



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 N° 33 - 2007

Dorzolamida 2% + Timolol 0.5% sol. oft

I. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME ¹ :	Pilocarpina clorhidrato 2% sol. oft Timolol maleato 0.50% sol. oft
ATC/DCI ² :	S01ED51
DDD ² :	No figura
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS ³ :	No figura
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Agosto 2007
Condición(es) clínicas evaluadas:	Glaucoma de ángulo abierto Población objeto: Adultos y gerontes

INTRODUCCION.

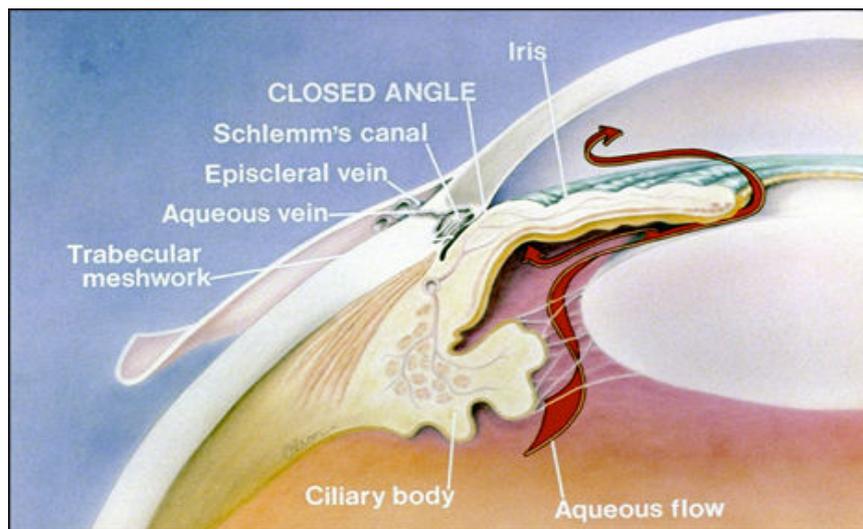
- El glaucoma comprende un complejo de entidades patológicas que tienen en común un aumento de la presión intraocular (PIO), capaz de producir degeneración de la papila óptica y defectos en el campo visual¹². Es la segunda causa de ceguera y la causa más común de ceguera irreversible en el mundo⁸.
- 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 multifactorial¹².
- 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 episclerales⁸. 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 vascular¹⁴. 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 óptico¹³.
- 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 normal⁹.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

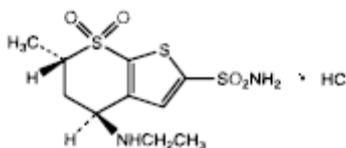
"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

- El glaucoma secundario se produce porque el ojo ha sido dañado por una infección, inflamación, tumor, una gran catarata o cualquier trastorno ocular que interfiera con el drenaje de fluido desde la cámara anterior. Las enfermedades inflamatorias, como la uveítis, se encuentran entre los trastornos más comunes. Otras causas frecuentes incluyen la obstrucción de la vena oftálmica, las lesiones oculares, la cirugía ocular y las hemorragias dentro del ojo. Algunos medicamentos, como los corticosteroides, también pueden aumentar la presión en el ojo. El tratamiento del glaucoma secundario depende de su causa.
- El Glaucoma es una condición oftalmológica crónica que afecta aproximadamente a 15 millones de personas. Dentro de las terapias que están disponibles tenemos a los beta bloqueadores (β bloqueadores), simpaticomiméticos, inhibidores de la anhidrasa carbónica y análogos de prostaglandinas^{6,9}.
- Dorzolamida y Timolol, reducen la PIO elevada estén asociados o no, al disminuir la secreción de humor acuoso⁴.
- 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^{7,11}.

FARMACOLOGIA

- Dorzolamida + timolol es una asociación entre un inhibidor de la anhidrasa carbónica y un agente β bloqueador³¹.
- La Dorzolamida es un inhibidor de la anhidrasa carbónica formulado para el uso oftalmológico. Es descrita químicamente como 4S-trans-4-(etilamino)-5,6-dihidro-6-metil-4H-tieno[2,3-b]tiopiran-2-sulfonamida 7,7-dioxido monohidrocloridrato⁴. Su fórmula estructural es:



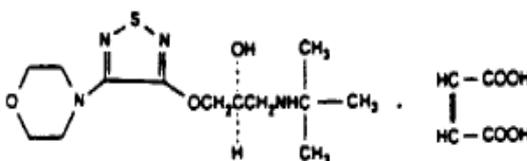


MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

- El timolol es un agente β bloqueador no selectivo que no tiene actividad simpaticomimética intrínseca significativa, actividad depresora miocárdica o actividad anestésica local. Su fórmula estructural es³¹:



- La anhidrasa carbónica (AC) es una enzima que se encuentra en muchos tejidos del cuerpo incluyendo al ojo, que cataliza la reacción reversible que involucra la hidratación del dióxido de carbono y la deshidratación del ácido carbónico¹⁷.
- En los humanos, la anhidrasa carbónica existe como un número de isoenzimas, siendo la más activa la anhidrasa carbónica II (AC-II), encontrada primariamente en los glóbulos rojos, pero también en otros tejidos¹⁷.
- La inhibición de la anhidrasa carbónica en los procesos ciliares del ojo, disminuye la secreción del humor acuoso, presumiblemente al disminuir la formación de los iones de bicarbonato con la reducción subsecuente de sodio y el transporte de fluidos. El resultado es la reducción de la PIO.
- Al ser aplicada tópicamente, Dorzolamida alcanza la circulación sistémica. Se une a las proteínas plasmáticas en un 33% y se excreta sin cambios a través de la orina junto a su metabolito. Luego de que se suspende la dosis, la Dorzolamida sale de los glóbulos rojos, resultando en una declinación rápida de la concentración inicial de la droga, seguida por una fase de eliminación lenta con un tiempo de vida media de alrededor de 4 meses¹⁷.
- Timolol se absorbe en forma sistémica al ser aplicado en forma tópica, se une a las proteínas plasmáticas en menos del 10%. No existe información respecto al volumen de distribución de dorzolamida, para timolol es de 1.5L/kg. El tiempo de eliminación media del timolol es de 2 a 4 horas, no se ha determinado el tiempo de eliminación para el timolol⁴. Se elimina vía renal.
- No existe información farmacológica respecto a la asociación de dorzolamida y timolol⁴.
- Dorzolamida + 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.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

- En el Perú a Agosto del 2007, la asociación Dorzolamida + Timolol se encuentra registrada en la forma farmacéutica de solución y colirio oftálmico con 7 y 8 registros sanitarios vigentes respectivamente⁵.

EFICACIA

- Ott et al. en el estudio controlado de tres meses, randomizado, doble ciego, multicéntrico (realizado en Estados Unidos, Latino-América, Europa, Egipto y Filipinas) aplicó dorzolamida 2% 3 veces al día o timolol (0.25% para pacientes menores de 2 años y 0.5% para pacientes de edades igual o mayor a 2 años pero menores de 6 años), una vez al día más placebo dos veces al día. Si la PIO no era controlada a través de la monoterapia, los pacientes más jóvenes recibían concomitantemente, dorzolamida 3 veces al día y timolol 0.25% una vez al día mientras que los pacientes mayores recibían una combinación fija de dorzolamida 2% y timolol 0.5% dos veces al día. A la 12 semana, el promedio de cambio de la PIO para dorzolamida fue estadísticamente significativa respecto a la PIO base. (-7.3 mmHg y -7.1 mmHg) en ambas cohortes respectivamente ($P < 0.01$)²³.
- Francis et al. al comparar el uso de la asociación de dorzolamida y timolol versus el uso concomitante de estas drogas encontró que la eficacia era similar para ambas terapias¹⁸.
- Choudhri et al. señalan que la asociación de estos principios activos asegura un descenso adicional de la PIO comparado con el uso concomitante de ambas drogas¹⁹. El descenso de la PIO fue de 2.1 mmHg con la combinación de dorzolamida + timolol vs 0.8 mmHg con el uso concomitante de ambas drogas. ($P = 0.01$)¹⁹.
- Day et al. compararon el uso de la asociación de dorzolamida y timolol versus el uso de unoprostona y timolol, encontrando que la asociación de dorzolamida y timolol reducía la PIO alrededor de 3.5 mmHg²⁴.
- Coleman et al. en su estudio prospectivo, randomizado, multicéntrico, doble ciego al comparar el uso de Bimatoprost versus la asociación de dorzolamida y timolol, encontró que esta asociación disminuía la PIO en 4.4 a 5 mmHg ($P < 0.001$)²⁵.
- Climeschmidt et al. encontró que la asociación de dorzolamida + timolol reducía la PIO 1.1 mmHg respecto a la línea base y que a la hora pico lo hacía en 2.8 mmHg^{41,34}.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

- Hutzelmann et al. mostraron que tanto la asociación del producto como el uso concomitante de estas drogas, descendían la PIO en un 16.3% y en un 21.8 y 21.6% a la hora pico respectivamente^{42,34}.
- Shin et al. encontraron que el promedio de reducción de la PIO diurna a partir de la línea base hasta 3 meses, fue de 8.4 ± 0.26 mmHg in pacientes que recibieron la asociación de dorzolamida y timolol³⁵.
- Webers en el meta-análisis que comparó el efecto de Dorzolamida o Latanoprost al ser asociados al timolol, encontró que la asociación de dorzolamida y timolol resultaba en un descenso de la PIO de -3.8 mmHg y de -4.9 mmHg a la hora pico³⁶.
- Hutzelmann et al. mostraron que los efectos en el descenso de la PIO tanto para la asociación de dorzolamida y timolol como para el uso concomitante de estas drogas, eran clínicamente y estadísticamente equivalentes. (- 0.01mm Hg y 0.08 mmHg a la hora pico³⁷).

SEGURIDAD

- Dorzolamida/Timolol está indicado según la FDA para el tratamiento de la PIO elevada y en glaucoma de ángulo abierto en pacientes que respondan insuficientemente a los beta bloqueadores⁴. La dosis es una gota dos veces al día en adultos⁴.
- No existen reportes sobre el uso de Dorzolamida durante el embarazo o la lactancia en humanos⁴.
- El uso de Dorzolamida en conejas preñadas a 2.5 mg/kg vía oral fue asociado a malformaciones esqueléticas y acidosis en el animal. Las ratas preñadas y en lactancia a las que se les dio más de 10 mg/kg/d mostraron una disminución del peso fetal pero ningún incremento en malformaciones o anomalías de conducta.
- La seguridad y eficacia de su uso en niños no está establecida⁴.
- Dorzolamida es una sulfonamida y aunque se administre tópicamente, se absorbe en forma sistémica. Se han reportado síndrome de Stevens Johnson, necrosis epidérmica tóxica, hepatitis fulminante, formación de cálculos renales, agranulocitosis, anemia aplásica, y otras discrasias sanguíneas⁴.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

- Los efectos adversos más frecuentes asociados con Dorzolamida son quemazón ocular, picazón, o discomfort inmediato luego de la administración., sabor amargo, queratitis punctata (10-15%) y signos y síntomas de reacción alérgica ocular (10%). En 1-5% de pacientes, ocurren conjuntivitis y reacciones palpebrales, visión borrosa, ojo rojo, lagrimeo, ojo seco y fotofobia⁴.
- En pacientes con defectos corneales crónicos previos y/o antecedentes de cirugía intraocular se han comunicado edemas corneales y descompensaciones corneales irreversibles durante el uso de Dorzolamida.²⁹.
- Después de intervenciones de filtración, con la administración de tratamientos supresores acuosos se han comunicado desprendimientos coroideos concomitantes con hipotonía ocular²⁹.
- El conservante cloruro de benzalconio (presente en el frasco gotero), puede causar irritación ocular. Por tal motivo, se deben retirar los lentes de contacto antes de la aplicación y esperar al menos 15 minutos antes de reinsertarlos. Se sabe que el cloruro de benzalconio altera el color de las lentes de contacto blandos²⁹.
- Otros eventos que se han reportado infrecuentemente son: cefalea, náusea, astenia, fatiga y raramente rash dérmico e iridociclitis⁴.
- En menos del 1% se han reportado angioedema, broncoespasmo, prurito y urticaria, parestesias, dolor ocular, miopía, disnea, dermatitis de contacto, epistaxis, boca seca, irritación de la garganta, incrustamiento de las pestañas.
- La sobredosis de dorzolamida genera desbalance electrolítico, desarrollo de acidosis, y el posible desarrollo de efectos a nivel del sistema nervioso central. Se sugiere el control y monitoreo de niveles electrolíticos en suero particularmente de potasio y niveles de pH sanguíneo⁴.
- No se han efectuado estudios específicos de interacción medicamentosa con dorzolamida²⁹.
- Dorzolamida está contraindicada en casos de historia de litiasis renal y alergia a las sulfonamidas⁴.
- Las contraindicaciones de uso para esta asociación incluyen:
 - Asma bronquial o EPOC severa.
 - Shock cardiogénico
 - Hipersensibilidad a la dorzolamida y/o timolol o al cloruro de benzalconio.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

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

- Falla cardíaca
- Bloqueo AV de segundo o tercer grado.
- Bradicardia sinusal.

Los efectos adversos de esta asociación debido al timolol incluyen: Broncoespasmo, bloqueo cardíaco, infarto de miocardio y falla cardíaca.

COSTO

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

	Dorzolamida 2% sol –oft x 5ml.	Timolol maleato 0.50%	Dorzolamida + Timolol
Dosis diaria	1 gota cada 12 horas	1 gota cada 12 horas	1 gota cada 12 horas
Costo Unidad s/.	36.00 ¹⁰	1.68 ¹⁵	40.30 ¹⁰

Diferencia de costos entre Dorzolamida 2% sol-oft y Timolol maleato 0.50% por separado versus el frasco conteniendo la asociación de ambos principios activos
s/. 2.62

- Podemos observar que el costo de ambos frascos de Dorzolamida 2% y Timolol 0,50% mg de S/. 37.68, mientras que el frasco con la asociación cuesta S/. 40.30.

II. CONCLUSIONES

1. Según la búsqueda realizada, la eficacia en el descenso de la PIO de Dorzolamida asociado a timolol sería equivalente al uso de Dorzolamida y timolol en forma concomitante para el tratamiento del glaucoma.
2. De acuerdo a la búsqueda realizada, no existe evidencia suficiente para definir la magnitud del descenso de la PIO con el uso de Dorzolamida asociado a timolol en el glaucoma. Los artículos encontrados dan valores muy distintos en cuanto



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

respecta al descenso de la PIO alcanzada con el uso de esta asociación. Como un valor promedio este descenso sería alrededor de -4.24 mmHg.

3. Dorzolamida asociado a timolol no ha sido aprobada por la FDA como un agente de primera línea para el glaucoma de ángulo abierto.
4. La diferencia en costos entre Dorzolamida 2% sol-oft y Timolol maleato 0.50% por separado versus el frasco conteniendo la asociación de ambos principios activos no es significativa.
5. Por las razones descritas anteriormente, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de Dorzolamida 2% sol-oft y Timolol maleato 0.50% **no se encuentra justificada para el tratamiento del Glaucoma de ángulo abierto.**

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 Junio del 2007.
5. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS. Accesado el 17 de Mayo 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. Palmberg PA. Topical carbonic anhydrase inhibitor finally arrives. Arch Ophthalmol 1995;113:985-6.
8. Khaw P T, Shah P, Elkington A R. Glaucoma-1: Diagnosis. BMJ 2004;328; 97-99.
9. Khaw P T, Shah P, Elkington A R. Glaucoma-2: Treatment. BMJ 2004;328; 156-158.
10. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Observatorio Peruano de Precios de Medicamentos. Accesado al 13 de junio del 2007.
11. 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



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

- Effects of all commonly used Glaucoma Drugs. A Meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology* 2005; 112:1177-1185.
12. 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.
 13. Fechtner RD, Realini T. Fixed combinations of topical glaucoma medications. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004 Apr; 15(2):132-5.
 14. 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).
 15. SEACE Consultas proveedores con Buena pro del producto Latanoprost. Accesado el 31 de mayo del 2007. <http://www.seace.gob.pe/>
 16. Schuman Joel S. Antiglaucoma Medications: A review of safety and tolerability issues related to their use. *Clinical Therapeutics* Vol 22. N°2, 2000.
 17. Demailly Ph. Biodisponibilité des médicaments hypotonisants. *Journal français d'ophtalmologie*. Vol 23 N°5 Juin 2000.
 18. Francis, Du, et al. Comparing the fixed combination dorzolamide-timolol (Cosopt) to concomitant administration of 2% dorzolamide (Trusopt) and 0.5% timolol a randomized controlled trial and a replacement study. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2004: 29, 375-380.
 19. Choudhri, et al. A comparison of Dorzolamide-Timolol combination versus the concomitant drugs. *Am J Ophthalmol* 2000;130:832-833.
 20. Balfour JA, Wilde MI. Dorzolamide. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of glaucoma and ocular hypertension. *Drugs Aging* 1997 May; 10 (5):384-403.
 21. Wilkerson M, Cyrlin M, et al. Four week safety and efficacy study of dorzolamide, a novel, active topical carbonic anhydrase inhibitor. *Arch ophthalmol* 1993 oct 111 (10): 1343-50.
 22. Pfeiffer N. Dorzolamide: development and clinical application of a topical carbonic anhydrase inhibitor, *Surv Ophthalmol*, 1997 Sept- Oct; 42 (2): 137-51.
 23. Ott Elyssa Z, Mills Monte D, Arango Santiago, et al. A randomized trial assessing dorzolamide in patients with glaucoma who are younger than 6 years. *Arch ophthalmol*, Vol 123, Sep 2005.
 24. Day, Schacknow et al. Timolol 0.5% / Dorzolamide 2% fixed combination vs Timolol maleate 0.5% and unoprostone 0.15% given twice daily to patients with primary open -angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2003;135:138-143.
 25. Coleman, Lerner et al. A 3 month randomised controlled trial of Bimatoprost (Lumigan) versus combined Timolol and Dorzolamide (Cosopt) in patients with Glaucoma or ocular hypertension. *Ophthalmology* 2003; 110:2362-2368.
 26. Toxic epidermal necrolysis secondary to timolol, dorzolamide and latanoprost eyedrops. *Letter J Am Acad Dermatol* Volume 53, Number 5 letter 909.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

27. Simmons Steven T. Efficacy of Brimonidine 0.2% and Dorzolamide 2% as adjunctive therapy yo beta blockers in adult patients with glaucoma or ocular hipertensión. Clinical Therapeutics Vol 23 N4, 2001
28. Michaud Jean-Eric, Friren Béatrice and the International brinzolamide adjunctive study group. Comparison of topical brinzolamide 1% and dorzolamide 2% eye drops given twice daily in addition to timolol 0.5% in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. American Journal of ophthalmology. 2001; 132:235-243.
29. Trusopt. Ficha técnica de registro sanitario en España.
30. Agencia reguladora de medicamentos de Reino Unido. www.mhra.gov.
31. Cosopt. Ficha técnica de registro sanitario en FDA.
32. Novack Gary D.et al. New Glaucoma medications in geriatric population:Efficacy and safety. J Am Geriatr Soc 50:956-962,2002.
33. Orzalesi Nicola, Rossetti Luca et al. The effect of Latanoprost, Brimonidine and a fixed combination of Timolol and Dorzolamide on Circadian Intraocular Pressure in Patients with Glaucoma or Ocular Hipertensión. Arch Ophthalmol 2003; 121: 453-457.
34. Anastasios G. P et al. Twenty-four hour diurnal curve comparison of commercially available Latanoprost 0.005% versus the timolol and dorzolamide fixed combination. Ophthalmology Vol 110,N7, July 2003.
35. Shin,Feldman, et al. efficacy and safety of the fixed combinations Latanoprost/Timolol versus Dorzolamide/Timolol in patients with elevated intraocular pressure. Ophthalmology 2004; 111:276-282.
36. Webers, van der Valk et al. Intraocular pressure-lowering effect of adding Dorzolamide or Latanoprost to Timolol. A meta-analysis of clinical trials. Ophthalmology 2007; 114:40-46.
37. Hutzelmann, Owens,et al. Comparison of the safety and efficacy of the fixed combination of dorzolamide/timolol and the concomitant administration of dorzolamide and timolol: a clinical equivalence study. Br. J. Ophthalmol.1998;82; 1249-1253.
38. Simmons Steven T. Efficacy of Brimonidine 0.2% and Dorzolamide 2% as adjunctive therapy to beta-blockers in adult patients with glaucoma or ocular hypertension. Clinical Therapeutics Vol 23, N°4,2001.
39. Sall, Greff, et al. Dorzolamide/Timolol combination versus concomitant administration of Brimonidine and Timolol. Six month comparison of efficacy and tolerability. Ophthalmology 2003; 110: 615-624.
40. Anastasios G.P, et al . Twenty four four control of intraocular pressure with dorzolamide and timolol maleate in exfoliation and primary open angle glaucoma. Eye (2000) 14, 73-77.
41. Clineschmidt CM, Williams RD, Synder E, et al. A randomized trial in patients inadequately controlled on timolol alone comparing the dorzolamide-timolol



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

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

- combination to monotherapy with timolol or dorzolamide. Ophthalmology 1999;106 (12 Suppl): 17-24.
42. Hutzelmann J, Owens S, et al. Comparison of the safety and efficacy of the fixed combination of dorzolamide and timolol: a clinical equivalent study. International Clinical Equivalence Study group. Br. J Ophthalmol 1998;82: 1249-53.

Lima, 13 de Agosto del 2007

SVL/GCC/gcc