



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° 24 - 2007

Brimonidina 1.5 mg/ml sol –oft

Brimonidina 2 mg/ml 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 :	S01EA05
DDD ² :	0.2 ml
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS ³ :	No figura
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Mayo 2007
Condición(es) clínicas evaluadas:	Glaucoma primario de ángulo abierto Glaucoma primario de ángulo cerrado Glaucoma secundario

INTRODUCCION.

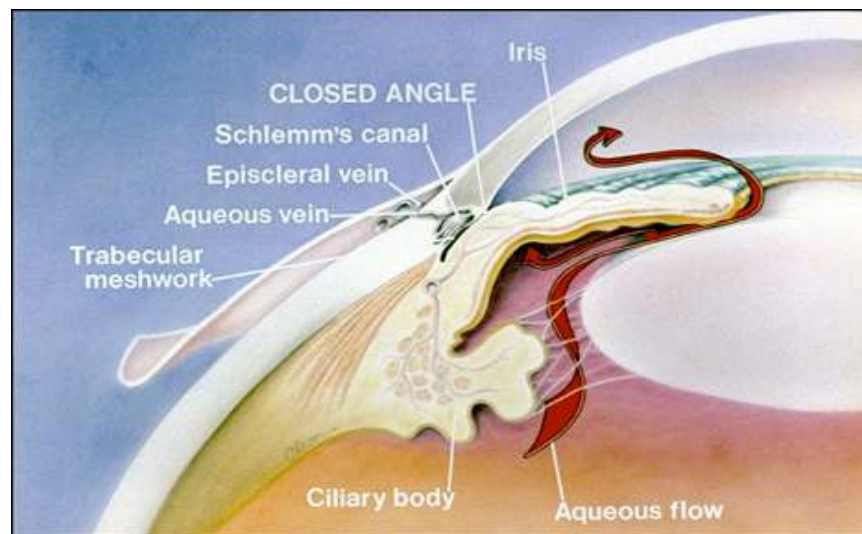
- El glaucoma comprende un complejo de entidades patológicas que tienen en común un aumento de la presión intraocular (PIO), capaz de producir degeneración de la papila óptica y defectos en el campo visual¹². Es la segunda causa de ceguera y la causa más común de ceguera irreversible en el mundo⁸.
-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



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

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

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.



- 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



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

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.

- El glaucoma agudo de ángulo estrecho, es aquel resultante de un rápido y severo aumento de la PIO causado por la obstrucción física del ángulo de drenaje de la cámara anterior³¹.
- 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 causa³¹.
- 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 (Brimonidina), inhibidores de la anhidrasa carbónica y análogos de prostaglandinas^{6,9}.
- 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 siguientes¹¹.

FARMACOLOGIA

- La Brimonidina, un agonista α_2 adrenérgico usado para la reducción de la PIO⁷ actúa reduciendo la producción de humor acuoso y aumentando el flujo uveoescleral³⁶.
- La absorción oftálmica alcanza un pico de concentración de 0.5 a 2.5 horas, tiene un metabolismo hepático extenso, una excreción renal al 74% y un tiempo de vida media de aproximadamente 2 horas⁴.
- Brimonidina es un medicamento no considerado 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 Mayo del 2007, el principio activo Brimonidina se encuentra registrado en la forma farmacéutica de solución y colirio oftálmico de 1,5mg/ml y de 2 mg con 2 y 4 registros sanitarios vigentes respectivamente⁵.

EFICACIA

- Rikkert van der Valk y colaboradores, en el meta-análisis "Efectos en la disminución de la Presión Intraocular para todas las drogas usadas comúnmente en Glaucoma", conformado por 27 artículos aleatorizados doble ciego publicados desde Diciembre del 2003, con 6953 participantes, confirmó que las 8 drogas evaluadas disminuían la PIO en forma más efectiva que el placebo. La reducción más alta fue con bimatoprost (33%), seguida de latanoprost, travoprost, timolol, brimonidina, betaxolol, dorzolamida, brinzolamida (17%) en el orden respectivo y placebo (5%). Las diferencias entre análogos de prostaglandina prostamida y timolol fueron pequeñas¹⁹.
- Einarson et al en el meta-análisis "Efecto del Latanoprost y Brimonidina en la presión intraocular en el tratamiento del Glaucoma ", conformado por 9 estudios y un total de 2152 pacientes, encontró que a los 3 meses, latanoprost redujo la PIO en 8.4 mmHg mientras que la brimonidina redujo la PIO en 6.5 mmHg (P=0.004) y a los 6 meses, en 8.0 y 6.2 mmHg respectivamente (P=0.045)³⁷.
- Sodhi en su estudio doble ciego, controlado y randomizado evaluó la eficacia y seguridad de brimonidina, dorzolamida y latanoprost como terapia adjunta en glaucoma de ángulo abierto. Encontró que el porcentaje de reducción promedio de la PIO en estos tres grupos era estadísticamente significativo, luego de un año de tratamiento. (p<0.0001)²⁴. La PIO previa al tratamiento con brimonidina era 22.8 ± 1.8 mmHg y posterior al tratamiento fue de 16.4 ± 2.7 mmHg (30.8.3±8%) p<0.0001. La eficacia de brimonidina en controlar la PIO fue ligeramente más baja que la de latanoprost²⁴.
- Whitson et al en "el estudio de comparación de seguridad y eficacia de dorzolamida 2% y brimonidina 0.2% en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular" (estudio doble ciego, prospectivo, randomizado, cruzado, de dorzolamida y brimonidina, aplicada 3 veces al día durante periodos de 2 a 6 semanas) encontró que el promedio de reducción de la PIO fue similar para ambos agentes: 3mmHg (p=0-96)¹⁸.
- Adkins y Balfour en su revisión sobre brimonidina, encontraron que en 3 estudios comparativos realizados en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular, la eficacia hipotensora de brimonidina se mantuvo durante



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

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

periodos de tratamiento mayores de 1 año. Las reducciones pico promedio de la PIO (medidas 2 horas después de la dosis matutina) luego de 3 a 12 meses de tratamiento con brimonidina al 0.2% 2 veces al día, fueron de 5.6 a 5.9 mmHg y las posteriores (medidas 12 horas después de la dosis nocturna) fueron de 3.3 a 3.7 mmHg respectivamente. La eficacia de brimonidina en este estudio, fue similar a la de timolol 0.5% 2 veces al día con respecto a la reducción pico (-6mmHg)³⁶.

- Lee, en su estudio multicéntrico, observacional de 2 meses, evaluó el efecto hipotensor adicional de brimonidina al reemplazar a otras drogas como latanoprost y betaxolol. Encontró que el efecto hipotensor adicional de brimonidina versus latanoprost fue de 12.44% (P<0.03) mientras que frente a betaxolol fue de 13.56% (P<0.001)²⁵.
- Derick en su estudio multicéntrico, doble ciego, randomizado, controlado en 194 pacientes con PIO elevada o glaucoma administró tres concentraciones diferentes de brimonidina cada 12 horas durante 1 mes encontrando que el promedio de descenso de la PIO fue de 20.8%, 27.2% y 30.1% para las concentraciones de brimonidina al 0.08%, 0.20% y 0.5%²⁶.
- LeBlanc, realizó un estudio multicéntrico, doble ciego, en un grupo paralelo de 483 pacientes durante 12 meses. Encontró que brimonidina al 0.2% y timolol producían una reducción comparable significativa de la PIO (P<0.001). El tratamiento con brimonidina producía un descenso rápido de la PIO sobretodo a las 2 horas de iniciado el tratamiento³⁰.
- Katz en un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, realizado en grupos paralelos en Estados Unidos, Canada, Australia e Israel, concluyó que brimonidina es tan eficaz como timolol para disminuir la PIO en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular, sin un notable efecto cronotrópico negativo en el corazón³¹.
- En un estudio que comparó la seguridad y eficacia de brimonidina 0.2% versus timolol 0.5% durante 3 años, se concluyó que brimonidina brindó una eficacia similar al timolol para manejar la PIO y el glaucoma (P<0.001). El promedio de reducción de la PIO fue de 5.02 mmHg con brimonidina y 5.57 mmHg con timolol (P=0.383)³⁴.

SEGURIDAD

- Brimonidina ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de la hipertensión ocular y el glaucoma de ángulo abierto, no teniendo aprobación por esta entidad



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

para la hipertensión ocular por capsulotomía posterior o tratamiento post quirúrgico⁴.

- En Marzo del 2001, la FDA aprobó la Brimonidina al 0.15%, una formulación de brimonidina preservada con Purito. Este producto, tiene eficacia similar a la Brimonidina 0.2%²² pero una incidencia reducida de conjuntivitis alérgica y un mayor confort y satisfacción del paciente²³.
- Otra formulación de Brimonidina solución al 0.15% (Brimonidina PQ) preservada con polyquaternium-1, tiene igual eficacia y seguridad en la disminución de la PIO en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular²³.
- Brimonidina está catalogada como categoría B para el embarazo. Nada se ha estipulado sobre su uso durante la lactancia por lo que el riesgo en lactantes no puede determinarse⁴.
- La seguridad y efectividad de Brimonidina al 0.1% y 0.15% no ha sido establecida para los niños menores de 2 años de edad⁴, ni en los pacientes pediátricos en el caso de la solución al 0.2%⁴.
- Se ha reportado letargia y sueño excesivo en niños que recibieron brimonidina tópica en gotas oftálmicas, revirtiendo el cuadro al suspender su uso^{4,19}.
- Los efectos adversos más comunes de Brimonidina incluyen: xerostomía, boca seca²⁶ sensación de cuerpo extraño, cefalea, somnolencia, visión borrosa, sensación de quemazón ocular, decoloración conjuntival (3-9%), retracción palpebral, fatiga⁴.
- Los efectos adversos más serios incluyen: disritmia, hipertensión, palpitaciones y síncope (menos del 3%). A nivel oftalmológico: conjuntivitis folicular (10-30%), hemorragia conjuntival, reacción inmune de hipersensibilidad (10-30%) e hiperemia ocular (8-39%)⁴.
- Se ha reportado además, aumento de la PIO (efecto paradójico ocular de la brimonidina) como efecto adverso, que desapareció al discontinuar el tratamiento con la droga²⁹.
- En 4 pacientes de 79 a 91 años de edad se desarrolló uveitis anterior granulomatosa aguda tras 14 meses de iniciada la terapia con brimonidina 0.2%, lo que sugiere que podría tratarse de un efecto adverso tardío³⁸.
- Las reacciones adversas oculares reportadas con brimonidina (entre 4.2% a 15.7% de pacientes), dependen del régimen de dosificación y duración de la terapia²³.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

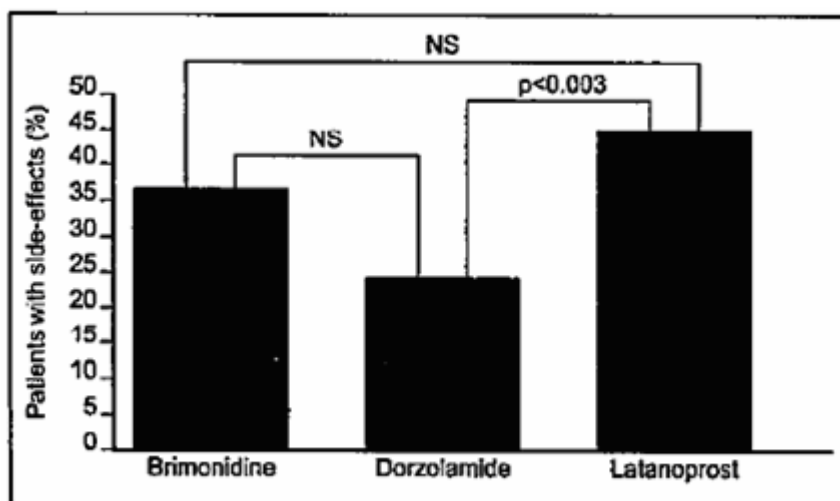
"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

- El uso de brimonidina no produce efectos adversos en la función respiratoria como es el caso de los β bloqueadores como timolol, pudiéndose usar en casos de disfunción cardíaca o pulmonar³⁰.
- Brimonidina está contraindicada en casos de hipersensibilidad a brimonidina y terapia concomitante con IMAO⁴.
- Brimonidina está indicada en el tratamiento de la PIO elevada o en glaucoma de ángulo abierto. La dosis es una gota dos a tres veces al día^{20,4}. La evidencia hallada no respalda su uso para Glaucoma primario de ángulo cerrado ni para Glaucoma secundario.
- Al comparar los efectos adversos de brimonidina, dorzolamida y latanoprost, se evidenció una diferencia estadísticamente significativa más alta con latanoprost versus dorzolamida (45% vs 24.1%) ($p < 0.003$) ver figura 1²⁴.

Figura 1

Comparación de efectos adversos entre brimonidina, dorzolamida y latanoprost.



Fuente: Sohdi PK, Pandey RM, et al. Efficacy and safety of brimonidine, dorzolamide and latanoprost as adjunctive therapy in primary open angle glaucoma. Int J Clin Pract 2003, 57 (10): 875-878.



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 en pacientes adultos se tiene que:

	Brimonidina al 0.2%	Brimonidina 0.15%	al Timolol maleato 0.50%
Dosis diaria	1 gota cada 12 horas	1 gota cada 12 horas	1 gota cada 12 horas
Costo Unidad s/.	88.30 ⁵	82.5 ¹⁵	1.68 ¹⁵
Diferencia de costos entre Brimonidina 0.2% sol-oft y Timolol maleato 0.50%			
s/. 86.62			
Diferencia de costos entre Brimonidina 0.15% sol-oft y Timolol maleato 0.50%			
s/. 80.82			

- Podemos observar que existe una diferencia en costos por frasco entre Brimonidina 0.2% sol-oft y Timolol maleato 0.50% de S/. 86.62.
- La diferencia en costos entre el frasco de Brimonidina 0.15% sol-oft y Timolol maleato 0.50% de S/. 80.62.
- Para un análisis de costos, el número de gotas por mililitro, el volumen actual y el costo por frasco son útiles para determinar el costo diario de tratamiento para los pacientes con glaucoma. Usando un promedio general (20 gotas por mililitro) podemos calcular costos, sin embargo, como se ha demostrado, existe variabilidad en el llenado de los frascos, tanto por exceso como por defecto²¹. (El frasco tiene una duración promedio de 28.5 días y un promedio de 21.1 gotas y 5.4ml de capacidad²¹).
- Según las consideraciones de costo para terapia del glaucoma, Brimonidina 0.15% de 5 ml a Septiembre del 2002, esta presentación costaría \$36.28, es decir, \$1.29 por día²¹.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

II. CONCLUSIONES

1. Brimonidina ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular³⁴. La evidencia hallada no respalda su uso para Glaucoma primario de ángulo cerrado ni para Glaucoma secundario.
2. Brimonidina tiene la misma eficacia que Timolol y constituye una alternativa para muchos pacientes con contraindicaciones para la terapia con beta bloqueadores.
3. Existe una diferencia en costos por frasco entre Brimonidina 0.2% sol-offt y Timolol maleato 0.50% de S/. 86.62.
4. La diferencia en costos entre el frasco de Brimonidina 0.15% sol-offt y Timolol maleato 0.50% de S/. 80.62.
5. Para el tratamiento del glaucoma, los medicamentos considerados dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos vigente son más costo efectivo que el principio activo Brimonidina 0.15% y Brimonidina 0.2%.
6. Por las razones descritas anteriormente, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de Brimonidina 0.15% y Brimonidina 0.2 % **sólo se encontraría justificada para el tratamiento del Glaucoma como monoterapia o terapia adjunta en pacientes que no toleren o no respondan a los medicamentos de primera línea consideradas ya en el PNME. Se recomienda que la utilización de este medicamento sea aprobada previamente por el Comité Farmacológico de la Institución teniendo en cuenta la condición socio-económica del paciente y su monitorización individualizada permanente.**



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 Mayo del 2007.
5. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS. Accesado el 24 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. Whitson Jess T, Ochsner Katherine I, et al. The safety and intraocular pressure-lowering efficacy of Brimonidine Tartrate 0.15% preserved with polyquaternium-1.
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. Actualizado al 28 de febrero 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 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.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

18. Whitson JT, Henry C, Hugues B et al. Comparison of the safety and efficacy of dorzolamide 2% and brimonidine 0.2% in patients with glaucoma or ocular hipertension. J Glaucoma. 2004 Apr; 13(2):168-73
19. Levy Yair, Zadok David. Systemic side effects of ophthalmic drops. Clinical pediatrics 2004; 43:99-101.
20. Lee David, Higginbotham. Glaucoma and its treatment: A review. Am J Health-Syst Pharm- Vol 62 Apr 1, 2005.
21. Fiscella Richard G, et al. Medical therapy cost considerations for Glaucoma. Am J Ophthalmol 2003; 136:18-25.
22. Novack Gary D, O' Donnell Martin, et al. New glaucoma medications in the geriatric population: Efficacy and Safety. J Am Geriatr Soc 50: 956-962, 2002.
23. Whitson Jess T, Oschner Katherine, et al. The safety and intraocular pressure-lowering efficacy of brimonidine tartrate 0.15% preserved with polyquaternium-1. Ophthalmology 2006; 113:1333-1339.
24. Sohdi PK, Pandey RM, et al. Efficacy and safety of brimonidine, dorzolamide and latanoprost as adjunctive therapy in primary open angle glaucoma. Int J Clin Pract 2003, 57 (10): 875-878.
25. Lee David. Efficacy of Brimonidine as replacement therapy in patients with open-angle Glaucoma or Ocular Hypertension. Clinical therapeutics Vol 22 N°1, 2000.
26. Derick Robert J, Robin Alan L, et al. Brimonidine Tartrate. A one month dose response study. Ophthalmology 1997;104:131-136.
27. Anterior uveitis and concurrent allergic conjunctivitis associated with long-term use of topical 0.2% Brimonidine Tartrate. Letter arch ophthalmol Vol 122 July 2004.
28. 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
29. Mushtaq Bushra et al. a paradoxical ocular effect of Brimonidine. Letter Am J Ophthalmol 2003; 135:102-103.
30. Le Blanc Raymond. Twelve month results of an ongoing randomized trial comparing Brimonidine Tartrate 0.2% and Timolol 0.5% given twice daily in patients with Glaucoma or Ocular Hipertension. Ophthalmology.1998; 105:1960-1967.
31. Jay Katz L. and the Brimonidine study group. Brimonidine Tartrate 0.2% twice daily vs Timolol 0.5% twice daily: 1 year results in Glaucoma patients. Am J Ophthalmol 1999; 127:20-26.
32. Agencia reguladora de medicamentos de Reino Unido. www.mhra.gov.
33. Shah Rajiv , Wormald Richard. Glaucoma. 17.11.06.www.clinicalevidence.com
34. Shlomo Relamed and Robert David for the Brimonidine Study Group II. Ongoing Clinical Assessment of the safety profile and efficacy of Brimonidine Compared with Timolol: Year-Three Results. Clin Ther. 2000, 22:103-111.
35. Orzalesi Nicola, Rossetti Luca et al. The effect of Latanoprost, Brimonidine and a fixed combination of Timolol and Dorzolamide on Circadian Intraocular Pressure in



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

- Patients with Glaucoma or Ocular Hipertensión. Arch Ophthalmol 2003; 121: 453-457.
36. Adkins J.c, Balfour J.A. Brimonidine: A review of its pharmacological properties and clinical potential in the management of open angle glaucoma and ocular hypertension. Drugs & Aging, Vol 12, Number 3, 1 March 1998.
 37. Einarson Thomas R, Kulin Nathalie, 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.
 38. Byles, Frith and Salmon. Anterior uveitis as a side effect of topical brimonidine. Am J Ophthalmol 2000; 130: 287-291.

Lima, 31 de Mayo del 2007

SVL/GCC/gcc