

CIRCULAR DEL PRODUCTO

Solución Oftálmica Estéril

COSOPT^{MR}

(solución oftálmica de hidrocloruro de dorzolamida y maleato de timolol, MSD)

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA
DEPARTAMENTO DE CONTROL NACIONAL
REGISTRO Nº F-1875/99

FOLLETO PARA INFORMACION MEDICA
EXCLUSIVAMENTE NO INCLUIRLO EN
EL ENVASE DE VENTA AL PUBLICO

I. CLASE TERAPEUTICA

COSOPT* Solución Oftálmica (hidrocloruro de dorzolamida y maleato de timolol, MSD) es la primera combinación de un inhibidor tópico de la anhidrasa carbónica y un agente tópico bloqueador del receptor beta-adrenérgico.

II. 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 la terapia concomitante es apropiada.

III. DOSIFICACION Y ADMINISTRACION

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

Cuando esté sustituyendo COSOPT por otro(s) agente(s) oftálmico(s) antiglaucomatoso(s), descontinúe el/los otro(s) agente(s) después de su dosificación apropiada por un día, e inicie COSOPT al día siguiente.

Si se va a usar otro agente oftálmico tópico, COSOPT y el otro agente deben administrarse por lo menos con 10 minutos de diferencia.

IV. CONTRAINDICACIONES

COSOPT se encuentra contraindicado en pacientes con:

- asma bronquial o historia de asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa
- bradicardia sinusal, bloqueo atrioventricular de segundo o tercer grado, insuficiencia cardíaca evidente, shock cardiogénico
- hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto
- Insuficiencia renal severa (cl cr menor a 30 mL/min.) o acidosis hiperclorémica

Estas contraindicaciones están basadas en los componentes del medicamento y no son únicas de la combinación de éstos.

V. PRECAUCIONES

Reacciones Cardiorespiratorias

(solución oftálmica de hidrocloreuro de dorzolamida y maleato de timolol, MSD)

Así como con otros agentes oftálmicos aplicados tópicamente, este medicamento puede absorberse sistémicamente. El componente timolol es un beta-bloqueador. Por lo tanto, los mismos tipos de reacciones adversas encontradas con la administración de beta-bloqueadores sistémicos pueden ocurrir con la administración tópica (local). Estas reacciones adversas incluyen agravación de la angina pectoral, agravación de trastornos circulatorios severos periféricos y centrales e hipotensión. Debido al componente maleato de timolol, la insuficiencia cardíaca debería ser controlada adecuadamente antes de iniciar el tratamiento con COSOPT. En pacientes con historia de enfermedad cardíaca severa, deberían monitorizarse los signos de insuficiencia cardíaca y debería evaluarse la frecuencia cardíaca.

Después de la administración de la solución oftálmica de maleato de timolol se han reportado reacciones respiratorias y cardíacas, incluyendo la muerte por broncoespasmo en pacientes con asma e infrecuentemente muerte en asociación con insuficiencia cardíaca.

Alteraciones Renales y Hepáticas

COSOPT no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 mL/min). Debido a que el ^{*clorhidrato} ~~hidrocloreuro~~ de dorzolamida y sus metabolitos son predominantemente excretados por el riñón, no se recomienda COSOPT en tales pacientes.

COSOPT no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática y por lo tanto debería emplearse con cuidado en tales pacientes.

Inmunología e Hipersensibilidad

Como con otros agentes oftálmicos tópicamente aplicados, este medicamento puede absorberse sistémicamente. El componente dorzolamida es una sulfonamida. Por lo tanto, los mismos tipos de reacciones adversas encontradas con la administración sistémica de las sulfonamidas pueden ocurrir con la administración tópica. Si ocurren signos de reacciones serias o hipersensibilidad, descontinúe el uso de esta preparación.

^{*clorhidrato}
En estudios clínicos, se reportaron efectos adversos locales en el ojo, principalmente conjuntivitis y reacciones en los párpados, con la administración crónica de la solución oftálmica de ~~hidrocloreuro~~ de dorzolamida. Algunas de estas reacciones tienen la apariencia y el curso clínico de una reacción alérgica, que resuelve con la discontinuación de la terapia con el medicamento. Reacciones similares se han reportado con COSOPT. Si tales reacciones se observan, se debería considerar la discontinuación del tratamiento con COSOPT.

Mientras toman β -bloqueadores, los pacientes con historia de atopia o historia de reacción anafiláctica severa a una variedad de alérgenos pueden ser más susceptibles a problemas accidentales, diagnósticos, o terapéuticos con estos alérgenos. Tales pacientes pueden no responder a dosis usuales de epinefrina utilizadas para tratar reacciones anafilácticas.

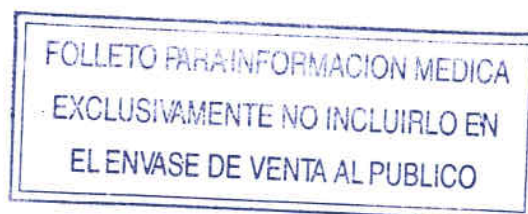
Terapia Concomitante

Hay un potencial para un efecto aditivo en los efectos sistémicos conocidos de la inhibición de la anhidrasa carbónica en pacientes que reciben inhibidores de la anhidrasa carbónica oral y tópica en forma concomitante. Esta administración concomitante de COSOPT e inhibidores de la anhidrasa carbónica orales no ha sido estudiada y por lo tanto no se recomienda.

Los pacientes que ya estén recibiendo un agente bloqueador beta-adrenérgico en forma sistémica y a quienes se les administre COSOPT deberían ser observados por efectos aditivos potenciales, ya sea en la presión intraocular o en los efectos sistémicos conocidos de los beta-bloqueadores. El uso de dos agentes bloqueadores beta adrenérgicos en forma tópica no se recomienda.

* (ver hoja anexa)

Otros





Suspensión del tratamiento:

Durante la anestesia y después de la administración de betabloqueadores por vía sistémica, se ha observado en ciertos pacientes una hipotensión severa prolongada. En consecuencia, se recomienda suspender en forma gradual este medicamento con antelación a una intervención quirúrgica programada.

Como con otros bloqueadores utilizados por vía sistémica, si es necesario suspender el timolol en pacientes con una enfermedad coronaria, el tratamiento será progresivamente interrumpido.

Otros efectos de los Betabloqueadores:

El tratamiento por betabloqueadores puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia, en los pacientes que padezcan diabetes o una hipoglucemia. El tratamiento por betabloqueadores puede enmascarar ciertos síntomas de hipertiroidismo. Una suspensión brusca del tratamiento por el betabloqueador puede precipitar una agravación de los síntomas.

Los síntomas de miastenia pueden ser agravadas por los betabloqueadores.

Otros efectos de la inhibición de anhidrasa carbónica:

El tratamiento por inhibidores de la anhidrasa carbónica ha sido asociado a litiasis urinarias resultantes de trastornos ácido – base, particularmente en pacientes con antecedentes de cálculos renales. No se han observado alteraciones ácido – base con Cosopt, pero se han reportado casos aislados de litiasis urinaria. Cosopt contiene un inhibidor de anhidrasa carbónica que es absorbido por vía sistémica. Los pacientes que tengan un antecedente de haber sufrido cálculos renales pueden por tanto representar un riesgo aumentado de litiasis urinarias durante la administración de Cosopt.

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

Se ha reportado el desprendimiento de la coroides con la administración de terapia supresora acuosa (por ejemplo timolol, acetazolamida) después de procedimientos de filtración.

Uso de Lentes de Contacto

COSOPT contiene cloruro de benzalconio como preservativo, el cual puede depositarse en lentes de contacto suaves; por lo tanto, COSOPT no debe administrarse mientras esté utilizando estos lentes. Los lentes deberían retirarse antes de la aplicación de las gotas y no deberían reinsertarse hasta después de 15 minutos de la aplicación de COSOPT.

VI. EMBARAZO

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. COSOPT debería usarse en el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial al feto.

VII. MADRES EN PERIODO DE LACTANCIA

clorhidrato

No se sabe si el hidrocloruro de dorzolamida es excretado en la leche humana. El maleato de timolol aparece en la leche humana. Debido al potencial de reacciones adversas serias en el infante lactando, debe hacerse una decisión sobre si discontinuar la lactancia o discontinuar el medicamento, tomando en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

VIII. USO PEDIATRICO

No se ha establecido la seguridad y efectividad en niños.

IX. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

No se han realizado con COSOPT estudios específicos de interacción con medicamentos.

En estudios clínicos, se usó COSOPT concomitantemente con los siguientes medicamentos sistémicos, sin evidencia de reacciones adversas: inhibidores ECA, calcio antagonistas, diuréticos, medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos, incluyendo aspirina y hormonas (por ejemplo, estrógenos, insulina, tiroxina).

Sin embargo, existe el potencial de efectos aditivos y producción de hipotensión y/o bradicardia marcada cuando la solución de maleato de timolol se administra en conjunto con calcio antagonistas, medicamentos depletors de las catecolaminas o agentes bloqueadores beta-adrenérgicos, antiarrítmicos (incluso amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos, narcóticos y los inhibidores de la MAO. Se ha reportado potencialización del efecto sistémico por los beta-bloqueadores (por ejemplo disminución en la frecuencia cardíaca) durante el tratamiento combinado con quinidina y timolol, posiblemente porque la quinidina inhibe el metabolismo del timolol a través de la enzima CYP2D6 del citocromo P-450.

El componente dorzolamida de COSOPT es un inhibidor de la anhidrasa carbónica y aunque se administre tópicamente, es absorbido sistémicamente. En estudios clínicos, el hidrocloruro de dorzolamida en solución oftálmica no se asoció con alteraciones ácido-base. Sin embargo, estas alteraciones han sido reportadas con los inhibidores orales de la anhidrasa carbónica y en algunas instancias, han resultado en interacciones con medicamentos (por ejemplo toxicidad asociada con altas dosis de terapia con salicilatos). Por lo tanto, se debe considerar el potencial de tal interacción con medicamentos en pacientes que reciben COSOPT.

FOLLETO PARA INFORMACION MEDICA
EXCLUSIVAMENTE NO INCLUIRLO EN
EL ENVASE DE VENTA AL PUBLICO

(solución oftálmica de hidrocloreuro de dorzolamida y maleato de timolol, MSD)

Los agentes orales bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos pueden exacerbar una hipertensión por rebote, la cual puede ocurrir luego de terminar el tratamiento con clonidina.

X. EFECTOS COLATERALES

*clorhidrato

En estudios clínicos COSOPT fue generalmente bien tolerado; no se han observado experiencias adversas particulares de este medicamento combinado. Las experiencias adversas han sido limitadas a aquellas que fueron reportadas previamente con ~~hidrocloreuro~~ de dorzolamida y/o maleato de timolol. En general, las experiencias adversas comunes fueron leves y no causaron la discontinuación del medicamento.

Durante los estudios clínicos, 1035 pacientes fueron tratados con COSOPT. Aproximadamente 2.4% de todos los pacientes discontinuaron el tratamiento con COSOPT debido a reacciones adversas oculares locales. Aproximadamente 1.2% de todos los pacientes discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas locales sugestivas de alergia o hipersensibilidad. Las reacciones adversas relacionadas con el medicamento más frecuentemente reportadas fueron: ardor y dolor ocular punzante, alteraciones del gusto, erosión corneal, ~~inyección~~ conjuntival, visión borrosa, lagrimeo y picazón ocular. Se reportó urolitiasis infrecuentemente. ~~hiperemia~~

** (ver hoja aneja)

Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas después de la salida del producto al mercado: disnea, insuficiencia respiratoria, dermatitis de contacto.

XI. SOBREDOSIS

No hay datos disponibles con respecto a sobredosis en humanos por ingesta accidental o deliberada de COSOPT.

Ha habido reportes de sobredosis inadvertida con la solución oftálmica de maleato de timolol, resultando en efectos sistémicos similares a aquellos vistos con los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos sistémicos, tales como mareos, cefalea, falta de aire, bradicardia, broncoespasmo y paro cardíaco. Los signos y síntomas más frecuentemente esperados por la sobredosis con dorzolamida son: trastornos hidroelectrolíticos, desarrollo de un estado acidótico y posibles efectos en el sistema nervioso central.

El tratamiento debería ser sintomático y de apoyo. Se deberían monitorizar los niveles de los electrolitos séricos (particularmente el potasio) y los niveles del pH de la sangre. Los estudios han demostrado que el timolol no es dializado ~~rápidamente~~ fácilmente.

XII. PRESENTACION

[Para ser llenado localmente.]

COSOPT es una solución transparente, entre incolora y casi incolora y ligeramente viscosa.

XII.a. Almacenamiento

Solución Oftálmica COSOPT:

Almacene entre 15 - 30 °C (59 - 86 °F). Protéjalo de la luz.

FOLLETO PARA INFORMACION MEDICA
EXCLUSIVAMENTE NO INCLUIRLO EN
EL ENVASE DE VENTA AL PUBLICO

** Los efectos laterales asociados a uno u otro de los componentes y que pueden ser efectos adversos de Cosopt son:

Dorzolamida clorhidrato solución oftálmica:

Oculares: Inflamación palpebral, irritación incluyendo enrojecimiento, dolor, iridoclitis, miopía transitoria (que desaparece al suspender el tratamiento), formación de costras en los párpados.

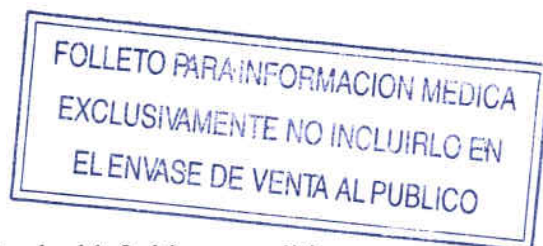
Sistema nervioso: cefaleas, astenia/fatiga, aturdimiento, parestesia.

Hipersensibilidad: signos y síntomas de reacciones alérgicas sistémicas incluyendo angioedema, urticaria, prurito, disnea y raramente broncoespasmo.

Generales: rash, náuseas.

Dermatológicos: dermatitis de contacto.

Timolol maleato solución oftálmica



Oculares: signos y síntomas de irritación ocular comprendiendo blefaritis, queratitis, hipoestesia y sequedad ocular, alteraciones visuales comprendiendo modificaciones de la retracción (debidos a veces a la suspensión del tratamiento con mióticos), diplopía, ptosis, desprendimiento de la coroides (después de tratamiento quirúrgico), acúfenos.

Cardiovasculares: bradicardia, arritmia, hipotensión, síncope, bloqueo auriculoventricular, accidente vascular cerebral, isquemia cerebral, insuficiencia cardíaca congestiva, palpitaciones, paro cardíaco, edema, claudicación, fenómeno de Raynaud, frío en las extremidades.

Respiratorias: broncoespasmo (sobretudo en pacientes que padezcan una enfermedad broncoespástica pre-existente, insuficiencia respiratoria, disnea, tos.

Generales: cefaleas, astenia/fatiga, dolores torácicos.

Cutáneos: alopecia, erupciones psoriasiformes o agravación de psicosis.

Hipersensibilidad: signos y síntomas de reacciones alérgicas incluyendo angioedema, urticaria, rash localizado o generalizado.

Sistema nervioso/efectos psiquiátricos: Aturdimiento, depresión, insomnio, pérdida de memoria, aumento de signos y síntomas de miastenia, parestesia.

Digestivos: Náuseas, diarrea, dispepsia, sequedad bucal.

Urogenitales: Disminución de la libido, enfermedad de la Peyronie

Inmunológicos: Lupus eritematoso diseminado

REFERENCIAS para COSOPT desde la versión 0697 a la 0499

1. "Dyspnea" and "respiratory failure" have been added to the labeling as an adverse event on the basis of post-marketing experience reported in the following WAES/CIOMS Reports:

DYSPNEA

98060578
98102145
98110194
98111567
98111958

RESPIRATORY FAILURE

98091461

2. This report reviews revisions proposed by Merck & Co. to **Section X. SIDE EFFECTS** of the Worldwide Product Circular (WPC) for COSOPT®. This report is based upon safety reports from the Merck & Co., Inc. Worldwide Adverse Experience System (WAES) database.

Based upon these safety reports, Merck is proposing addition of "dyspnea" and "respiratory failure" to the list of adverse events reported with the use of COSOPT®. As a result of the revisions to the list of adverse events reported with COSOPT®, Merck is also proposing deletion of "dyspnea" and "respiratory failure" from **Section XVIIb. Side Effects of Components, Timolol Maleate (topical formulation)**. Finally, Merck is also proposing the addition of "eyelid crusting" to **Section XVIIb. Side Effects of Components, Dorzolamide Hydrochloride**, based upon the current WPC for TRUSOPT®.

RATIONALE

DYSPNEA AND RESPIRATORY FAILURE

SUMMARIES OF KEY REPORTS FROM THE WAES DATABASE:

During the reporting period, three spontaneous reports (WAES 98102145), WAES 98111567, WAES 98111958) with the reporter terms of "breathing spasms," "difficulty breathing," and "shortness of breath" respectively were received from health care professionals in regards to patients treated with COSOPT®. In two of these cases (WAES 98102145, WAES 98111958), the patients had pre existing respiratory conditions and were sent to the hospital for treatment. No further information was provided in the third case (WAES 98111567).

One spontaneous report describing the occurrence of respiratory failure after treatment with COSOPT® was also received from a health care professional. This report is summarized below:

WAES 98091461

A pharmacist reported that an 80 year old Caucasian female with chronic obstructive pulmonary disease, asthma, anxiety disorder, hypokalemia, an allergy to sulfa and an intolerance to beta blockers was placed on therapy with dorzolamide hydrochloride and timolol maleate eye drops, solution, one drop in the right eye, daily for the treatment of glaucoma 20-Aug-1998. Within minutes of the first dose the patient developed respiratory distress and became cyanotic. The patient required intubation by paramedics on the way to the hospital. The patient was admitted to the hospital on 20-Aug-1998 with the diagnosis of acute respiratory decompensation. Dorzolamide hydrochloride and timolol maleate eye drops, solution was discontinued at the time of admission. The patient recovered and was discharged from the hospital on all previous medications except for dorzolamide hydrochloride and timolol maleate eye drops, solution. The pharmacist reported that the patient's physician felt that the respiratory decompensation was due to therapy with dorzolamide hydrochloride and timolol maleate eye drops, solution.

Comment

"Dyspnea" and "respiratory failure" are presently listed in Section XVIIb under the heading of additional side effects that have been reported for the component timolol maleate solution. The reports outlined above contain descriptive terms that indicate the development of dyspnea in association with the use of COSOPT®. One report also describes respiratory failure in

8

association with the use of COSOPT®. It is therefore proposed that the WPC be updated to include the terms "shortness of breath" and "respiratory failure" as adverse reactions that have been reported for COSOPT®.

EYELID CRUSTING

A total of fifty-eight spontaneous reports of ophthalmic discharge were received by Merck & Co., Inc. for dorzolamide hydrochloride (TRUSOPT®) from 1995 through 16NOV98. In thirty-eight of these reports, there was crusting either on the eye lashes, around the eye, or on the eyelids. Based on these reports, Merck has already included the term "eyelid crusting" in the WPC for TRUSOPT®.

A search of the WAES data base at the time of the most recent Product Safety Update Report for COSOPT®, covering the period 19FEB98 through 18FEB99, revealed only two spontaneous reports of ophthalmic discharge occurring in patients on COSOPT®. In one case (WAES 98071014), a physician reported that a patient developed "crusting lids" while using COSOPT®. While the patient's symptoms improved when COSOPT® was discontinued, the reporting physician also stated that the patient is sensitive to many treatments. In the second case (WAES 98071910), the patient's pharmacist reported that there was "no medical problem", just a "mechanical problem" because the patient was unable to dispense the drops "due to the tip clogging on the dispenser."

Comment

It is proposed that the WPC for COSOPT® be updated to include "eyelid crusting" in Section XVIIb as a dorzolamide hydrochloride specific adverse reaction. There is presently insufficient data to list "eyelid crusting" as an adverse reaction for the combination product. Of the two reports received regarding "eyelid crusting" in association with COSOPT®, one described a mechanical problem with the bottle (WAES 98071910). The second report (WAES 98071014) is a single report of ophthalmic discharge in a patient treated with COSOPT®. There remains some uncertainty as to whether this was truly a COSOPT® specific adverse reaction as the reporting physician also stated that the patient is sensitive to many treatments.

Merck will continue to monitor the safety profile of COSOPT® for further reports of "eyelid crusting" and will reassess the classification of this adverse reaction as dorzolamide hydrochloride specific on an ongoing basis.

REFERENCIAS desde la versión 0499 a la 1199 y 1199a

1. Clonidine – Supporting literature

Bailey R.R., Neale, T.J.: Rapid clonidine withdrawal with blood pressure overshoot exaggerated by beta-blockade. *Brit Med J* 1 (6015); Apr 17 1976; p. 942-43.

Houston, Mark C.: Abrupt cessation of treatment in hypertension: Consideration of clinical features, mechanisms, prevention and management of the discontinuation syndrome. *Am Heart J* 102 (3, Part 1); Sep 1981; p. 415-30.

Gerber M.D., Steve L, Cantor M.D., Louis B., Brater M.D., Craig: Systemic Drug Interactions with Topical Glaucoma Medications. *Surv Ophthalmol* 35 (3); Nov-Dec 1990; p. 205-18.

Sanders, G.L.: Adverse Reactions to β -blocking drugs. *Adverse Drug React Bull* (68); Feb 1978; p. 240-43.

Jounela, A.J., Lilja, M.: Interactions between Beta-Blockers and Clonidine. *Ann Clin Res* 16 (4); 1984; p. 181-82.

- 9
2. The side effect "local reactions including palpebral reactions" has been added to the labeling on the basis of post-marketing experience with dorzolamide hydrochloride reported in the following WAES Reports:

91050846	96081160	97098134
95100289	96085039	97099113
95100308	96085097	97100334
95100618	96095019	97102060
95101258	96105112	97105532
95105521	96105133	97115016
95105541	96116071	97121019
95120970	96121677	98010622
95121019	96126180	98011857
95121205	97015504	98015054
96010264	97025166	98016021
96010524	97026103	98022031
96011752	97030621	98025079
96020625	97030820	98041434
96020626	97035555	98045168
96021110	97037503	98045553
96025149	97042114	98055108
96025162	97045027	98055136
96031143	97055128	98055562
96035515	97055145	98065186
96040374	97055560	98065513
96040753	97060494	98065541
96041597	97065558	98075409
96042725	97067857	98085091
96045153	97067876	98107508
96046048	97067877	98115061
96050771	97069803	98120510
96051689	97076097	99015057
96055198	97077741	99025572
96061477	97078144	99026066
96070700	97080183	99027289
96071370	97097823	99030199
96075098		

3. The side effect "dry mouth" has been added to the labeling on the basis of post-marketing experience with dorzolamide hydrochloride reported in the following WAES Reports:

95071722	96075514	97045002
95071770	96081832	97045575
95115567	96086006	97047737
96041078	96125545	97085514
96052418	97039752	97107808
96058213	97043727	98025547

REFERENCIAS desde la versión 1199a a la 042000

1. Added based on 6-Month Periodic Safety Update Report for dorzolamide hydrochloride/timolol maleate ophthalmic solution, dated 13-MAR-2000, based on the following WAES Reports from post-marketing experience:

CONTACT DERMATITIS

99035658
99090782
99100123
99110139