



Ebaluazio txosten osoa:

www.osakidetza.euskadi.eus/cevime
OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

BRINZOLAMIDA/BRIMONIDINA, TARTRATO

Abantailarik gabe angelu irekiko glaukomaren eta hipertentsio okularraren terapia

Merkataritza izena eta aurkezpena:

SIMBRINZA® (Alcon cusi)

10mg/ml + 2mg/ml, kolirio-esekidura, 5 ml (18,06 €)

Medikamentua emateko baldintzak:

Medikuaren errezeta

Merkaturatze-data:

2015eko ekaina

Ebaluazio-data:

2015eko ekaina

Brinzolamidaren (10 mg/ml) eta brimonidina tartrato medikamentuen dosi finkoa (2 mg/ml) formulazio bakar batean elkartzea onartu egin da angelu irekiko glaukoma edo hipertentsio okularra duten paziente helduen presio intraokular handia murrizteko, betiere monoterapia nahikoa ez den kasuetan. Egunean bi aldiz ematen da.

Presio intraokularra murrizteko brinzolamida/brimonidaren dosi finkoekin elkartzearen eraginkortasuna bi proba klinikotan ebaluatu dute. Horietako batean frogatu da eraginkortasuna ez dela osagai bakoitzaren administrazio konkomitantearen kasuan baino txikiagoa; bestean, berriz, frogatu da eraginkortasun handiagoa dutela monoterapiako osagai bakoitzarekin alderatuta. Ez da zuzeneko konparaketarik egin glaukomaren aurkako beste medikamentu batzuekin, ez monoterapiaren, ez beste konbinazio batzuetan.

Brinzolamida/brimonidina elkartzearen segurtasun-profila bi printzipio aktiboen administrazio konkomitantearen profilaren antzekoa da. Tratamendu-talde ezberdinak aztertuta, ondoriozta daiteke batez ere brimonidina eragin dituela kontrako ondorioak eta horien ondoriozko abandonuak.

Presio intraokularra murrizteko tratamenduan prostaglandinen edo betablokeatzaileen analogoa gaineratu behar da, kontraindikazioak dauden kasuetan izan ezik. Monoterapiaren bidez helburu terapeutikoa lortzen ez bada, bi medikamentuak elkartzea (talde bakoitzetik bat) izango da eraginkorra. Horrenbestez, brinzolamidaren edo brimonidaren tratamenduari bigarren medikamentu bat gaineratzean, prostaglandinen edo betablokeatzaileen analogoa gaineratu beharko litzateke.

Brinzolamida/brimonidina elkartzeak ez dakar aurrerapen terapeutikorik angelu irekiko glaukomaren eta hipertentsio okularraren tratamenduan dagoeneko eskuragarri dauden glaukomaren kontrako beste medikamentu batzuk (betablokeatzaileak eta prostaglandinen analogoak) elkartzearekin alderatuta, eta aukera bat izan liteke elkartze horiek (aukeratutako medikamentuekin) egokitzat jotzen ez direnean.

Sendagai berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozaintzako Unitateari jakinaraztea. Txartel horia beteta egin dezakezu jakinarazpena. Bestela, OSABIDEn bitartez, edo Internet bidez, helbide honetan: <https://www.notificaram.es>

Hobekuntza
terapeutiko
handia

Hobekuntza
terapeutiko
apala

Ona da
egoera kon-
kretuetarako

**EZ DAKAR
HOBEKUNTZA
TERAPEUTIKORIK**

Ezin da balio-
etsi: informazio
urriegia

Idazkuntza Batzordea: Inigo Aizpurua, María Armendariz, Karmele Benito, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M^a Teresa Santamarta, María Torrecilla.



Fitxa hau Ebaluazio txosten zabalago baten laburpen gisa aterata da. Ebaluazio hori interesatu guztien esku-menera dago web orrian edo eska daiteke Eskualdeko Farmazialariei edo MIEZ-en Tel. 945 01 92 66 e-mail: cevime-san@euskadi.eus

Kalifikazioa Andaluziako, Aragoiko, Euskal Herriko, Gaztela eta Leongo eta Kataluniako MBEBek batera eman dute. Hemen aurkezten den informazioa oraingo eskuragarri dagoen guztia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldatetaz gertatzen diren aurrerakuntza zientifikoaren arabera.

INDIKAZIOA ETA POSOLOGIA¹¹

Brinzolamidaren (10 mg/ml) eta brimonidina tartratoaren (2 mg/ml) dosi finkoa elkartzea onartu egin da angelu irekiko glaukoma (AIG) edo hipertentsio okularra (HTO) duten paziente helduen presio intraokular handia murrizteko, betiere monoterapia nahikoa ez den kasuetan.

Brinzolamida anhidrasa karbonikoaren inhibitzaile selektiboa da, eta brimonidina, berriz, alfa-2 adrenergikoen errezeptore agonista selektiboa. Bi printzipio aktiboak aurretiaz onartuta daude^{11,12,14} presio intraokular handiko AIG edo HTO duten paziente helduen tratamendurako, bai monoterapian, bai timololen dosi finkoekin elkartean^{11,14}.

Medikamentua hartzeko pauta honako hau da: tanta bat kaltetutako begi bakoitzean, egunean bi aldiz.

Kontraindikaturak dago giltzurrunetako gutxiegitasun larria eta azidosi hiperkloremikoa duten eta monooxidasaren inhibitzaileekin edo antidepresiboekin tratamenduan dauden pazienteen kasuan, betiere transmisio noradrenergikoan eragiten badute (esate baterako: triziklikoak, mianserina).

ERAGINKORTASUN KLINIKOA¹⁷

Ez da zuzeneko konparaketarik egin brinzolamida/brimonidinaren elkartzearen eta glaukomaren aurkako beste medikamentu batzuen artean, ez monoterapian ez medikamentuak elkartean.

Itsu bikoitzeko bi proba kliniko egin dira, 6 hilabetekoak, medikamentuak 12 orduro emanda. Bi ikerketetan, lehen mailako AIGren eta HTOren diagnostikoa zuten 18 urtetik gorako pazienteak sartu zituzten, monoterapiarekin behar ez bezala kontrolatuta zutenak edo presio intraokularra murrizteko bi tratamendu baino gehiago zituztenak. C-10-040 ikerketan, 60 urtetik gorako pazienteen ehunekoa % 54koa izan zen; C-10-041 ikerketan, berriz, % 51,1ekoa. Eraginkortasunaren aldaera nagusia izan zen 3 hilabetera eguneko batez besteko presio intraokularra aldatu egin zela balio basalarekin alderatuta. Neurketak goizeko 9:00etan +2h eta +7h egin ziren, eta emaitza hiru neurketen batez bestekoa izan zen.

C-10-040 ikerketan (n=560) –handiago izateko diseinatuta–, brinzolamida/brimonidinaren dosi finkoek zuten eraginkortasuna ebaluatu zen monoterapian osagai bakoitza hartzearekin alderatuta. Tratamendua egin eta 3 hilabetera, eguneko batez besteko presio intraokularren murrizketa handiagoa izan zen brinzolamida/brimonidina (-7,9 mmHg) uztartzean brinzolamidarekin alderatuta [-6,5 mmHg; (aldea: -1,4 mmHg; bihotz-indizea % 95: -1,9 eta -0,6 bitartean; p<0,0001)] eta brimonidina [-6,4 mmHg; (aldea: -1,5 mmHg; bihotz-indizea % 95: -2,0 eta -1,0 artean; p<0,001)].

Brinzolamida/brimonidina elkartzearen ondoriozko abandonutasak eta brimonidinarenak (monoterapian) brinzolamidaren bikoitza baino gehiagokoak izan ziren (% 33, % 30 eta % 14, hurrenez hurren). Abandonuak, nagusiki, kontrako ondorioen eraginez izan ziren.

C-10-041 bigarren ikerketan (n=890), gutxiagotasun-diseinuraren, brinzolamida/brimonidina dosi finkoa elkartzearen ondoriozko eraginkortasuna alderatu zen modu konkomitantean hartutako (10 minutuko tartearrekin) brinzolamidarekin eta brimonidinaren eraginkortasunarekin. Protokoloaren arabera analisiaren eta aztertu nahi den analisiaren (tratamenduari hiru hilabetez eginda) ikusi zen eguneko presio intraokularren murrizketa balio basalaren antzekoa izan zela tratamenduen bi taldeetan. Brinzolamida/brimonidina dosi finkoaren konbinazioaren eta brinzolamida + brimonidina medikamentuekin tratamendua jaso zuen taldearen artean lortutako batez besteko aldea berdinduta izan zen analisiaren bi modeloetan: -0,1 mmHg (bihotz-indizea: % 95: -0,5 eta 0,2 bitartean). Konfiantza-tartearren gehieneko muga (0,2) ezarritako gutxiegitasun ezaren tartea baino txikiagoa izan zen (+1,5 mmHg).

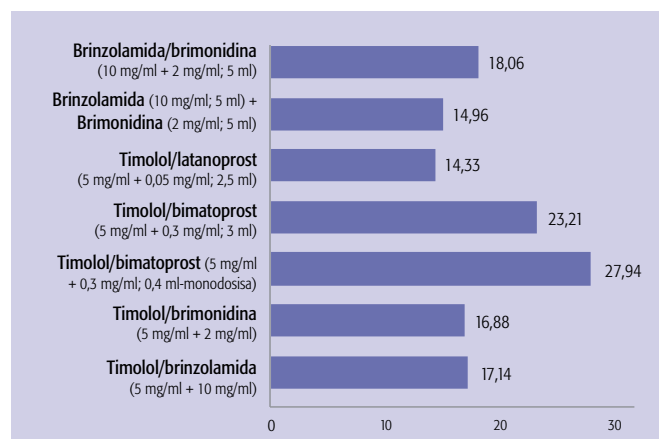
SEGURTASUNA^{11,17}

Brinzolamida/brimonidinaren dosi finkoak elkartzeko segurtasun-profila bi printzipio aktiboen administrazio konkomitantearen

antzekoa da. Bi proba klinikoetan sarrien aurkitutako kontrako ondorioak honako hauek izan ziren: hiperemia okularra (konjuntibako hiperemia), erreazio alergiko okularrak, nahasteak ikusmenean (ikusmen lausoa, ikusmen-zorroztasun murriztua, hipermetropia) eta ondoez okularra (narradura okularra, min okularra, azkura, gorputz arrotzaren tentsazioa, konjuntibako narradura). Ikusi zen brimonidina tartean zuten tratamenduen taldeetan, bai monoterapian, bai uztartzean, kontrako erreazio okularrak horiek brinzolamidaren taldean baino sarriagoak izan zirela.

Maiztasun gehiagorekin jakinarazitako kontrako ondorio sistematikoenak honako hauek izan ziren: disgeusia, aho lehorra (sudur, aho eta mukosa lehorrak) eta nekea/akidura (astenia, nekea, hipotonía, sedazioa, hipersomnia eta logalea).

KOSTUA (€)/ HILABETE



Dosi finkoekin lotuta (/); Monoterapien konbinazioa (+)
Botplus, 2015eko azarora.

TERAPEUTIKAN DUEN TOKIA

Glaukoma da munduan itsutasuna eragiten duen bigarren arrazoia (lehen kataratak)³. Neuropatia optiko progresiboa da, eta etiologia faktore anitzekoa da. Nerbio optikoaren buruko atrofia egon ohi da, eta gehienetan, presio intraokularra 21 mmHg-tik gora igotzen da (ohiko tartea 10-20 mmHg-koa izaten da). Presio intraokular handia besterik ez duten pazienteen kasuak –hau da, horrekin loturiko nerbio optikoa kaltetu gabe dutenak edo ikusmen-eremua galdu ez dutenak– hipertentsio okularraren gisa sailkatu dira. Hainbat glaukoma mota daude, eta Europako angelu irekiko glaukoma (AIG) da sarriena¹.

Tratamenduen helburua da presio intraokularra 21 mmHg-ren azpitik mantentzea. Tratamenduen lehen linea, prostaglandinen eta betablokeatzaileen analogo topikoak daude, eta presio intraokularra % 25-33 eta % 20-25 murriztu dute, hurrenez hurren^{4,8}. Gainerako medikamentuekin, agonista alfa adrenergikoekin, agente parasinpatikomimetikoekin eta anhidrasa karbonikoaren inhibitzaileekin, normalean behar bezala PIO murrizketak lortzen dira¹⁰. Gutxi gorabehera angelu irekiko glaukoma (AIG) duten pazienteen % 40k 2 medikamentu edo gehiago behar dituzte diagnostikoa egin eta ondorengo 5 urteetan. Hala, glaukomaren aurkako medikamentuak elkartean, prostaglandinen analogoak edo betablokeatzaileak dituztenak gomendatzen dira.

Brinzolamida/brimonidinaren lotura ez zuzenean alderatu glaukomaren aurkako beste medikamentu batzuekin, ez monoterapian ez medikamentuak uztartzean. Brinzolamida/brimonidina elkartzeak ez dakar aurrerapen terapeutikorik angelu irekiko glaukomaren eta hipertentsio okularraren tratamenduan dagoeneko eskuragarri dauden glaukomaren kontrako beste medikamentu batzuk (betablokeatzaileak eta prostaglandinen analogoak) elkartzearekin alderatuta, eta aukera bat izan liteke elkartze horiek (aukeratutako medikamentuekin) egokitzat jotzen ez direnean.

Erreferentzia bibliografiko guztiak PT-BRINZ_BRIMO/V1/05062015 IRTZI TERAPEUTIKOA AGERTZEKO TXOSTENEAN daude, helbide honetan: <http://www.osakidetz.euskadi.eus/cevime/>



Informe de evaluación completo:
www.osakidetza.euskadi.eus/cevime



BRINZOLAMIDA/BRIMONIDINA, TARTRATO

Sin ventajas en la terapéutica del glaucoma de ángulo abierto ni de la hipertensión ocular

Nombre comercial y presentaciones:

SIMBRINZA® (Alcon cusi)

10mg/ml + 2mg/ml, colirio en suspensión, 5 ml (18,06 €)

Condiciones de dispensación: Receta médica

Fecha de comercialización: Junio 2015

Fecha de evaluación: Junio 2015

La asociación a dosis fija de brinzolamida (10 mg/ml) y tartrato de brimonidina (2 mg/ml) en una sola formulación ha sido aprobada para la reducción de la presión intraocular elevada en adultos con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular cuando la monoterapia resulta insuficiente. Se administra dos veces al día.

La eficacia de la asociación a dosis fijas de brinzolamida/brimonidina para reducir la presión intraocular ha sido evaluada en dos ensayos clínicos. En uno ha demostrado no inferioridad frente a la administración concomitante de cada componente y, en el otro, superioridad frente a cada componente en monoterapia. No existen comparaciones directas de esta asociación con otros antiglaucomatosos ni en monoterapia ni con otras combinaciones.

El perfil de seguridad de la asociación brinzolamida/brimonidina es similar al de la administración concomitante de los dos principios activos. El análisis de los distintos grupos de tratamiento sugiere que la incidencia de reacciones adversas y de abandonos provocados por estas se debe principalmente a la brimonidina.

El tratamiento para reducir la presión intraocular debe incluir un análogo de prostaglandinas o un betabloqueante, salvo que existan contraindicaciones. En caso de que no se alcance el objetivo terapéutico con la monoterapia, la asociación de dos fármacos, uno de cada grupo, es la más eficaz. Por tanto, la adición de un segundo fármaco al tratamiento con brinzolamida o brimonidina debería incluir un análogo de prostaglandinas o un betabloqueante.

La asociación brinzolamida/brimonidina no supone un avance terapéutico en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto y de la hipertensión ocular frente otras asociaciones de fármacos antiglaucomatosos ya disponibles (betabloqueantes y análogos de prostaglandinas) y podría ser una opción cuando dichas asociaciones, con los fármacos de elección, no se consideren adecuadas.

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar rellenando la tarjeta amarilla o a través de OSABIDE o por vía electrónica: <https://www.notificaRAM.es>

Importante
mejora
terapéutica

Modesta
mejora
terapéutica

Aporta en
situaciones
concretas

**NO SUPONE
UN AVANCE
TERAPÉUTICO**

No valorable:
información
insuficiente

Comité de redacción: Iñigo Aizpuru, María Armendariz, Karmele Benito, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M^a Teresa Santamarta, María Torrecilla.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@euskadi.eus

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Andalucía, Aragón, Castilla y León, Cataluña y País Vasco. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

INDICACIÓN Y POSOLOGÍA¹¹

La asociación a dosis fija de brinzolamida 10 mg/ml y de tartrato de brimonidina 2 mg/ml ha sido aprobada para la reducción de la presión intraocular (PIO) elevada en adultos con glaucoma de ángulo abierto (GAA) o hipertensión ocular (HTO) cuando la monoterapia resulta insuficiente.

Brinzolamida es un inhibidor selectivo de la anhidrasa carbónica II y brimonidina es un agonista selectivo de los receptores adrenérgicos alfa-2. Ambos principios activos están autorizados previamente^{11,12,14} para el tratamiento de la PIO elevada en pacientes adultos con GAA o HTO tanto en monoterapia como en asociación a dosis fijas con timolol^{11,14}.

La pauta de administración es una gota dos veces al día en cada ojo afectado.

Contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave, con acidosis hiperclorémica, en tratamiento con inhibidores de la mono oxidasa o con antidepresivos que afecten a la transmisión noradrenérgica (por ejemplo: tricíclicos, mianserina).

EFICACIA CLÍNICA¹⁷

No se dispone de comparaciones directas de la asociación a dosis fijas de brinzolamida/brimonidina con otros antiglaucomatosos en monoterapia ni con otras combinaciones.

Se han realizado dos ensayos clínicos doble ciego de 6 meses de duración en los que la medicación se administró cada 12 h. En ambos estudios se incluyeron pacientes mayores de 18 años diagnosticados de GAA primario e HTO insuficientemente controlados con monoterapia o con más de dos tratamientos para la reducción de la PIO. El porcentaje de pacientes con edad mayor de 60 años fue de 54% en el estudio C-10-040 y de 51,1% en el C-10-041. La variable principal de eficacia fue el cambio de la PIO diurna media a los 3 meses respecto al valor basal. Las mediciones se realizaron, a las 9 am, +2h y +7h y el resultado se expresó como promedio de las tres mediciones.

El estudio C-10-040 (n=560), con diseño de superioridad, evaluó la eficacia de la asociación a dosis fijas brinzolamida/brimonidina frente a la administración de cada uno de sus componentes en monoterapia. A los 3 meses de tratamiento, la reducción de la PIO media diurna fue mayor en la rama de la asociación brinzolamida/brimonidina (-7,9 mmHg) que en las ramas de brinzolamida [-6,5 mmHg; (diferencia: -1,4 mmHg; IC95%: -1,9 a -0,6; p<0,0001)] y de brimonidina [-6,4 mmHg; (diferencia: -1,5 mmHg; IC95%: -2,0 a -1,0; p<0,001)].

Las tasas de abandonos de la asociación brinzolamida/brimonidina y de la brimonidina en monoterapia fueron más del doble que la de brinzolamida (33%, 30% y 14%, respectivamente). Los abandonos se debieron principalmente a las reacciones adversas.

El segundo estudio C-10-041 (n=890), con diseño de no-inferioridad, comparó la eficacia de la asociación a dosis fija de brinzolamida/brimonidina frente a brinzolamida y brimonidina administrados de forma concomitante con una separación de 10 min. Tanto en el análisis por protocolo como en el análisis por intención de tratar, realizado al tercer mes de tratamiento, se observó que la reducción de PIO diurna respecto a la basal fue similar en ambos grupos de tratamiento. La diferencia media obtenida entre la combinación a dosis fija brinzolamida/brimonidina y el grupo tratado con brinzolamida + brimonidina fue idéntica para ambos modelos de análisis: -0,1 mmHg (IC95%: -0,5 a 0,2). El límite superior del intervalo de confianza (0,2) fue inferior al margen de no inferioridad establecido (+1,5 mmHg).

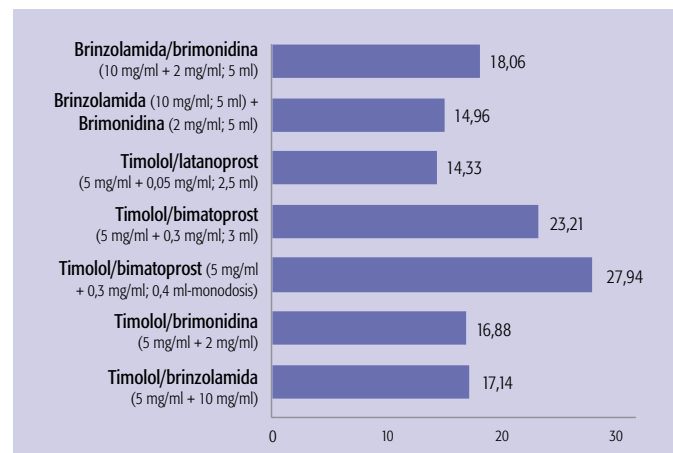
SEGURIDAD^{11,17}

El perfil de seguridad de la asociación a dosis fijas de brinzolamida/brimonidina es similar al de la administración concomitante de los dos principios activos. Las reacciones adversas detectadas con mayor frecuencia en los dos ensayos clínicos principales fueron: hiperemia ocular (hiperemia conjuntival), reacciones alérgicas oculares, alteraciones en la visión (visión borrosa, agudeza visual reducida, hipermetropía) y malestar ocular (irritación ocular, dolor ocular, picor, sensación de cuerpo extraño, irritación conjuntival). Se observó que en los grupos de tratamiento que incluyeron brimonidina, tanto en monoterapia como en asociación,

estas reacciones adversas oculares fueron más frecuentes que en el grupo de brinzolamida.

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

COSTE (€)/ MES



En asociación a dosis fijas (/); Combinación de monoterapias (+)
Botplus, noviembre 2015

LUGAR EN TERAPÉUTICA

El glaucoma es la segunda causa, tras las cataratas, de ceguera en el mundo³. Se trata de una neuropatía óptica progresiva, de etiología multifactorial, caracterizada por presentar atrofia de la cabeza del nervio óptico asociada en la mayoría de los casos al aumento de la PIO por encima de 21 mmHg (rango normal entre 10-20 mmHg). Los pacientes que solo presentan elevación de la PIO, sin daño en el nervio óptico asociado o pérdida del campo visual, se clasifican como HTO. Entre los diferentes tipos de glaucoma, el de ángulo abierto (GAA) es el más frecuente en Europa¹.

El objetivo del tratamiento es mantener la PIO por debajo de 21 mmHg. La primera línea de tratamiento la constituyen los análogos de prostaglandinas y los betabloqueantes vía tópica, con reducciones de PIO de 25-33% y 20-25%, respectivamente^{4,8}. El resto de fármacos, agonistas alfa adrenérgicos, agentes parasimpaticomiméticos e inhibidores de la anhidrasa carbónica, normalmente alcanzan reducciones de PIO menores¹⁰. Aproximadamente el 40% de los pacientes con GAA requieren 2 o más medicamentos en los 5 años siguientes a su diagnóstico. En este sentido, las asociaciones de antiglaucomatosos recomendados son las que contienen análogos de prostaglandinas o betabloqueantes.

La asociación brinzolamida/brimonidina no dispone de estudios comparativos directos frente a otros antiglaucomatosos ni en monoterapia ni en asociación. La asociación brinzolamida/brimonidina no supone un avance terapéutico en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto y de la hipertensión ocular frente a otras asociaciones de fármacos antiglaucomatosos ya disponibles (betabloqueantes y análogos de prostaglandinas) y podría ser una opción cuando dichas asociaciones, con los fármacos de elección, no se consideren adecuadas.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-BRINZ_BRIMO/V1/05062015 en: <http://www.osakidetza.euskadi.eus/cevime/>