



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N° **4013**

BUENOS AIRES, 25 JUN 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001932-13-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada COSOPT / CLORHIDRATO DE DORZOLAMIDA + MALEATO DE TIMOLOL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION OFTALMICA ESTERIL Clorhidrato de Dorzolamida 20 mg - Maleato de Timolol 5 mg y COSOPT PF / CLORHIDRATO DE DORZOLAMIDA + MALEATO DE TIMOLOL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION OFTALMICA ESTERIL LIBRE DE CONSERVANTES, Clorhidrato de Dorzolamida 22,26 mg (cantidad correspondiente a Dorzolamida base 20,00 mg) - Maleato de Timolol 6.83 mg (cantidad correspondiente a timolol base 5.00 mg); aprobada por Certificado N° 47.301.

MCA



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 4013

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 307 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada COSOPT / CLORHIDRATO DE DORZOLAMIDA + MALEATO DE TIMOLOL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION OFTALMICA ESTERIL Clorhidrato de

Ma  
3



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

**DISPOSICIÓN N° 4013**

Dorzolamida 20 mg - Maleato de Timolol 5 mg y COSOPT PF / CLORHIDRATO DE DORZOLAMIDA + MALEATO DE TIMOLOL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION OFTALMICA ESTERIL LIBRE DE CONSERVANTES, Clorhidrato de Dorzolamida 22,26 mg (cantidad correspondiente a Dorzolamida base 20,00 mg) - Maleato de Timolol 6.83 mg (cantidad correspondiente a timolol base 5.00 mg), aprobada por Certificado N° 47.301 y Disposición N° 4425/98, propiedad de la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., cuyos textos constan de fojas 230 a 304.

5,  
ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4425/98 los prospectos autorizados por las fojas 230 a 254, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 47.301 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al

MC



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **4013**

Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-001932-13-4

DISPOSICIÓN N° **4013**

js      MCA

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**4013**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.301 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:  
Nombre comercial / Genérico/s: COSOPT / CLORHIDRATO DE DORZOLAMIDA + MALEATO DE TIMOLOL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION OFTALMICA ESTERIL Clorhidrato de Dorzolamida 20 mg - Maleato de Timolol 5 mg y COSOPT PF / CLORHIDRATO DE DORZOLAMIDA + MALEATO DE TIMOLOL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION OFTALMICA ESTERIL LIBRE DE CONSERVANTES, Clorhidrato de Dorzolamida 22,26 mg (cantidad correspondiente a Dorzolamida base 20,00 mg) - Maleato de Timolol 6.83 mg (cantidad correspondiente a timolol base 5.00 mg).-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4425/98.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-012208-97-1.-

mea



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 6838/12.-	Prospectos de fs. 230 a 304, corresponde desglosar de fs. 230 a 254.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., Titular del Certificado de Autorización N° 47.301 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....25 JUN 2013.....,del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-001932-13-4

DISPOSICIÓN N° 4013

js MCA

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

4013



**PROYECTO DE PROSPECTO**

**COSOPT® Solución Oftálmica Estéril**

**COSOPT® PF Solución Oftálmica estéril libre de conservantes  
CLORHIDRATO DE DORZOLAMIDA + MALEATO DE TIMOLOL**

**INDUSTRIA FRANCESA**

**VENTA BAJO RECETA**

**Vía de administración: oftálmica**

**FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

**Cosopt:**

Cada mL de solución oftálmica estéril contiene:

<b>Dorzolamida base (como clorhidrato)</b>	<b>20 mg</b>
<b>Timolol base (como maleato)</b>	<b>5 mg</b>
Citrato de Sodio dihidrato	2.94 mg
Cloruro de Benzalconio	0.075 mg
Hidroxietilcelulosa	4.75 mg
Hidróxido de Sodio	c.s.p. pH = 5.65
Manitol	16 mg
Agua calidad inyectable c.s.p	1 mL

**Cosopt PF:**

Cada mL de solución oftálmica libre de conservantes contiene:

<b>Clorhidrato de Dorzolamida</b>	<b>22,26 mg</b>
<b>(Cantidad correspondiente a dorzolamida base)</b>	<b>20,00 mg</b>
<b>Maleato de Timolol</b>	<b>6.83 mg</b>
<b>(Cantidad correspondiente a timolol base)</b>	<b>5.00 mg</b>
Hidroxietilcelulosa	4.75 mg
Manitol	16 mg
Citrato de Sodio	2.94 mg
Hidróxido de Sodio	c.s. pH = 5,5 a 5,8
Agua para soluciones inyectables	c.s.p. 1 mL

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

**COSOPT® Solución Oftálmica** (clorhidrato de dorzolamida y maleato de timolol, MSD) es la primera combinación de un inhibidor de uso tópico de la anhidrasa carbónica y un bloqueante de uso tópico de los receptores beta-adrenérgicos.

MCA

Merk Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
**Jose Nerone**  
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436



Según Código ATC se clasifica como: **S01ED - Medicamento de uso oftalmológico – Antiglaucomatoso y Miótico, Agentes betabloqueantes.**

**INDICACIONES:**

**COSOPT®** está indicado en el tratamiento de la presión intraocular (PIO) elevada en pacientes con hipertensión ocular, glaucoma de ángulo abierto, glaucoma pseudoexfoliativo u otros glaucomas secundarios de ángulo abierto cuando es apropiada una terapia concomitante.

**COSOPT PF** libre de conservantes está indicado en pacientes que podrían ser sensibles a los conservantes, o en quienes, de otra manera, se aconseja el uso de una formulación libre de conservantes.

**CARACTERÍSTICAS Y ACCIÓN FARMACOLÓGICA:**

**COSOPT** está compuesto por dos principios activos: clorhidrato de dorzolamida y maleato de timolol. Cada uno de estos dos componentes disminuye la presión intraocular elevada al reducir la secreción de humor acuoso, pero lo hace por diferentes mecanismos de acción.

El clorhidrato de dorzolamida es un inhibidor potente de la anhidrasa carbónica (AC) II humana. La inhibición de la anhidrasa carbónica en los procesos ciliares del ojo disminuye la secreción de humor acuoso, presumiblemente al enlentecer la formación de iones bicarbonato con la subsecuente reducción en el transporte de sodio y líquidos. El maleato de timolol es un bloqueante no selectivo de los receptores beta-adrenérgicos que no tiene actividad simpaticomimética intrínseca, depresora miocárdica directa ni anestésica local (estabilizadora de membrana) significativas. El efecto combinado de estos dos agentes resulta en una reducción adicional de la presión arterial, en comparación a cualquiera de los componentes administrados en forma individual.

Luego de la administración tópica, **COSOPT** reduce la presión intraocular elevada, esté o no asociada con glaucoma. La presión intraocular elevada es un factor de riesgo fundamental en la patogenia del daño al nervio óptico y en la pérdida de campo visual glaucomatoso. Cuanto más alto es el nivel de presión intraocular, mayor será la probabilidad de pérdida del campo visual glaucomatoso y daño al nervio óptico. **COSOPT** reduce la presión intraocular sin los efectos colaterales comunes de los mióticos, tales como ceguera nocturna, espasmo de acomodación y constricción pupilar.

**FARMACOCINÉTICA/ FARMACODINAMIA**

**Clorhidrato de dorzolamida**

A diferencia de los inhibidores de anhidrasa carbónica (AC) orales, la administración tópica de clorhidrato de dorzolamida permite que la droga ejerza su efecto directamente en el ojo con dosis sustancialmente menores, por lo tanto con menos exposición sistémica. En estudios clínicos, esto resulta en una reducción en PIO (presión intraocular) sin los disturbios acido-base, o alteraciones en las características electrolíticas de los inhibidores de anhidrasa carbónica orales.

Cuando es aplicada tópicamente la dorzolamida alcanza la circulación sistémica. Para evaluar la inhibición potencial para la anhidrasa carbónica sistémica seguido a una administración tópica, se midieron las concentraciones de droga y metabolitos en glóbulos rojos y en plasma y la inhibición en los glóbulos rojos de la anhidrasa carbónica. La

MCA

MERCK SHARP & DOHME (Argentina) INC.  
José Nerone  
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TÉCNICO  
MÁTRICULA NACIONAL 15436

dorzolamida se acumula en glóbulos rojos durante la dosificación crónica como resultado de una unión a AC-II mientras que concentraciones extremadamente bajas de droga libre son mantenidas en plasma. La droga madre forma un metabolito simple N-diacetil que inhibe con menos potencia la AC-II que la droga madre pero inhibe también la isoenzima menos potente AC-I. El metabolito también se acumula en los glóbulos rojos donde se une principalmente a AC-I. La dorzolamida se une moderadamente a las proteínas plasmáticas (aproximadamente un 33 %). La dorzolamida es excretada primariamente sin cambio en la orina, el metabolito también es excretado en la orina. Después que la dosificación finaliza, el periodo de lavado de la droga de los glóbulos rojos es no lineal, resultando en una rápida declinación de la concentración de la droga inicialmente, seguido por una fase de eliminación lenta con una vida media de aproximadamente 4 meses.

Cuando la dorzolamida fue administrada oralmente para simular la máxima exposición sistémica después de un largo periodo de administración ocular tópica, el estado estable fue alcanzado dentro de las 13 semanas. Al estado estable, no hubo virtualmente droga libre o metabolitos en plasma; la inhibición de AC en los glóbulos rojos fue menor que la anticipada para un efecto farmacológico sobre la función renal o respiratoria. Resultados farmacocinéticos similares fueron observados después de la administración tópica crónica de clorhidrato de dorzolamida. Sin embargo, algunos pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal (CrCl 30-60 mL/min) tuvieron concentraciones mayores del metabolito en los glóbulos rojos, pero no hubo diferencias significativas en la inhibición de la anhidrasa carbónica y no se atribuyeron efectos secundarios sistémicos clínicamente significativos a este hallazgo.

#### **Maleato de timolol**

En un estudio sobre la concentración de la droga en plasma en seis sujetos, se determinó la exposición sistémica a timolol siguiendo la administración tópica de solución oftálmica de timolol maleato 0.5 % dos veces al día. La concentración plasmática máxima media seguida a una dosis por la mañana fue de 0.46 ng/mL y seguida a una dosis por la tarde fue de 0.35 ng/mL.

#### **POSOLOGÍA Y FORMA ADMINISTRACIÓN:**

La posología es una gota de **COSOPT** en el ojo(s) afectado(s) dos veces al día.

Cuando se sustituye otro agente(s) antiglaucomatoso(s) oftálmico(s) por **COSOPT**, discontinuar el otro agente(s) después de la apropiada administración de ese día y comenzar con **COSOPT** al día siguiente.

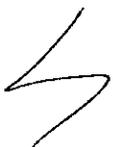
Si está siendo utilizado otro agente oftálmico tópico, **COSOPT** y el otro agente deben ser administrados con un intervalo mínimo de diez minutos.

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores a dos años de edad no ha sido establecida (Para información sobre uso en Pacientes pediátricos  $\geq$  2 años de edad ver **Uso Pediátrico**).

Cuando se utiliza oclusión nasolagrimal o se cierran los párpados durante 2 minutos, la absorción sistémica se reduce. Esto puede resultar en un aumento de la actividad local.

**COSOPT PF** libre de conservantes es una solución estéril que no contiene conservantes. La solución de un envase monodosis debe ser aplicada inmediatamente luego de abierto el envase en el o los ojo(s) afectado(s). Debido a que la esterilidad no puede mantenerse una vez abierto el envase monodosis, la solución no utilizada debe ser desechada de inmediato luego de la administración.

MCA



Mercck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
**José Verone**  
Aprobado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

Instrucciones de uso de Cosopt PF:

- 1) Abra el sobre que contiene 15 envases monodosis. En el sobre encontrará 3 blisters con 5 envases monodosis cada uno.
- 2) Lávese las manos y tome un envase monodosis del blister; ábralo girando la punta del envase.
- 3) Inclíne la cabeza hacia atrás y separe el párpado inferior ligeramente hacia abajo, formando una pequeña separación entre el párpado y el ojo.
- 4) Introduzca una gota en el ojo o los ojos afectado(s) de acuerdo con las instrucciones de su médico. Cada envase monodosis tiene solución suficiente para los dos ojos.
- 5) Luego de la instilación, descarte el envase monodosis utilizado, aunque aún quede solución.
- 6) Conserve los demás envases monodosis en el sobre; los mismos deberán ser utilizados dentro de los 15 días de abierto el sobre.

CONTRAINDICACIONES:

**COSOPT** está contraindicado en pacientes con:

- Enfermedad reactiva de las vías respiratorias, asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa.
- Bradicardia sinusal, bloqueo sinoauricular, bloqueo aurículoventricular de segundo o tercer grado, insuficiencia cardíaca manifiesta, shock cardiogénico.
- Hipersensibilidad a alguno de los componentes de este producto.

Lo mencionado anteriormente está basado en los componentes y no únicamente en la combinación.

PRECAUCIONES:

Al igual que con otros agentes oftálmicos aplicados por vía tópica, esta droga puede ser absorbida sistémicamente. El componente timolol es un betabloqueante. Por lo tanto, los mismos tipos de reacciones adversas halladas con la administración sistémica de betabloqueantes pueden ocurrir con la administración tópica.

Reacciones cardio-respiratorias

Debido al componente maleato de timolol, debe controlarse adecuadamente la insuficiencia cardíaca antes de comenzar el tratamiento con **COSOPT**. En pacientes con antecedentes de cardiopatía, incluyendo insuficiencia cardíaca, se debe estar alerta ante signos de deterioro de estas enfermedades y debe controlarse la frecuencia del pulso.

Debido a su efecto negativo sobre el tiempo de conducción, los betabloqueantes deben administrarse con precaución a pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado.

La estimulación del sistema nervioso simpático puede resultar esencial para ayudar al mantenimiento de la circulación en las personas con contractilidad miocárdica disminuida, y su inhibición por bloqueo del receptor beta adrenérgico puede precipitar una insuficiencia más severa.

MCA

Merk Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
José Veroni  
Aboderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldental  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15438



En pacientes sin antecedentes de insuficiencia cardiaca, la depresión del miocardio en forma continua con agentes beta bloqueantes durante un período de tiempo, en algunos casos, puede conducir a fallo cardíaco. Ante el primer signo o síntoma de fallo cardíaco, **COSOPT** se debe discontinuar.

Se ha informado que el bloqueo beta adrenérgico aumenta la debilidad muscular en forma congruente con ciertos síntomas miasténicos (por ejemplo, diplopia, ptosis, y debilidad generalizada). Se ha informado que el timolol en raras oportunidades aumenta la debilidad muscular en algunos pacientes con síntomas miasténicos.

Debido a los efectos potenciales de los agentes bloqueantes beta adrenérgicos referidos a la presión arterial y al pulso, estos agentes deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cerebrovascular. Si se producen signos o síntomas que sugieren un menor flujo sanguíneo cerebral luego de iniciar el tratamiento con **COSOPT**, debe considerarse un tratamiento alternativo.

Se han reportado reacciones respiratorias y cardíacas, incluyendo muerte debida a broncoespasmo en pacientes con asma y raramente muerte en asociación con insuficiencia cardíaca, luego de la administración de maleato de timolol solución oftálmica.

En pacientes con insuficiencia renal leve/moderada enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), **COSOPT** debe utilizarse con precaución y sólo si el beneficio potencial supera el riesgo potencial.

### Trastornos vasculares

Los pacientes con alteraciones/trastornos circulatorios periféricos graves (por ejemplo, formas graves de la enfermedad de Raynaud o el síndrome de Raynaud) deben ser tratados con precaución.

### El enmascaramiento de los síntomas de hipoglucemia en pacientes con Diabetes Mellitus

Los bloqueantes beta-adrenérgicos deben administrarse con precaución en pacientes propensos a hipoglucemia espontánea o en pacientes diabéticos (especialmente aquellos con diabetes lábil) que están recibiendo insulina o hipoglucemiantes orales. Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia aguda.

### El enmascaramiento de la Tirotoxicosis

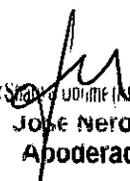
Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden enmascarar ciertos signos clínicos de hipertiroidismo (por ejemplo, taquicardia). Los pacientes sospechosos de desarrollar tirotoxicosis deben ser manejados con cuidado para evitar la retirada brusca de bloqueantes beta-adrenérgicos que podría precipitar una crisis tiroidea.

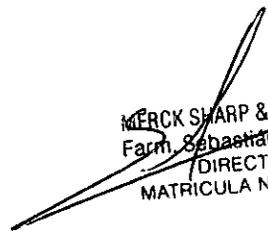
### Anestesia quirúrgica

La necesidad o conveniencia de retiro de bloqueantes beta-adrenérgicos antes de la cirugía mayor es controversial. Si es necesario durante la cirugía, los efectos del de bloqueantes beta-adrenérgicos pueden ser revertidos por suficientes dosis de agonistas adrenérgicos.

### Deterioro renal y hepático

MC

  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
José Nerone  
Apoderado

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldental  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

**COSOPT** no ha sido estudiado en pacientes con deterioro renal severo (ClCr <30 mL/min). Dado que el clorhidrato de dorzolamida y su metabolito son excretados principalmente por riñón, **COSOPT** no está recomendado en tales pacientes.

**COSOPT** no ha sido estudiado en pacientes con deterioro hepático y, por lo tanto, debe utilizarse con precaución en dichos pacientes.

### Inmunología e hipersensibilidad

Al igual que con otros agentes oftálmicos aplicados por vía tópica, esta droga puede ser absorbida sistémicamente. El componente dorzolamida es una sulfonamida. Por lo tanto, los mismos tipos de reacciones adversas halladas con la administración sistémica de sulfonamidas pueden ocurrir con la administración tópica, como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrosis epidérmica tóxica. Si ocurren signos de reacciones serias o hipersensibilidad, discontinuar el uso de esta preparación.

En los estudios clínicos, se reportaron efectos adversos oculares locales, principalmente conjuntivitis y reacciones palpebrales con la administración crónica de clorhidrato de dorzolamida solución oftálmica. Algunas de estas reacciones tenían la apariencia y curso de una reacción de tipo alérgico y se resolvieron con la discontinuación del tratamiento. Reacciones similares han sido reportadas con **COSOPT**. Si se observan dichas reacciones, debe considerarse la discontinuación del tratamiento con **COSOPT**.

Mientras estén tomando betabloqueantes, los pacientes con antecedentes de atopía o de reacción anafiláctica severa a una variedad de alérgenos pueden estar más reactivos a la exposición accidental, diagnóstica o terapéutica repetida a dichos alérgenos. Dichos pacientes pueden no responder a las dosis usuales de epinefrina utilizadas para tratar reacciones anafilácticas.

### Tratamiento concomitante

Existe la posibilidad de un efecto aditivo sobre los efectos sistémicos conocidos de la inhibición de la anhidrasa carbónica en pacientes que estén recibiendo concomitantemente inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía tópica y por vía oral. La administración concomitante de **COSOPT** e inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral no ha sido estudiada y no está recomendada.

Los pacientes que ya estén recibiendo un bloqueante beta-adrenérgico sistémico y se les administra **COSOPT** deben ser observados por la probabilidad de efectos aditivos tanto sobre la presión intraocular como sobre los efectos sistémicos conocidos del betabloqueo. No se recomienda el uso de dos bloqueantes beta-adrenérgicos tópicos.

### Otras

El manejo de pacientes con glaucoma agudo con cierre de ángulo requiere intervenciones terapéuticas además de agentes hipotensores oculares. **COSOPT** no ha sido estudiado en pacientes con glaucoma agudo con cierre de ángulo.

Se ha reportado desprendimiento coroidal con la administración de terapia supresora acuosa (ej. timolol, acetazolamida, dorzolamida) después de procedimientos de filtración.

Hay un incremento potencial para el desarrollo de edema corneal en pacientes con bajo recuento de células endoteliales. Se deben tomar precauciones cuando **COSOPT** se prescribe a este grupo de pacientes.

MC

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
José Nerone  
Aboderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Dario Goldentul  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436



Hubo informes de queratitis bacteriana asociada con el uso de recipientes de dosis múltiples de productos oftálmicos tópicos. Tales recipientes fueron contaminados en forma inadvertida por pacientes que, en la mayoría de los casos, presentaban enfermedad corneana concurrente, o una interrupción de la superficie epitelial ocular.

### Uso de lentes de contacto

**COSOPT** contiene cloruro de benzalconio como conservador, el cual puede depositarse en las lentes de contacto blandas; por lo tanto, **COSOPT** no debe administrarse mientras se utilizan lentes de contacto. Las lentes deben extraerse antes de la aplicación de las gotas y no reinsertarse antes de 15 minutos después de la administración. **COSOPT PF** no contiene el conservante cloruro de benzalconio.

### Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. **COSOPT** puede utilizarse durante el embarazo solamente si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para el feto.

### Madres en Periodo de Lactancia

Se desconoce si el clorhidrato de dorzolamida se excreta en la leche materna. El maleato de timolol aparece en la leche materna. Debido a la posibilidad de reacciones adversas serias sobre el lactante, debe tomarse una decisión acerca de discontinuar la lactancia o discontinuar el producto, teniendo en cuenta la importancia del producto para la madre.

### Uso Pediátrico

La seguridad y Eficacia de la solución oftálmica de clorhidrato de dorzolamida 2 % fue establecida en estudios clínicos en niños de menos de 6 años de edad. En este estudio, pacientes de menos de 6 años y mayores de 2 años de edad en los cuales su presión intraocular no fue controlada con monoterapia recibieron **COSOPT**. En estos pacientes **COSOPT** fue generalmente bien tolerado.

### Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria

Existen efectos colaterales asociados a **COSOPT** que pueden afectar la capacidad de ciertos pacientes para conducir y/u operar maquinaria.

### Uso en geriatría

De la cantidad total de pacientes tratados en estudios clínicos de **COSOPT**, 49% fueron de 65 años y mayores, mientras que 13% tenían 75 años y más. Entre dichos pacientes y los pacientes más jóvenes no se observaron diferencias generales en la efectividad o seguridad, si bien no debe descartarse una mayor sensibilidad de algunos individuos añosos.

### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se han efectuado estudios de interacción específicos con **COSOPT**.

HCA

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
Jose Nerone  
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goidental  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436



En los estudios clínicos, **COSOPT** fue utilizado concomitantemente con las siguientes medicaciones sistémicas sin evidencia de interacciones adversas: inhibidores de la ECA, bloqueantes de los canales cálcicos, diuréticos, anti-inflamatorios no esteroides incluyendo aspirina, y hormonas (por ejemplo estrógenos, insulina, tiroxina).

Sin embargo, existe la posibilidad de efectos aditivos y producción de hipotensión y/o bradicardia marcada cuando se administró maleato de timolol solución oftálmica conjuntamente con bloqueantes de los canales cálcicos orales, drogas depleoras de catecolaminas, antiarrítmicos, parasimpaticomiméticos, o bloqueantes beta-adrenérgicos.

Se ha reportado beta-bloqueo sistémico potenciado (es decir, frecuencia cardíaca disminuida, depresión) durante el tratamiento combinado con inhibidores de CYP2D6 (ej. quinidina, ISRSs) y timolol.

El componente dorzolamida de **COSOPT** es un inhibidor de la anhidrasa carbónica y, a pesar de ser administrado por vía tópica, se absorbe sistémicamente. En estudios clínicos, la solución oftálmica de clorhidrato de dorzolamida no se asoció con trastornos ácido-base. Sin embargo, estos trastornos han sido reportados con inhibidores orales de la anhidrasa carbónica y, en algunos casos, resultaron en interacciones medicamentosas (por ej., toxicidad asociada con terapia de salicilatos en altas dosis), por lo tanto, la probabilidad para tales interacciones medicamentosas debe ser considerada en pacientes utilizando **COSOPT**.

Si bien **COSOPT** utilizado solo tiene un efecto leve o inexistente sobre el tamaño de la pupila, ocasionalmente se informó midriasis que se produjo con el uso concomitante del maleato de timolol y epinefrina.

Los agentes bloqueantes beta adrenérgicos orales pueden exacerbar una hipertensión de rebote que puede seguir al retiro de clonidina. Si se coadministran ambas drogas, se debe retirar el agente bloqueante beta adrenérgico varios días antes del retiro gradual de clonidina. Si se reemplaza a clonidina por el tratamiento beta bloqueante, la introducción del agente beta bloqueante se debe demorar varios días después de suspender la administración de clonidina.

**REACCIONES ADVERSAS:**

En estudios clínicos, **COSOPT** fue generalmente bien tolerado; no se han observado reacciones adversas particulares para esta combinación. Las reacciones adversas se han limitado a aquellas que fueron reportadas previamente con clorhidrato de dorzolamida y/o maleato de timolol. En general, las reacciones adversas comunes fueron leves y no ocasionaron la discontinuación de los tratamientos.

Durante los estudios clínicos, 1035 pacientes fueron tratados con **COSOPT**. Aproximadamente el 2.4% de todos los pacientes discontinuaron el tratamiento con **COSOPT** debido a reacciones adversas oculares locales. Aproximadamente el 1.2% de todos los pacientes discontinuaron debido a reacciones adversas locales que sugirieron alergia o hipersensibilidad.

Los efectos adversos relacionados con la droga reportados con mayor frecuencia fueron: ardor ocular y sensación de pinchazos, distorsión del gusto, erosión corneal, inyección conjuntival, visión borrosa, lagrimeo y picazón ocular. Ocasionalmente se reportó urolitiasis.

MC9

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
José Nerone  
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldental  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436



En un estudio paralelo, de dosis múltiples, controlado tratamiento activo, doble ciego, el perfil de seguridad de **COSOPT PF** (libre de conservantes) fue similar al de **COSOPT Solución oftálmica**.

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en experiencias post comercialización: disnea, falla respiratoria, dermatitis de contacto, bradicardia, bloqueo cardiaco, desprendimiento coroidal seguido a cirugía de filtración, náusea, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica

### Hallazgos de laboratorio

**COSOPT** no estuvo asociado a trastornos de electrolitos clínicamente significativos.

### Efectos colaterales de los componentes

Los efectos colaterales adicionales que se observaron con uno de los componentes y que podrían ser efectos colaterales de **COSOPT** son:

#### Clorhidrato de dorzolamida

Cefalea, inflamación de párpados, irritación de párpados, formación de costras en los párpados, astenia/ fatiga, iridociclitis, exantema, mareo, parestesia, queratitis punteada superficial, miopia temporaria (que se resolvió al suspender el tratamiento), signos y síntomas de reacciones locales, incluidas reacciones palpebrales, y reacciones alérgicas sistémicas, incluso angioedema, broncoespasmo, urticaria, y prurito, epistaxis, irritación de garganta, y boca seca.

#### Maleato de timolol (formulación tópica)

Signos y síntomas de irritación ocular, inclusive conjuntivitis, blefaritis, queratitis, y menor sensibilidad corneana, ojos secos, trastornos visuales, inclusive cambios de refracción (en algunos casos debido al retiro de un tratamiento miótico), diplopia, y ptosis, tinnitus, arritmia, hipotensión, síncope, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, insuficiencia cardiaca congestiva, palpitaciones, paro cardiaco, edema, claudicación, fenómeno de Raynaud, manos y pies fríos, broncoespasmo (predominantemente en pacientes con enfermedad broncoespástica preexistente), tos, cefalea, astenia, fatiga, dolor de pecho, alopecia, exantema psoriasiforme, o exacerbación de la psoriasis, signos y síntomas de reacciones alérgicas, inclusive anafilaxis, angioedema, urticaria, exantema localizado y generalizado, mareo, depresión, insomnio, pesadillas, pérdida de la memoria, aumento de los signos y síntomas de miastenia gravis, parestesia, diarrea, dispepsia, boca seca, dolor abdominal, disminución de la libido, enfermedad de Peyronie, disfunción sexual, lupus sistémico eritematoso, y mialgia.

#### Maleato de timolol (formulación sistémica)

Dolor en extremidades, disminución de la tolerancia al ejercicio, bloqueo aurículo ventricular (de 2º y 3º grado), bloqueo sinoauricular, edema pulmonar, empeoramiento de una insuficiencia arterial, empeoramiento de una angina de pecho, vasodilatación, vómitos, hiperglucemia, hipoglucemia, prurito, sudoración, dermatitis exfoliativa, artralgia, vértigo, debilidad localizada, disminución de la concentración, incremento de los sueños, púrpura no trombocitopénica, estertores, impotencia, y dificultades para miccionar.

MCA

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
Jose Verone  
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436



En situaciones extraordinarias se asociaron cambios clínicamente importantes en los parámetros de laboratorio estándar con la administración de maleato de timolol en forma sistémica. Se produjeron incrementos leves en el nivel de nitrógeno ureico en sangre, potasio sérico, ácido úrico sérico, y triglicéridos, y disminuciones leves en hemoglobina, hematocrito y colesterol HDL, si bien tales cambios no fueron progresivos, ni estuvieron asociados con manifestaciones clínicas.

### **ESTUDIOS CLINICOS**

Se llevaron a cabo estudios clínicos de hasta 15 meses de duración para comparar el efecto reductor de la presión intraocular de **COSOPT** (administrado a la mañana y a la hora de ir a dormir) con timolol 0,5% y dorzolamida 2,0% administrados en forma concomitante, en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular, para los cuales el tratamiento concomitante resulta apropiado. Ello incluye tanto a pacientes no tratados como a pacientes controlados en forma inadecuada con timolol en monoterapia. El efecto reductor de la presión intraocular de **COSOPT** fue mayor que el de la monoterapia con dorzolamida 2% o timolol 0,5%. El efecto reductor de la presión intraocular de **COSOPT** fue equivalente al del tratamiento concomitante con dorzolamida y timolol.

### **Comparación con el tratamiento concomitante (Pacientes que iniciaron un tratamiento con timolol)**

En un estudio clínico de 3 meses de duración, randomizado, a doble ciego, y en grupos paralelos, se comparó a pacientes que recibían **COSOPT** (n= 151), con pacientes que recibían timolol 0,5% más dorzolamida 2,0% en forma concomitante (n= 148). En el mínimo matutino (hora 0) y el máximo matutino (hora 2), los pacientes que recibieron **COSOPT** mostraron una reducción de la presión intraocular que resultó equivalente a la observada en pacientes que recibían los componentes individuales en forma concomitante. Las reducciones siguientes de la presión intraocular se observaron, con relación al valor basal, y se obtuvieron después de 2 semanas de timolol 0,5% en monoterapia:

TABLA 1	Reducción promedio adicional de la presión intraocular desde el valor basal de timolol (mmHg) <sup>†</sup> [reducción porcentual promedio de la presión intraocular]	
	Día 90 (hora 0)	Día 90 (hora 2)
COSOPT b.i.d.	4,2 [16,3%]	5,4 [21,6%]
timolol 0,5% b.i.d. + dorzolamida 2,0% b.i.d.	4,2 [16,3%]	5,4 [21,8%]

<sup>†</sup> Para incorporar los, se exigió a los pacientes un nivel basal de presión intraocular  $\geq 22$  mmHg.

### **Comparación con la monoterapia (pacientes sometidos a lavado del tratamiento previo)**

Un estudio clínico randomizado, a doble ciego, en grupos paralelos, de 3 meses de duración comparó a **COSOPT** (n= 114) con timolol 0,5% en monoterapia (n= 112) y dorzolamida 2,0% en monoterapia (n= 109) en pacientes para los cuales era apropiado el tratamiento concomitante. Luego de un lavado de 3 semanas de todos los tratamientos hipotensores oculares previos, los pacientes que recibían **COSOPT** experimentaron una reducción de la presión intraocular tanto en el mínimo matutino (hora 0) como en el máximo matutino (hora 2), mayor a la observada en pacientes que recibían cualquiera de los dos componentes solo.

MCA

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
José Nerone  
Aprobado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436



**TABLA 2** Reducción promedio de la presión intraocular desde el valor basal (mmHg)<sup>†</sup>  
[reducción porcentual promedio de la presión intraocular]

	Día 90 (hora 0)	Día 90 (hora 2)
COSOPT b.i.d.	7,7 [27,4%]	9,0 [32,7%]
dorzolamida 2,0% t.i.d.	4,6 [15,5%]	5,4 [19,8%]
timolol 0,5% b.i.d.	6,4 [22,2%]	6,3 [22,6%]

<sup>†</sup> Para incorporarlos, se exigió a los pacientes un nivel basal de presión intraocular  $\geq$  24 mmHg.

### Comparación con la monoterapia (pacientes iniciados con un tratamiento con timolol)

En un estudio clínico randomizado, a doble ciego, en grupos paralelos, de 3 meses de duración en pacientes con presión intraocular elevada controlados en forma inadecuada luego de 3 semanas de monoterapia con timolol 0,5 %, los pacientes que recibieron **COSOPT** (n= 104) experimentaron una reducción en la presión intraocular tanto en el mínimo matutino (hora 0) como en el máximo matutino (hora 2), mayor a la observada en los pacientes que recibieron tanto timolol 0,5% en monoterapia (n= 98), como dorzolamida 2,0% en monoterapia (n= 51).

**TABLA 3** Reducción promedio adicional de la presión intraocular desde el valor basal (mmHg), debida a timolol<sup>†</sup>  
[reducción porcentual promedio de la presión intraocular]

	Día 90 (hora 0)	Día 90 (hora 2)
COSOPT b.i.d.	2,8 [10,6%]	4,4 [17,3%]
dorzolamida 2,0% t.i.d.	1,4 [4,9%]	2,0 [7,4%]
timolol 0,5% b.i.d.	1,7 [6,7%]	1,6 [6,6%]

<sup>†</sup> Para incorporarlos, se exigió a los pacientes un nivel basal de presión intraocular  $\geq$  22 mmHg.

### Estudios a largo plazo

Se llevaron a cabo dos extensiones abiertas de dos estudios durante un máximo de 12 meses. Durante dicho período se demostró el efecto reductor de la presión intraocular de **COSOPT** durante todo el día, y dicho efecto se mantuvo durante la administración a largo plazo.

### Estudio de la formulación sin conservante:

En un estudio a doble ciego, en grupos paralelos, y controlado con tratamiento activo en 261 pacientes con presión intraocular elevada  $\geq$  22 mmHg en un ojo o en ambos, **COSOPT** libre de conservantes tuvo un efecto reductor de la presión intraocular equivalente a la de **COSOPT**. El perfil de seguridad de **COSOPT** sin conservante fue similar al de **COSOPT**.

### TOXICOLOGÍA

#### Toxicología aguda

MCA

S

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.

José Néstor  
Arpoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Eduardo Sebastián Darío Goldental  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

La LD50 oral del clorhidrato de dorzolamida es 1.320 mg/kg (3.960 mg/m<sup>2</sup>) en ratones macho y hembra, y 1.927 mg/kg /11.369 mg/m<sup>2</sup>) en ratas hembra.

La LD50 oral del maleato de timolol es 1.190 mg/kg (3.570 mg/m<sup>2</sup>) en ratones hembra y 900 mg/kg (5.310 mg/m<sup>2</sup>) en ratas hembra.

### **Toxicología crónica**

#### **Clorhidrato de dorzolamida y maleato de timolol**

No se observaron efectos oculares adversos en conejos y perros tratados tópicamente con la solución oftálmica de clorhidrato de dorzolamida y maleato de timolol en estudios de 3 y 6 meses de duración, respectivamente.

No se observaron efectos oculares adversos en monos y conejos tratados tópicamente con las soluciones de clorhidrato de dorzolamida 2% y maleato de timolol 0,5% administradas en forma concomitante en estudios de 15 días y 1 mes de duración, respectivamente.

#### **Maleato de timolol**

No se observaron efectos oculares adversos en conejos y perros a los cuales se administró la solución oftálmica de maleato de timolol en forma tópica en estudios de 1 y 2 años de duración, respectivamente.

#### **Clorhidrato de dorzolamida**

En estudios de toxicidad de dosis orales repetidas de clorhidrato de dorzolamida en roedores, perros y monos, se observaron los efectos siguientes:

- En ratas y ratones se observó un aumento en la incidencia de hiperplasia del urotelio. Se trata de un efecto de clase de los inhibidores de la anhidrasa carbónica (CAIs, por sus siglas en inglés) específico de los roedores, y es secundario a un mayor nivel de sodio, potasio, pH, y cristales en orina.
- Otro efecto de clase de los inhibidores de la anhidrasa carbónica observado únicamente en roedores fue granularidad citoplásmica papilar renal asociada con depleción de potasio en los riñones. No se observaron niveles sin efecto para dichos cambios microscópicos. Sin embargo, tales hallazgos son específicos para los roedores y no se observaron en monos a dosis orales de hasta 50 mg/kg/día (625 veces la dosis oftálmica máxima recomendada en seres humanos).
- En perros y monos se observaron eventos de acidosis metabólica y de la hiperplasia de las células de la mucosa del cuello gástrico relacionada. En perros, el cambio gástrico se observó a una dosis tan baja como de 0,2 mg/kg/día en un estudio de un mes, aunque desapareció con la administración continuada del fármaco, y no existió al año a una dosis tan alta como 2 mg/kg/día. En monos, en un estudio de un mes de duración se observó el cambio gástrico a una dosis de 50 mg/kg/día por vía oral, aunque no se observó ningún efecto a la dosis oral de 10 mg/kg/día, ni cuando se aplicaron 0,4 mg/kg/día tópicamente (~ 5 veces la dosis oftálmica máxima recomendada para seres humanos) en el ojo durante 1 año.
- Otro fenómeno observado a dosis altas en perros y monos (dosis  $\geq$  1,5 mg/kg/día y 50 mg/kg/día, respectivamente) en estudios de corto plazo fue una menor remodelación ósea probablemente generada por la inhibición de la anhidrasa carbónica en los osteoclastos. Los estudios a largo plazo en perros demostraron que el cambio era transitorio.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

Jose Merone  
Apoderado

MCA

S

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436



- Se observaron disminuciones marginales no progresivas en algunos de los parámetros eritroides a niveles plasmáticos de dorzolamida de 50 ng/ml en perros y 1.660 ng/ml en monos. Los niveles plasmáticos de dorzolamida en seres humanos que recibieron la dosis oftálmica máxima recomendada generalmente son  $\leq 5$  ng/ml.

## CARCINOGENESIS

### **Clorhidrato de dorzolamida**

En un estudio de dos años de duración de clorhidrato de dorzolamida administrado por vía oral a ratas Sprague-Dawley macho y hembra se observaron papilomas de la vejiga urinaria en ratas macho en el grupo de dosis más alta de 20 mg/kg/día (250 veces la dosis oftálmica máxima recomendada en seres humanos). No se observaron papilomas en ratas a las cuales se administraron dosis orales equivalentes aproximadamente a doce veces la dosis oftálmica máxima recomendada en seres humanos. No se observaron tumores relacionados con el tratamiento en un estudio de 21 meses en ratones hembra y macho a los cuales se habían administrado dosis orales de hasta 75 mg/kg/día (~ 900 veces la dosis oftálmica máxima recomendada en seres humanos).

La mayor incidencia de papilomas en la vejiga urinaria observada en las ratas macho del grupo de dosis alta es un efecto de clase de los inhibidores de la anhidrasa carbónica en ratas, y es secundaria al aumento de sodio, potasio, pH y cristales en orina, todos cambios inducidos por los inhibidores de la anhidrasa carbónica. Las ratas son particularmente proclives a desarrollar papilomas en respuesta a cuerpos extraños, compuestos que provocan cristaluria, y sales de sodio de diferentes compuestos que son inertes cuando se administran como sales de calcio.

En perros que recibieron dosis orales de dorzolamida de 2 mg/kg/día durante un año o en monos que recibieron dosis orales de dorzolamida durante un mes a 50 mg/kg/día no se observaron cambios en el urotelio de la vejiga (los cambios en el urotelio en la vejiga tuvieron lugar con la administración oral en ratas en un mes). Además, los monos a los que se administraron dosis tóxicas en el ojo de 0,4 mg/kg/día (~ 5 veces la dosis oftálmica máxima recomendada en seres humanos) durante 1 año, no tuvieron ningún cambio en el urotelio de la vejiga.

### **Maleato de timolol**

En un estudio de 2 años de duración de maleato de timolol oral en ratas hubo un incremento estadísticamente significativo ( $p \leq 0,05$ ) en la incidencia de feocromocitomas adrenales en ratas macho que recibieron 300 mg/kg/día (300 veces la dosis oral máxima recomendada en seres humanos). No se observaron diferencias similares en ratas a las cuales se administraron dosis orales equivalentes a 25 o 100 veces la dosis oral máxima recomendada en seres humanos.

En un estudio de duración de toda la vida realizado en ratones, hubo incrementos estadísticamente significativos ( $p \leq 0,05$ ) en la incidencia de tumores pulmonares benignos y malignos, pólipos uterinos benignos, y adenocarcinoma de mamas en ratones hembra a una dosis de 500 mg/kg/día (500 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos), aunque no fue así a la dosis de 5 o 50 mg/kg/día. En un estudio posterior realizado en ratones hembra en los cuales los exámenes post-mortem se limitaron al útero y los pulmones, se observó nuevamente una mayor incidencia, estadísticamente significativa, de tumores pulmonares a la dosis de 500 mg/kg/día.

La mayor cantidad de eventos de adenocarcinoma de mama estuvo asociada a elevaciones en la prolactina sérica en ratones hembra que recibieron timolol a una dosis de 500 mg/kg, si bien no fue así a dosis de 5 o 50 mg/kg/día. La mayor incidencia de adenocarcinomas de mama en roedores se asoció con la administración de varios agentes

MC9

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
Jose Nerone  
Aboderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

terapéuticos diferentes que aumentan la prolactina sérica, aunque no se ha establecido una correlación entre los niveles de prolactina sérica y los tumores de mama en el hombre. Además, en sujetos femeninos adultos humanos que recibieron dosis orales hasta un máximo de 60 mg de maleato de timolol, la posología oral máxima recomendada en seres humanos, no hubo cambios clínicamente significativos en la prolactina sérica.

## **MUTAGENESIS**

### **Clorhidrato de dorzolamida**

El clorhidrato de dorzolamida no tuvo potencial mutágeno cuando se lo evaluó en las 5 pruebas siguientes: (1) in vivo (ratón) en el ensayo citogenético a dosis de hasta un máximo de 500 mg/kg/día (6.250 veces la dosis oftálmica máxima recomendada en seres humanos), (2) in vitro, en el ensayo de aberraciones cromosómicas; (3) en el ensayo de elución alcalina; (4) en el ensayo V-79 (a dosis de hasta un máximo de 10 µM); y (5) en la prueba de Ames, en la cual la concentración máxima de clorhidrato de dorzolamida utilizada, 10.000 µg/placa, no generó un incremento doble o superior en los revertientes con cepas de análisis de *S. typhimurium* y *E. coli*.

### **Maleato de timolol**

El maleato de timolol no tuvo potencial mutágeno cuando se lo evaluó in vivo (ratones) en la prueba de micronúcleo y en el ensayo citogenético (dosis máximas de 800 mg/kg), e in vitro en un ensayo de transformación de células neoplásicas (hasta 100 mcg/ml). En las pruebas de Ames las concentraciones más altas de timolol empleadas, 5.000 o 10.000 mcg/placa, estuvieron asociadas con elevaciones estadísticamente significativas ( $p \leq 0,05$ ) de los revertientes observadas con la cepa de análisis TA 100 (en siete ensayos de replicación), aunque no en las restantes tres cepas. En los ensayos con la cepa de análisis TA 100, no se observó ninguna relación congruente de respuesta a la dosis, ni tampoco la relación de la prueba con los revertientes control alcanzó 2. Usualmente la relación de 2 se considera el criterio para una prueba Ames positiva.

## **REPRODUCCIÓN**

### **Clorhidrato de dorzolamida**

En los estudios de reproducción con clorhidrato de dorzolamida en ratas, no hubo ningún efecto adverso sobre los machos o hembras a dosis hasta 188 o 94 veces la dosis oftálmica máxima recomendada para seres humanos, respectivamente.

### **Maleato de timolol**

Los estudios en la reproducción y la fertilidad en ratas no mostraron ningún efecto adverso sobre la fertilidad de machos o hembras a dosis de hasta 150 veces la dosis oral máxima recomendada en seres humanos.

## **DESARROLLO**

### **Clorhidrato de dorzolamida**

En los estudios de toxicidad en el desarrollo con clorhidrato de dorzolamida en ratas, a dosis orales de hasta 10 mg/kg/día (125 veces la dosis oftálmica máxima recomendada en seres humanos), no hubo ninguna malformación fetal relacionada con el tratamiento. Los estudios de toxicidad en el desarrollo con clorhidrato de dorzolamida en

MCA

S

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
Jose Nerone  
Aprobado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldental  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

4013249

conejos a dosis orales  $\geq 2,5$  mg/kg/día (31 veces la dosis oftálmica máxima recomendada en seres humanos) mostraron malformaciones de los cuerpos vertebrales. Dichas malformaciones se produjeron únicamente a dosis que provocaron acidosis metabólica con la resultante disminución en el aumento de peso corporal de las madres y menores pesos fetales. Tales malformaciones, observadas únicamente a dosis maternotóxicas, parecen ser un efecto de clase relacionado con la combinación de cambios en ácido-básico y electrolitos: disminución en el  $\text{HCO}_3^-$  venoso, disminución del pH venoso, y disminución en el potasio sérico. No se observaron malformaciones relacionadas con el tratamiento a dosis de 1,0 mg/kg/día (13 veces la dosis oftálmica máxima recomendada en seres humanos). Acetazolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica oral, provoca malformaciones en el esqueleto en ratas y conejos a través de un mecanismo similar.

En un estudio de clorhidrato de dorzolamida en ratas lactantes, se observaron durante la lactación disminuciones en el aumento de peso corporal de 5 a 7% de la cría a una dosis oral de 7,5 mg/kg/día (94 veces la dosis oftálmica máxima recomendada en seres humanos). A 7,5 mg/kg/día (94 veces la dosis oftálmica máxima recomendada en seres humanos), se observó una leve demora en el desarrollo posnatal (aparición de incisivos, canalización vaginal, y apertura ocular), secundaria a pesos corporales fetales más bajos.

#### **Maleato de timolol**

Los estudios de teratogénesis con timolol en ratones y conejos a dosis de hasta 50 mg/kg/día (50 veces la dosis oral máxima recomendada en seres humanos) no mostraron ninguna evidencia de malformaciones fetales. Si bien se observaron demoras en la osificación fetal a dicha dosis en ratas, no hubo ningún efecto adverso sobre el desarrollo posnatal de las crías. Las dosis de 1.000 mg/kg/día (1.000 veces la dosis oral máxima recomendada en seres humanos) resultaron maternotóxicas en ratones, y generaron mayor cantidad de resorciones fetales. También se observó mayor cantidad de resorciones fetales en conejos a dosis 100 veces la dosis oral máxima recomendada en seres humanos, en este caso sin matemotoxicidad evidente.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN:**

No existen datos disponibles respecto a la sobredosificación en humanos por la ingestión accidental o deliberada de **COSOPT**.

Han habido reportes de sobredosificación inadvertida con maleato de timolol solución oftálmica resultando en efectos sistémicos similares a los observados con bloqueantes beta-adrenérgicos sistémicos tales como mareos, cefalea, dificultades en la respiración, bradicardia, broncoespasmo y paro cardíaco. Los signos y síntomas más comunes que pueden esperarse de la sobredosificación de dorzolamida son desequilibrio electrolítico, desarrollo de acidosis y, posiblemente, efectos sobre el sistema nervioso central.

El tratamiento debe ser sintomático y de sostén. Deben monitorearse los niveles de electrolitos séricos (particularmente potasio) y los niveles de pH en sangre. Los estudios han demostrado que timolol no se dializa fácilmente.

#### **Medidas terapéuticas específicas para el maleato de timolol**

Con una sobredosis de maleato de timolol deben considerarse las medidas terapéuticas siguientes:

1. Lavado gástrico: si se lo ingirió.

MCA



Merkle Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
José Nerone  
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Fam. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRÍCULA NACIONAL 15436

2. Bradicardia sintomática: use sulfato de atropina por vía intravenosa según una posología de 0,25 a 2 mg para inducir el bloqueo vagal. Si persiste la bradicardia, se debe administrar con precaución clorhidrato de isoproterenol por vía intravenosa. En casos refractarios, se debe considerar el uso de un marcapasos cardíaco transvenoso.
3. Hipotensión: utilice un tratamiento medicamentoso presor simpatomimético, como dopamina, dobutamina, o levarterenol. En casos refractarios se informó la utilidad de clorhidrato de glucagón.
4. Broncoespasmo: use clorhidrato de isoproterenol. Se puede considerar un tratamiento adicional con aminofilina.
5. Insuficiencia cardíaca aguda: se debe instituir de inmediato un tratamiento convencional con digitalis, diuréticos y oxígeno. En casos refractarios se sugiere el uso de aminofilina intravenosa. Lo anterior puede continuar, si fuese necesario, con clorhidrato de glucagón, que se informó es útil.
6. Bloqueo cardíaco (de segundo y tercer grado): use clorhidrato de isoproterenol o un marcapasos cardíaco transvenoso.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS SIGUIENTES CENTROS TOXICOLÓGICOS:**

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ - (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694**

**HOSPITAL A. POSADAS - (011) 4654-6648 / 658-7777**

**PRESENTACIONES:**

**COSOPT**

Envase Ocumeter Plus, conteniendo 5 mL: el mismo consiste de un envase translúcido de polietileno de alta densidad, que incluye el gotero en la misma pieza, una sección aflautada flexible, la cual se puede presionar para dispensar las gotas, y una tapa de dos piezas ensambladas. El mecanismo de esta tapa, opaca, blanca, permite perforar la membrana del gotero en el momento inicial del uso del producto; luego cierra, actuando como una tapa única durante el período de uso. Dos tiras pequeñas perforadas, colocadas sobre la etiqueta del envase, y extendiéndose hacia la tapa, permiten corroborar si el envase no ha sido violado.

**COSOPT** es una solución clara incolora o casi incolora y ligeramente viscosa.

**COSOPT PF**

Para los pacientes que pueden ser sensibles al conservante cloruro de benzalconio o cuando el uso de medicamento de uso tópico sin conservantes es aconsejable, una formulación de COSOPT sin cloruro de benzalconio está disponible. Esta formulación se presenta en envases monodosis.

Se presenta en envases conteniendo:

- 30 envases monodosis de 0,2 mL (2 sobres conteniendo 15 envases monodosis cada uno).
- 60 envases monodosis de 0,2 mL (4 sobres conteniendo 15 envases monodosis cada uno).
- 120 envases monodosis de 0,2 mL (8 sobres conteniendo 15 envases monodosis cada uno).

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

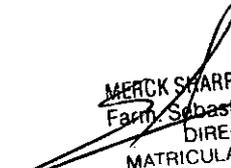
**COSOPT**

Consérvese entre 15 – 30 °C protegido de la luz.

MCA



  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
Jose Nerone  
Abderaziz

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

4013



**COSOPT PF**

Conservese entre 15 – 30 °C protegido de la luz. Almacenar en el sobre envoltorio protector. Una vez abierto el sobre protector, conservar sólo por 15 días. Pasado este lapso, deseche todos los envases monodosis no utilizados contenidos en el sobre. Descarte cada envase monodosis inmediatamente después de su utilización.

**“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA. INFORMACIÓN DETALLADA Y COMPLETA SOBRE INDICACIONES, POSOLOGÍA, ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS SE HALLA DISPONIBLE A SOLICITUD DEL MÉDICO.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 47.301

Director Técnico: Sebastián Darío Goldentul – Farmacéutico

Importado y Comercializado por:

**Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.**

Av. Del Libertador 1410 – Vicente López – Buenos Aires.

Fabricado por:

**Merck Sharp & Dohme – Chibret**

Route de Marsat – RIOM – 63963. Clermont Ferrand. Cedex 9. Francia

HCA

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
José Nerón  
Aboderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE SOBRE COSOPT®**

4013



Sírvase leer este prospecto con atención antes de comenzar a tomar su medicamento, aún cuando haya repetido su receta. Puede haberse modificado alguna información del prospecto anterior.  
Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo para Ud. No se lo dé nunca a otra persona.

**¿Qué es COSOPT?**

**COSOPT** (clorhidrato de dorzolamida y maleato de timolol, MSD) es un colirio estéril. Cada mililitro de la solución contiene 20 mg de dorzolamida y 5 mg de timolol como ingredientes activos.

Además, **COSOPT** contiene los ingredientes inactivos siguientes: Citrato de Sodio dihidrato, Hidroxietilcelulosa, Hidróxido de Sodio, Manitol, Agua calidad inyectables. Se agrega cloruro de benzalconio como conservante.

**COSOPT PF** no contiene el conservante cloruro de benzalconio.

**COSOPT** se presenta en frascos con un contenido de 5 ml de solución. Cada unidad de **COSOPT PF** contiene 0,2 ml de solución en envases monodosis.

**COSOPT** es una combinación de un fármaco inhibidor de la anhidrasa carbónica oftálmica y un fármaco beta bloqueante oftálmico, que reducen la presión ocular en formas diferentes.

**Titular de la autorización del producto**

**Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.**

Av. Del Libertador 1410

Vicente López – Buenos Aires

**Fabricante del producto:**

**Merck Sharp & Dohme – Chibret**

Route de Marsat – RIOM – 63963.

Clermont Ferrand. Cedex 9. Francia

**¿Por qué me recetó COSOPT el médico?**

Se le recetó **COSOPT** para reducir la presión ocular elevada en el tratamiento del glaucoma y de la hipertensión ocular.

**COSOPT PF** se receta para disminuir la presión ocular elevada en el tratamiento del glaucoma y de la hipertensión ocular en pacientes con probabilidad de sensibilidad a las formulaciones que contienen conservantes, o para quienes, por lo demás, el uso de una formulación sin conservantes resulta aconsejable.

La presión ocular elevada puede dañar el nervio óptico, lo cual produce el deterioro de la visión y, posiblemente, la ceguera. Generalmente son pocos los síntomas que Ud. puede sentir que le indiquen si tiene o no presión elevada en el ojo. Se necesita un examen médico para determinarlo. Si tiene presión ocular elevada, será necesario someterse a exámenes oculares regularmente y a mediciones de la presión en sus ojos.

MCA

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

José Nerone  
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Firma: Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436



**¿Qué debo saber antes de utilizar COSOPT y durante el tratamiento?**

**¿Quiénes no deben utilizar COSOPT?**

No utilice **COSOPT** si:

- tiene o tuvo anteriormente ciertos problemas serios de respiración, tales como el asma.
- tiene enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- sufre de ciertas enfermedades cardíacas (como latidos lentos o irregulares).
- es alérgico a cualquiera de sus ingredientes.

Si no está seguro si debe o no utilizar **COSOPT**, tome contacto con su médico o farmacéutico.

**¿Qué debo informar a mi médico (o farmacéutico) antes de utilizar COSOPT o durante el tratamiento?**

Informe a su médico sobre cualquier problema médico que padezca o haya sufrido en el pasado:

- problemas cardíacos (como ser: enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, o presión arterial baja).
- alteraciones de la frecuencia cardíaca (como ser latidos lentos o irregulares).
- circulación deficiente (como ser, el síndrome de Raynaud).
- problemas respiratorios o pulmonares (como ser asma, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica).
- diabetes u otros problemas de azúcar en la sangre.
- enfermedad tiroidea.

Informe a su médico que está medicado con **COSOPT** antes de someterse a una operación, ya que puede cambiar los efectos de algunos medicamentos durante la anestesia.

También informe a su médico si es alérgico a alguna medicación.

Si sufre cualquier irritación ocular o cualquier problema ocular nuevo como ser enrojecimiento ocular o inflamación de párpados, tome contacto con su médico de inmediato.

Si sospecha que **COSOPT** le provoca una reacción alérgica (por ejemplo, sarpullido, o enrojecimiento y picazón ocular), suspenda la administración y tome contacto con su médico de inmediato.

Informe a su médico si sufre una infección ocular, se lesiona el ojo, se somete a cirugía ocular, o desarrolla una reacción, inclusive síntomas nuevos o de su empeoramiento.

Si utiliza lentes de contacto blandas, debe consultar a su médico antes de utilizar **COSOPT**.

**Uso pediátrico**

La experiencia con **COSOPT** en bebés y niños es limitada.

**Uso durante el embarazo**

Informe a su médico si está embarazada o trata de quedar embarazada. Su médico decidirá si debe utilizar **COSOPT**.

**Uso durante la lactancia**

No utilice **COSOPT** durante la lactancia. Si intenta amamantar a un bebé, consulte a su médico.

MCA

Jose Nerone  
Apoderado

MEBCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436



**Uso en pacientes con deterioro renal o hepático significativo**

Informe a su médico si presenta problemas renales o hepáticos actualmente, o los tuvo en el pasado.

**¿Puedo utilizar COSOPT con otros medicamentos?**

Informe a su médico sobre todas las medicaciones, inclusive otros colirios, que esté utilizando o programe utilizar, incluso los medicamentos obtenidos sin receta médica. Es de particular importancia si toma un medicamento para reducir la presión arterial, o para tratar enfermedades cardíacas, diabetes, o depresión. Asimismo informe a su médico si toma dosis importantes de aspirina o de medicamentos a base de sulfamidas.

**¿Puedo conducir u operar maquinaria mientras uso COSOPT?**

Existen efectos colaterales asociados con **COSOPT** que pueden afectar su capacidad para conducir y/u operar maquinaria. (Vea **¿Qué efectos no deseados puede tener COSOPT?**)

**¿Qué debo saber sobre los ingredientes inactivos de COSOPT?**

COSOPT contiene el conservante cloruro de benzalconio. Dicho conservante se puede depositar en las lentes de contacto blandas. Si usa lentes de contacto, consulte a su médico antes de utilizar **COSOPT**. **COSOPT PF** no contiene cloruro de benzalconio.

**¿Cómo debo utilizar COSOPT?**

Su médico determinará la posología y la duración del tratamiento apropiadas.

La dosis usual es una gota en el/(los) ojo(s) afectado(s) a la mañana y a la noche.

Si Ud. utiliza **COSOPT** con otro colirio, las gotas deben instilarse al menos con 10 minutos de diferencia.

No cambie la dosis de la medicación sin consultar a su médico. Si debe suspender el tratamiento, tome contacto con su médico de inmediato.

Impida el contacto del extremo del recipiente con el ojo o sus zonas circundantes. Se puede contaminar con bacterias que pueden provocar infecciones en el ojo, lo cual le provocará daños oculares serios, hasta la pérdida de la visión. Para evitar cualquier contaminación posible del recipiente, mantenga el extremo de éste alejado del contacto con cualquier superficie.

**Instrucciones de uso**

**COSOPT**

1. Antes de utilizar la medicación por primera vez, asegúrese que no esté rota la banda de seguridad que se encuentra en el frente del frasco. Para un frasco sin abrir, es normal que exista una brecha entre el frasco y la tapa.

MCA

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
José Merone  
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436



Flechas de apertura ►

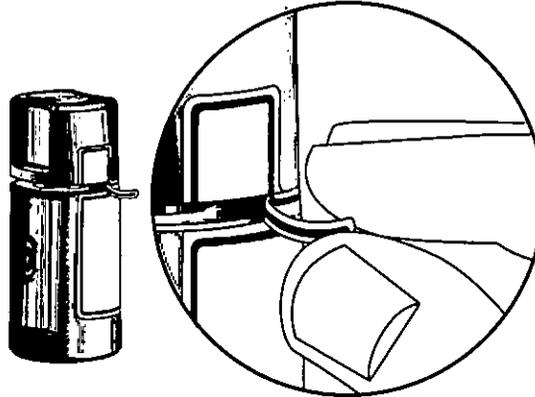
Banda de seguridad ►



2. Tire de la banda de seguridad para romper el sello.

Brecha ►

Zona de presión digital ►



3. Para abrir el frasco, desenrosque la tapa girándola tal como lo indican las flechas de apertura en la parte superior de la tapa. No tire de la tapa directamente hacia arriba. Si así lo hace impedirá el funcionamiento adecuado del gotero.

Zona de presión digital ►



4. Inclíne su cabeza hacia atrás y tire levemente del párpado inferior hacia abajo para formar un bolsillo entre el párpado y el ojo.

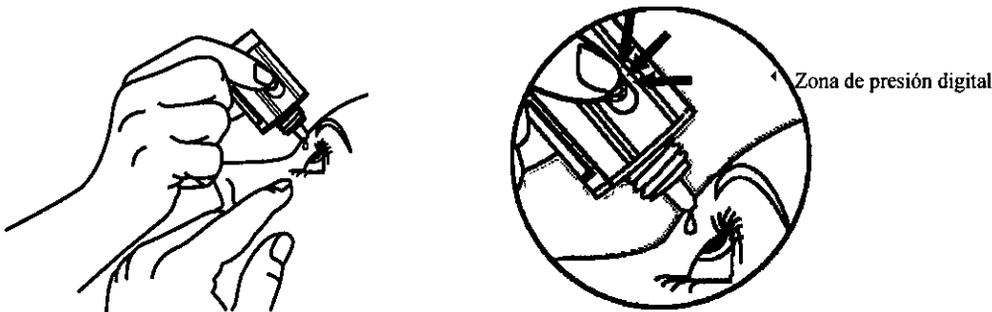


MCA

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
José Néron  
ApoDERADO

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Fam. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

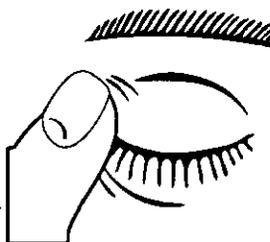
5. Invierta el frasco, y presione levemente con el pulgar o el índice sobre la "Zona de presión digital" (tal como se muestra) hasta verter en el ojo una sola gota, tal como le indicó su médico.



**NO TOQUE EL OJO O EL PÁRPADO CON EL EXTREMO DEL GOTERO.**

Si las medicaciones oftálmicas se manejan en forma inadecuada, se pueden contaminar con bacterias comunes conocidas por provocar infecciones oculares. Si se utilizan medicaciones oftálmicas contaminadas se puede generar daño ocular serio y una posterior pérdida de la visión. Si cree que su medicación puede estar contaminada, o si desarrolla una infección ocular, tome contacto con su médico de inmediato respecto a continuar el uso de ese frasco.

6. Luego de utilizar **COSOPT**, presione con un dedo el ángulo interno del ojo, al costado de la nariz (tal como se muestra), durante 2 minutos. Esto ayuda a que **COSOPT** se quede dentro del ojo.



7. Si la administración del colirio resulta difícil después de abrirlo por primera vez, vuelva a colocar la tapa sobre el frasco y cierre firmemente (no cierre con fuerza excesiva) y luego sáquela, haciendo girar la tapa en la dirección opuesta a la indicada por las flechas que figuran en la parte superior de la tapa.
8. Repita los pasos 4 y 5 con el otro ojo, si el médico así se lo indicó.
9. Vuelva a colocar la tapa girándola hasta que toque con firmeza el frasco. La flecha en el lado izquierdo de la tapa debe quedar alineada con la flecha en el lado izquierdo de la etiqueta del frasco para que quede bien cerrado. No apriete excesivamente, o puede dañar el frasco y la tapa.
10. El extremo del gotero se diseñó para que administre una sola gota. Por lo tanto, **NO** agrande el orificio del extremo del gotero.

*MCA*



Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
José Nerone  
Apoderado

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436



11. Después de haber utilizado todas las dosis, es probable que quede algo de **COSOPT** en el frasco. No se debe preocupar al respecto, ya que se agregó una cantidad adicional de **COSOPT** y Ud. obtendrá la cantidad de **COSOPT** total que el médico le recetó. No intente sacar el medicamento adicional del frasco.

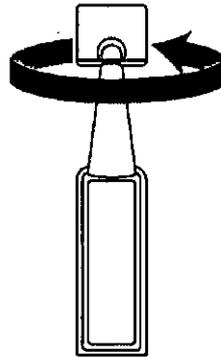
**Alternativa**

**Solución oftálmica COSOPT PF**

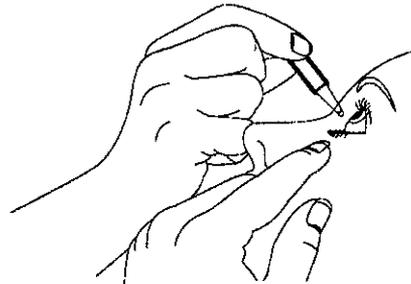
La solución contenida en una pipeta de unidad de dosis individual de **COSOPT PF** se debe utilizar inmediatamente luego de abrirla, para administrarla en el/ (los) ojo(s) afectado(s). Dado que luego de abrir la pipeta de unidad de dosis individual no se puede mantener la esterilidad, debe descartarse todo el contenido restante inmediatamente luego de su administración.

*Instrucciones de uso*

1. Abra la bolsa que contiene 15 pipetas de unidad de dosis individual. En la bolsa hay tres tiras con 5 pipetas cada una.
2. Saque una pipeta de la tira y haga girar el extremo de la pipeta para abrirla, tal como se muestra.



3. Incline su cabeza hacia atrás y tire levemente del párpado inferior hacia abajo para formar un bolsillo entre el párpado y el ojo, tal como se muestra

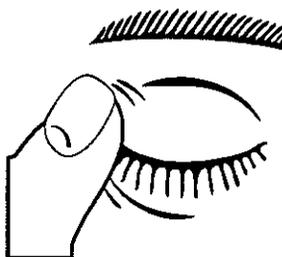


4. Instile una gota en el/(los) ojo(s) afectado(s), tal como le indicó su médico. Cada pipeta contiene solución suficiente para ambos ojos.
5. Luego de usar **COSOPT PF**, presione con un dedo el ángulo interno del ojo, al costado de la nariz (tal como se muestra), durante 2 minutos. Esto ayuda a que **COSOPT PF** permanezca dentro del ojo.

MC

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
José Néron  
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436



6. Luego de la instilación, deseche la pipeta usada aún cuando quede solución dentro, para evitar la contaminación de la solución sin conservantes.
7. Conserve las pipetas restantes en la bolsa. Las pipetas restantes se deben utilizar dentro de los 15 días.

**¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?**

Si aplica demasiadas gotas en su ojo o ingiere el contenido del recipiente, los efectos que se pueden producir, entre otros, son: mareo, dificultad para respirar, o reducción de la frecuencia cardiaca. Tome contacto con su médico de inmediato.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros toxicológicos:**

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ - (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694**

**HOSPITAL A. POSADAS - (011) 4654-6648/4658-7777**

**¿Qué debo hacer si omito una dosis?**

Es importante que use **COSOPT** tal como se lo recetó el médico.

Si omite una dosis, adminístresela tan pronto como sea posible. Sin embargo, si ya casi es la hora de la dosis siguiente, saltee la dosis omitida y vuelva a su programa de administración normal.

**¿Qué efectos no deseados puede tener COSOPT?**

Toda medicación puede tener efectos no deseados o inesperados, a los cuales se designa como efectos colaterales. Si bien no todos estos efectos colaterales se pueden producir, si tienen lugar, probablemente necesite atención médica.

Ud. puede sentir síntomas oculares tales como ardor y picazón, enrojecimiento de los ojos, visión borrosa, lagrimeo o comezón. Puede sentir gusto amargo luego de la administración del colirio.

MCA

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
Jose Nerone  
#006900

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436



También se pueden producir otros efectos colaterales en forma extraordinaria, y algunos de ellos pueden ser serios. Tales efectos pueden incluir falta de aire, reacciones cutáneas severas, cambios en la visión, latidos irregulares, y reducción de la frecuencia cardíaca.

Solicite a su médico o farmacéutico información adicional sobre efectos colaterales. Ambos profesionales tienen una lista más completa de efectos colaterales.

Sírvase informar a su médico de inmediato sobre cualquiera de estos síntomas o sobre cualquier otro síntoma inusual.

**¿Cómo puedo saber más sobre COSOPT, la presión ocular incrementada, o el glaucoma?**

Puede obtener información adicional de su médico o farmacéutico, quienes tienen información más detallada sobre COSOPT y su condición ocular.

**¿Por cuánto tiempo puedo conservar mi medicamento?**

No utilice este medicamento con posterioridad a la fecha que se observa en los cuatro dígitos que siguen a V. (o VTO) en el recipiente. Los dos primeros dígitos indican el mes, los últimos dos dígitos el año.

**¿Cómo debo conservar COSOPT?**

**COSOPT:** Consérvelo a temperatura ambiente (15 a 30°C) al abrigo de la luz.

**COSOPT PF:** Consérvelo a temperatura ambiente (15-30°C), al abrigo de la luz. Consérvelo en la bolsa protectora.

Mantenga todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

**¿Cuándo se realizó la última revisión de este embalaje?**

El prospecto de este embalaje se revisó por última vez el .....

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Última Revisión ANMAT: .....

Mcq.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
José Néron  
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436