



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° **6838**

BUENOS AIRES, 20 NOV 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-016988-12-0 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 modificación de cambio de excipientes, cambio de envase primario, nueva presentación de venta, modificación de la condición de conservación, nuevo nombre comercial y nuevo proyecto de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal COSOPT / CLORHIDRATO DE DORZOLAMIDA - MALEATO DE TIMOLOL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION OFTALMICA ESTERIL, DORZOLAMIDA (COMO CLORHIDRATO) 20 mg/ml - TIMOLOL (COMO MALEATO) 5 mg/ml; aprobado por Disposición autorizante N° 4425/98 y Certificado N° 47.301.

Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de las Disposiciones Nros.: 853/89, 855/89, 857/89 de la ex-Subsecretaría de Regulación y Control sobre autorización automática de cambio de

U

W

N S B



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° **6838**

excipientes, cambio de envase primario, nueva presentación de venta y nuevo nombre comercial, respectivamente.

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 305, 306, 307, 308 y 310 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:

Handwritten signatures and initials



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 6838

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA INC.), propietaria de la Especialidad Medicinal denominada COSOPT / CLORHIDRATO DE DORZOLAMIDA - MALEATO DE TIMOLOL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION OFTALMICA ESTERIL, DORZOLAMIDA (COMO CLORHIDRATO) 20 mg/ml - TIMOLOL (COMO MALEATO) 5 mg/ml; a cambiar los excipientes, el nuevo envase primario, la nueva presentación de venta y la modificación de la condición de conservación, según consta en el Anexo de Autorización de Modificaciones.

ARTICULO 2º.- Autorízase a la firma mencionada en el Artículo anterior propietaria de la especialidad medicinal denominada COSOPT / CLORHIDRATO DE DORZOLAMIDA - MALEATO DE TIMOLOL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION OFTALMICA ESTERIL, DORZOLAMIDA (COMO CLORHIDRATO) 20 mg/ml - TIMOLOL (COMO MALEATO) 5 mg/ml, a cambiar el nombre comercial, solo para la presentación envases monodosis de 0.2 ml libre de conservantes, según consta en el Anexo de Autorización de Modificaciones.

ARTICULO 3º.- Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal mencionada en el Artículo anterior, aprobada por Certificado N° 47.301 y Disposición N° 4425/98, propiedad de la firma

W
2. Ols



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° **6838**

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA INC.), cuyos textos constan de fojas 261 a 287 para los prospectos y de fojas 289 a 300, para los rótulos.

ARTICULO 4º.- Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4425/98 los prospectos autorizados por las fojas 261 a 269 y los rótulos autorizados por las fojas 289 a 292, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 5º.- 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 6º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición, rótulos y prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-016988-12-0

DISPOSICION N° **6838**

js

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



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°**6838**....., a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de la Especialidad Medicinal N° 47.301 y de acuerdo a lo solicitado por MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA INC.), la modificación de los datos identificatorios característicos, que figuran en la tabla al pie, 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, DORZOLAMIDA (COMO CLORHIDRATO) 20 mg/ml - TIMOLOL (COMO MALEATO) 5 mg/ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4425/98 y tramitado por expediente N° 1-47-0000-012208-97-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACIÓN AUTORIZADA
Cambio de Excipientes	Cada ml. de solución oftálmica estéril contiene: Dorzolamida base (como clorhidrato) 20 mg, Timolol base (Como maleato) 5 mg, Citrato de sodio	Cada ml. de solución oftálmica estéril contiene: Dorzolamida base (como clorhidrato) 20 mg, Timolol base (como maleato) 5 mg, Citrato de sodio

[Handwritten signatures and initials]



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

6838

	<p>envase y un gotero en la parte superior, en la misma pieza, roscado y con una membrana interna. Tapa superior de color blanco opaco, de dos piezas ensambladas, una de las piezas con un cono plástico que perfora la membrana del gotero al activar el frasco, siendo su período de vida útil 28 días, una vez activado.-----</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p>-----</p>	<p>gotero en la parte superior, en la misma pieza, roscado y con una membrana interna. Tapa superior de color blanco opaco, de dos piezas ensambladas, una de las piezas con un cono plástico que perfora la membrana del gotero al activar el frasco, siendo su período de vida útil 28 días, una vez activado.-----</p> <p>-----</p> <p>Envases monodosis de 0,2 ml de polietileno de baja densidad, en sobres de aluminio que contienen 15 envases monodosis.-----</p>
Nueva presentación de venta	<p>Frasco gotero plástico conteniendo 5 ml.- Envase Ocumeter Plus conteniendo 5 ml.-</p>	<p>Frasco gotero plástico conteniendo 5 ml.- Envase Ocumeter Plus conteniendo 5 ml.- -30 envases monodosis (2 sobres conteniendo 15 envases monodosis cada uno).- -60 envases monodosis (4 sobres conteniendo 15 envases monodosis cada uno).- -120 envases monodosis (8 sobres conteniendo 15 envases monodosis cada uno).-</p>
Nueva forma de	Consérvese entre 15 -	Consérvese entre 15 -

8

Handwritten marks and signatures at the bottom left of the page.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

6838

condición de conservación	30 °C protegido de la luz.-	30°C protegido de la luz. Almacenar en el envase 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.-
Nuevo nombre comercial (sólo para la presentación envases monodosis de 0.2 ml libre de conservantes)	COSOPT.-	COSOPT PF.-
Rótulos y prospectos	Anexo de Disposición Nº 3558/10.-	Rótulos de fs. 289 a 300, corresponde desglosar de fs. 289 a 292. Prospectos de fs. 261 a 287, corresponde desglosar de fs. 261 a 269.-

5

El presente sólo tiene valor aprobatorio anexo al Certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de modificaciones a MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA INC.) titular del Certificado de Autorización Nº

Handwritten signatures and initials.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

47.301 en la Ciudad de Buenos Aires, a los20 NOV 2012.....días, del
mes de

Expediente Nº 1-0047-0000-016988-12-0

DISPOSICION Nº **6838**

js

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

ml

S *ms*

ni

6838



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:

Dorzolamida base (como clorhidrato)	20 mg
Timolol base (como maleato)	5 mg
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:

Clorhidrato de Dorzolamida	22,26 mg
<i>(Cantidad correspondiente a dorzolamida base)</i>	20,00 mg
Maleato de Timolol	6.83 mg
<i>(Cantidad correspondiente a timolol base)</i>	5.00 mg
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.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián O'Árrio Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15426

MERCK SHARP & DOHME (Argentina) INC.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

260

6838

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

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

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

6838



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 ≥ 2 años de edad ver **Uso Pediátrico**).

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.

Instrucciones de uso de Cosopt PF:

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

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

6838



- 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 blíster; 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:

- asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa.
- bradicardia sinusal, 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:

Reacciones cardio-respiratorias

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.

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 severa, se debe estar alerta ante signos de una insuficiencia cardíaca y debe controlarse la frecuencia del pulso.

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.

Deterioro renal y hepático

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián David Goldenmül
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA N.º 15498

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baitar
Apoderado

6838



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.

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.

Embarazo

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Dario Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Aporado

6838



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 Período 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.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se han efectuado estudios de interacción específicos con COSOPT.

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 depletoras de catecolaminas o bloqueantes beta-adrenérgicos, antiaritmicos (incluyendo AMIODARONA), glicosidos digitales, parasimpaticomimeticos, narcóticos (entre ellos fentanilo y sus derivados) e inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO).

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.

Aunque COSOPT sólo tiene poco o nulo efecto en el tamaño de la pupila, ha sido reportado ocasionalmente midrasis como resultado el uso concomitante de maleato de timolol oftálmico y epinefrina (adrenalina).

Los beta-bloqueantes pueden incrementar el efecto hipoglicémico de agentes antidiabéticos.

2 S

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Dario Germentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

Los agentes bloqueantes beta adrenérgicos orales pueden exacerbar la hipertensión de rebote que pueda seguir a la discontinuación de la clonidina.

Los beta-bloqueantes pueden incrementar el efecto hipoglicémico de agentes antidiabéticos.

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.

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 cardíaco, desprendimiento coroidal seguido a cirugía de filtración, náusea, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica

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.

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Dario Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATR. INE. NACIONAL 15436

MERCK SHARP & DOHME (Argentina) S.A.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ - (011) 4962-6666/2247

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 afilada 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 periodo 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

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.

COSOPT PF

Consérvese 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.

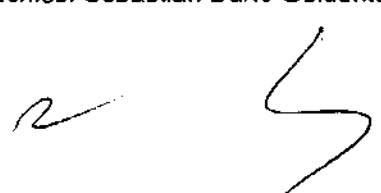
“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

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.

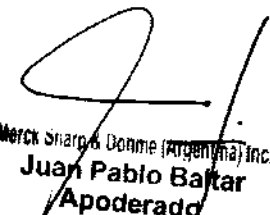
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 47.301

Director Técnico: Sebastián Darío Goldentul – Farmacéutico



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


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

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

WPC-MK0507A-OS-122009

Última Revisión ANMAT:



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



Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

6838



PROYECTO DE RÓTULOS: Estuche (envase secundario)

COSOPT® PF

CLORHIDRATO DE DORZOLAMIDA + MALEATO DE TIMOLOL

Solución Oftálmica estéril libre de conservantes

INDUSTRIA FRANCESA

VENTA BAJO RECETA

Vía de administración: oftálmica

Contenido: 30 envases monodosis de 0,2 mL*

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada mL de solución oftálmica libre de conservantes contiene:

Clorhidrato de Dorzolamida	22,26 mg
<i>(Cantidad correspondiente a dorzolamida base)</i>	20,00 mg
Maleato de Timolol	6.83 mg
<i>(Cantidad correspondiente a timolol base)</i>	5.00 mg
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

POSOLOGÍA Y FORMA ADMINISTRACIÓN:

Ver prospecto interno.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Consérvese 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”

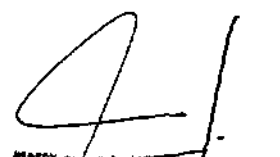
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.


Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 47.301

Director Técnico: Sebastián Darío Goldentul – Farmacéutico

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


MERCK Sharp & Dohme (Argentina) inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado




6838



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

Lote N°:

Vto.:

* Mismos rótulos para envases conteniendo 60 y 120 envases monodosis.

2 3

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA PROFESIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme (Argentina) S.A.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

6838



PROYECTO DE RÓTULOS: Sobres

COSOPT® PF

CLORHIDRATO DE DORZOLAMIDA + MALEATO DE TIMOLOL

Solución Oftálmica estéril libre de conservantes

INDUSTRIA FRANCESA

VENTA BAJO RECETA

Vía de administración: oftálmica

15 envases monodosis de 0,2 mL

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada mL de solución oftálmica libre de conservantes contiene:

Clorhidrato de Dorzolamida	22,26 mg
<i>(Cantidad correspondiente a dorzolamida base)</i>	20,00 mg
Maleato de Timolol	6.83 mg
<i>(Cantidad correspondiente a timolol base)</i>	5.00 mg
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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Consérvese 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”

Importado y Comercializado por:

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

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

Lote N°:

Vto.:

2 3

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

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

6838



PROYECTO DE RÓTULOS: Etiqueta envase monodosis
COSOPT® PF
CLORHIDRATO DE DORZOLAMIDA + MALEATO DE TIMOLOL
Vía oftálmica

Lote N°:

Vto.:

MERCK SHARP & BOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

MERCK SHARP & BOHME (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado