Glaucoma para Afectados y Familiares han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.