

COSOPT®

cloridrato de dorzolamida 2,0 % / maleato de timolol 0,5%

Solução oftálmica

Mundipharma Brasil Produtos Médicos e Farmacêuticos Ltda.



COSOPT® cloridrato de dorzolamida/maleato de timolol

APRESENTAÇÕES

COSOPT® é apresentado em frascos com 5 mL ou 10 mL de solução oftálmica estéril de cloridrato de dorzolamida a 2% e maleato de timolol a 0,5%.

PARA APLICAÇÃO TÓPICA NO OLHO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de COSOPT® contém 20,00 mg de dorzolamida (22,26 mg de cloridrato de dorzolamida) e 5,00 mg de timolol (6,83 mg de maleato de timolol) como ingredientes ativos.

Excipientes: citrato de sódio diidratado, hietelose, hidróxido de sódio, manitol, água para injetáveis e cloreto de benzalcônio (0,0075%) como conservante.

Cada mililitro (mL) de COSOPT® contém aproximadamente 24 gotas e cada gota contém aproximadamente 0,83 mg de dorzolamida e 0,21 mg de timolol.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

COSOPT® é indicado para o tratamento da pressão intraocular (PIO) elevada de pacientes com hipertensão ocular, glaucoma de ângulo aberto, glaucoma pseudoesfoliativo ou outros glaucomas secundários de ângulo aberto, quando o tratamento combinado for adequado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Foram conduzidos estudos clínicos de até 15 meses de duração para comparar o efeito redutor da PIO de COSOPT® 2x/dia (administrado pela manhã e à noite) com o efeito de timolol a 0,5% e da dorzolamida a 2,0% administrados individual e concomitantemente a pacientes com glaucoma ou hipertensão ocular para os casos em que o tratamento combinado fosse indicado. Esses casos incluem tanto pacientes não tratados como pacientes controlados de forma inadequada com a monoterapia com timolol. O efeito redutor da PIO de COSOPT® 2x/dia foi maior do que o da monoterapia de dorzolamida a 2% 3x/dia ou de timolol a 0,5% 2x/dia. O efeito redutor da PIO de COSOPT® 2x/dia foi equivalente ao do tratamento combinado com dorzolamida 2x/dia e timolol 2x/dia.

Comparação com o tratamento combinado (pacientes tratados inicialmente com timolol)

Em um estudo clínico de grupos paralelos, randomizado, duplo-cego e com duração de 3 meses, os pacientes que receberam COSOPT® 2x/dia (n= 151) foram comparados aos pacientes que receberam timolol a 0,5% 2x/dia mais dorzolamida a 2,0% 2x/dia concomitantemente (n= 148). Na concentração de vale matutina (hora 0) e na concentração de pico matutina (hora 2), os pacientes que receberam COSOPT® apresentaram redução da PIO equivalente à observada em pacientes que receberam os componentes individuais concomitantemente. Foram observadas as seguintes reduções de PIO em relação ao período basal, obtidas após 2 semanas de monoterapia com timolol a 0,5% 2x/dia:

TABELA 1: Redução média adicional da PIO em relação ao período basal com timolol (mmHg)[†] (redução média % da PIO)

	Dia 90 (hora 0)	Dia 90 (hora 2)
COSOPT® 2x/dia	4,2 [16,3%]	5,4 [21,6%]
timolol a 0,5% 2x/dia + dorzolamida a 2,0% 2x/dia	4,2 [16,3%]	5,4 [21,8%]

[†] Os pacientes deveriam apresentar PIO no período basal \geq 22 mmHg para serem admitidos.

Comparação com a monoterapia (pacientes submetidos a "washout" do tratamento)

Um estudo clínico de grupos paralelos, randomizado, duplo-cego e com duração de 3 meses comparou COSOPT® 2x/dia (n= 114) com a monoterapia com timolol a 0,5% 2x/dia (n= 112) e a monoterapia com dorzolamida a 2,0% 3x/dia (n= 109) em pacientes para os quais o tratamento combinado fosse indicado. Após um período de "washout" de 3 semanas de todas as medicações hipotensoras oculares anteriores, os pacientes que receberam COSOPT® apresentaram redução da PIO tanto na concentração de vale matutina (hora 0) como na concentração de pico matutina (hora 2), que foi maior do que a observada em pacientes que receberam cada um dos componentes isoladamente.

TABELA 2: Redução média da PIO em relação ao período basal (mmHg)[†] (redução média % da PIO)

	Dia 90	Dia 90
--	--------	--------



	(hora 0)	(hora 2)
COSOPT® 2x/dia	7,7 [27,4%]	9,0 [32,7%]
dorzolamida a 2,0% 3x/dia	4,6 [15,5%]	5,4 [19,8%]
timolol a 0,5% x/dia	6,4 [22,2%]	6,3 [22,6%]

† Os pacientes deveriam apresentar PIO no período basal ≥ 24 mmHg para serem admitidos.

Comparação com a monoterapia (pacientes que iniciaram o tratamento com timolol)

Em um estudo clínico de grupos paralelos, randomizado, duplo-cego, com duração de 3 meses e conduzido em pacientes com PIO elevada controlada de forma inadequada após 3 semanas de monoterapia com timolol a 0,5% 2x/dia, os pacientes que receberam COSOPT® 2x/dia (n= 104) apresentaram redução da PIO tanto na concentração de vale matutina (hora 0) como na concentração de pico matutina (hora 2), que foi maior do que a observada em pacientes que receberam tanto com monoterapia com timolol a 0,5% 2x/dia (n= 98) como monoterapia com dorzolamida a 2,0% 3x/dia (n= 51).

TABELA 3: Redução média adicional da PIO em relação ao período basal com timolol (mmHg)[†] (redução média % da PIO)

	Dia 90 (hora 0)	Dia 90 (hora 2)
COSOPT® 2x/dia	2,8 [10,6%]	4,4 [17,3%]
dorzolamida a 2,0% 3x/dia	1,4 [4,9%]	2,0 [7,4%]
timolol a 0,5% x/dia	1,7 [6,7%]	1,6 [6,6%]

† Os pacientes deveriam apresentar PIO no período basal ≥ 22 mmHg para serem admitidos.

Estudos de longo prazo

Foram conduzidas extensões abertas de dois estudos, por até 12 meses. Durante esse período, demonstrou-se o efeito redutor da PIO de COSOPT® 2x/dia durante todo o dia e esse efeito foi mantido durante a administração a longo prazo.

Referências bibliográficas:

1. Boyle JE, Ghosh K, Gieser DK, Adamsons IA, the Dorzolamide-Timolol Study Group. A randomized trial comparing the dorzolamide timolol combination given twice daily to monotherapy with timolol and dorzolamide. *Ophthalmology* 1998;105(10):1945-51.
2. Clineschmidt CM, Williams RD, Snyder E, Adamsons IA, the Dorzolamide-Timolol Combination Study Group. A randomized trial in patients inadequately controlled with timolol alone comparing the dorzolamide-timolol combination to monotherapy with timolol or dorzolamide. *Ophthalmology* 1998;105(10):1952-9.
3. Hutzelmann J, Owens S, Shedden A, Adamsons I, Vargas E, the International Clinical Equivalence Study Group. Comparison of the safety and efficacy of the fixed combination of dorzolamide/timolol and the concomitant administration of dorzolamide and timolol: a clinical equivalence study. *Br J Ophthalmol* 1998;82:1249-53.
4. Strohmaier K, Snyder E, DuBiner H, Adamsons I, the Dorzolamide- Timolol Study Group. The efficacy and safety of the dorzolamide timolol combination versus the concomitant administration of its components. *Ophthalmology* 1998;105(10):1936-44.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

COSOPT® solução oftálmica é a primeira combinação de um inibidor da anidrase carbônica e um agente bloqueador de receptores betadrenérgicos, ambos de uso tópico ocular.

Mecanismo de ação

COSOPT® é constituído de dois componentes: cloridrato de dorzolamida e maleato de timolol. Cada um desses dois componentes diminui a pressão intraocular elevada, por meio da redução da secreção de humor aquoso, mas com diferentes mecanismos de ação.

O cloridrato de dorzolamida é um potente inibidor da anidrase carbônica tipo II humana. A inibição da anidrase carbônica nos processos ciliares do olho reduz a secreção do humor aquoso, presumivelmente por diminuir a formação de íons bicarbonato com redução subsequente do transporte de sódio e de fluido. O maleato de timolol é um bloqueador não-seletivo dos receptores betadrenérgicos sem atividade simpatomimética intrínseca, depressora miocárdica direta ou anestésica local (estabilizante da membrana) significativa. O efeito combinado desses dois agentes resulta em redução adicional da pressão intraocular, quando comparada à administração de cada componente isoladamente.

Após a administração tópica, COSOPT® reduz a pressão intraocular elevada, associada ou não ao glaucoma. A pressão intraocular elevada é um importante fator de risco na patogênese do dano ao nervo óptico e da perda do campo visual no



glaucoma. Quanto mais elevada a pressão intraocular, maior a probabilidade de perda do campo visual e dano ao nervo óptico glaucomatoso. COSOPT® reduz a pressão intraocular sem os efeitos adversos comuns aos mióticos, tais como cegueira noturna, espasmo de acomodação e constrição pupilar.

Farmacocinética e farmacodinâmica cloridrato de dorzolamida

Ao contrário dos inibidores da anidrase carbônica para uso oral, a administração tópica de cloridrato de dorzolamida permite que a medicação atue diretamente no olho em doses substancialmente menores e, portanto, com menos exposição sistêmica. Em estudos clínicos, esse fato resultou na redução da pressão intraocular sem os distúrbios ácido-base ou as alterações eletrolíticas características dos inibidores da anidrase carbônica por via oral.

Quando aplicada por via tópica, a dorzolamida atinge a circulação sistêmica. Para avaliar o potencial de inibição sistêmica da anidrase carbônica após a administração tópica, foram avaliadas as concentrações da medicação e de seus metabólitos nas hemácias e no plasma e a inibição da anidrase carbônica nas hemácias. A dorzolamida se acumula nas hemácias durante a administração crônica como resultado da ligação seletiva à anidrase carbônica tipo II, embora sejam mantidas concentrações extremamente baixas de medicação livre no plasma. O composto original forma um único metabólito N-desetil, que inibe a anidrase carbônica tipo II com potência inferior à do composto original, mas também inibe uma isoenzima menos ativa (anidrase carbônica tipo I). O metabólito também se acumula nas hemácias, nas quais se liga principalmente à anidrase carbônica tipo I. A dorzolamida se liga moderadamente às proteínas plasmáticas (aproximadamente 33%); é excretada principalmente na urina, de forma inalterada; e seu metabólito também é excretado pela urina. Ao final da administração, a dorzolamida é eliminada das hemácias de forma não linear, o que resulta em rápido declínio inicial da concentração da medicação, seguido por uma fase de eliminação mais lenta, com meia-vida de aproximadamente 4 meses.

Quando a dorzolamida foi administrada por via oral para simular a exposição sistêmica máxima após administração tópica ocular prolongada, o estado de equilíbrio foi alcançado em 13 semanas. No estado de equilíbrio, praticamente não havia medicação livre ou metabólito no plasma; a inibição da anidrase carbônica nas hemácias foi menor do que a supostamente necessária para produzir efeito farmacológico na função renal ou respiração. Resultados farmacocinéticos similares foram observados após administração tópica crônica de cloridrato de dorzolamida. Entretanto, alguns pacientes idosos com disfunção renal (depuração de creatinina estimado em 30-60 mL/min) apresentaram concentrações mais altas de metabólitos nas hemácias, mas a diferença significativa na inibição da anidrase carbônica ou os efeitos adversos sistêmicos clinicamente significativos não foram diretamente atribuídos a esse achado.

maleato de timolol

Em um estudo da concentração plasmática da medicação envolvendo 6 indivíduos, a exposição sistêmica ao timolol foi determinada após administração tópica de solução oftálmica de maleato de timolol a 0,5% duas vezes ao dia. O pico médio da concentração plasmática foi de 0,46 ng/mL após a administração pela manhã e de 0,35 ng/mL após a administração vespertina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

COSOPT® é contraindicado para pacientes com:

- doença reativa das vias aéreas, asma brônquica ou histórico de asma brônquica ou doença pulmonar obstrutiva crônica grave;
- bradicardia sinusal, bloqueio sinoatrial, bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau, insuficiência cardíaca manifesta, choque cardiogênico;
- hipersensibilidade a qualquer componente do produto.

Essas contraindicações têm como base os componentes e não são específicas da associação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A exemplo de outros agentes oftálmicos tópicos, esse medicamento pode ser absorvido por via sistêmica. O timolol é um betabloqueador; portanto, os mesmos tipos de reações adversas observadas com a administração sistêmica dos betabloqueadores podem ocorrer com a administração tópica.

Reações cardiorrespiratórias: por causa da presença do maleato de timolol, a insuficiência cardíaca deve ser adequadamente controlada antes de se iniciar o tratamento com COSOPT®. Pacientes com histórico de doença cardiovascular, incluindo insuficiência cardíaca, devem ser monitorados para sinais de deterioração dessas doenças e a frequência cardíaca deve ser verificada.

Devido ao efeito negativo no tempo de condução, os betabloqueadores devem ser prescritos com cautela para pacientes com bloqueio cardíaco de primeiro grau.

Reações respiratórias e cardíacas, incluindo morte por broncoespasmo em pacientes com asma e raramente morte em associação com insuficiência cardíaca, foram relatadas após a administração da solução oftálmica de maleato de timolol.

Em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) leve/moderada, COSOPT® deve ser usado com cautela, e apenas se o benefício potencial superar o risco potencial.



Distúrbios vasculares: pacientes com distúrbios/doenças circulatórias periféricas graves (ex. formas graves da doença de Raynaud ou síndrome de Raynaud) devem ser tratados com cautela.

Mascaramento de sintomas de hipoglicemia em pacientes com diabetes mellitus: agentes bloqueadores betadrenérgicos devem ser administrados com cautela em pacientes sujeitos a hipoglicemia espontânea ou pacientes diabéticos (especialmente àqueles com diabetes instável) que recebem insulina ou agentes hipoglicemiantes orais. Os agentes bloqueadores betadrenérgicos podem mascarar os sinais e sintomas de hipoglicemia aguda.

Mascaramento da tireotoxicose: agentes bloqueadores betadrenérgicos podem mascarar determinados sinais clínicos do hipertireoidismo (ex. taquicardia). Pacientes com suspeita de desenvolvimento de tireotoxicose devem ser monitorados com cuidado para evitar a retirada abrupta do agente betadrenérgico, o que pode precipitar uma crise de tireoide.

Anestesia cirúrgica: a necessidade ou conveniência da retirada de agentes bloqueadores betadrenérgicos antes de grandes cirurgias é controversa. Se necessário durante a cirurgia, os efeitos dos agentes bloqueadores betadrenérgicos podem ser revertidos por doses suficientes de agonistas adrenérgicos (veja **10. SUPERDOSE**).

Disfunção renal e hepática: COSOPT® não foi estudado em pacientes com disfunção renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/min). Uma vez que o cloridrato de dorzolamida e seus metabólitos são excretados predominantemente pelos rins, COSOPT® não é recomendado para esses pacientes.

COSOPT® não foi estudado em pacientes com disfunção hepática, portanto, deve ser usado com cautela nesses pacientes.

Imunologia e hipersensibilidade: a exemplo de outros agentes oftálmicos tópicos, esse medicamento pode ser absorvido por via sistêmica. A dorzolamida é uma sulfonamida; portanto, os mesmos tipos de reações adversas observadas durante a administração sistêmica de sulfonamidas podem ocorrer com a administração tópica, como síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. Caso ocorram sinais de reações graves ou hipersensibilidade, o uso da preparação deve ser suspenso.

Em estudos clínicos, foram relatados efeitos adversos oculares locais com a administração crônica de solução oftálmica de cloridrato de dorzolamida principalmente conjuntivite e reações palpebrais. Algumas dessas reações tiveram aparência e curso clínico de reações do tipo alérgicas e desapareceram com a suspensão do tratamento medicamentoso. Reações semelhantes foram relatadas com COSOPT®. Se tais reações forem observadas, deve-se considerar a suspensão do tratamento com COSOPT®.

Enquanto estiverem recebendo betabloqueadores, pacientes com histórico de atopia ou reações anafiláticas graves a uma variedade de alérgenos podem ser mais reativos à estimulação repetida acidental, diagnóstica ou terapêutica com tais alérgenos. Esses pacientes podem não apresentar resposta às doses usuais de epinefrina usadas para tratar reações anafiláticas.

Tratamento combinado: existe a possibilidade de efeito aditivo sobre os efeitos sistêmicos conhecidos da inibição da anidrase carbônica em pacientes que recebem inibidores orais e tópicos da anidrase carbônica concomitantemente. A administração concomitante de COSOPT® e de inibidores da anidrase carbônica por via oral não foi estudada e não é recomendada.

Pacientes que já estão recebendo bloqueadores betadrenérgicos sistêmicos e começam a utilizar COSOPT® devem ser observados quanto ao possível efeito aditivo sobre a pressão intraocular ou sobre os efeitos sistêmicos conhecidos do bloqueio betadrenérgico. O uso de dois bloqueadores betadrenérgicos tópicos não é recomendado.

Outros: o controle de pacientes com glaucoma agudo de ângulo fechado requer outras intervenções terapêuticas além de agentes oculares hipotensores. COSOPT® não foi estudado em pacientes com glaucoma agudo de ângulo fechado. Foi relatado descolamento da coroide com a administração de tratamento supressor de humor aquoso (por exemplo, timolol, acetazolamida, dorzolamida) após procedimentos de filtração.

Pacientes com baixa contagem de células endoteliais são mais propensos ao desenvolvimento de edema de córnea. Deve-se tomar precauções quando COSOPT® for prescrito para esse grupo de pacientes.

Uso de lentes de contato: COSOPT® contém o conservante cloreto de benzalcônio, que pode se depositar nas lentes de contato gelatinosas; portanto, COSOPT® não deve ser administrado quando essas lentes estiverem sendo utilizadas. As lentes devem ser retiradas antes da aplicação das gotas e só devem ser recolocadas 15 minutos depois.

Gravidez e Lactação - Categoria C

Não existem estudos adequados e bem controlados em grávidas. COSOPT® deve ser usado durante a gravidez somente se os benefícios potenciais justificarem os possíveis riscos para o feto.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Não se sabe se o cloridrato de dorzolamida é excretado no leite materno. O maleato de timolol é excretado no leite materno. Uma vez que reações adversas graves podem ocorrer em lactentes, deve-se decidir entre descontinuar o aleitamento ou a medicação, levando-se em consideração sua importância para a mãe.

Uso pediátrico: a segurança e a eficácia da solução oftálmica de cloridrato de dorzolamida 2% foi estabelecida em estudo clínico com crianças menores de 6 anos de idade. Neste estudo, pacientes menores de 6 anos e maiores de 2 anos de idade cuja PIO não foi controlada com monoterapia receberam COSOPT®. Nesses pacientes COSOPT® foi geralmente bem tolerado.

Uso em idosos: do número total de pacientes dos estudos clínicos com COSOPT®, 49% tinham 65 anos ou mais e 13% tinham 75 anos ou mais. No geral, nenhuma diferença na eficácia ou no perfil de segurança foi observada entre esses



pacientes e pacientes mais novos, mas o aumento da sensibilidade individual em alguns idosos não pode ser desconsiderado.

Dirigir ou operar máquinas: existem efeitos adversos associados ao uso de COSOPT® que podem afetar a capacidade em alguns pacientes de dirigir e/ou operar máquinas (veja **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interações medicamentosas específicos com COSOPT®.

Em estudos clínicos, COSOPT® foi usado concomitantemente com as seguintes medicações sistêmicas, sem evidência de interações adversas: inibidores da ECA, bloqueadores dos canais de cálcio, diuréticos, anti-inflamatórios não esteroidais, incluindo ácido acetilsalicílico e hormônios (por exemplo, estrogênio, insulina, tiroxina).

Entretanto, é possível que ocorram efeitos aditivos, hipotensão e/ou bradicardia acentuada quando a solução oftálmica de maleato de timolol for administrada concomitantemente com bloqueadores dos canais de cálcio, medicações depletoras de catecolamina, antiarrítmicos, parassimpatomiméticos ou bloqueadores betadrenérgicos por via oral. Há relato de potencialização de bloqueio betadrenérgico sistêmico (por exemplo, diminuição da frequência cardíaca, depressão) durante tratamento concomitante com inibidores da CYP2D6 (por exemplo: quinidina, inibidores da recaptação de serotonina) e timolol.

O componente dorzolamida de COSOPT® é um inibidor da anidrase carbônica e, embora administrado por via tópica, é absorvido por via sistêmica. Em estudos clínicos, a solução oftálmica de cloridrato de dorzolamida não foi associada a distúrbios ácido-base. Entretanto, esses distúrbios foram relatados com inibidores orais da anidrase carbônica e, algumas vezes, resultaram em interações medicamentosas (por exemplo, toxicidade associada ao tratamento com altas doses de salicilato). Portanto, a possibilidade de tais interações medicamentosas deve ser considerada em pacientes que estejam recebendo COSOPT®.

Os agentes bloqueadores betadrenérgicos orais podem exacerbar a hipertensão de rebote que pode ocorrer após a suspensão de clonidina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantenha o frasco fechado, em temperatura entre 15 e 30°C. Proteger da luz.

COSOPT® 5 mL: **Após aberto, válido por 28 dias.**

COSOPT® 10 mL: **Após aberto, válido por 60 dias.**

Prazo de validade: 24 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aparência: COSOPT® é uma solução transparente, incolor ou quase incolor levemente viscosa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose é de uma gota de COSOPT® no(s) olho(s) afetado(s) duas vezes ao dia.

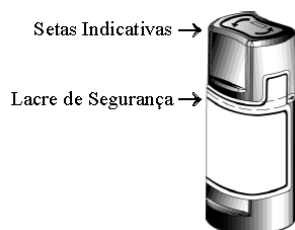
Quando COSOPT® for substituir outro(s) agente(s) oftálmico(s) antiglaucomatoso(s), descontinue o(s) outro(s) agente(s) após a administração apropriada em um dia, e comece a administrar COSOPT® no dia seguinte.

Se outro agente oftálmico tópico estiver sendo usado, COSOPT® e o outro agente devem ser administrados com um intervalo de, pelo menos, 10 minutos.

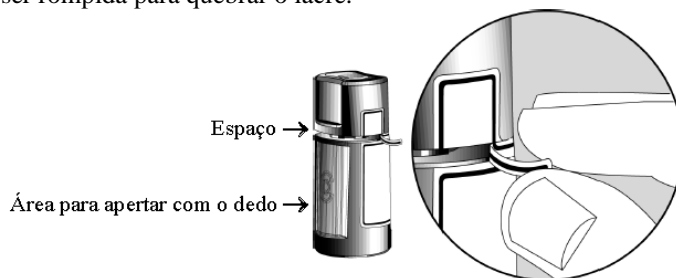
Quando se utiliza a oclusão nasolacrimal ou se fecha as pálpebras, durante 2 minutos, a absorção sistêmica é reduzida. Isso pode resultar em aumento da atividade local.

Instruções de uso:

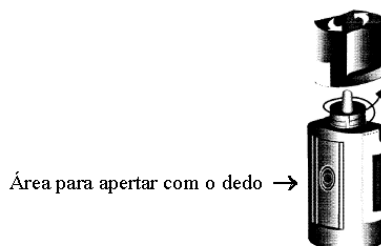
1. Antes de utilizar a medicação pela primeira vez, o paciente deve certificar-se de que a fita de segurança na parte frontal do frasco está intacta. A existência de um espaço entre o frasco e a tampa é normal quando o frasco ainda não foi aberto.



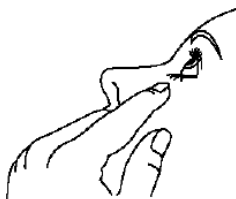
2. A fita de segurança deve ser rompida para quebrar o lacre.



3. Para abrir o frasco, deve-se girar a tampa na direção indicada pelas setas. **NÃO AGITAR ANTES DE USAR.** Não puxar a tampa diretamente para cima, afastando-a do frasco, pois isso pode fazer com que o dispensador não funcione corretamente.



4. Para aplicar o medicamento, o paciente deve inclinar a cabeça para trás e puxar levemente a pálpebra inferior para formar uma bolsa entre a pálpebra e o olho.



5. O paciente deve inverter o frasco, apertando-o levemente com o dedo polegar ou indicador sobre a "área de compressão do dedo", como demonstrado na figura a seguir, até que uma única gota seja dispensada no olho, conforme orientação médica.



NÃO TOQUE A PONTA DO FRASCO NOS OLHOS OU NAS PÁLPEBRAS.

Se manuseados inadequadamente, os medicamentos oftálmicos podem ser contaminados por bactérias comuns, conhecidas por causar infecções oculares. O uso de medicamentos oftálmicos contaminados pode causar lesões oculares graves e perda da visão. Em caso de suspeita de contaminação do medicamento ou se o paciente desenvolver uma infecção ocular, o paciente deve ser orientado a contatar o médico imediatamente.

6. Após o uso de COSOPT[®], o paciente deve pressionar com o dedo o canto do olho próximo ao nariz (conforme demonstrado na figura abaixo) por 2 minutos. Isso ajuda a manter COSOPT[®] no olho.



7. Se tiver dificuldade para aplicar o medicamento depois de abrir o frasco pela primeira vez, o paciente deve recolocar a tampa no frasco, apertá-la (Não apertar com força) e a seguir, retirá-la, girando a tampa na direção oposta, como indicado pelas setas no topo da tampa.
8. Repetir os passos 4 e 5 para aplicar o medicamento no outro olho, se recomendado.
9. O paciente deve recolocar a tampa, rosqueando-a até que esteja tocando firmemente o frasco. A seta no lado esquerdo da tampa deve estar alinhada com a seta do lado esquerdo do rótulo do frasco para fechamento apropriado. Não apertar demais, pois pode danificar o frasco e a tampa.
10. A ponta gotejadora foi desenhada para liberar uma única gota; portanto, o furo da ponta gotejadora NÃO deve ser alargado.
11. Após a utilização de todas as doses, irá sobrar um pouco de COSOPT® no frasco. Oriente o paciente a não se preocupar, pois foi acrescentada uma quantidade extra de COSOPT® no frasco para utilizar a quantidade integral de COSOPT® prescrita. Oriente-o também a não tentar remover o excesso de medicamento do frasco.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Nos estudos clínicos para COSOPT® as reações adversas observadas são consistentes com aquelas relatadas previamente com cloridrato de dorzolamida e/ou maleato de timolol. Durante os estudos clínicos, 1.035 pacientes foram tratados com COSOPT®. Aproximadamente 2,4% de todos os pacientes descontinuaram a terapia com COSOPT® devido a reações adversas oculares locais e, aproximadamente 1,2% de todos os pacientes descontinuaram devido a reações adversas locais sugestivas de alergia ou hipersensibilidade (como inflamação palpebral e conjuntivite). Como outros medicamentos oftálmicos aplicados topicamente, timolol é absorvido na circulação sistêmica. Isso pode causar reações adversas semelhantes aos agentes betabloqueadores sistêmicos. A incidência de reações adversas sistêmicas após a administração oftálmica tópica é menor que administração sistêmica.

As seguintes reações adversas foram relatadas com COSOPT® ou um de seus componentes durante os estudos clínicos ou durante a experiência pós-comercialização:

Muito comum: ($\geq 1/10$), comum: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum: ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) e rara: ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e desconhecida** (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Distúrbios do sistema imunológico:

- COSOPT®:

Rara: sinais e sintomas de reações alérgicas sistêmicas incluindo angioedema, urticária, prurido, erupção cutânea, anafilaxia.

- maleato de timolol colírio, solução:

Rara: sinais e sintomas de reações alérgicas incluindo angioedema, urticária, prurido, erupção cutânea localizada e generalizada, anafilaxia.

Desconhecido: prurido.

Distúrbios do metabolismo e nutrição:

- maleato de timolol colírio, solução:

Desconhecido: hipoglicemia.

Distúrbios psiquiátricos:

- maleato de timolol colírio, solução:

Incomum: depressão*.

Rara: insônia*, pesadelos*, perda de memória.

Distúrbios do sistema nervoso:

- cloridrato de dorzolamida colírio, solução:

Comum: cefaleia*.

Rara: tontura*, parestesia*.

- maleato de timolol colírio, solução:

Comum: cefaleia*.

Incomum: tontura*, síncope*.



Rara: parestesia*, aumento dos sinais e sintomas de miastenia grave, redução da libido*, acidente vascular cerebral*, isquemia cerebral.

Distúrbios oculares:

- COSOPT®:

Muito comum: queimação e ardência.

Comum: injeção conjuntival, visão turva, erosão corneana, coceira ocular, lacrimação.

- cloridrato de dorzolamida colírio, solução:

Comum: inflamação palpebral*, irritação palpebral*.

Incomum: iridociclite*.

Rara: irritação, incluindo vermelhidão* e dor*, crosta palpebral*, miopia transitória (solucionada com a descontinuação da terapia), edema corneano*, hipotonia ocular*, descolamento coroidal (após cirurgia de filtração)*.

- maleato de timolol colírio, solução:

Comum: sinais e sintomas de irritação ocular, incluindo blefarite*, ceratite*, redução da sensibilidade corneana e olhos secos*.

Incomum: distúrbios visuais, incluindo alterações de refração (em alguns casos, devido à descontinuação da terapia miótica)*.

Rara: ptose, diplopia, descolamento coroidal (após cirurgia de filtração)*.

Desconhecido: coceira, lacrimejamento, vermelhidão, visão turva, erosão da córnea.

Distúrbios do ouvido e labirinto:

- maleato de timolol colírio, solução:

Rara: zumbido*.

Distúrbios cardíacos:

- maleato de timolol colírio, solução:

Incomum: bradicardia*.

Rara: dor torácica*, palpitação*, edema*, arritmia*, insuficiência cardíaca congestiva*, bloqueio cardíaco*, parada cardíaca*.

Desconhecido: bloqueio atrioventricular, insuficiência cardíaca, taquicardia.

Distúrbios vasculares:

- maleato de timolol colírio, solução:

Rara: hipotensão*, claudicação, fenômeno de Raynaud, mão e pés frios.

Desconhecido: hipertensão.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino:

- COSOPT®:

Comum: sinusite.

Rara: falta de ar, insuficiência respiratória, rinite, raramente broncoespasmo.

- cloridrato de dorzolamida colírio, solução:

Rara: epistaxe*.

- maleato de timolol colírio, solução:

Incomum: dispneia*.

Rara: broncoespasmo (predominantemente em pacientes com doença broncoespástica preexistente)*, insuficiência respiratória, tosse*.

Distúrbios gastrintestinais:

- COSOPT®:

Muito comum: disgeusia.

- cloridrato de dorzolamida colírio, solução:

Comum: náusea*.

Rara: irritação da garganta, boca seca*.

- maleato de timolol colírio, solução:

Incomum: náusea*, dispepsia*.

Rara: diarreia, boca seca*.

Desconhecido: disgeusia, dor abdominal, vômito.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo:

- COSOPT®:

Rara: dermatite de contato, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.

- cloridrato de dorzolamida colírio, solução:

Rara: erupção cutânea*.

- maleato de timolol colírio, solução:

Rara: alopecia*, erupção cutânea psoriasiforme ou exacerbação da psoríase*.

Desconhecido: erupção cutânea.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo:

- maleato de timolol colírio, solução:



Rara: lúpus eritematoso sistêmico.

Desconhecido: mialgia.

Distúrbios renais e urinários:

- COSOPT®:

Incomum: urolitíase.

Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama:

- maleato de timolol colírio, solução:

Rara: doença de Peyronie*, diminuição da libido.

Desconhecido: disfunção sexual.

Distúrbios gerais e condições no local de administração:

- cloridrato de dorzolamida colírio, solução:

Comum: astenia/fadiga*.

- maleato de timolol colírio, solução:

Incomum: astenia/fadiga*.

*Essas reações adversas também foram observadas com COSOPT® durante a experiência pós-comercialização.

** Reações adversas adicionais foram observadas com betabloqueadores oftálmicos e podem potencialmente ocorrer com COSOPT®.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há dados disponíveis a respeito da superdose em humanos por ingestão acidental ou proposital de COSOPT®.

Há relatos de superdose acidental com solução oftálmica de maleato de timolol, a qual resultou em efeitos sistêmicos semelhantes aos observados com bloqueadores betadrenérgicos sistêmicos, tais como tontura, cefaleia, falta de ar, bradicardia, broncoespasmo e parada cardíaca. Os sinais e sintomas mais comuns que podem ocorrer com a superdosagem de dorzolamida são desequilíbrio eletrolítico, desenvolvimento de estado acidótico e, possivelmente, efeitos no sistema nervoso central.

O tratamento deve ser sintomático e de suporte. Os níveis séricos de eletrólitos (particularmente potássio) e o pH sanguíneo devem ser monitorados. Estudos têm mostrado que o timolol não é dializado prontamente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro MS - 1.9198.0003

Importado por:

Mundipharma Brasil Prod. Médicos e Farmacêuticos Ltda

Avenida Guido Caloi, 1935, Bloco B, Parte A

Jardim São Luís

São Paulo – SP

CNPJ 15.127.898/0001-30

SAC: 0800 038 6040

sac@mundipharma.com.br

Fabricado por:

FAREVA Mirabel

Clermont-Ferrand, França

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 28/08/2023

VE0223



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. Expediente	Assunto	Data do expediente	No. Do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/06/2014	0513221/14-5	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- Adequação à RDC 47/09 e atualizações de informações dos itens: - VIA DE ADMINISTRAÇÃO - COMPOSIÇÃO - 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - 4.CONTRAINDIKAÇÕES - 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	20 MG/ML + 5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT (OCUMETRO) X 5 ML 20 MG/ML + 5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT (OCUMETRO) X 10 ML
30/06/2016	2005121/16-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2016	2005121/16-2	10451 - MEDICAME NTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	- 2.RESULTADOS DE EFICÁCIA	VPS	20 MG/ML + 5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT (OCUMETRO) X 5 ML 20 MG/ML + 5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT (OCUMETRO) X 10 ML

26/09/2017	2016522/17-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS: Informações do detentor do registro do medicamento	VP VPS	20 MG/ML + 5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT (OCUMETRO) X 5 ML 20 MG/ML + 5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT (OCUMETRO) X 10 ML
29/05/2019	0476223/19-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/05/2019	0476223/19-1	10451 - MEDICAME NTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	Dizeres Legais – Atualização do Responsável Técnico da Empresa Atualização da terminologia “Importado por” e “Fabricado por” Adequação do link do sistema Vigimed para notificação de eventos adversos	VP/VPS VPS	20 MG/ML + 5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT (OCUMETRO) X 5 ML 20 MG/ML + 5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT (OCUMETRO) X 10 ML
05/11/2020	3883328/20-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/11/2020	3883328/20-0	10451 - MEDICAME NTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	Dizeres Legais – Atualização do Responsável Técnico da Empresa Adequação frase notificação reações adversas conforme RDC 406/20	VP/VPS VPS	20 MG/ML + 5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT (OCUMETRO) X 5 ML 20 MG/ML + 5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC

									GOT (OCUMETRO) X 10 ML
08/01/2021	0089886/21-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/01/2021	0089886/21-4	10451 - MEDICAME NTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	Dizeres Legais – Atualização do Endereço da Empresa	VP/VPS	20 MG/ML + 5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT (OCUMETRO) X 5 ML 20 MG/ML + 5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT (OCUMETRO) X 10 ML
31/03/2021	1233132/21-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/03/2021	1052737/21-1	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	N/A	Dizeres Legais – Atualização de razão social do local de fabricação do medicamento	VP/VPS	20 MG/ML + 5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT (OCUMETRO) X 5 ML 20 MG/ML + 5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT (OCUMETRO) X 10 ML
04/07/2023	0682722/23-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/07/2023	0682722/23-5	10451 - MEDICAME NTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	Dizeres Legais	VP/VPS	20 MG/ML + 5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT (OCUMETRO) X 5 ML

									20 MG/ML + 5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT (OCUMETRO) X 10 ML
28/08/2023	Não disponível	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/08/2023	Não disponível	10451 - MEDICAME NTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	VPS: item 9 VP: item 8	VPS VP	20 MG/ML + 5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT (OCUMETRO) X 5 ML 20 MG/ML + 5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT (OCUMETRO) X 10 ML