

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

COSOPT 20 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene 22,26 mg de dorzolamida hidrocloreuro correspondiente a 20 mg de dorzolamida y 6,83 mg de timolol maleato correspondiente a 5 mg de timolol.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución

Solución transparente, incolora o casi incolora, ligeramente viscosa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Indicado en el tratamiento de la presión intraocular elevada (PIO) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto, o glaucoma pseudoexfoliativo cuando la monoterapia con un betabloqueante tópico no sea suficiente.

4.2 Posología y forma de administración

La dosis es una gota de COSOPT dos veces al día en el saco conjuntival del ojo u ojos afectados.

Si se está utilizando otro medicamento oftálmico tópico, COSOPT y este otro medicamento deben administrarse al menos con diez minutos de diferencia.

Se debe advertir a los pacientes que se laven las manos antes de usarlo y que eviten que la punta del recipiente dispensador entre en contacto con los ojos o con las estructuras que los rodean.

Además, se debe informar a los pacientes de que las soluciones oftálmicas, si no se manipulan adecuadamente, pueden contaminarse con bacterias comunes causantes de infecciones oculares. La utilización de soluciones contaminadas puede dar lugar a trastornos oculares graves y la subsiguiente pérdida de la visión.

Se debe informar a los pacientes de la correcta manipulación de los frascos OCUMETER Plus.

Instrucciones de uso

1. Antes de utilizar el medicamento por primera vez, asegúrese de que la tira de seguridad en la parte delantera del frasco esté intacta. Cuando el frasco no se ha abierto aún, es normal la existencia de un espacio entre el frasco y el capuchón.
2. Arrancar la tira de seguridad para romper el precinto.
3. Para abrir el frasco, desenroscar el capuchón girándolo según las indicaciones de las flechas en la parte de arriba del capuchón. No tirar del capuchón directamente hacia arriba y hacia fuera del frasco. Si se tira del capuchón directamente hacia arriba no funcionará correctamente el dosificador.

4. Incline la cabeza hacia atrás y separe el párpado inferior ligeramente, formando una pequeña separación entre el párpado y el ojo.
5. Invierta el frasco, y presione ligeramente con el dedo pulgar o con el dedo índice sobre el “Área para presionar con el dedo” hasta dispensar una sola gota en el ojo de acuerdo con las instrucciones de su médico. **NO TOQUE EL OJO NI EL PÁRPADO CON LA PUNTA DEL GOTERO.**
6. Si al abrirlo por primera vez, resulta difícil la dispensación de la gota, volver a colocar el capuchón en el frasco y cerrar herméticamente (no enroscar demasiado el capuchón), a continuación quitar el capuchón girándolo en dirección opuesta a la indicada por las flechas de la parte superior del capuchón.
7. Repita los pasos 4 y 5 en el otro ojo si así se lo ha indicado su médico.
8. Cierre el capuchón girándolo hasta que toque el borde del frasco. Para que el cierre sea adecuado, la flecha del lado izquierdo del capuchón debe estar alineada con la flecha del lado izquierdo de la etiqueta del frasco. No enrosque demasiado para no estropear el frasco y el capuchón.
9. La punta del dispensador está diseñada para proporcionar una única gota; por tanto, **NO ensanche** el agujero de la punta del dispensador.
10. Después de que haya usado todas las dosis, quedará algo de COSOPT en el frasco. No debe preocuparse ya que se ha añadido una cantidad extra de COSOPT y usted obtendrá la cantidad completa de COSOPT que su médico le ha recetado. No intente extraer el exceso de medicamento del frasco.

Uso pediátrico

No se ha establecido la eficacia en pacientes pediátricos.

No se ha establecido la seguridad en pacientes pediátricos menores de 2 años. (Para información relativa a la seguridad en pacientes pediátricos entre 2 y 6 años, ver sección 5.1).

4.3 Contraindicaciones

COSOPT está contraindicado en pacientes con:

- enfermedad reactiva aérea incluyendo asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave
- bradicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, insuficiencia cardiaca manifiesta, shock cardiogénico
- insuficiencia renal grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) o acidosis hiperclorémica
- hipersensibilidad a uno o a los dos principios activos o a alguno de los excipientes.

Estas contraindicaciones están basadas en los componentes y no son exclusivas de la combinación.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones Cardiovasculares/Respiratorias

Como otros agentes oftálmicos de aplicación tópica, este medicamento puede absorberse sistémicamente. El timolol es un betabloqueante. Por lo tanto, con la administración tópica, puede presentarse el mismo tipo de reacciones adversas que se presenta con la administración sistémica de los betabloqueantes como empeoramiento de angina de Prinzmetal, empeoramiento de los trastornos circulatorios periféricos y centrales agudos, e hipotensión.

Debido al timolol maleato, antes de comenzar el tratamiento con COSOPT se debe controlar adecuadamente la insuficiencia cardiaca. En pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular grave, se deben vigilar los signos de insuficiencia cardiaca y comprobar la frecuencia del pulso.

Tras la administración de timolol maleato se han descrito reacciones respiratorias y cardíacas, incluyendo la muerte debida a broncoespasmo en pacientes con asma, y raramente muerte relacionada con la insuficiencia cardiaca.

Insuficiencia hepática

COSOPT no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática y por lo tanto debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

Inmunología e hipersensibilidad

Como otros agentes oftálmicos de aplicación tópica, este medicamento puede absorberse sistémicamente. Dorzolamida contiene un grupo sulfamido, lo cual ocurre también en las sulfamidas. Por lo tanto, con la administración tópica, puede presentarse el mismo tipo de reacciones adversas que se presenta con la administración sistémica de sulfamidas. Si se presentasen signos de reacciones graves o de hipersensibilidad, interrumpir el uso de este preparado.

Con COSOPT se han visto efectos adversos oculares locales, similares a los observados con colirios de dorzolamida hidrocloreto. Si se producen dichas reacciones, deberá considerarse la interrupción de COSOPT.

Durante la administración de betabloqueantes, los pacientes con historia clínica de atopia o antecedentes de reacciones anafilácticas graves a diversos alérgenos pueden ser más reactivos a la exposición repetida accidental, diagnóstica o terapéutica, a estos alérgenos. Estos pacientes pueden no responder a las dosis habituales de adrenalina utilizadas para tratar las reacciones anafilácticas.

Tratamiento concomitante

No se recomienda la siguiente medicación concomitante:

- dorzolamida e inhibidores orales de la anhidrasa carbónica
- bloqueantes beta-adrenérgicos tópicos

Retirada de la terapia

Al igual que con betabloqueantes sistémicos, cuando sea necesario suspender el timolol oftálmico en pacientes con enfermedad cardiaca coronaria, la terapia debe ser retirada de forma gradual.

Efectos adicionales del bloqueo beta

La terapia con betabloqueantes puede enmascarar algunos síntomas de hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus o hipoglucemia.

La terapia con betabloqueantes puede enmascarar algunos síntomas de hipertiroidismo. Una retirada brusca de la terapia betabloqueante puede precipitar un empeoramiento de los síntomas.

La terapia con betabloqueantes puede agravar los síntomas de miastenia gravis.

Efectos adicionales de la inhibición de la anhidrasa carbónica

La terapia con inhibidores orales de la anhidrasa carbónica ha sido asociada con urolitiasis como consecuencia de alteraciones ácido-básicas, especialmente en pacientes con antecedentes de cálculo renal. Aunque no se han observado alteraciones del equilibrio ácido-base con COSOPT, se ha notificado urolitiasis con baja frecuencia. Dado que COSOPT contiene un inhibidor tópico de la anhidrasa carbónica que se

absorbe sistémicamente, los pacientes con antecedentes de cálculo renal pueden tener un riesgo mayor de padecer urolitiasis mientras usan COSOPT.

Otros

El tratamiento de pacientes con glaucoma agudo de ángulo cerrado requiere intervenciones terapéuticas además de los agentes hipotensores oculares. COSOPT no ha sido estudiado en pacientes con glaucoma agudo de ángulo cerrado.

Se han notificado casos de edema corneal y descompensación corneal irreversible en pacientes con defectos corneales crónicos pre-existentes y/o historia de cirugía intraocular mientras usaban dorzolamida. La dorzolamida tópica debe usarse con precaución en estos pacientes.

Tras los procedimientos de filtración, con la administración de tratamientos supresores acuosos se han descrito desprendimientos coroideos concomitantes con hipotonía ocular.

Al igual que con el uso de otros fármacos antiglaucoma, se ha comunicado una disminución en la respuesta a timolol maleato oftálmico después de su uso prolongado en algunos pacientes. No obstante, en ensayos clínicos en los cuales se hizo un seguimiento a 164 pacientes durante al menos tres años, no se observó ninguna diferencia significativa en la presión intraocular media después de la estabilización inicial.

Utilización de lentes de contacto

Este medicamento puede producir irritación ocular porque contiene cloruro de benzalconio. Evitar el contacto con las lentes de contacto blandas. Retirar las lentes de contacto antes de la aplicación y esperar al menos 15 minutos antes de volver a colocarlas. Altera el color de las lentes de contacto blandas.

Uso pediátrico

Ver sección 5.1.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Con COSOPT no se han realizado estudios específicos de interacción medicamentosa.

En los ensayos clínicos, COSOPT ha sido utilizado concomitantemente con los siguientes medicamentos sistémicos sin evidencia de interacciones adversas: inhibidores de la ECA, bloqueantes de los canales de calcio, diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos, incluyendo aspirina, y hormonas (p. ej. estrógenos, insulina, tiroxina).

Sin embargo, cuando se administra la solución oftálmica de timolol maleato conjuntamente con bloqueantes de los canales de calcio, fármacos causantes de depleción de las catecolaminas o agentes bloqueantes beta-adrenérgicos, antiarrítmicos (como amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos, narcóticos, e inhibidores de la monoamina oxidasa (MAO), existe la posibilidad de que se presenten efectos aditivos e hipotensión y/o marcada bradicardia.

Durante el tratamiento combinado con inhibidores del CYP2D6 (p. ej. quinidina, ISRS) y timolol, se ha descrito un betabloqueo sistémico potenciado (p. ej. disminución de la frecuencia cardíaca, depresión).

Aunque COSOPT sólo tiene un efecto escaso o nulo sobre el tamaño de la pupila, se ha comunicado midriasis ocasionalmente como resultado del uso concomitante de timolol maleato oftálmico con epinefrina (adrenalina).

Los betabloqueantes pueden aumentar el efecto hipoglucémico de los fármacos antidiabéticos.

Los agentes bloqueantes beta-adrenérgicos orales pueden exacerbar la hipertensión rebote que puede acompañar a la retirada de la clonidina.

4.6 Embarazo y lactancia

Uso Durante el Embarazo

COSOPT no debe utilizarse durante el embarazo.

Dorzolamida

No hay disponibles datos clínicos adecuados en embarazos expuestos. En conejos, dorzolamida produjo efectos teratogénicos a dosis maternotóxicas (ver sección 5.3).

Timolol

Estudios epidemiológicos bien controlados con betabloqueantes sistémicos no mostraron evidencia de efectos teratogénicos, pero algunos efectos farmacológicos tales como bradicardia se observaron en fetos o neonatos. Si se administra COSOPT hasta el parto, el neonato debe ser cuidadosamente monitorizado durante los primeros días de vida.

Uso Durante la Lactancia

No se conoce si dorzolamida se excreta o no por la leche materna. En ratas lactantes a las que se les administraba dorzolamida, se apreció un descenso en la ganancia del peso vivo de la progenie. Timolol se excreta por la leche materna. No se recomienda la lactancia si se requiere el tratamiento con COSOPT.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Posibles efectos secundarios como visión borrosa pueden afectar a la capacidad de algunos pacientes para conducir y/o manejar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

En los ensayos clínicos, no se observaron acontecimientos adversos específicos asociados a COSOPT; las reacciones adversas se limitaron a las descritas previamente con dorzolamida hidrocloreuro y/o con timolol maleato.

En el curso de los ensayos clínicos, 1.035 pacientes fueron tratados con COSOPT. Alrededor del 2,4% de todos los pacientes interrumpieron el tratamiento con COSOPT debido a reacciones adversas oculares locales y aproximadamente el 1,2% de todos los pacientes lo interrumpieron por reacciones adversas locales que sugerían la presencia de alergia o hipersensibilidad (como inflamación del párpado y conjuntivitis).

Las reacciones adversas siguientes han sido notificadas con COSOPT o uno de sus componentes, bien durante ensayos clínicos o durante la experiencia tras la comercialización:

[Muy frecuentes: ($\geq 1/10$), Frecuentes: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes: ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y Raras: ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)]

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Colirio en solución de timolol maleato:

Raras: lupus eritematoso sistémico

Trastornos del sistema nervioso:

Colirio en solución de dorzolamida hidrocloreuro:

Frecuentes: cefalea*

Raras: mareos*, parestesia*

Colirio en solución de timolol maleato:

Frecuentes: cefalea*

Poco frecuentes: mareos*, depresión*

Raras: insomnio*, pesadillas*, pérdida de memoria, parestesia*, aumento en los síntomas y signos de miastenia gravis, disminución de la libido*, accidente cerebrovascular*

Trastornos oculares:

COSOPT:

Muy frecuentes: ardor y escozor

Frecuentes: inyección conjuntival, visión borrosa, erosión corneal, prurito ocular, lagrimeo

Colirio en solución de dorzolamida hidrocloreuro:

Frecuentes: inflamación del párpado*, irritación del párpado*

Poco frecuentes: iridociclitis*

Raras: irritación con enrojecimiento*, dolor*, costras en el párpado*, miopía transitoria (que se resuelve al suspender la terapia), edema corneal*, hipotonía ocular*, desprendimiento coroideo (después de la cirugía de filtración)*

Colirio en solución de timolol maleato:

Frecuentes: signos y síntomas de irritación ocular como blefaritis*, queratitis*, disminución de la sensibilidad corneal, y ojos secos*

Poco frecuentes: trastornos visuales como cambios refractivos (debido al abandono de la terapia miótica en algunos casos)*

Raras: ptosis, diplopía, desprendimiento coroideo (después de la cirugía de filtración)*

Trastornos del oído y del laberinto:

Colirio en solución de timolol maleato:

Poco frecuentes: tinnitus*

Trastornos cardiacos y vasculares:

Colirio en solución de timolol maleato:

Poco frecuentes: bradicardia*, síncope*

Raras: hipotensión*, dolor torácico*, palpitaciones*, edema*, arritmia*, insuficiencia cardíaca congestiva*, bloqueo cardíaco*, parada cardíaca*, isquemia cerebral, claudicación, fenómeno de Raynaud*, manos y pies fríos*

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

COSOPT:

Frecuentes: sinusitis.

Raras: respiración entrecortada, fallo respiratorio, rinitis

Colirio en solución de dorzolamida hidrocloreuro:

Raras: epistaxis*

Colirio en solución de timolol maleato:

Poco frecuentes: disnea*

Raras: broncoespasmo (predominante en pacientes con enfermedad broncoespástica pre-existente)*, tos*

Trastornos gastrointestinales:

COSOPT:

Muy frecuentes: alteración del gusto

Colirio en solución de dorzolamida hidrocloreuro:

Frecuentes: náuseas*

Raras: irritación de garganta, boca seca*

Colirio en solución de timolol maleato:

Poco frecuentes: náuseas*, dispepsia*

Raras: diarrea, boca seca*

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

COSOPT:

Frecuentes: dermatitis de contacto

Colirio en solución de dorzolamida hidrocloreuro:

Raras: erupción cutánea*

Colirio en solución de timolol maleato:

Raras: alopecia*, rash psoriasiforme o exacerbación de psoriasis*

Trastornos renales y urinarios:

COSOPT:

Poco frecuentes: urolitiasis

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Colirio en solución de timolol maleato:

Raras: enfermedad de Peyronie*

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

COSOPT:

Raras: signos y síntomas de reacciones alérgicas sistémicas como angioedema, urticaria, prurito, erupción cutánea, anafilaxis, raramente broncoespasmo

Colirio en solución de dorzolamida hidrocloreuro:

Frecuentes: astenia/fatiga*

Colirio en solución de timolol maleato:

Poco frecuentes: astenia/fatiga*

*Estas reacciones adversas también se observaron con COSOPT durante la experiencia tras la comercialización.

Pruebas de laboratorio

COSOPT no se asoció con trastornos electrolíticos clínicamente significativos en estudios clínicos.

4.9 Sobredosis

No existen datos disponibles en el hombre acerca de la sobredosis por ingestión de COSOPT accidental o deliberada.

Síntomas

Existen informes de sobredosis inadvertida con la solución oftálmica de timolol maleato que causaron efectos sistémicos semejantes a los observados con los agentes bloqueantes beta-adrenérgicos sistémicos, tales como mareo, cefalea, respiración entrecortada, bradicardia, broncoespasmo y parada cardíaca. Los signos y síntomas más comunes que se pueden esperar por sobredosis con dorzolamida son desequilibrio electrolítico, desarrollo de un estado acidótico y, posiblemente, efectos sobre el sistema nervioso central.

Solo se dispone de información limitada acerca de la sobredosis por ingestión accidental o deliberada de dorzolamida hidrocloreuro en humanos. Se ha notificado somnolencia con la administración oral. Con la administración tópica se han notificado: náuseas, mareos, cefalea, fatiga, sueños anómalos y disfagia.

Tratamiento

El tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Deben monitorizarse los niveles séricos de electrolitos (particularmente el potasio) y los niveles de pH sanguíneo. Los estudios han demostrado que timolol no se dializa fácilmente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: Preparados contra el glaucoma y mióticos, agentes betabloqueantes, timolol, combinaciones, código ATC: S01E D 51

Mecanismo de acción

COSOPT consta de dos componentes: dorzolamida hidrocloreuro y timolol maleato. Cada uno de estos dos componentes disminuye la presión intraocular elevada reduciendo la secreción de humor acuoso, aunque utilizando cada uno diferentes mecanismos de acción.

Dorzolamida hidrocloreuro es un potente inhibidor de la anhidrasa carbónica II humana. La inhibición de la anhidrasa carbónica en los procesos ciliares de los ojos disminuye la secreción de humor acuoso, probablemente enlenteciendo la formación de iones bicarbonato con la subsiguiente reducción del transporte de sodio y fluido. Timolol maleato es un agente bloqueante no selectivo de los receptores beta-adrenérgicos. Por ahora, no está claramente establecido el mecanismo exacto de acción a través del cual el timolol maleato reduce la presión intraocular, aunque un estudio con fluoresceína y estudios de tonografía indican que la acción predominante puede estar relacionada con una formación acuosa reducida. Sin embargo, también se ha observado en algunos estudios, un ligero incremento de la facilidad de flujo. El efecto combinado de estos dos agentes ocasiona una reducción adicional de la presión intraocular (PIO) en comparación con la administración de cualquiera de los componentes por separado.

Tras la administración tópica, COSOPT reduce la presión intraocular elevada, relacionada o no con glaucoma. El aumento de la presión intraocular es un factor de riesgo principal en la patogenia de las lesiones del nervio óptico y de la pérdida glaucomatosa del campo visual. COSOPT reduce la presión intraocular sin los efectos secundarios más comunes de los mióticos, tales como ceguera nocturna, espasmos acomodativos y constricción pupilar.

Efectos farmacodinámicos

Efectos clínicos

Se llevaron a cabo ensayos clínicos de hasta 15 meses de duración para comparar el efecto sobre el descenso de la PIO de COSOPT administrado 2 veces al día (por la mañana y al acostarse) con dosis de timolol al 0,5% y dorzolamida al 2,0% administrados individualmente- y concomitantemente- a pacientes con glaucoma o hipertensión ocular, para los que el tratamiento concomitante fue considerado adecuado en los ensayos. En los estudios fueron incluidos tanto pacientes no tratados como pacientes no controlados adecuadamente con monoterapia de timolol. Antes de su inclusión en el estudio, la mayoría de los pacientes habían sido tratados con monoterapia de betabloqueantes tópicos. En un análisis de los estudios combinados, el efecto de reducción de la PIO de COSOPT administrado 2 veces al día fue superior que la monoterapia con dorzolamida al 2% administrado 3 veces al día o que la de timolol al 0,5% administrado 2 veces al día. El efecto de la reducción de la PIO de COSOPT administrado 2 veces al día fue equivalente al del tratamiento concomitante con dorzolamida administrado 2 veces al día y timolol administrado 2 veces al día. El efecto de reducción de la PIO de COSOPT administrado 2 veces al día fue demostrado cuando se determinó ésta a distintas horas a lo largo del día y este efecto se mantuvo durante la administración a largo plazo.

Uso pediátrico

Se ha realizado un ensayo controlado de 3 meses de duración, con el objetivo primario de documentar la seguridad de la solución oftálmica de dorzolamida hidrocloreuro 2 % en niños menores de 6 años de edad. En

este estudio, 30 pacientes entre 2 y 6 años, cuya presión intraocular no estaba adecuadamente controlada con la monoterapia con dorzolamida o timolol, recibieron COSOPT en una fase abierta. No se ha establecido la eficacia en estos pacientes. En este pequeño grupo de pacientes, la administración de COSOPT dos veces al día fue por lo general bien tolerada, 19 pacientes completaron el tratamiento y 11 lo interrumpieron por cirugía, un cambio de medicación u otras razones.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Dorzolamida hidrocloreuro

A diferencia de los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales, la administración tópica de dorzolamida hidrocloreuro permite al principio activo ejercer su efecto directamente sobre los ojos a una dosis sustancialmente menor y, por lo tanto, con una menor exposición sistémica. En ensayos clínicos, esto se tradujo en una reducción de la PIO sin los trastornos acidobásicos ni las alteraciones electrolíticas características de los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales.

Cuando se aplica tópicamente, la dorzolamida alcanza la circulación sistémica. Para evaluar la potencial inhibición sistémica de la anhidrasa carbónica (AC) tras la administración tópica, se determinaron la concentración del principio activo y de los metabolitos en el plasma y en los hematíes, y la inhibición de la anhidrasa carbónica en los hematíes. Durante la administración crónica, dorzolamida se acumula en los hematíes como resultado de la unión selectiva a la AC-II, mientras en el plasma se mantienen concentraciones extraordinariamente bajas del principio activo libre. El principio activo original forma un único metabolito N-desetilado, que inhibe la AC-II con menos potencia que el principio activo original, aunque también inhibe un isoenzima menos activo (AC-I). El metabolito se acumula también en los hematíes, donde se une principalmente a la AC-I. Dorzolamida se une moderadamente a las proteínas plasmáticas (aproximadamente el 33%). Dorzolamida se excreta inalterada principalmente por la orina; el metabolito también se excreta por la orina. Al finalizar la dosificación, dorzolamida se elimina de los hematíes de manera no lineal, dando lugar inicialmente a un rápido descenso de la concentración del principio activo, seguido de una fase de eliminación más lenta con una semivida de alrededor de cuatro meses.

Cuando dorzolamida se administró por vía oral para simular la máxima exposición sistémica tras una administración ocular tópica a largo plazo, el estado de equilibrio se alcanzó a las 13 semanas. En el estado de equilibrio, no existía virtualmente nada de principio activo libre o de metabolito en plasma; la inhibición de la AC en los hematíes fue menor que la que se suponía que era necesaria para conseguir un efecto farmacológico sobre la función renal o sobre la respiración. Tras la administración crónica de dorzolamida hidrocloreuro tópica se observaron resultados farmacocinéticos semejantes. Sin embargo, algunos pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal (CrCl estimado de 30-60 ml/min) presentaban concentraciones superiores de metabolito en los hematíes, aunque no se apreciaron diferencias importantes en la inhibición de la anhidrasa carbónica ni los efectos secundarios directamente atribuibles a este hallazgo fueron clínicamente significativos.

Timolol maleato

En un estudio de concentración plasmática del principio activo en seis sujetos, se determinó la exposición sistémica a timolol tras la administración tópica dos veces al día de solución oftálmica de timolol maleato al 0,5%. La concentración media del pico plasmático después de la aplicación de la mañana fue de 0,46 ng/ml y tras la dosificación de la tarde fue de 0,35 ng/ml.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

El perfil de seguridad ocular y sistémico de los distintos componentes está bien establecido.

Dorzolamida

Se observaron malformaciones de los cuerpos vertebrales, en conejos que recibieron dosis maternotóxicas de dorzolamida asociado con acidosis metabólica.

Timolol

Los estudios en animales no han mostrado efecto teratogénico.

Además, en animales tratados tópicamente con soluciones oftálmicas de dorzolamida hidrocloreuro y de timolol maleato, no se apreciaron efectos secundarios oculares, ni tampoco en aquéllos a los que se administró concomitantemente dorzolamida hidrocloreuro y timolol maleato. Los estudios *in vivo* e *in vitro* con cada uno de los componentes no revelaron un potencial mutagénico. Por lo tanto, a dosis terapéuticas de COSOPT, no cabe esperar riesgos significativos para la seguridad en el hombre.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de benzalconio

Hidroxietil celulosa

Manitol (E421)

Citrato de sodio (E331)

Hidróxido de sodio (E524) para ajustar pH

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Una vez abierto el envase, COSOPT debe utilizarse en un periodo no superior a 28 días.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar el frasco en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

El Dispensador Oftálmico OCUMETER Plus consta de un envase traslúcido de polietileno de alta densidad con un gotero sellado, un lado flexible y acanalado, el cual se oprime para dispensar las gotas, y una tapa compuesta de 2 piezas. El mecanismo de la tapa de 2 piezas perfora la punta del gotero sellado para su uso inicial. Posteriormente se cierra formando una tapa única durante el período de utilización. El precinto se presenta mediante una tira de seguridad en la etiqueta del envase. El Dispensador Oftálmico OCUMETER Plus contiene 5 ml de solución.

Se dispone de COSOPT en los envases siguientes:

1 x 5 ml (un envase de 5 ml)

3 x 5 ml (tres envases de 5 ml)

6 x 5 ml (seis envases de 5 ml)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MERCK SHARP & DOHME DE ESPAÑA, S.A.
C/ Josefa Valcárcel, 38
28027 Madrid, España

8. NUMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

62.535

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

12 de agosto de 1999.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2009