



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° 25 - 2007

Brinzolamida 1% solución /suspensión –oft

I. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

| | |
|---|---|
| Alternativas del PNME ¹ : | Pilocarpina clorhidrato 2% sol. oft Timolol maleato 0.50% sol. oft |
| ATC/DCI ² : | S01EC04 |
| 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 |

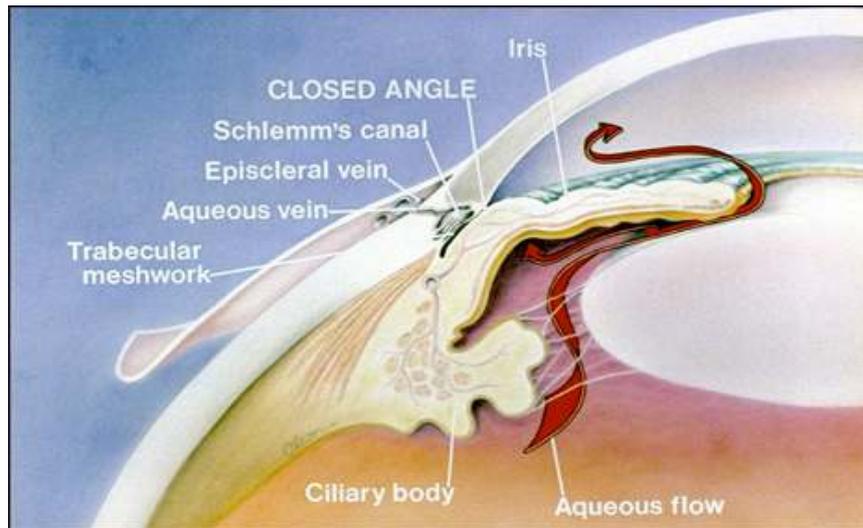
INTRODUCCION.

- 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 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 interfiere 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 a los beta bloqueadores (β bloqueadores), simpaticomiméticos, inhibidores de la anhidrasa carbónica (Brinzolamida) 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

- Brinzolamida es una sulfonamida y un inhibidor de la anhidrasa carbónica. La inhibición de esta enzima en los procesos ciliares del ojo, disminuye la secreción de humor acuoso, presumiblemente al disminuir la formación de los iones bicarbonato, con la subsecuente reducción del transporte de sodio y fluidos. El resultado es la disminución de la presión intraocular y de esta manera la reducción del riesgo de daño al nervio óptico y la pérdida del campo visual por glaucoma⁴.
- Brinzolamida es absorbida en forma sistémica al ser aplicada en forma tópica. En un estudio diseñado para estimular la absorción sistémica durante una administración tópica a largo plazo, los sujetos sanos, recibieron 1 mg de brinzolamida oral 2 veces al día por más de 32 semanas. (La dosis oral de 1mg 2 veces al día, se aproxima cercanamente a la cantidad de medicamento entregada sistémicamente por la administración oftálmica de brinzolamida al 1% en ambos ojos 3 veces al día). La saturación de la anhidrasa carbónica de los glóbulos rojos



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

por la brinzolamida se alcanzó alrededor de las 4 semanas, y la acumulación del metabolito N-desetil brinzolamida en los glóbulos rojos fue alcanzada entre las 20 a 28 semanas.

- Durante el uso crónico, brinzolamida se acumula en los glóbulos rojos al unirse a la anhidrasa carbónica. El metabolito N-desetil, también se acumula en el glóbulo rojo al unirse primariamente a la anhidrasa carbónica I en presencia de la brinzolamida. Las concentraciones plasmáticas de brinzolamida y del metabolito N desetil, generalmente están debajo del límite de prueba de 10 nanogramos/ml.
- Brinzolamida se une a las proteínas en un 60% y se transforma en el metabolito N-desetil que se une principalmente a la anhidrasa carbónica I en presencia de brinzolamida. El tiempo de vida media luego de la administración tópica es de aproximadamente 111 días. La eliminación es renal, en un inicio, como la droga inalterada. Los metabolitos N-desetil brinzolamida y en menor cantidad los metabolitos N-desmetoxipropil y O-desmetil aparecen después⁴.
- Brinzolamida 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.
- En el Perú a Mayo del 2007, el principio activo Brinzolamida se encuentra registrado en la forma farmacéutica de suspensión oftálmica al 1% con 1 registro sanitario vigente⁵.

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 efectivamente 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.
- En un estudio doble ciego de tres meses, 572 pacientes con glaucoma de ángulo abierto usaron brinzolamida 1% 2 y 3 veces al día, dorzolamida 2% tres veces al día o timolol 0.5% 2 veces al día. Durante los tres meses, el promedio de descenso de la PIO, fue de 3.8 a 5.7mmHg con brinzolamida 2 veces al día, 4.2 a



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

5.6 mmHg con brinzolamida tres veces al día, 4.3 a 5.9 mmHg con dorzolamida y 5.2 a 6.3 mmHg con timolol¹⁹.

- March et al reportaron en su estudio controlado, doble ciego, multicéntrico de 18 meses, que la reducción promedio de la PIO con brinzolamida 2 veces al día fue de -2.7 a -3.9 mmHg y de -2.8 a -3.8 mmHg al ser aplicada tres veces al día; comparada con timolol que redujo un promedio de -4.7 a -5.6 mmHg.(P<0.05)⁴⁰. Las reducciones de la PIO con brinzolamida 2 a 3 veces al día fueron estadísticamente y clínicamente equivalentes.
- Luego de una búsqueda exhaustiva en la literatura científica nacional e internacional en las diferentes bases se encontró escasa información sobre la eficacia y seguridad de la brinzolamida, por tal motivo, no se presenta mayor sustento que respalde estos acápites.

SEGURIDAD

- Brinzolamida ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de la hipertensión ocular y el glaucoma de ángulo abierto⁴.
- Brinzolamida está catalogada como categoría C para el embarazo. En experimentos en ratas se ha observado que la brinzolamida atraviesa la placenta y se impregna en sangre y tejidos fetales. Nada se ha estipulado sobre su uso durante la lactancia por lo que el riesgo en lactantes no puede determinarse⁴.
- La seguridad y la efectividad para la Brinzolamida 1% no está establecida para los pacientes pediátricos⁴.
- Los pacientes sensibles a las sulfonamidas pueden ser también sensibles a Brinzolamida⁴.
- Brinzolamida interacciona con las siguientes drogas:
 - Inhibidores de la anhidrasa carbónica orales, pueden causar un efecto sistémico adicional.
 - Salicilatos, altas dosis. Sin embargo, no se han reportado alteraciones ácido-básicas con el uso de brinzolamida oftálmica.
- Se debe considerar el riesgo-beneficio del uso de brinzolamida en caso de insuficiencia hepática e insuficiencia renal severa ya que esta droga se elimina por esta vía y el riesgo de efectos adversos podría verse incrementado⁴ (A la fecha no existen estudios al respecto).



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

- Entre los efectos adversos de brinzolamida destacan por orden de frecuencia⁴:
 - Incidencia menos frecuente: blefaritis, dermatitis, sensación de cuerpo extraño, cefalea, hiperemia, queratitis, dolor ocular, quemazón, ojo seco, rinitis.
 - Incidencia rara: reacción alérgica ocular, alopecia, dolor torácico, conjuntivitis, diplopia, vértigos, disnea, hipertonia, queratoconjuntivitis, queratopatía, dolor renal, faringitis, urticaria.
 - Incidencia más frecuente: Sabor amargo, visión borrosa.
- Las isoenzimas del citocromo P-450 responsables del metabolismo de la brinzolamida incluyen: CYP3A4 (principal), CYP2A6, CYP2C8 y CYP2C9. Aunque es improbable que se produzca acumulación de brinzolamida, ya que la vía de eliminación es renal, se recomienda precaución si se administran concomitantemente inhibidores del CYP3A4³⁹.

COSTO

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

| | Brinzolamida 1% | Timolol maleato 0.50% |
|-------------------------|------------------------|------------------------------|
| Dosis diaria | 1 gota cada 8-12 horas | 1 gota cada 12 horas |
| Costo Unidad s/. | 67.50 ⁵ | 1.68 ¹⁵ |

Diferencia de costos entre Brinzolamida 1% susp-oft y Timolol maleato 0.50%
S/. 65.82

- Según las consideraciones de costo para terapia del glaucoma, Brinzolamida 1% suspensión oftálmica (Azopt) de 5 ml a Septiembre del 2002 costaría \$28.44, es decir, \$1.37 por día, teniendo el frasco una duración promedio de 20.8 días y un promedio de 24.6 gotas/ml y 5.0 ml de capacidad²¹.
- 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



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

embargo, como se ha demostrado, existe variabilidad en el llenado de los frascos, tanto por exceso como por defecto²¹.

- La diferencia en costos entre el frasco de Brinzolamida 1% susp-oft y Timolol maleato 0.50% es de S/. 65.82.

II. CONCLUSIONES

1. Brinzolamida ha sido aprobada por la FDA para el glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular^{4,19}
2. Existe escasa información sobre la eficacia y seguridad del principio activo brinzolamida.
3. Brinzolamida tiene menor eficacia que Timolol en cuanto al promedio de descenso de la PIO. Timolol reduce la PIO entre 5.2 y 6.3 mmHg mientras que Brinzolamida la reduce entre 2.7 y 3.9 mmHg al ser aplicada dos veces al día.
4. La diferencia en costos entre el frasco de Brinzolamida 1% susp-oft y Timolol maleato 0.50% es de S/. 65.82.
5. Para el tratamiento del glaucoma, los medicamentos considerados dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos vigente son más costo efectivo que el principio activo Brinzolamida 1%
6. Por las razones descritas anteriormente, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de Brinzolamida 1% **no se encuentra justificada para el tratamiento del Glaucoma.**



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 30 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 Brinzolamida. Accesado el 30 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. Silver LH et al. Am J Ophthalmol, 126:400, September 1998.
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.
 39. EMEA . Comité de especialidades farmacéuticas. Informe Europeo público de evaluación. Azopt. www. Emea.europa.eu/index

Lima, 31 de Mayo del 2007

SVL/GCC/gcc