



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año del deber ciudadano"

INFORME TECNICO Nº 18 - 2007

Latanoprost + Timolol sol-oft 50Ug + 5 mg/ml

I. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME ¹ :	Pilocarpina clorhidrato 2% sol. oft Timolol maleato 0.50% sol. oft _____
ATC/DCI ² :	SO1ED51
DDD ² :	0.1 ml
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS ³ :	No figura
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Abril 2007
Condición(es) clínicas evaluadas:	Glaucoma primario de ángulo abierto (H40.1)

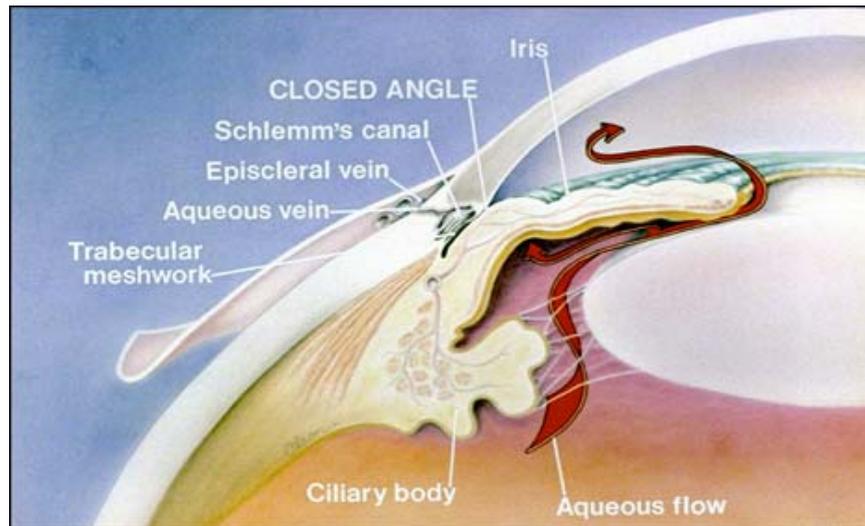
INTRODUCCION.

- El glaucoma comprende un complejo de entidades patológicas que tienen en común un aumento de la presión intraocular (PIO), capaz de producir degeneración de la papila óptica y defectos en el campo visual²². Es la segunda causa de ceguera y la causa más común de ceguera irreversible en el mundo¹⁴.
- Su incidencia es de 1,5 % en personas mayores de 40 años, más frecuente en la raza negra. Aparece de manera bilateral, y es probable que se determine por leyes genéticas controladas por herencia poligénica o multifactorial²².
- Normalmente, el cuerpo ciliar, secreta el humor acuoso que fluye desde la cámara posterior a través de la pupila hacia la cámara anterior. Deja el ojo a través de la malla trabecular circulando por el canal de Schlemm hacia las venas episclerales¹⁴. La presión intraocular está determinada por el balance entre la producción del humor acuoso dentro del ojo y el drenaje fuera del ojo a través de la malla trabecular. Cada ojo normal produce aproximadamente 2 µl de humor acuoso. La presión intraocular normal es de 10-21 mm Hg, pero ésta puede caer tanto como a 0 mm Hg y puede exceder los 70mm Hg en algunos glaucomas.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año del deber ciudadano"



- El valor al cual el incremento de la presión intraocular causa daño al nervio óptico, depende de muchos factores, incluyendo la presión y si el daño glaucomatoso es temprano o avanzado. En general, presiones de 20-30 mm Hg causan daño luego de varios años, pero presiones de 40-50 mm Hg pueden causar pérdida visual rápida y también precipitar la oclusión retino vascular ²³. Si el aumento de la presión persiste durante un tiempo prolongado, puede llegar a ocasionar daños irreversibles en todas las estructuras oculares alterando el campo visual, incluso llegando a la ceguera.
- La detección de los pacientes glaucomatosos es, por tanto, un problema sanitario importante; pues existen personas con alto riesgo de padecer la enfermedad debido a que presentan cámaras anteriores estrechas, asintomáticas o con ángulos iridocorneales estrechos, fáciles de cerrar en cualquier situación y que están propensos a desencadenar hipertensiones oculares altas que den como consecuencia la atrofia del nervio óptico ²².
- El propósito del tratamiento del glaucoma es reducir la presión intraocular. La evidencia de múltiples ensayos clínicos aleatorizados muestra que el reducir la presión intraocular es efectivo en la prevención de la progresión de la enfermedad hipertensiva ocular, glaucoma primario de ángulo abierto y también en el llamado glaucoma a tensión normal ¹⁵.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

- El Glaucoma es una condición oftalmológica crónica que afecta aproximadamente a 15 millones de personas. Dentro de las terapias que están disponibles tenemos para el tratamiento médico a los beta bloqueadores (β bloqueadores), simpaticomiméticos, inhibidores de la anhidrasa carbónica y análogos de prostaglandinas^{6,15}. Los análogos de las prostaglandinas son la clase más nueva de agentes para el tratamiento del glaucoma²¹. Su desarrollo se basó en las observaciones animales de reducción de la PIO en modelos animales en los que la prostaglandina F2 α aumentó el flujo uveo-escleral²¹.
- Sin embargo, aún habiéndose resuelto el episodio agudo mediante el tratamiento médico-farmacológico, esta patología es siempre indicación de tratamiento quirúrgico posterior debido a que la repetición de los accesos agudos son muy frecuentes y el tratamiento médico es muy inseguro. El 25% de los pacientes sufren un ataque en el segundo ojo dentro de los seis meses que siguen al primero y el 50% padece un nuevo ataque dentro de los cuatro años siguientes^{8,19}.

FARMACOLOGIA

- Latanoprost + Timolol solución oftálmica, consiste de 2 componentes: latanoprost y timolol maleato. Cada mililitro de esta asociación contiene latanoprost 50 microgramos y timolol maleato 6.8 mg equivalente a 5 mg timolol. Estos dos componentes disminuyen la PIO elevada por diferentes mecanismos de acción³².
- Latanoprost es un prostanoides selectivo agonista del receptor FP que reduce la PIO al incrementar el flujo de salida del humor acuoso. El mecanismo principal de acción es incrementar el flujo uveo-escleral. Además, también ha sido reportado un incremento en el flujo de salida (disminución de la resistencia al flujo trabecular)³².
- El Timolol maleato es un bloqueador beta1 y beta2 (no selectivo) del receptor adrenérgico que no tiene un efecto simpático-mimético significativo intrínseco, efecto depresor miocárdico directo o actividad anestésica local significativa (estabilizador de membrana). Timolol baja la PIO al disminuir la formación del humor acuoso en el epitelio ciliar. El mecanismo de acción preciso, no está claramente establecido⁴.
- Latanoprost es una prodroga del análogo de la prostaglandina 17 fenilo F2 α que fue aprobada para el tratamiento del glaucoma por la FDA en Junio de 1996²¹. Es usada para reducir la presión intraocular en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular. La reducción de la presión intraocular empieza alrededor de 3 ó 4 horas luego de la instilación y es máxima luego de 8 a 12



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

horas; la reducción dura al menos 24 horas. La solución oftálmica al 0.005% se instila una vez al día, preferiblemente en las noches⁴.

- Latanoprost se absorbe a través de la córnea donde la prodroga ester de isopropil es hidrolizada a la forma ácida para ser biológicamente activa⁴. Estos ácidos libres hidrofílicos, difunden desde la córnea preferentemente a través de la superficie endotelial más permeable hacia el humor acuoso. Los ácidos libres de latanoprost sirven como sustratos para los sistemas de transporte de las prostaglandinas, previniendo su acumulación en retina o cerebro.
- El volumen de distribución es de 0.16L/Kg. El ácido de latanoprost puede ser medido en el humor acuoso durante las primeras 4 horas y en el plasma sólo durante la primera hora luego de su administración.
- Los sitios de metabolismo del latanoprost son la córnea y el hígado. En la córnea, latanoprost, una prodroga del ester de isopropil, es hidrolizada por esterasas a su forma ácida biológicamente activa. En el hígado, el ácido activo del latanoprost que alcanza la circulación sistémica es primariamente metabolizada al metabolito 1,2-dinor y al 1,2,3,4 tetranor metabolitos vía la beta oxidación de los ácidos grasos.
- La excreción es renal en un 88% a 98%, luego de la beta oxidación hepática. Otra vía es la excreción biliar similar a las prostaglandinas naturales. El tiempo de vida media de los metabolitos es de 17 minutos.
- La concentración máxima de Timolol en el humor acuoso se alcanza luego de 1 hora de la aplicación tópica ocular. Parte de la dosis es absorbida sistémicamente y una concentración plasmática máxima de 1 ng/ml se alcanza a los 10-20 minutos luego de la administración tópica ocular de una gota a cada ojo al día (300Ug/día). El tiempo de vida media de Timolol en plasma es de 6 horas. Timolol se metaboliza extensamente en el hígado. Los metabolitos y el Timolol no alterado se excretan en la orina.
- Latanoprost + Timolol es una asociación no considerada en la 15^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud,³ ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME) vigente¹. En el Perú a Mayo del 2007, la asociación Latanoprost + Timolol se encuentra registrada en la forma farmacéutica de solución y colirio oftálmico con 8 registros sanitarios vigentes⁵.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

EFICACIA

- Latanoprost ha sido aprobado por la FDA como un agente de segunda línea²¹.
- Webers et al. en el meta-análisis "Efecto del descenso de la presión intraocular al agregar Dorzolamida o Latanoprost al Timolol", que incluyó 17 artículos, obtiene entre sus resultados que el uso concomitante de latanoprost 0.005% y Timolol 0.5% dio un cambio de -6 mmHg respecto a la línea base. La combinación de Latanoprost 0.005% + Timolol 0.5% resultó en un cambio de -3.0 mmHg. Concluye que la adición de Dorzolamida o Latanoprost baja más la PIO en ojos tratados con Timolol²⁸.
- Una dosis única de la asociación latanoprost + timolol redujo significativamente la PIO en pacientes diagnosticados con hipertensión ocular. Los pacientes (n=20) se escogieron al azar para darles la asociación del producto o placebo. En el grupo de Latanoprost + timolol ocurrió una reducción máxima de la PIO de 12,4 mmHg luego de 6.4 horas posteriores a la administración. Las reducciones promedio de la PIO luego de 24 a 48 horas fueron 9.8 y 5.7 mmHg, respectivamente (P<0.001 para ambos periodos de tiempo). (Larson 2001).⁴
- En un estudio al azar de 21 días, doble ciego, controlado, realizado en 49 lugares en Argentina, Brasil, Colombia, México, Perú, los Estados Unidos y Venezuela, los pacientes con una respuesta inicial inadecuada al Latanoprost, al cambiar a la asociación latanoprost + timolol resultaron en un descenso mayor de la PIO y se observó una tolerancia similar al continuar con la terapia³³.
- Diestelhorst en su estudio al azar, doble ciego de 12 semanas, concluyó que la asociación de latanoprost + timolol administrada una vez al día por la noche, no es inferior a la combinación no asociada de latanoprost una vez al día y de timolol dos veces al día. La asociación fija, provee una alternativa efectiva y bien tolerada ante múltiples instilaciones. Para la asociación fija y no fija, los niveles base de PIO promedio diurnos fueron 25.4 mmHg y 25.2 mmHg respectivamente y las reducciones promedio diurnas de la PIO fueron de 8.7 mmHg y 9.0 mmHg³⁴.
- Magacho en su estudio prospectivo al azar, encontró que para ambos grupos: latanoprost y la asociación latanoprost + timolol, el porcentaje de reducción de la PIO fue de 35.8% vs 38.6%³⁵.
- Camras et al. en su estudio "Latanoprost Tratamiento para el Glaucoma: Efectos de tratamiento luego de 1 año y de cambio de Timolol", aplicó tópicamente Latanoprost 0.005% una vez al día durante 6 meses a 223 pacientes con PIO elevada previo tratamiento con Latanoprost una vez al día o Timolol 0.5% dos veces al día por 6 meses en un estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego y



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del deber ciudadano”*

grupo de estudio paralelo; obteniendo una reducción diurna de 6 a 8 mmHg de la PIO con Latanoprost, mientras que cuando se cambió de Timolol a Latanoprost, la PIO se redujo entre 1.5 ± 0.3 mmHg²¹

- Watson en su estudio “Latanoprost - Dos años de experiencia de uso en el Reino Unido”, que involucró a 277 pacientes a los que se les aplicó durante 6 meses Latanoprost 0.005% una vez al día versus Timolol 0.5% dos veces al día y luego, Latanoprost una vez al día por 18 meses sin importar el tratamiento anterior, encontró que Latanoprost reducía significativamente la PIO en 8 mmHg ($P < 0.001$) respecto a los valores previos al tratamiento y esta reducción se mantenía durante 24 meses³⁰.

SEGURIDAD

- Latanoprost + maleato de Timolol está indicado para la reducción de la PIO en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular que no responden suficientemente a beta bloqueadores, prostaglandinas u otros agentes que disminuyan la PIO³². Esta combinación no debe ser usada como terapia de inicio³².
- Como otros agentes oftalmológicos aplicados tópicamente, esta asociación puede absorberse en forma sistémica y debido a su componente beta adrenérgico, pueden ocurrir los mismos tipos de reacciones adversas observados con timolol; incluyendo agravamiento de la angina de Prinzmetal, agravamiento de desórdenes circulatorios periféricos y centrales, bradicardia e hipotensión³².
- Reacciones severas incluyendo muerte por broncoespasmo en pacientes con asma y muertes raras asociadas a falla cardíaca han sido reportadas luego de la administración de timolol. La falla cardíaca debe ser controlada adecuadamente antes de iniciar el tratamiento.
- Algunos síntomas de hipertiroidismo y miastenia gravis pueden ser enmascarados por los beta bloqueadores. El retiro abrupto de éstos puede precipitar un empeoramiento de los síntomas.
- El efecto de la PIO o los efectos conocidos de los beta bloqueadores sistémicos pueden exagerarse cuando esta asociación se da a pacientes que ya están recibiendo beta bloqueadores.
- El uso de dos beta bloqueadores locales o dos prostaglandinas locales no está recomendado.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

- Los agentes β bloqueadores adrenérgicos poseen las siguientes interacciones⁴:
(Las combinaciones conteniendo alguna de estas medicinas, dependiendo de la cantidad presente, también pueden interactuar con este medicamento).

La información concierne a interacciones entre agentes oftalmológicos β bloqueadores adrenérgicos es aún limitada.

- Inmunoterapia alérgica o extractos alérgicos para pruebas cutáneas (si ocurre una absorción sistémica de β bloqueadores adrenérgicos, el uso concomitante de estos agentes, podría incrementar el potencial de reacciones sistémicas serias o anafilaxia).
- Amiodarona, si ocurre una absorción sistémica de β bloqueadores adrenérgicos, el uso concomitante de estos agentes, podría incrementar el potencial de bradicardia, arresto sinusal y bloqueo atrioventricular, especialmente en pacientes con falla de la función sinusal.
- Anestésicos, inhalación hidrocarbonada, como: cloroformo, ciclopropano, enflurano, halotano, isoflurano, metoxiflurano, Tricloroetileno (si ocurre una absorción sistémica de β bloqueadores adrenérgicos, el uso concomitante de estos agentes, podría incrementar el riesgo de depresión miocárdica e hipotensión debido a que el bloqueo β adrenérgico reduce la capacidad del corazón de responder al estímulo reflejo simpático mediado beta-adrenérgicamente. Si es necesario revertir los efectos de los agentes β bloqueadores adrenérgicos durante la cirugía, agonistas como dobutamina, dopamina, isoproterenol o norepinefrina se pueden usar pero con cautela, especialmente en pacientes recibiendo halotano. Algunos médicos recomiendan el retiro gradual de los agentes β bloqueadores adrenérgicos 48 horas antes de la cirugía electiva, sin embargo, esta recomendación es controversial.
- Agentes antidiabéticos orales o insulina, los agentes β bloqueadores adrenérgicos pueden afectar la terapia de diabetes mellitus. Esto también puede ocurrir con los agentes β bloqueadores adrenérgicos oftalmológicos si ocurre una absorción sistémica. Los agentes β bloqueadores adrenérgicos no selectivos, deterioran la glicogenólisis y la respuesta hiperglicémica a epinefrina endógena, llevando a la persistencia de la hipoglicemia. Además, los agentes β bloqueadores adrenérgicos, especialmente los no selectivos, disminuyen la liberación de insulina en respuesta a la hiperglicemia. El ajuste de dosis de los agentes antidiabéticos puede ser requerido para evitar una reacción hipoglicémica severa. Asimismo, los agentes β bloqueadores adrenérgicos, pueden complicar el monitoreo del paciente al enmascarar síntomas de



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del deber ciudadano”*

hipoglucemia causados por epinefrina, como el incremento del volumen cardíaco, incremento de la presión arterial pero no vértigos y sudoración. Aunque, los agentes β bloqueadores adrenérgicos selectivos o relativamente selectivos, siempre pueden causar menos problemas con los niveles de glucosa sanguínea, ellos también pueden enmascarar síntomas de hipoglucemia.

- Agentes β bloqueadores adrenérgicos sistémicos, si ocurre una absorción sistémica de β bloqueadores adrenérgicos oftalmológicos, el uso concomitante de estos agentes, podría resultar en un efecto aditivo en la presión intraocular o en efectos sistémicos aditivos del bloqueo β adrenérgico.
- Agentes bloqueadores de los canales de calcio bepridil, diltiazem, flunarizina, isradipina, nicardipina, nifedipino, nimodipino y verapamilo, puede resultar en disturbios en la conducción atrioventricular, falla ventricular izquierda e hipotensión; en algunos pacientes, si se necesita un calcio antagonista, sería preferible usar nicardipina o nifedipino ya que tienen menos efecto en el volumen cardíaco aunque también pueden causar mayor hipotensión, el uso concomitante de bloqueadores de los canales de calcio y de β bloqueadores adrenérgicos oftalmológicos deberá ser con cuidado en pacientes con falla cardíaca.
- Medicamentos depletors de catecolaminas, como rauwolfia, alcaloides, alseroxilon, deseripina, serpentina y reserpina (si ocurre una absorción sistémica significativa de β bloqueadores adrenérgicos oftalmológicos, el uso concomitante de medicamentos depletors de catecolaminas, puede resultar en un bloqueo aditivo y excesivo β adrenérgico, aunque este efecto es mayormente teórico, se recomienda la observación cercana ya que pueden ocurrir bradicardia e hipotensión marcada).
- Cimetidina, si ocurre una absorción sistémica significativa de β bloqueadores adrenérgicos oftalmológicos, el uso concomitante de cimetidina, puede reducir el clearance de los agentes β bloqueadores adrenérgicos, metabolizados hepáticamente, resultando en elevaciones de las concentraciones plasmáticas.
- Clonidina, si ocurre una absorción sistémica significativa de β bloqueadores adrenérgicos oftalmológicos, durante el uso concomitante, la discontinuación de la terapia de clonidina puede incrementar el riesgo de la desaparición de crisis hipertensivas con clonidina; idealmente los agentes β bloqueadores adrenérgicos deben ser discontinuados muchos días antes que se discontinue la clonidina; la presión arterial puede alterarse cuando los dos están combinados.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del deber ciudadano”*

- Cocaína, la cocaína puede inhibir los efectos de los agentes β bloqueadores adrenérgicos sistémicos y también puede tener estos efectos en los agentes β bloqueadores adrenérgicos oftalmológicos. El uso concomitante de cocaína con agentes β bloqueadores adrenérgicos, puede incrementar el riesgo de hipertensión, bradicardia excesiva y posibilidad de bloqueo cardíaco, debido a que el bloqueo β adrenérgico puede dejar la actividad alfa adrenérgica de la cocaína sin oposición. Esto también puede ocurrir con agentes bloqueantes β adrenérgicos, si ocurre una absorción sistémica de β bloqueadores adrenérgicos oftalmológicos.
- Medios de contraste iónicos (si ocurre una absorción sistémica significativa de β bloqueadores adrenérgicos oftalmológicos, el uso concomitante de medios de contraste iónicos puede incrementar el riesgo de anafilaxia moderada o severa; estas reacciones pueden ser refractarias al tratamiento. No hubo un consenso entre los expertos de la USP respecto a si esta interacción era clínicamente significativa.
- Fentanilo y derivados, el uso preoperatorio crónico de agentes β bloqueadores adrenérgicos oftalmológicos, (con la posible excepción de betaxolol) puede incrementar el riesgo de bradicardia inicial consecuyente a dosis de inducción con fentanilo o alguno de sus derivados.
- Flecainida, si ocurre una absorción sistémica significativa de β bloqueadores adrenérgicos oftalmológicos, el uso concomitante de esta droga puede resultar en efectos cardíacos aditivos negativos, especialmente en pacientes con problemas cardíacos.
- Medicamentos hipotensores, si ocurre una absorción sistémica significativa de β bloqueadores adrenérgicos oftalmológicos, (con la posible excepción de betaxolol y levobetaxolol) el uso concomitante de esta droga puede potenciar los efectos hipotensores de estos medicamentos.
- Metacolina, si ocurre una absorción sistémica significativa de β bloqueadores adrenérgicos oftalmológicos, el desafío de la inhalación de metacolina, no debe ser realizado, dado que la reacción a metacolina puede ser exagerada o prolongada y puede no responder tan rápido al tratamiento con los broncodilatadores.
- Nicotina (nicotina aumenta el metabolismo de los agentes bloqueantes β adrenérgicos), si ocurre una absorción sistémica significativa de β bloqueadores adrenérgicos oftalmológicos, los pacientes que están dejando de fumar, pueden experimentar un aumento en los efectos adversos causados por el metabolismo de los agentes bloqueadores. No



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del deber ciudadano”*

hubo un consenso entre los expertos de la USP respecto a si esta interacción era clínicamente significativa.

- Fenotiazinas, si ocurre una absorción sistémica significativa de β bloqueadores adrenérgicos oftalmológicos, el uso concomitante puede resultar en un aumento de la concentración plasmática de tanto la fenotiazina como del agente β bloqueador adrenérgico oftalmológico, debido a la inhibición del metabolismo. Esto puede resultar en efectos hipotensivos aditivos, retinopatía hipertensiva, arritmias cardíacas o diskinesia tardía. No hubo un consenso entre los expertos de la USP respecto a si esta interacción era clínicamente significativa.
 - Fenitoína intravenosa, si ocurre una absorción sistémica significativa de β bloqueadores adrenérgicos oftalmológicos, el uso concomitante puede causar efectos depresores cardíacos aditivos. No hubo un consenso entre los expertos de la USP respecto a si esta interacción era clínicamente significativa.
 - Quinidina: los efectos β bloqueadores adrenérgicos oftalmológicos del timolol pueden ser potenciados porque la quinidina inhibe el citocromo P450 CYP2D6.
 - Simpaticomiméticos sistémicos, si ocurre una absorción sistémica significativa de β bloqueadores adrenérgicos oftalmológicos, el uso concomitante de esta droga puede resultar en la inhibición de los efectos beta-adrenérgicos de los simpaticomiméticos, dependiendo del tipo de simpaticomimético, esta inhibición ocurrirá con los efectos cardíacos β_1 adrenérgicos y/o los efectos broncodilatadores β_2 adrenérgicos; betaxolol y levobetaxolol bloquearán primeramente los efectos β_1 . El uso concomitante de norepinefrina puede resultar en la inhibición mutua de los efectos terapéuticos.
 - Xantinas como: aminofilina, cafeína, difilina, oxitriplina, teofilina, si ocurre una absorción sistémica significativa de β bloqueadores adrenérgicos oftalmológicos, (con la posible excepción de betaxolol), el uso concomitante puede resultar en la inhibición de los efectos terapéuticos de las xantinas; además el uso concomitante de las xantinas [con la posible excepción de difilina], con los agentes β bloqueadores adrenérgicos oftalmológicos [con la posible excepción de betaxolol] puede disminuir el clearance de teofilina inducido por el cigarro; el uso concomitante requiere monitoreo cuidadoso. El uso concomitante con cafeína puede resultar en la inhibición del efecto terapéutico de la cafeína.
- El uso de latanoprost esta limitado en el embarazo, debido a que los estudios en animales en reproducción, reportan una alta incidencia de abortos y los estudios



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año del deber ciudadano"

en humanos no son adecuados. Como consecuencia, está clasificado como categoría C según la FDA²⁴.

- Dentro de los efectos adversos asociados al latanoprost se mencionan (Ver tabla 1):

Tabla 1.

Efectos adversos reportados a la fecha con el tratamiento a largo plazo de latanoprost tópico como terapia antiglaucoma.

EFEECTO ADVERSO	DURACION DE USO ANTES DEL EFECTO ADVERSO	FUENTE DE INFORMACIÓN
EFECTOS SISTÉMICOS <ul style="list-style-type: none">• Hipertensión	Días a semanas	Casos reportados
EFECTOS OCULARES <ul style="list-style-type: none">• Hiperemia conjuntival• Edema macular cistoide• Queratitis por herpes simple• Hipertriosis• Hipotonía con separación coroidal.• Hiperpigmentación de iris y pestañas• Quiste en iris• Pseudodendritas	Variable, más de 2 años 3 semanas – 11 meses 8 días – 5 meses > 10 semanas Varias semanas 3 meses – 2 años Varias semanas Varias semanas	Estudios clínicos Casos reportados Casos reportados Serie de casos Casos reportados Estudios clínicos y casos reportados Reporte de casos Reporte de casos

Fuente: Antiglaucoma medications: A review of safety and tolerability issues related to their use.

- La hiperemia conjuntival leve, el efecto adverso ocular más común, ocurrió en más de un 31% de los pacientes en estos estudios, en comparación con timolol²¹. La prevalencia o severidad de la hiperemia conjuntival en estos estudios, no aumentó apreciablemente durante el curso de la terapia, tampoco la agudeza visual ni un error de refracción. Adicionalmente, latanoprost no produjo efectos



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

adversos en la función pulmonar, volumen cardíaco o presión sanguínea cuando fue administrada a pacientes con asma tratados con esteroides.

- La alteración de la pigmentación del iris (oscurecimiento). Este es el efecto adverso más común de la terapia con latanoprost, ocurriendo en un 6.6% de los ojos con 3 meses de inicio de la terapia²¹ y aumenta su incidencia por sobre los 2 años de tratamiento.
- Hipertriosis, en 43 pacientes a los que se administró latanoprost unilateralmente por más de 10 semanas, se observó hipertriosis en todos los ojos tratados. El aumento del largo y la densidad de las pestañas fue observado en tanto las pestañas superiores e inferiores.
- El edema macular cistoide, que no se observó en los ensayos publicados de latanoprost. Sin embargo, desde su aprobación, ha habido numerosos reportes de casos de disminución de la visión y edema macular cistoide luego de 3 semanas a 11 meses de uso de latanoprost, en muchos de estos casos, los ojos habían sido operados de catarata. En todos los casos, el edema macular cistoide se resolvió tras la discontinuación del tratamiento con latanoprost²¹.
- Queratitis herpética por Herpes simple, que se desarrolló en 2 pacientes²³.
- Latanoprost +Timolol está contraindicado en la siguientes situaciones⁴:
 - Cuando existe hipersensibilidad al timolol, latanoprost o algún componente de su fórmula.
 - Asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (exacerbación del componente timolol).
 - Falla cardíaca, bradicardia sinusal severa, shock cardiogénico, bloqueo A-V de segundo o tercer grado (exacerbación del timolol).
- No se han observado interacciones entre Latanoprost y Timolol aunque las concentraciones en humor acuoso del ácido de latanoprost tendieron a ser mayores luego de 1 a 4 horas luego de la administración de la asociación comparado con la monoterapia sea con latanoprost o timolol³².
- No se han investigado diferencias farmacocinéticas entre poblaciones de niños, adultos o gerontes ni tampoco por diferencias raciales.
- La asociación Latanoprost + timolol no ha sido aprobada por la FDA, sin embargo, debido a la evidencia a favor de su eficacia, se recomienda para adultos como categoría B⁴.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año del deber ciudadano"

COSTO

En lo que respecta al costo del tratamiento/día en pacientes adultos se tiene que:

	Latanoprost + Timolol sol –oft 50Ug + 5 mg/ml	Timolol maleato 0.50%
Dosis diaria	1 gota cada 24 horas	1 gota cada 12 horas
Costo Fco¹⁸ s/.	134.53 ³⁶	3.00
Tiempo de Uso	crónico	crónico

Diferencia de costos entre Latanoprost + Timolol sol –oft 50Ug + 5 mg/ml –oft y Timolol maleato 0.50%
s/. 131.53

- El uso de Latanoprost y Timolol está indicado en glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular. De acuerdo al Petitorio Nacional se tiene 2 alternativas para el manejo de glaucoma, sin embargo, el uso de Timolol es para el manejo de los casos crónicos mientras que la pilocarpina sólo se usa en casos agudos (emergencias).
- Podemos observar que existe una diferencia en costos de Latanoprost+Timolol 50 Ug + 5mg/ml y el tratamiento con Timolol 0,50% mg de S/. 131.53

II. CONCLUSIONES

1. Latanoprost + Timolol está indicado para la reducción de la PIO en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular que no responden suficientemente a beta bloqueadores, prostaglandinas u otros agentes que disminuyan la PIO y cuando el uso de esta asociación se considere apropiada³².
2. La asociación Latanoprost + Timolol no debe ser usada como terapia de inicio³²
3. La evidencia señala que los pacientes con una respuesta inicial inadecuada al Latanoprost, al cambiar a la asociación latanoprost + timolol resultaron en un descenso mayor de la PIO y se observó una tolerancia similar al continuar con la terapia³³.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

4. La asociación de Latanoprost + Timolol administrada una vez al día por la noche, no es inferior a la combinación no asociada de latanoprost una vez al día y de timolol dos veces al día.
5. Latanoprost + Timolol en combinación a dosis fija, no ha sido aprobada por la FDA, sin embargo, debido a su eficacia, representa una opción adicional para la monoterapia o terapia adjunta en pacientes que no toleran o no responden a otros medicamentos²⁵.
6. Existe una elevada diferencia en costos de Latanoprost 50 Ug +Timolol 5mg/ml y el tratamiento con Timolol 0,50% mg de S/. 131.53.
7. Latanoprost + Timolol es una asociación no considerada en la 15^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud,³ ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME) vigente¹.
8. Para el tratamiento del glaucoma, los medicamentos considerados dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos vigente son más costo efectivos que la asociación Latanoprost + Timolol.
9. Por las razones descritas anteriormente, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de Latanoprost + Timolol **no se encuentra justificada para el tratamiento del Glaucoma primario de ángulo abierto.**



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

III. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.
2. WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2006. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd>.
3. World Health Organization 2005. WHO Essential Drug List N° 15. Medicamentos esenciales 15th edición (marzo de 2007).
4. Drug Dex – Micromedex. Disponible en <http://www.thomsonhc.com/home>. Accesado en Abril del 2007.
5. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS. Accesado el 10 de abril del 2007.
6. Marchetti A, Magar R, An P, Nichol M. Clinical and economic impact of new trends in glaucoma treatment. MedGenMed(electronic resource): Medscape general medicine. 2001 Jul. Vol 3 Issue 4 Pages 6.
7. Rodríguez MM, Coba González MJ, Ortiz González E, Pérez Tamayo E. Actualidad en el tratamiento médico del glaucoma. Rev. Cubana de Oftalm. 2004;17(1).
8. Palmberg PA. Topical carbonic anhydrase inhibitor finally arrives. Arch Ophthalmol 1995;113:985-6.
9. William C, Stewart MD. Patient and Ophthalmologist Attitudes Concerning Compliance and Dosing in Glaucoma Treatment. J. of ocular pharm. Therap. December 2004, Vol. 20, No. 6, Pages 461-469.
10. Miller PE. The efficacy of topical prophylactic antiglaucoma therapy in primary closed angle glaucomain dogs: A multicenter clinical trial. J Am Anim Hosp Assoc 2000: 36:431.
11. Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA. Adverse effects of topical antiglaucoma medication: I. The conjunctival cell profile. Arch Ophthalmol 1994;112:1437-45
12. Fechtner RD, Realini T. Fixed combinations of topical glaucoma medications. Curr Opin Ophthalmol. 2004 Apr; 15(2):132-5.
13. Moreno Pérez Lourdes y Herrera Ramos Felipe. Rev Cubana Med Gen Integr v.16 n.3 Ciudad de La Habana mayo-jun. 2000 Medicamentos contraindicados en el glaucoma.
14. Khaw P T, Shah P, Elkington A R. Glaucoma-1: Diagnosis. BMJ 2004;328; 97-99.
15. Khaw P T, Shah P, Elkington A R. Glaucoma-2: Treatment. BMJ 2004;328; 156-158.
16. Maier Philip C, Funk Jens, Schwarzer Guido, Antes Gerd, Falck-Ytter Yngve T. Treatment of ocular hypertension and open angle glaucoma: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2005;331:134 (16 July), doi:10.1136/bmj.38506.594977.E0 (published 1 July 2005)



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

17. Müller Marije E; Van der Velde, Krulder Jaap W M, van der Cammen Tisha JM. Syncope and falls due to timolol drops. BMJ 2006; 332; 960-961
18. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Observatorio Peruano de Precios de Medicamentos. Actualizado a abril del 2007.
19. van der Valk Rikkert ,MSc, Webers Carroll A. B, MD, PhD, Schouten Jan S.A.G, MD, PhD, Zeegers Maurice P, MSc, PhD, et col. Intraocular Pressure- Lowering Effects of all commonly used Glaucoma Drugs. A Meta-analysis of randomized clinical trials. Ophthalmology 2005; 112:1177-1185.
20. Safety and Efficacy of Medications used to treat primary open angle glaucoma. World of Drug Information. Vol 11, Issue 2- June 2000.
21. Camras Carl B, Wax Martin B, Ritch Robert, et al. Latanoprost treatment for Glaucoma: Effects of treating for 1 year and of switching from timolol. American Journal of Ophthalmology Vol 126 N°3, September 1998.
22. Moreno Pérez Lourdes y Herrera Ramos Felipe. Rev Cubana Med Gen Integr v.16 n.3 Ciudad de La Habana mayo-jun. 2000
Medicamentos contraindicados en el glaucoma.
23. Ekatomatis P. Herpes simplex dendritic keratitis after treatment with latanoprost for primary open angle glaucoma. Br J Ophthalmol 2001;85: 1008-9. (Pubmed id:11501520).
24. De Santis Marco, Lucchese Angela,et al. Latanoprost exposure in pregnancy. American Journal of Ophthalmology Vol 138, N°2 August 2004.
25. Safety and Efficacy of Medications used to treat primary open angle glaucoma. World of Drug Information. Vol 11, Issue 2- June 2000
26. Novack Gary D, O'Donnell Martin J, et al. New Glaucoma Medications in the Geriatric Population: Efficacy and Safety. J Am Geriatr Soc 50:956-962, 2002.
27. Thomas R. Einarson, Kulin Natalie A, Tingey Davis,et al. Meta-analysis of the effect of Latanoprost and Brimonidine on Intraocular Pressure in the treatment of Glaucoma. Clinical therapeutics Vol 22, N° 12, 2000. P 1502-1514.
28. Webers Carroll A.,van der Valk Rikkert, Schouten Jan,et al. Intraocular pressure-lowering effect of adding Dorzolamide or Latanoprost to Timolol. A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. OphthalmologyVol 114, N°1, January 2007. P.40-46.
29. Aung Tin, Wong Hon,Chee C. Yip,et al. Comparison of the Intraocular pressure-lowering effect of Latanoprost and Timolol in patients with chronic angle closure glaucoma. Ophtalmology Vol 107, N°6 June 2000.
30. Watson Peter G. Latanoprost. Two years experience of its use in the United Kingdom. Ophthalmology Vol 105, N°1 January 1998.
31. SEACE Consultas proveedores con Buena pro del producto Latanoprost./Timolol Accesado el 03 de mayo del 2007. <http://www.seace.gob.pe/>
32. British Nacional Formulary. [http:// www.bnf.org/bnf](http://www.bnf.org/bnf)
33. Olander Kenneth, Zimmerman TOM J, Downes Nina, et al. Switching from Latanoprost to fixed combination Latanoprost-Timolol: A 21 day, randomized,



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año del deber ciudadano"

- double-masked, active control study in patients with glaucoma and ocular hypertension. Clinical Therapeutics Vol 26, N^a 10, 2004.
34. Diestelhorst Michael, Larsson Lill-Inger. A 12 week , randomized, double-masked, multicenter study of the fixed combination of Latanoprost and timolol in the evening versus the individual components. Ophtalmology Vol 113, N^o 1, January 2006.
 35. Magacho Leopoldo, Reis Ricardo, Shetty Rajesh, Santos Lucia, Avila Marcos. Efficacy of Latanoprost or Fixed combination Latanoprost-Timolol in patients switched from a combination of Timolol and a Nonprostaglandin medication. Ophtahalmology Vol 113, N^o3, March 2006.
 36. Revista Kairos Perú – Precios. <http://www.revistakairos.com/default.asp>
.Accesado al 3 de mayo del 2007

Lima, 09 de Mayo del 2007

SVL/GCC/gcc