



I. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

COSENO

II. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Dorzolamida / Timolol

III. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución

Fórmula

Cada mL contiene:

Clorhidrato de Dorzolamida
Equivalente a Dorzolamida 20.00 mg

Maleato de Timolol
Equivalente a Timolol 5.00 mg

IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

COSENO está indicado para el tratamiento de la presión intraocular (PIO) elevada en pacientes con hipertensión ocular, glaucoma de ángulo abierto, glaucoma pseudoexfoliativo y otros glaucomas secundarios de ángulo abierto, cuando es apropiado el tratamiento concomitante.

V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Mecanismo de acción

COSENO tiene dos componentes, clorhidrato de dorzolamida y maleato de timolol, cada uno de los cuales disminuye la presión intraocular elevada reduciendo la secreción de humor acuoso, pero por mecanismos de acción diferentes.

El clorhidrato de dorzolamida es un potente inhibidor de la anhidrasa carbónica humana II. La inhibición de la anhidrasa carbónica en los procesos ciliares del ojo disminuye la secreción de humor acuoso, presumiblemente disminuyendo la formación de iones de bicarbonato, con la consiguiente reducción del transporte de sodio y de líquido.

El maleato de timolol es un agente bloqueador no selectivo de los receptores beta-adrenérgicos que no tiene actividad simpaticomimética intrínseca, depresora directa del miocardio ni anestésica local (estabilizante de membrana) de importancia.

El efecto combinado de estos dos agentes da por resultado una mayor disminución de la presión intraocular que la que se logra con uno u otro componente solo.

Después de la administración tópica, COSENO reduce la presión intraocular elevada, esté o no asociada con glaucoma. La presión intraocular elevada es un factor de riesgo

importante en la patogénesis de la lesión del nervio óptico y pérdida del campo visual por glaucoma. Cuanto mayor sea la presión intraocular, mayor es la probabilidad de que ocurran esas alteraciones. COSENO disminuye la presión intraocular sin los efectos secundarios comunes de los mióticos, como la ceguera nocturna, espasmo de acomodación y miosis.

Farmacocinética

Clorhidrato de Dorzolamida:

Absorción:

A diferencia de los inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral, la administración tópica de clorhidrato de dorzolamida permite que el medicamento tenga efectos directamente en el ojo a dosis sustancialmente más bajas y por lo tanto con una menor exposición sistémica. En ensayos clínicos, esto dio lugar a una reducción de la IOP sin las perturbaciones ácido-base o alteraciones en los electrolitos característicos de los inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral.

Distribución:

Cuando se aplica tópicamente, la dorzolamida alcanza la circulación sistémica. Para evaluar el potencial para la inhibición de la anhidrasa carbónica sistémica tras la administración tópica, se midieron las concentraciones del medicamento y su metabolito activo en las células rojas de la sangre (RBC) y plasma y la inhibición de la anhidrasa carbónica en los glóbulos rojos. Dorzolamida se acumula en los eritrocitos durante la dosificación crónica como resultado de la unión selectiva a AC-II, mientras que se mantienen las concentraciones extremadamente bajas de sustancia activa libre en el plasma.

Biotransformación:

El principio activo original forma un solo metabolito N-desetil que inhibe AC -II con menor potencia que el principio activo original, y que también inhibe una isoenzima menos activa (AC -I). El metabolito también se acumula en los eritrocitos donde se une principalmente a la AC-I. La dorzolamida se une moderadamente a las proteínas plasmáticas (aproximadamente 33%).

Eliminación:

La dorzolamida se excreta principalmente inalterada en la orina; el metabolito también se excreta en la orina. Después suspender la dosificación, la dorzolamida se elimina de forma no lineal, resultando en una rápida disminución de la concentración inicialmente, seguido por una fase de eliminación más lenta con una vida media de aproximadamente cuatro meses.

Cuando dorzolamida se administra por vía oral para simular la exposición sistémica máxima después de la administración ocular tópica a largo plazo, el estado estacionario se alcanzó dentro de los 13 semanas. En el estado estacionario, no había prácticamente ninguna sustancia activa libre o metabolito en plasma y la inhibición AC en los eritrocitos fue menor que la esperada a ser necesario para un efecto farmacológico sobre la función renal o la respiración. Resultados farmacocinéticos similares fueron observados después de la administración crónica, tópica de clorhidrato de dorzolamida. Sin embargo,



INFORMACIÓN PARA PREESCRIBIR AMPLIA

algunos pacientes ancianos con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina estimado 30-60 mL/min) tenían mayores concentraciones de metabolitos en los glóbulos rojos, pero no hay diferencias significativas en la inhibición de la anhidrasa carbónica ni efectos secundarios sistémicos clínicamente significativos atribuibles directamente a este hallazgo.

Maleato de Timolol:

Absorción:

La exposición sistémica a timolol se determinó tras la administración tópica dos veces al día de solución oftálmica de maleato de timolol al 0.5%. La concentración plasmática máxima media después de la dosificación por la mañana era 0.46 dosificación ng / mL y después de la tarde era de 0.35 ng / mL.

Distribución:

Timolol se une sólo en pequeña cantidad a las proteínas plasmáticas; se pasa a la placenta y la leche materna. La vida media plasmática reportada es de 4 horas. No hay información disponible sobre los niveles distribuidos en la circulación sistémica.

Biotransformación:

Timolol se metaboliza principalmente en el hígado.

Eliminación:

Los metabolitos se eliminan por la orina con un poco de timolol sin cambios. Timolol no se puede eliminar con hemodiálisis.

Farmacodinamia

Los efectos clínicos:

Se realizaron estudios clínicos de hasta 15 meses de duración para comparar el efecto reductor de la PIO con Dorzolamida + Timolol solución (mañana dosificada y la hora de acostarse) individualmente, y de forma concomitante se administra 0,5% timolol y 2,0% de dorzolamida en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular en los que se consideró apropiado en los ensayos de terapia concomitante. Esto incluyó tanto pacientes no tratados y los pacientes inadecuadamente controlados con monoterapia timolol. La mayoría de los pacientes fueron tratados con monoterapia de betabloqueadores tópicos antes de la inscripción en el estudio. En un análisis se estudió el efecto reductor de la PIO de Dorzolamida / Timolol solución, los resultados indican que la disminución de la PIO fue mayor que la monoterapia con cualquiera de los fármacos al 2% dorzolamida o 0,5% oferta timolol.

Datos preclínicos sobre seguridad

El perfil de seguridad ocular y sistémica de los componentes individuales está bien establecido.

Dorzolamida

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



Timolol

Los estudios en animales no han demostrado efectos teratogénicos. Además, no se observaron efectos oculares adversos en animales tratados tópicamente con clorhidrato de dorzolamida y la solución oftálmica de maleato de timolol o con clorhidrato de dorzolamida se administra concomitantemente y maleato de timolol. In vitro y en estudios in vivo con cada uno de los componentes no reveló una potencial mutagénico. Por lo tanto, no se espera ningún riesgo significativo para la seguridad humana con dosis terapéuticas de **COSENO**.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Insuficiencia renal

La dorzolamida no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 mL / min). Debido a que la dorzolamida y sus metabolitos se excretan principalmente por los riñones, por lo tanto COSENO está contraindicado en estos pacientes.

Deterioro hepático

La dorzolamida no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática y, por lo tanto, debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

Población pediátrica

La eficacia en pacientes pediátricos no ha sido establecida. Seguridad en pacientes pediátricos menores de 2 años no se ha establecido.

Población geriátrica

No se han realizado estudios sobre pacientes geriátricos con dorzolamida.

VI. CONTRAINDICACIONES

COSENO está contraindicado en pacientes con:

- Enfermedad reactiva de las vías respiratorias, incluyendo asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- La bradicardia sinusal, bloqueo sinoauricular síndrome del seno enfermo, bloqueo de segundo o tercer grado auriculoventricular, insuficiencia cardiaca manifiesta, shock cardiogénico.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 mL / min) o acidosis hiperclorémica
- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los ingredientes incluidos en la formulación.
- Menores de 18 años de edad.

VII. PRECAUCIONES GENERALES

Como otros medicamentos oftálmicos de aplicación tópica, este medicamento puede ser absorbido hacia la circulación sistémica.

El componente de timolol es un bloqueador beta. Por lo tanto, los mismos tipos de reacciones adversas relacionadas con la administración sistémica de agentes bloqueantes beta- adrenérgicos como empeoramiento de angina de Prinzmetal, graves trastornos circulatorios periféricos y centrales e hipertensión pueden ocurrir con la administración tópica.

Reacciones cardiovasculares / respiratorias

Debido al componente maleato de timolol, la insuficiencia cardiaca debe controlarse adecuadamente antes de comenzar la terapia con COSENO.

Los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular, incluyendo insuficiencia cardiaca deben ser observados para detectar signos de deterioro de estas enfermedades y la frecuencia del pulso debe comprobarse por ejemplo, en enfermedad cardíaca coronaria, angina de Prinzmetal).

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

La reacciones respiratorias y cardiacas, incluyendo la muerte debida a broncoespasmo en pacientes con asma y raramente muerte en asociación con insuficiencia cardiaca, se han reportado después de la administración de solución oftálmica de maleato de timolol.

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

Trastornos vasculares

Los pacientes con severas perturbaciones / trastornos circulatorios periféricos (por ejemplo, las 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 agentes de bloqueo beta-adrenérgicos deben administrarse con precaución en pacientes sujetos a hipoglucemia espontánea o a pacientes diabéticos (especialmente aquellos con diabetes lábil) que están recibiendo insulina o agentes hipoglucémicos orales. Los agentes bloqueantes de los receptores beta-adrenérgicos pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia aguda.

El enmascaramiento de tirotoxicosis

Los agentes de bloqueo beta-adrenérgicos pueden enmascarar ciertos signos clínicos (por ejemplo, taquicardia) de hipertiroidismo. Los pacientes con sospecha de desarrollar hipertiroidismo deben ser manejados con cuidado para evitar la retirada brusca de los fármacos bloqueantes beta-adrenérgicos que pueden precipitar una tormenta tiroidea.

La anestesia quirúrgica

La necesidad o conveniencia de la retirada de los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos antes de la cirugía mayor es motivo de controversia. Si es necesario durante la cirugía, los efectos de los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos pueden invertirse por dosis suficientes de tales agonistas. El anestesista debe ser informado cuando el paciente está recibiendo maleato de timolol.

Inmunología e hipersensibilidad

Como con otros agentes oftálmicos de aplicación tópica, este medicamento puede ser absorbido sistémicamente. El componente de dorzolamida es una sulfonamida. Por lo tanto los mismos tipos de reacciones adversas relacionadas con la administración sistémica de sulfonamidas pueden ocurrir con la administración tópica, incluyendo reacciones graves tales como el síndrome de Stevens- Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Si aparecen signos de reacciones graves o de hipersensibilidad, interrumpa el uso de esta preparación.

Efectos adversos oculares locales, similares a los observados con clorhidrato de dorzolamida gotas, se han visto con maleato de dorzolamida / timolol. Si se producen tales reacciones, la interrupción del COSENO debe ser considerada.

Al tiempo que toma bloqueadores beta, los pacientes con una historia de atopia o un historial de reacción anafiláctica grave a una variedad de alérgenos pueden ser más reactivos a la exposición repetida con tales alérgenos y pueden no responder a las dosis habituales de adrenalina utilizados para tratar las reacciones anafilácticas.

La terapia concomitante

No se recomienda la siguiente medicación concomitante:

- inhibidores de la anhidrasa carbónica orales y dorzolamida
- agentes bloqueadores beta-adrenérgicos tópicos.

El efecto sobre la presión intra-ocular o los conocidos efectos sistémicos de los betabloqueadores pueden ser potenciados cuando el timolol se administra a pacientes que ya reciben un agente beta-bloqueante sistémico.

La suspensión de la terapia

Al igual que con betabloqueantes sistémicos, si se necesita la interrupción de timolol oftálmico en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria, la terapia debe ser retirada gradualmente.

La terapia con betabloqueantes pueden agravar los síntomas de la miastenia gravis.

Los efectos adicionales de la inhibición de la anhidrasa carbónica

La terapia con inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral ha sido asociada con urolitiasis como resultado de alteraciones ácido-base, especialmente en pacientes con una historia previa de cálculos renales. Aunque no hay alteraciones ácido-base se hayan observado con dorzolamida / timolol, la urolitiasis se ha informado con poca frecuencia. Debido a que COSENO contiene un inhibidor tópico de la anhidrasa carbónica que se



INFORMACIÓN PARA PREESCRIBIR AMPLIA

absorbe sistémicamente, los pacientes con una historia previa de cálculos renales pueden estar en mayor riesgo de la urolitiasis durante el uso de COSENO.

Otro

El manejo de los pacientes con glaucoma agudo de ángulo cerrado requiere intervenciones terapéuticas además de agentes hipotensores oculares. Dorzolamida / timolol no se ha estudiado en pacientes con glaucoma agudo de ángulo cerrado.

El edema corneal y descompensación corneal irreversible han sido reportados en pacientes con defectos preexistentes de crónicas de la córnea y/o una historia de la cirugía intra-ocular durante el uso de dorzolamida. Hay un mayor potencial para el desarrollo de edema corneal en pacientes con recuentos bajos de células endoteliales. La dorzolamida tópica debe usarse con precaución en estos pacientes.

El desprendimiento coroidal ha sido informado con la administración de la terapia de supresor acuosa (por ejemplo, timolol, acetazolamida) después de procedimientos de filtración.

Al igual que con el uso de otros fármacos contra el glaucoma, la disminución de la capacidad de respuesta a maleato de timolol oftálmico después de la terapia prolongada ha sido reportada en algunos pacientes. Sin embargo, en estudios clínicos en los que 164 pacientes han sido seguidos durante al menos tres años, no hay diferencia significativa en la presión media intra-ocular se ha observado después de la estabilización inicial.

Oftálmicos beta-bloqueantes pueden inducir la sequedad de los ojos. Los pacientes con enfermedades de la córnea deben ser tratados con precaución..

Advertencias de excipiente

Sodio: Ningún aviso requerido debido a su método de administración.

Manitol: Ningún aviso requerido debido a su método de administración.

Cloruro de Benzalconio: Este medicamento contiene el conservante cloruro de benzalconio, que puede causar irritación de los ojos. Evitar el contacto con lentes de contacto blandas. Quitar las lentes de contacto antes de la aplicación y esperar al menos 15 minutos antes de la reinserción. El cloruro de benzalconio es conocido a decolorar las lentes de contacto blandas.

VIII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Empleo durante el embarazo: No hay estudios adecuados y bien controlados con COSENO en mujeres embarazadas. COSENO sólo se debe usar durante el embarazo si el beneficio que se espera obtener justifica el riesgo potencial para el feto. Madres lactantes: No se sabe si el clorhidrato de dorzolamida es excretado con la leche humana. El maleato de timolol sí aparece en la leche materna. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en el lactante, se debe decidir si se suspende la lactancia o la administración del medicamento, teniendo en cuenta la importancia de éste para la madre.



IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

En estudios clínicos no se han observado reacciones adversas específicas a la dorzolamida / timolol; experiencias adversas se han limitado a las que se informó anteriormente con el clorhidrato de dorzolamida y / o maleato de timolol.

Durante los estudios clínicos, 1,035 pacientes fueron tratados con gotas para los ojos de la solución Dorzolamida/Timolol. Aproximadamente el 2.4% de todos los pacientes de la terapia con Dorzolamida/Timolol la interrumpieron debido a reacciones adversas oculares locales, aproximadamente el 1.2% de todos los pacientes abandonaron debido a las reacciones adversas locales sugestivas de alergia o hipersensibilidad (tales como la inflamación del párpado y conjuntivitis).

Las siguientes reacciones adversas se han reportado con dorzolamida / timolol o uno de sus componentes, ya sea durante los ensayos clínicos o durante la experiencia post-comercialización: Muy frecuentes ($\geq 1 / 10$); Frecuentes ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$); Muy raras ($< 1 / 10.000$), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos del sistema inmunológico:

Dorzolamida / Timolol gotas para los ojos, solución y maleato de timolol gotas para los ojos:

Raro: signos y síntomas de las reacciones alérgicas sistémicas, incluyendo angioedema, urticaria, prurito, rash, anafilaxia

Maleato de timolol, gotas para los ojos, solución:

Raro: signos y síntomas de las reacciones alérgicas sistémicas incluyendo angioedema, urticaria, localizada y erupción generalizada, reacción anafiláctica, lupus eritematoso sistémico.

No prurito

conocida:*

Trastornos metabólicos y nutricionales:

Maleato de timolol, gotas para los ojos, solución

No conocida : hipoglucemia*

Desórdenes psiquiátricos:

Maleato de timolol, gotas para los ojos, solución

*Poco frecuente: depresión**

*Raro: * insomnio, pesadillas *, pérdida de memoria.*

Trastornos del sistema nervioso:

Clorhidrato de dorzolamida, gotas para los ojos, solución

*Frecuente: dolor de cabeza**

*Raro: * mareos, parestesia **

Maleato de timolol, gotas para los ojos, solución

*Frecuente: dolor de cabeza**



INFORMACIÓN PARA PREESCRIBIR AMPLIA

Poco frecuente: * mareos, síncope *

Raro: * parestesia, aumento de los signos y síntomas de la miastenia gravis, disminución de la libido *, accidente cerebrovascular *, isquemia cerebral

Trastornos oculares:

Dorzolamida / Timolol gotas para los ojos, solución:

Poco frecuente: ardor y escozor

Frecuente: inyección conjuntival, visión borrosa, erosión corneal, picor ocular, lagrimeo

Clorhidrato de dorzolamida, gotas para los ojos, solución:

Frecuente: párpado inflamación *, irritación del párpado *

Poco frecuente: iridociclitis *

Raro: irritación incluyendo enrojecimiento *, dolor *, párpado formación de costras *, miopía transitoria (que se resolvió tras la interrupción de la terapia), edema corneal *, ocular hipotonía *, desprendimiento coroideo (después de la cirugía de filtración) *

Maleato de timolol, gotas para los ojos, solución:

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

Poco frecuente: alteraciones visuales incluyendo cambios refractivos (debido a la retirada de la terapia miótico en algunos casos) *

Raro: ptosis, diplopía, desprendimiento coroideo después de la cirugía de filtración *

No conocida :* picazón, lagrimeo, enrojecimiento, visión borrosa, erosión corneal

Trastornos auditivos y laberínticos:

Maleato de timolol, gotas para los ojos, solución:

Raro : tinnitus*

Trastornos cardíacos:

Maleato de timolol, gotas para los ojos, solución:

Poco frecuente : bradicardia * *

Raro: dolor en el pecho *, * palpitaciones, edema *, * arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva *, * paro cardíaco, bloqueo cardíaco

No conocida :* unbloqueo triocentricular, insuficiencia cardíaca

Trastornos vasculares:

Maleato de timolol, gotas para los ojos, solución:

Raro: * Hipotensión, claudicación, fenómeno de Raynaud *, manos y pies fríos *

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Dorzolamida / Timolol gotas para los ojos, solución:

Frecuente: sinusitis

Raro: disnea, insuficiencia respiratoria, rinitis, broncoespasmo raramente

Clorhidrato de dorzolamida, gotas para los ojos, solución:

Raro : epistaxis *

Maleato de timolol, gotas para los ojos, solución:



INFORMACIÓN PARA PREESCRIBIR AMPLIA

Poco frecuente : disnea *

Raro: broncoespasmo (predominantemente en pacientes con enfermedad preexistente broncoespástica) *, insuficiencia respiratoria, tos *

Desórdenes gastrointestinales:

Clorhidrato de dorzolamida, gotas para los ojos, solución:

Muy frecuente : disgeusia

Dorzolamida / Timolol gotas para los ojos, solución:

Frecuente : náusea*

Raro : irritación de la garganta, boca seca *

Maleato de timolol, gotas para los ojos, solución:

Poco frecuente : * náuseas, dispepsia *

Raro : diarrea, sequedad de boca *

Ahora conocido * : disgeusia, dolor abdominal, vómitos

Piel y del tejido subcutáneo:

Dorzolamida / Timolol gotas para los ojos, solución:

Raro: dermatitis de contacto, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica

Clorhidrato de dorzolamida, gotas para los ojos, solución:

Raro: erupción*

Maleato de timolol, gotas para los ojos, solución:

Raro: * alopecia, erupción psoriasiforme o exacerbación de la psoriasis *

Ahora conocido * : erupción cutánea

Musculoesqueléticos y del tejido conectivo trastornos:

Maleato de timolol, gotas para los ojos, solución:

Raro: lupus eritematoso sistémico *Ahora conocido* * : mialgia

Trastornos renales y urinarios:

Dorzolamida / Timolol gotas para los ojos, solución:

Poco común : urolitiasis

Trastornos del sistema reproductivo y mama:

Maleato de timolol, gotas para los ojos, solución:

Raro: * enfermedad de Peyronie, disminución de la libido

Ahora conocido * : disfunción sexual

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Dorzolamida / Timolol gotas para los ojos, solución:

Raro: Los signos y síntomas de reacciones alérgicas sistémicas incluyendo angioedema, urticaria, erupciones cutáneas, anafilaxia, broncoespasmo raramente

Clorhidrato de dorzolamida, gotas para los ojos, solución:

Frecuente: astenia / fatiga *



INFORMACIÓN PARA PREESCRIBIR AMPLIA

Maleato de timolol, gotas para los ojos, solución:

Poco frecuente : astenia / fatiga *

* Estas reacciones adversas se observaron también con dorzolamida / timolol durante la experiencia post-comercialización.

X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

No se han hecho estudios específicos de interacciones farmacológicas con COSENO.

En los estudios clínicos, se utilizó de forma concomitante a este medicamento con los siguientes medicamentos sistémicos sin evidencia de interacciones adversas: inhibidores de la ECA, antagonistas del calcio, diuréticos, medicamentos no esteroides anti-inflamatorios, incluyendo la aspirina, y hormonas (por ejemplo estrógeno, insulina, tiroxina).

Existe un potencial de efectos aditivos que resulta en hipotensión y / o bradicardia marcada cuando la solución de beta-bloqueadores oftálmica se administra concomitantemente con bloqueadores de canal calcio por vía oral, medicamentos reductores de catecolamina o agentes de bloqueo beta- adrenérgicos, antiarrítmicos (incluyendo amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos, guanetidina, narcóticos, y inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO).

Un bloqueo potenciado sistémico beta (por ejemplo, disminución de la frecuencia cardíaca, depresión) se ha informado durante el tratamiento combinado con inhibidores de CYP2D6 (por ejemplo quinidina, fluoxetina, paroxetina) y timolol.

Aunque solo COSENO tiene poco o ningún efecto sobre el tamaño de la pupila, la midriasis puede resultar del uso concomitante de sbeta-bloqueantes oftálmicos y adrenalina (epinefrina) Esto se ha informado de vez en cuando.

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

Los agentes de bloqueo beta-adrenérgicos orales pueden exacerbar la respuesta hipertensiva que puede seguir a la suspensión de la clonidina.

XI. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

COSENO no se asoció con trastornos electrolíticos de importancia clínica.

XII. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Toxicología animal

Toxicidad crónica:



INFORMACIÓN PARA PREESCRIBIR AMPLIA

Clorhidrato de dorzolamida y maleato de timolol: No se observaron efectos oculares adversos en conejos y perros tratados tópicamente con solución oftálmica de clorhidrato de dorzolamida y maleato de timolol durante tres y seis meses, respectivamente. Tampoco se observaron efectos oculares adversos en monos y conejos que fueron tratados tópicamente con soluciones oftálmicas de clorhidrato de dorzolamida al 2% y de maleato de timolol al 0.5% administradas concomitantemente durante 15 días y un mes, respectivamente.

Maleato de timolol: No se observaron efectos oculares adversos en conejos y perros a los que se administró tópicamente solución oftálmica de maleato de timolol durante uno y dos años, respectivamente.

Clorhidrato de dorzolamida: En estudios sobre la toxicidad de dosis repetidas de clorhidrato de dorzolamida por vía oral en roedores, perros y monos se observaron los siguientes efectos:

En las ratas y los ratones se observó un aumento de la incidencia de la hiperplasia del epitelio vesical, que es un efecto de clase de los inhibidores de la anhidrasa carbónica (IACs) específico en los roedores, secundario a un aumento del sodio, el potasio, el pH y los cristales en la orina.

Otro efecto de clase de los IACs observado únicamente en los roedores fue la granulación citoplásmica papilar renal relacionada con el déficit de potasio en el riñón. No se observó ninguna concentración que no tuviera este efecto microscópico. Sin embargo, estas alteraciones son específicas en los roedores y no se encuentran en monos con dosificaciones orales de hasta 50 mg/kg/día (625 veces mayores que la dosis oftálmica máxima recomendada en humanos).

En los perros y en los monos se observaron acidosis metabólica y la hiperplasia celular de la mucosa gástrica relacionada con ella. En los perros la alteración gástrica ocurrió con una dosificación tan baja como 0.2 mg/kg/día durante un mes, pero desapareció al continuar la administración y seguía ausente al cabo de un año con una dosificación tan alta como 2 mg/kg/día. En los monos, en un estudio de un mes se observó la alteración gástrica a una dosificación de 50 mg/kg/día por vía oral, pero no se detectó ningún efecto con 10 mg/kg/día por vía oral ni con la administración tópica ocular de 0.4 mg/Kg/día (unas cinco veces mayor que la dosis oftálmica máxima recomendada en seres humanos) durante un año.

Otro efecto de las dosis altas observado en perros y monos (con dosificaciones 1.5 mg/kg/día y 50 mg/kg/día, respectivamente) en estudios a corto plazo fue una disminución de la remodelación ósea, probablemente como resultado de la inhibición de la anhidrasa carbónica en los osteoclastos. Estudios más prolongados en perros mostraron que ese cambio era pasajero.

Hubo disminuciones marginales no progresivas de algunos parámetros de la serie eritrocítica con concentraciones plasmáticas de dorzolamida de 50 ng/mL en los perros y de 1,660 ng/mL en los monos. Las concentraciones plasmáticas de dorzolamida en los humanos que reciben la dosificación oftálmica máxima recomendada son generalmente £ 5 ng/mL.

Carcinogenicidad:

Clorhidrato de dorzolamida: En un estudio de dos años sobre el clorhidrato de dorzolamida administrado por vía oral a ratas Sprague-Dawley machos y hembras, se observaron papilomas vesicales en los machos con la mayor dosificación empleada (20 mg/kg/día, 250 veces mayor que la dosis oftálmica máxima recomendada en seres humanos), pero no con dosis orales aproximadamente 12 veces mayores que dicha dosis máxima recomendada en humanos. No se encontraron tumores relacionados con el tratamiento en un estudio de 21 meses en ratones hembra y machos que recibieron dosificaciones orales de hasta 75 mg/kg/día (aproximadamente 900 veces mayor que la dosis oftálmica máxima recomendada en humanos).

El aumento de la incidencia de papilomas vesicales observado en las ratas macho con la dosificación más alta es un efecto de clase de los inhibidores de la anhidrasa carbónica en las ratas, secundario al aumento del sodio, el potasio, el pH y los cristales en la orina inducido por dichos inhibidores. Las ratas son particularmente propensas al desarrollo de papilomas como reacción a cuerpos extraños, sustancias que causan cristaluria y sales de sodio de diversos compuestos que son inertes cuando se administran en forma de sales de calcio.

No se observaron cambios del epitelio vesical en los perros que recibieron 2 mg/kg/día de dorzolamida por vía oral durante un año ni en monos que recibieron 50 mg/kg/día durante un mes (en las ratas, esos cambios ocurrieron en el transcurso de un mes). Además, los monos que recibieron dosis tópicas oculares de 0.4 mg/kg/día (aproximadamente cinco veces mayores que la máxima recomendada en seres humanos) durante un año no sufrieron ningún cambio del epitelio vesical.

Maleato de timolol: En un estudio de dos años sobre la administración de maleato de timolol por vía oral a ratas, hubo un aumento estadísticamente significativo ($p \leq 0.05$) de la frecuencia de feocromocitomas suprarrenales entre las ratas macho que recibieron 300 mg/kg/día (300 veces más que la dosificación máxima recomendada en humanos). (La dosis máxima por vía oral recomendada en humanos es de 60 mg de timolol. Cada gota de solución oftálmica de maleato de timolol al 0.5% contiene aproximadamente 0.2 mg, que es 1/300 de esa dosis). En las ratas que recibieron dosificaciones orales 25 ó 100 veces mayores que ésta no se observó un aumento similar de la frecuencia de feocromocitomas.

En ratones que recibieron maleato de timolol por vía oral y fueron estudiados durante toda su vida, hubo aumentos estadísticamente significativos ($p \leq 0.05$) en la frecuencia de tumores pulmonares benignos y malignos y de pólipos uterinos benignos y adenocarcinomas mamarios en las hembras con la dosificación de 500 mg/kg/día (500 veces mayor que la máxima recomendada en humanos), pero no con las de 5 ó 50 mg/kg/día. En un estudio posterior en ratones hembra, en el que los exámenes post mortem se limitaron a los úteros y los pulmones, se volvió a observar el aumento estadísticamente significativo de la frecuencia de tumores pulmonares con la dosificación de 500 mg/kg/día.

El aumento de la frecuencia de adenocarcinomas mamarios se asoció con aumentos de la prolactina sérica en las hembras que recibieron 500 mg/kg/día, pero no en las que recibieron 5 ó 50 mg/kg/día. En los roedores se ha encontrado una relación entre la frecuencia de los



INFORMACIÓN PARA PREESCRIBIR AMPLIA

adenocarcinomas mamarios y la administración de varios otros medicamentos que aumentan la prolactina sérica, pero en seres humanos no se ha observado ninguna correlación entre las concentraciones de prolactina sérica y el desarrollo de tumores mamarios. Además, en mujeres adultas que recibieron hasta 60 mg diarios de maleato de timolol por vía oral (la dosificación máxima recomendada en humanos) no hubo cambios de importancia clínica en las concentraciones séricas de prolactina.

Mutagenicidad:

Clorhidrato de dorzolamida: El clorhidrato de dorzolamida no tuvo potencial mutagénico cuando se evaluó en las cinco pruebas siguientes: (1) Ensayo citogenético in vivo (ratón) a dosificaciones de hasta 500 mg/kg/día (6,250 veces mayor que la dosificación oftálmica máxima recomendada en seres humanos); (2) ensayo de aberración cromosómica in vitro; (3) ensayo de elución alcalina; (4) ensayo V-79 (con dosis de hasta 10 μ M), y (5) prueba de Ames, en la cual la concentración más alta de clorhidrato de dorzolamida empleada (10,000 μ g/por placa) no causó un aumento al doble o más de las reversiones con las cepas de prueba de *S. thyphimurium* y *E. coli*.

Maleato de timolol: El maleato de timolol no mostró potencial mutagénico in vivo (ratón) en la prueba de micronúcleos y en el ensayo citogenético (con dosis de hasta 800 mg/kg) ni in vitro en una prueba de transformación de células neoplásicas (en concentraciones de hasta 100 mcg/mL).

En las pruebas de Ames, las concentraciones más altas de timolol que se emplearon (5,000 y 10,000 mcg por placa) se asociaron con aumentos estadísticamente significativos ($p \leq 0.05$) de las reversiones observadas con la cepa de prueba TA100 (en siete pruebas duplicadas), pero no con las otras tres cepas. En los ensayos realizados con la cepa de prueba TA100 no se encontró ninguna relación firme entre la dosis y la respuesta, y la proporción entre los números de reversiones observadas en la cepa de prueba y en la cepa testigo no llegó a 2, que es el límite usual para considerar positiva la prueba de Ames.

Reproducción:

Clorhidrato de dorzolamida: En los estudios de reproducción con clorhidrato de dorzolamida en ratas no hubo ningún efecto adverso sobre los machos ni las hembras a dosis hasta 188 y 94 veces mayores, respectivamente, que la dosis oftálmica máxima recomendada en humanos.

Maleato de timolol: Los estudios sobre reproducción y fertilidad realizados en ratas no mostraron ningún efecto adverso sobre la fertilidad de machos y hembras a dosificaciones hasta 150 veces mayores que la máxima recomendada por vía oral en humanos.

Desarrollo:

Clorhidrato de dorzolamida: En los estudios sobre toxicidad fetal del clorhidrato de dorzolamida en ratas no hubo malformaciones fetales relacionadas con el tratamiento con dosificaciones de hasta 10 mg/kg/día por vía oral (125 veces mayor que la dosis oftálmica máxima recomendada en humanos). Los estudios sobre toxicidad fetal en conejos a dosificaciones 2.5 mg/kg/día por vía oral (31 veces mayor que la dosificación oftálmica máxima recomendada en humanos) revelaron malformaciones de los cuerpos vertebrales, que sólo ocurrieron con las dosis que causaron acidosis metabólica y la consiguiente



INFORMACIÓN PARA PREESCRIBIR AMPLIA

disminución del aumento de peso en las madres y del peso de los fetos.

Dichas malformaciones, que ocurrieron únicamente con las dosis tóxicas para las hembras embarazadas, parecen ser un efecto de clase relacionado con una combinación de cambios electrolíticos y ácido-básicos: disminuciones de los bicarbonatos y del pH en la sangre venosa y del potasio sérico.

No se observó ninguna malformación relacionada con el tratamiento con 1.0 mg/kg/día (13 veces más que la dosis oftálmica máxima recomendada en humanos). La acetazolamida, inhibidora de la AC por vía oral, causa malformaciones esqueléticas en las ratas y los conejos por un mecanismo similar.

En un estudio del clorhidrato de dorzolamida en ratas lactantes se observó que el aumento de peso corporal de las crías fue 5-7% menor con una dosificación oral de 7.5 mg/kg/día (94 veces mayor que la dosificación oftálmica máxima recomendada en humanos) y un ligero retardo del desarrollo posnatal (erupción de los incisivos, canalización vaginal y apertura de los ojos), secundario al menor peso corporal de los fetos.

Maleato de timolol: Los estudios de teratogenicidad efectuados con timolol en ratones y conejos a dosificaciones de hasta 50 mg/kg/día (50 veces mayor que la máxima recomendada por vía oral en humanos) no revelaron ninguna malformación fetal. Aunque en ratas se observó un retardo de la osificación fetal con esa dosificación, no hubo ningún efecto adverso sobre el desarrollo posnatal de las crías.

En el ratón, la dosificación de 1,000 mg/kg/día (1,000 veces mayor que la máxima recomendada por vía oral en seres humanos) fue tóxica para las hembras preñadas y aumentó el número de reabsorciones fetales. En conejas que recibieron dosificaciones 100 veces mayores que la máxima recomendada en humanos también aumentaron las reabsorciones fetales, pero sin toxicidad materna apreciable.

XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis es de una gota de COSENO en cada ojo afectado, dos veces al día. Para cambiar de otro agente antiglaucomatoso tópico a COSENO aplíquese la última dosis de ese agente y al día siguiente iníciase la administración de COSENO. Si se emplea otro medicamento tópico oftálmico al mismo tiempo que COSENO se deben administrar con un intervalo de diez minutos por lo menos.

XIV. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA INGESTA DE SOBREDOSIS O INGESTA ACCIDENTAL

No hay datos disponibles en humanos con respecto a la sobredosis por ingestión accidental o deliberada de COSENO.

Síntomas

Ha habido informes de sobredosis accidental con la solución oftálmica de maleato de timolol que resulta en efectos sistémicos similares a los observados con agentes bloqueantes beta-adrenérgicos sistémicos tales como mareos, cefalea, disnea, bradicardia, broncoespasmo, y paro cardíaco. Los signos y síntomas más comunes que se pueden esperar con sobredosis de dorzolamida son desequilibrio electrolítico, el desarrollo de un estado de acidosis, y



INFORMACIÓN PARA PREESCRIBIR AMPLIA

efectos sobre el sistema nervioso, posiblemente centrales.

Sólo la información disponible es limitada con respecto a la sobredosis humano por ingestión accidental o deliberada de clorhidrato de dorzolamida. Con la ingestión oral, se ha reportado somnolencia. Con la aplicación tópica se han reportado los siguientes: náuseas, mareos, dolor de cabeza, fatiga, sueños anormales, y la disfagia.

Tratamiento

El tratamiento debe ser sintomático y de soporte. los niveles de electrolitos en suero (especialmente potasio) y los niveles de pH de la sangre deben ser controlados. Los estudios han demostrado que el timolol no se dializa fácilmente.

XV. PRESENTACIÓN

Caja de cartón con un frasco gotero con 5 mL de solución e instructivo anexo.

XVI. RECOMENDACIONES DE ALMACENAMIENTO

Consérvese el frasco bien cerrado a no más de 25°C. Protejase de la luz.

Una vez abierto el frasco, el medicamento debe ser usado dentro de los siguientes 28 días.

Si no se administra todo el producto deséchese el sobrante.

XVII. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Agítese antes de usarse "No ingerible". Léase instructivo anexo. No se administre si el paquete esta deformado o tiene el sello protector dañado. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance ni a la vista de los niños. No se recomienda su uso durante el embarazo y lactancia. En caso de embarazo o lactancia, consulte a su médico. No se use en menores de 18 años. Si se presenta visión borrosa no maneje ni opere maquinaria hasta que su visión se normalice y evite el uso con lentes de contacto y espere al menos 15 minutos antes de volver a colocar lentes de contacto. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

XVIII. NOMBRE Y DIRECCIÓN DE LABORATORIO

DEVA Holding A.S.

Dumlupinar Mah. Ankara Cad. No. 2,
Kartepe-Kocaeli, TR-41250, Turquía.

Importado y distribuido por:

Devatis de México, S. de R.L. de C.V.
Calle Olivo S/N, Nave 6B, Colonia Recursos
Hidráulicos C.P. 54913, Tultitlán, México,
México.

Representante Legal:

Devatis de México, S. de R.L. de C.V.
Bosque de Ciruelos No.180, pp 101,
Col. Bosque de las Lomas, C.P. 11700,
Miguel Hidalgo, Ciudad de México, México.

XIX. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA

Reg. No. 199M2021 SSA IV