

מרץ 2021

רופא/ה, רוקח/ת נכבד/ה,

Cosopt® (drozolamide/timolol) ophthalmic solution
עדכון עלון לרופא ולצרכן

מעבדות רפא מבקשת להביא לידיעתכם כי עודכנו העלון לרופא ולצרכן של התכשיר.

המרכיבים הפעילים וכמויותיהם:

DORZOLAMIDE (AS HYDROCHLORIDE) 20 MG/ML
TIMOLOL (AS MALEATE) 5 MG/ML

התוויה:

For the treatment of elevated intraocular pressure (IOP) in patients with ocular hypertension, open-angle glaucoma, or other secondary open-angle glaucoma when concomitant therapy is appropriate.

ההחמרות והשינויים המהותיים שבוצעו מסומנים בעלונים המצורפים להודעה זו.

למידע המלא יש לעיין בעלון בשלמותו.
מצ"ב קישור לעלונים הסופיים.

העלונים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות (www.health.gov.il), וניתן גם לקבלם מודפסים ע"י פניה לחברת מעבדות רפא בע"מ בטל" 02-5893939, RA@rafa.co.il.

בכבוד רב,

מגר' חנה הירש
רוקחת ממונה

עלון לצרכן לפי תקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו – 1986

התרופה משווקת על פי מרשם רופא בלבד

קוסופט

טיפות עיניים

			כל מ"ל מכיל:
Dorzolamide (as hydrochloride)	20	20 מ"ג/מ"ל	דורזולאמיד (הידרוכלוריד) 20 מ"ג/מ"ל
			mg/mL
Timolol (as maleate)	5	5 מ"ג/מ"ל	טימולול (מלאט) 5 מ"ג/מ"ל
			mg/mL

לרשימה של החומרים הבלתי פעילים ראה סעיף 6.1 "מה קוסופט מכיל". ראה גם סעיף 2.6, "מידע חשוב בנוגע לחלק מהמרכיבים של קוסופט".

קרא בעיון את העלון עד סופו בטרם תשתמש בתרופה.

- עלון זה מכיל מידע תמציתי על קוסופט. אם יש לך שאלות נוספות, שאל את הרופא או הרוקח שלך.
- תרופה זו נרשמה לטיפול עבורך. אל תעביר אותה לאחרים. היא עלולה להזיק להם אפילו אם נראה כי מצבם הרפואי דומה לשלך.
- תרופה זו אינה מיועדת לשימוש בילדים ותינוקות.

1. למה מיועדת קוסופט?

קוסופט משמשת להורדת לחץ תוך-עיני גבוה ולטיפול בגלאוקומה.

קבוצה תרפויטית: קוסופט מכיל שני מרכיבים פעילים:

דורזולאמיד שייך לקבוצת תרופות הנקראת "מעכבי האנזים קרבוניק אנהידראז".

טימולול שייך לקבוצת תרופות הנקראת "חוסמי-בטא".

תרופות אלה מורידות את הלחץ התוך-עיני בדרכים שונות.

2. לפני השימוש בקוסופט

2.1 אין להשתמש בקוסופט אם:

- הינך אלרגי (רגיש) לדורזולאמיד הידרוכלוריד, טימולול מלאט או לכל אחד מהמרכיבים האחרים של תרופה זו (לרשימה של החומרים הבלתי פעילים, ראה סעיף 6.1).
- יש לך או היו לך בעבר בעיות בנשימה, כגון אסטמה או דלקת סימפונות כרונית חסימתית חמורה (מחלת ריאות חמורה אשר עשויה לגרום לצפצופים, קושי בנשימה ו/או שיעול מתמשך).
- יש לך דופק איטי, אי-ספיקת לב או בעיות בקצב הלב (דופק לא סדיר).
- יש לך מחלת כליות חמורה או בעיות בכליות, או היסטוריה קודמת של אבנים בכליות.
- יש לך חומציות יתר בדם הנגרמת על ידי הצטברות של כלוריד בדם (היפרכלורמיק אצידוזיס).

אם אינך בטוח האם עליך להשתמש בתרופה זו, פנה לרופא שלך או לרוקח.

2.2 אזהרות מיוחדות בנוגע לשימוש בקוסופט

לפני הטיפול בקוסופט, ספר לרופא שלך על כל הבעיות הרפואיות או בעיות העיניים שיש לך עכשיו או שהיו לך בעבר:

- מחלת לב כלילית (התסמינים יכולים לכלול כאב או לחץ בחזה, קוצר נשימה או חנק), אי-ספיקת לב, לחץ דם נמוך.

• הפרעות בקצב הלב לדוגמא, דופק איטי.

- ליקוי בתפקוד מערכת הנשימה כגון מחלת ריאות חסימתית כרונית, קלה עד בינונית.
- מחלת זרימת דם חלשה (כגון מחלת ריינו או תסמונת ריינו).
- סוכרת, מאחר וטימולול עשוי למסך סימנים ותסמינים של רמות סוכר נמוכות בדם.
- פעילות יתר של בלוטת התריס (תירואיד), מאחר וטימולול עלול למסך את הסימנים והתסמינים.
- יש להתייעץ עם הרופא במידה והינך סובל או סבלת בעבר מבעיה כלשהי בתפקוד הכבד.

ספר לרופא שאתה משתמש בקוסופט לפני שאתה עובר ניתוח מאחר וטימולול עלול לשנות את ההשפעה של תרופות מסוימות המשמשות במהלך ההרדמה. כמו כן, ספר לרופא שלך על אלרגיות כלשהן או תגובות אלרגיות, כולל סרפדת, נפיחות של הפנים, שפתיים, לשון, ו/או גרון, העשויות לגרום קושי בנשימה או בבליעה.

ספר לרופא שלך אם יש לך חולשת שרירים או שאובחן כי יש לך מחלת מיאסטניה גרביס המתבטאת, בין השאר, בחולשת שרירים חמורה.

אם אתה מפתח גירוי כלשהו בעין או בעיות עיניים חדשות, כגון אדמומיות בעין או נפיחות של העפעפיים, פנה לרופא שלך מיד.

אם אתה חושד שקוסופט גורם לך לתגובה אלרגית או לרגישות יתר (לדוגמא, פריחה בעור, תגובה עורית חמורה, או אדמומיות וגרד בעין), הפסק את השימוש בתרופה זו ופנה לרופא שלך מיד.

ספר לרופא שלך אם אתה מפתח זיהום בעין, נפצע בעין, עומד לעבור ניתוח בעין, או מפתח תגובה הכוללת תסמינים חדשים או החמרה של תסמינים קיימים.

כאשר קוסופט מוזלף לעין הוא עשוי להשפיע על כל הגוף.

אם אתה מרכיב עדשות מגע רכות, עליך להתייעץ עם הרופא שלך לפני נטילת תרופה זו (ראה גם סעיף 2.6 "מידע חשוב בנוגע לחלק מהמרכיבים של קוסופט"). יש להסיר עדשות מגע לפני השימוש בקוסופט. ניתן להחזיר את העדשות לעין 15 דקות לאחר השימוש בטיפות העיניים.

2.3 נטילת תרופות אחרות

אם אתה לוקח או לקחת לאחרונה תרופות אחרות, כולל תרופות ללא מרשם רופא ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא המטפל או לרוקח.

קוסופט עשויה להשפיע או להיות מושפעת על ידי תרופות אחרות בהן אתה משתמש, כולל טיפות עיניים אחרות לטיפול בגלאוקומה. ספר לרופא שלך אם אתה משתמש או מתכוון להשתמש בתרופות להורדת לחץ הדם, תרופות ללב או תרופות לטיפול בסוכרת. ספר לרופא שלך או לרוקח אם אתה משתמש, השתמשת לאחרונה או עשוי להשתמש בתרופות אחרות כלשהן. הדבר חשוב במיוחד אם אתה:

- נוטל תרופה להורדת לחץ הדם או לטיפול במחלת לב (כגון חוסמי תעלות סידן, חוסמי-בטא או דיגוקסין).
- נוטל תרופות לטיפול בהפרעות בדופק או בדופק לא סדיר (כגון חוסמי תעלות סידן, חוסמי-בטא או דיגוקסין).
- משתמש בטיפות עיניים אחרות המכילות חוסם-בטא.
- נוטל מעכב קרבוניק אנהידראז כגון אצטאזולאמיד.
- נוטל מעכב מונואמין אוקסידאז (MAOIs). (חלקם משמשים לטיפול בדיכאון).

- נוטל תרופה פארא-סימפטומימטית אשר ייתכן ונרשמה כדי לעזור לך להטיל שתן. תרופות פארא-סימפטומימטיות הן גם סוג מסוים של תרופה אשר משמשת לעיתים כדי להסדיר את התנועתיות התקינה של המעי.
- נוטל תרופות נרקוטיות כגון מורפין, המשמש לטיפול בכאב בינוני עד חמור.
- נוטל תרופות לטיפול בסוכרת.
- נוטל נוגדי-דיכאון הידועים גם בשם פלואוקסטין ופראוקסטין.
- נוטל תרופות מסוג סולפה.
- נוטל קינידין (משמש לטיפול במצבים מסויימים בלב ובמספר סוגים של מלריה).

2.4 הריון והנקה

יש להתייעץ עם הרופא שלך או הרוקח לפני נטילת תרופה כלשהי.

שימוש בהריון

אין להשתמש בקוסופט אם הינך בהריון, אלא אם הרופא שלך חושב שזה הכרחי.

שימוש בהנקה

אין להשתמש בקוסופט אם הינך מניקה מבלי להיוועץ ברופא. טימולול עשוי לעבור לחלב שלך. היועצי ברופא לפני השימוש בכל תרופה שהיא בזמן הנקה.

2.5 נהיגה ושימוש במכונות

לא נערכו מחקרים לגבי ההשפעות על היכולת לנהוג או להפעיל מכונות. ישנן תופעות לוואי המקושרות עם קוסופט, כגון טשטוש ראייה, אשר עשויות להשפיע על היכולת שלך לנהוג ו/או להפעיל מכונות. אין לנהוג או להפעיל מכונות עד שהינך מרגיש טוב או שהראייה שלך ברורה.

2.6 מידע חשוב בנוגע לחלק מהמרכיבים של קוסופט

קוסופט מכיל בנזלקוניום כלוריד.

אם הינך מרכיב עדשות מגע רכות, עליך להתייעץ עם הרופא שלך לפני שימוש בקוסופט (ייתכן והמשמר בבזלקוניום כלוריד יגרום לשינוי בצבע של עדשות המגע). (ראה גם סעיף 6.1, "מה קוסופט מכיל?").

2.7 שימוש בילדים

קיים ניסיון מוגבל בשימוש בקוסופט בתינוקות ובילדים. תרופה זו אינה מיועדת לשימוש בילדים ותינוקות.

2.8 שימוש בקשישים

במחקרים עם קוסופט, ההשפעות של תרופה זו היו דומות במטופלים קשישים ובמטופלים צעירים יותר.

2.9 שימושים במטופלים עם ליקוי בכבד

ספר לרופא שלך במידה והינך סובל או סבלת בעבר מבעיה כלשהי בתפקוד הכבד.

3. כיצד תשתמש בקוסופט?

תמיד תשתמש בקוסופט לפי הוראות הרופא. עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח. המינון ואופן הטיפול יקבעו על ידי הרופא בלבד.

המינון המקובל בדרך כלל הוא:

טיפה אחת לעין המטופלת (עיניים מטופלות) בבוקר ובערב.

אין לעבור על המנה המומלצת.

אין לבלוע! תרופה זו מיועדת לשימוש חיצוני בלבד.

אם אתה משתמש בתרופה זו בשילוב עם טיפות עיניים נוספות, יש להזליף את הטיפות בהפרש של 10 דקות לפחות ביניהן.

אין לשנות את המנה של התרופה ללא התייעצות עם הרופא שלך.

אין לאפשר לקצה המיכל לבוא במגע עם העין או האיזורים שמסביב לעין. הוא עלול להזדהם בחיידקים אשר יכולים לגרום לזיהומים בעין ולהוביל לנזק חמור לעין, עד כדי איבוד הראייה. על מנת להימנע מזיהום אפשרי של המיכל, יש לשטוף את הידיים לפני נטילת תרופה זו ולשמור על קצה המיכל הרחק ממגע עם משטח כלשהו. אם אתה חושב שהתרופה שלך עלולה להיות מזוהמת, או אתה מפתח זיהום בעין, צור קשר עם הרופא שלך מיד בנוגע להמשך השימוש בבקבוקון זה.

הוראות שימוש:

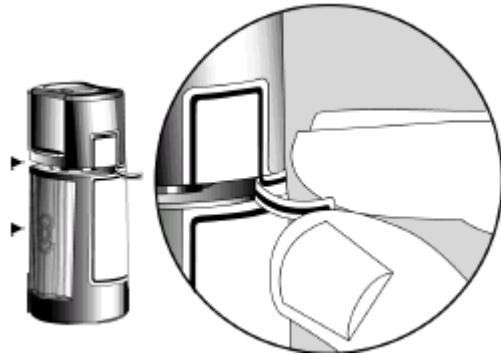
1. לפני השימוש בתכשיר בפעם הראשונה, וודא כי רצועת הביטחון בצידו הקדמי של הבקבוקון אינה שבורה. רווח בין הבקבוקון והפקק הוא דבר רגיל לבקבוקון שעדיין לא נפתח.

→ חיצונית פתיחה



2. תחילה שטוף את ידיך ולאחר מכן, קרע את רצועת הביטחון על-מנת לשבור את החותם.

רווח



3. בכדי לפתוח את הבקבוקון סובב את הפקק על ידי סיבוב בהתאם למסומן בחיצים בחלקו העליון של הפקק. אין למשוך את הפקק ישירות למעלה והרחק מהבקבוקון. משיכת הפקק ישירות למעלה תמנע מהמיכל שלך לפעול כראוי.

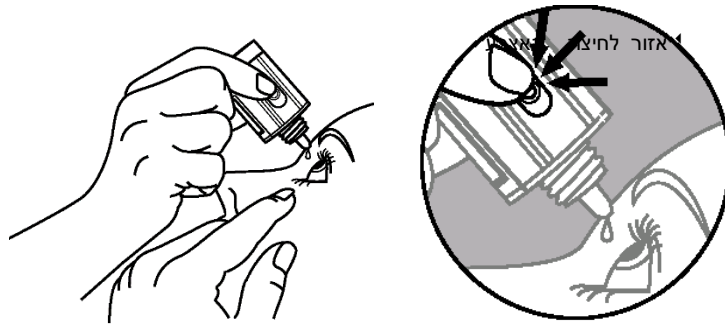
אזור לחיצת האצבע



4. יש להטות את הראש לאחור ולמשוך את העפעף התחתון מעט למטה על-מנת ליצור מעין כיס בין העפעף והעין שלך.

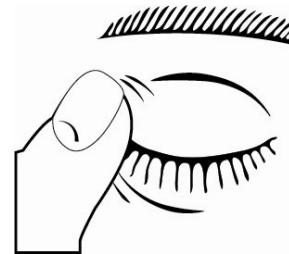


5. הפוך את הבקבוקון, ולחץ קלות בעזרת האגודל או האצבע על "איזור לחיצת האצבע" (כמתואר בתמונה) עד אשר טיפה אחת נכנסת אל תוך העין, כפי שהורה הרופא שלך.



אין לגעת בעין או בעפעף עם קצה הטפטפת.

6. לאחר השימוש בקוסופט לחץ עם האצבע בזווית העין, ליד האף, או סגור את העפעפיים שלך למשך 2 דקות. הדבר עוזר בעצירת ספיגת התרופה לשאר הגוף ובכך עוזר למנוע תופעות לוואי.



7. אם נוצר קושי בהזלפת הטיפות לאחר הפתיחה בפעם הראשונה, החזר את הפקק על הבקבוקון והדק (אל תהדק יתר על המידה) ולאחר מכן הסר על ידי סיבוב הפקק בכיוון הנגדי, בהתאם למסומן על ידי החיצים בחלקו העליון של הפקק.

8. יש לחזור על צעדים 4 ו-5 בעין השניה במידה ואלו הוראות הרופא.

9. יש להחזיר את הפקק על ידי סיבובו עד אשר הוא נוגע בחוזקה בבקבוקון. החץ שנמצא בצידו השמאלי של הפקק חייב להיות מיושר עם החץ שנמצא בצידו השמאלי של תוית הבקבוקון, לסגירה נאותה. אל תהדק יתר על המידה או שאתה עשוי לגרום נזק לבקבוקון ולפקק.

10. קצה המיכל נועד לשחרר טיפה אחת, על כן אין להגדיל את החור של קצה הטפטפת.

11. לאחר שהשתמשת בכל המנות, יישאר מעט קוסופט בבקבוקון; אין לדאוג בשל כך, משום שישנו עודף מכוןן של התרופה בבקבוקון. אתה תקבל את הכמות המלאה של קוסופט שרשם לך הרופא. אין לנסות להוציא את הכמות הנוספת של התכשיר מן הבקבוקון.

אם השתמשת ביותר בקוסופט מכפי שהיית צריך

אם שמת יותר מדי טיפות בעין או בלעת מתכולת המיכל, בין שאר ההשפעות, אתה עשוי לחוש מסוחרר, קושי בנשימה, או להרגיש כי קצב הלב שלך מואט. צור קשר עם הרופא שלך מיד. אם נטלת מנת יתר או אם בטעות בלע ילד מן התרופה, יש לפנות מיד לחדר מיון של בית חולים ולהביא אריזת התרופה איתך.

אם שכחת להשתמש בקוסופט

חשוב לקחת תרופה זו כפי שנרשם על ידי הרופא שלך. אם החמצת מנה, השלם אותה בהקדם האפשרי. במידה וכמעט הגיע הזמן למנה הבאה, דלג על המנה שנשכחה וחזור ללוח זמני הנטילה הרגיל. אין ליטול מנה כפולה על מנת לפצות על מנה שנשכחה. עליך להשלים את הטיפול כפי שהומלץ על-ידי הרופא. גם אם חל שיפור במצב בריאותך, איך להפסיק את הטיפול בתרופה ללא התייעצות עם הרופא שלך.

אם אתה מפסיק להשתמש בקוסופט

אם אתה רוצה להפסיק להשתמש בתרופה זו, דבר עם הרופא שלך תחילה.

כיצד תוכל לסייע להצלחת הטיפול?

1. בכדי להימנע מזיהום, הקפד שפיית הבקבוקון לא תבוא במגע עם משטח כלשהו (כולל העין עצמה). יש לשמור את הבקבוקון סגור היטב.
2. ייתכן ובקבוקון הטיפות אינו מלא לחלוטין; הדבר נועד לאפשר שליטה טובה יותר על קצב הטפטוף.
3. כיצד להשתמש בטיפות העיניים: ראה סעיף "הוראות שימוש".
4. לאחר השימוש בתרופה, שטוף היטב את ידיך בכדי לנקותן משאריות של תרופה.
5. בכדי להימנע מהפצת זיהום, אין להשתמש באותו מיכל של תרופה ליותר מאדם אחד.

אין ליטול תרופות בחושך! יש לבדוק התווית והמנה בכל פעם שהינך נוטל תרופה. יש להרכיב משקפיים אם הינך זקוק להם.

אם יש לך שאלות נוספות כלשהן בנוגע לשימוש בתרופה, שאל את הרופא או הרוקח שלך.

4. תופעות לוואי

כמו בכל תרופה, השימוש בקוסופט עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. יתכן ולא תסבול מאף אחת מהן.

הפסק להשתמש בקוסופט ופנה לעזרה רפואית מיד, אם הינך מפתח כל אחד מהסימנים הבאים:

תגובות אלרגיות כלליות, כולל נפיחות מתחת לעור היכולה לקרות באיזורים כגון הפנים והגפיים, ויכולה לחסום את דרכי הנשימה ולגרום קושי בבליעה או בנשימה, סרפדת או פריחה מגרדת, פריחה מקומית או ממושטת, גרד, תגובה אלרגית פתאומית חמורה מסכנת חיים.

השכיחות של תופעות לוואי האפשריות המפורטות מטה מוגדרות על ידי שימוש במוסכמות הבאות:

- שכיחות מאוד (משפיעות על יותר ממשתמש אחד מתוך 10)
- שכיחות (משפיעות על 1 עד 10 משתמשים מתוך 100)
- לא שכיחות (משפיעות על 1 עד 10 משתמשים מתוך 1,000)
- נדירות (משפיעות על 1 עד 10 משתמשים מתוך 10,000)
- לא ידוע (לא ניתן להעריך את השכיחות מתוך המידע המצוי)

תופעות הלוואי הבאות דווחו עם קוסופט או אחד ממרכיביו במהלך מחקרים קליניים או במהלך השימוש שלאחר השיווק:

תופעות לוואי שכיחות מאוד:
צריבה ועקצוץ בעיניים, הפרעות בחוש הטעם.

תופעות לוואי שכיחות:
אדמומיות בתוך וסביב העין (העיניים), דמעה או גרד בעין (בעיניים), שחיקה של הקרנית (נזק לשכבה הקדמית של גלגל העין), נפיחות ו/או גירוי בתוך וסביב העין (העיניים), תחושה של גוף זר בעין, רגישות מופחתת של הקרנית (לא להבחין שנכנס משהו לעין ולא לחוש כאב), כאב בעין, יובש בעיניים, טשטוש ראייה, כאב ראש, סינוסיטיס (תחושה של מתח או מלאות באף), בחילה, חולשה/עייפות ותשישות.

תופעות לוואי לא שכיחות:
סחרחורת, דיכאון, דלקת של הקשתית, הפרעות בראייה כולל שינויים הקשורים להשתברות קרני-האור (בחלק מהמקרים, כתוצאה מהפסקת טיפול מיוטי, המכווץ את האישון בעין), דופק איטי, התעלפות, קושי בנשימה (דיספנאה), קלקול קיבה ואבנים בכליות (מתבטא לעיתים קרובות בכאב פתאומי עז, של התכווצות, בגב התחתון ו/או בצד הגוף, במפשעה או באזור הבטן).

תופעות לוואי נדירות:
זאבת אדמנתית מערכתית (מחלה חיסונית אשר עשויה לגרום לדלקת באיברים פנימיים), עקצוץ או חוסר תחושה של הידיים או כפות הרגליים, נדודי שינה, סינוסיטיס, אובדן זיכרון, עלייה בסימנים ותסמינים של מיאסתניה גראביס (חולשת שרירים חמורה), ירידה בחשק המיני, שבץ, קוצר ראייה זמני אשר עשוי להיפתר לאחר הפסקת הטיפול, היפרדות השכבה מתחת לרשתית המכילה כלי דם כתוצאה מניתוח פילטרציה אשר עשוי לגרום להפרעות ראייה, צניחת עפעפיים (הגורמת לעין להישאר חצי סגורה), ראייה כפולה, קרום שנוצר על העפעף, נפיחות בקרנית (עם תסמינים של הפרעות ראייה), לחץ תוך עיני נמוך, צלזולים באוזניים, לחץ דם נמוך, שינויים בקצב או במהירות הדופק, אי-ספיקת לב (מחלת לב המלווה בקוצר נשימה ונפיחות בכפות הרגליים וברגליים כתוצאה מהצטברות נוזלים), בצקת (הצטברות נוזלים), איסכמיה מוחית (ירידה באספקת דם למוח), כאבים בחזה, פלפיטציות (דפיקות לב מהירות יותר ו/או לא סדירות), התקף לב, תופעת ריינו, נפיחות או קור בידיים ובכפות הרגליים וירידה בזרימת דם בזרועות וברגליים, התכווצויות ברגליים ו/או כאב ברגל בזמן הליכה (צליעה), קוצר נשימה, ליקוי בתפקודי ריאות (תחושת מחנק), אף נוזל או סתום, דימום מהאף, התכווצות דרכי הנשימה בריאות הגורמת לקשיי נשימה, שיעול, גירוי בגרון, יובש בפה, שלשול, דלקת עור ממגע, נשירת שיער, פריחה עורית בעלת מראה בצבע לבן-כסוף (פריחה דמוית פסוריאזיס), עקמת הפין (אשר עשויה לגרום לעקמומיות של הפין), תגובות אלרגיות כגון פריחה, סרפדת, גרד, במקרים נדירים תיתכן נפיחות של השפתיים, העיניים והפה, צפצופים או תגובות עוריות חמורות (תסמונת סטיבנס-ג'ונסון, נמק אפידרמי רעלני).

כמו תרופות אחרות לעיניים, טימולול נספג לדם. דבר זה עשוי לגרום תופעות לוואי דומות לאלו הנראות בשימוש בחוסמי-בטא הניתנים דרך הפה. השכיחות של תופעות הלוואי לאחר שימוש מקומי בעיניים הינה נמוכה יותר מאשר, לדוגמא, תרופות הנלקחות דרך הפה או מוזרקות. תופעות הלוואי הנוספות הרשומות כוללות תגובות הנראות במתן תרופות מקבוצת חוסמי-בטא, כאשר הן משמשות לטיפול בבעיות עיניים.

תופעות לוואי בשכיחות לא ידועה:
רמות נמוכות של סוכר בדם, אי-ספיקת לב, סוג של הפרעה בקצב הלב, כאב בטן, הקאה, כאבי שרירים שלא נגרמו מפעילות גופנית, בעיות בתפקוד המיני, הזיות, תחושה של גוף זר בעין.

אם הופיעה תופעת לוואי, אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא צוינה בעלון זה, עליך להתייעץ עם הרופא שלך.

ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות לחיצה על הקישור "דיווח על תופעות לוואי עקב טיפול תרופתי" שנמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות (www.health.gov.il) המפנה לטופס המקוון לדיווח על תופעות לוואי, או ע"י כניסה לקישור:

<https://sideeffects.health.gov.il>

5. כיצד לאחסן קוסופט?

- מנע הרעלה! תרופה זו, כמו כל תרופה אחרת, יש לשמור במקום בטוח מחוץ להישג ידם וטווח ראייתם של ילדים ו/או תינוקות, ועל ידי כך תמנע הרעלה. אל תגרום להקאה ללא הוראה מפורשת מהרופא.
- אין להשתמש בקוסופט לאחר תאריך התפוגה (exp. date) אשר מצויין על האריזה. תאריך התפוגה מתייחס ליום האחרון של החודש המצויין.
- **תנאי אחסון:** אחסן מתחת ל-30°C. הגן מפני אור. לאחר פתיחה ראשונה, יש להשתמש בתוך 4 שבועות.
- אין להשליך תרופות לביוב או לפח אשפה ביתי. שאל את הרוקח איך להשליך תרופות שאינן בשימוש עוד. אמצעים אלו יסייעו להגן על הסביבה.

6. מידע נוסף

6.1 מה קוסופט מכיל?

- החומרים הפעילים הם: דורזולאמיד (כהידרוכלוריד) 20 מ"ג/מ"ל וטימולול (כמלאט) 5 מ"ג/מ"ל.
- נוסף על החומרים הפעילים **קוסופט** מכיל גם מרכיבים בלתי פעילים: Mannitol, hydroxyethylcellulose, sodium citrate dihydrate, sodium hydroxide, benzalkonium chloride, water for injection.
- **קוסופט** מכיל בנזלקוניום כלוריד כחומר משמר (ראה גם סעיף 2.6, "מידע חשוב בנוגע לחלק מהמרכיבים של קוסופט").

6.2 כיצד נראית קוסופט ותכולת האריזה

קוסופט הינה תמיסה מעט צמיגית, צלולה, נטולת צבע או כמעט נטולת צבע. גודל האריזה: 5 מ"ל תמיסה בתוך בקבוקון פלסטיק. על תווית הבקבוקון יש רצועת ביטחון המיועדת להבטיח שהבקבוקון יפתח לראשונה על ידי המטופל (tamper evidence).

בעל הרישום וכתובתו:

מעבדות רפא בע"מ, ת.ד. 405, ירושלים 9100301

היצרן: פרבה מירבל, קלרמונט-פרנד, צרפת

מספר רישום התרופה בפנקס התרופות הממלכתי במשרד הבריאות

141.55.29511.01

נערך במרץ 2021 בהתאם להנחיות משרד הבריאות.

לשם הפשטות ולהקלת הקריאה, עלון זה נוסח בלשון זכר. על אף זאת, התרופה מיועדת לבני שני המינים.

Summary of Product Characteristics

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

COSOPT®

Ophthalmic Solution

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each ml contains 22.26 mg of dorzolamide hydrochloride corresponding to 20 mg dorzolamide and 6.83 mg of timolol maleate corresponding to 5 mg timolol.

Excipients: Benzalkonium chloride 0.075 mg/ml

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Eye drops, solution

Clear, colourless to nearly colourless, slightly viscous solution, with a pH between 5.5, and 5.8 and an osmolarity of 242-323 mOsM

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Indicated for the treatment of elevated intraocular pressure (IOP) in patients with ocular hypertension, open-angle glaucoma, or other secondary open-angle glaucoma when concomitant therapy is appropriate.

4.2 Posology and method of administration

Posology

The dose is one drop of COSOPT in the (conjunctival sac of the) affected eye(s) two times daily.

If another topical ophthalmic agent is being used, COSOPT and the other agent should be administered at least ten minutes apart.

Patients should be instructed to wash their hands before use and avoid allowing the tip of the container to come into contact with the eye or surrounding structures.

Patients should also be instructed that ocular solutions, if handled improperly, can become contaminated by common bacteria known to cause ocular infections. Serious damage to the eye and subsequent loss of vision may result from using contaminated solutions.

Patients should be informed of the correct handling of the bottles.

Method of administration

1. Before using the medication for the first time, be sure the Safety Strip on the front of the bottle is unbroken. A gap between the bottle and the cap is normal for an unopened bottle.
2. First wash your hands, then tear off the Safety Strip to break the seal.
3. To open the bottle, unscrew the cap by turning as indicated by the arrows on the top of the cap. Do not pull the cap directly up and away from the bottle. Pulling the cap directly up will prevent your dispenser from operating properly.
4. Tilt your head back and pull your lower eyelid down slightly to form a pocket between your eyelid and your eye.
5. Invert the bottle, and press lightly with the thumb or index finger over the “Finger Push Area” until a single drop is dispensed into the eye as directed by your doctor. **DO NOT TOUCH YOUR EYE OR EYELID WITH THE DROPPER TIP.**
6. When using nasolacrimal occlusion or closing the eyelids for 2 minutes, the systemic absorption is reduced. This may result in a decrease in systemic side effects and an increase in local activity.
7. If drop dispensing is difficult after opening for the first time, replace the cap on the bottle and tighten (Do not overtighten) and then remove by turning the cap in the opposite directions as indicated by the arrows on the top of the cap.
8. Repeat steps 4 & 5 with the other eye if instructed to do so by your doctor.
9. Replace the cap by turning until it is firmly touching the bottle. The arrow on the left side of the cap must be aligned with the arrow on the left side of the bottle label for proper closure. Do not overtighten or you may damage the bottle and cap.
10. The dispenser tip is designed to provide a single drop; therefore, do NOT enlarge the hole of the dispenser tip.
11. After you have used all doses, there will be some medicine left in the bottle. You should not be concerned since an extra amount of medicine has been added and you will get the full amount of COSOPT that your doctor prescribed. Do not attempt to remove the excess medicine from the bottle.

Paediatric population

Efficacy in paediatric patients has not been established.

Safety in paediatric patients below the age of 2 years has not been established.

4.3 Contraindications

COSOPT is contraindicated in patients with:

- reactive airway disease, including bronchial asthma or a history of bronchial asthma, or severe chronic obstructive pulmonary disease
- sinus bradycardia, sick sinus syndrome, sino-atrial block, second or third degree atrioventricular block not controlled with pacemaker, overt cardiac failure, cardiogenic shock
- severe renal impairment ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) or hyperchloraemic acidosis

- hypersensitivity to one or both active substances or to any of the excipients listed in section 6.1.

The above are based on the components and are not unique to the combination.

4.4 Special warnings and precautions for use

Cardiovascular/Respiratory Reactions

Like other topically applied ophthalmic agents timolol is absorbed systemically. Due to beta-adrenergic component, timolol, the same types of cardiovascular, pulmonary and other adverse reactions seen with systemic beta-adrenergic blocking agents may occur. Incidence of systemic ADRs after topical ophthalmic administration is lower than for systemic administration. To reduce the systemic absorption, see section 4.2.

Cardiac Disorders:

In patients with cardiovascular diseases (e.g. coronary heart disease, Prinzmetal's angina and cardiac failure) and hypotension therapy with beta-blockers should be critically assessed and the therapy with other active substances should be considered. Patients with cardiovascular diseases should be watched for signs of deterioration of these diseases and of adverse reactions.

Due to its negative effect on conduction time, beta-blockers should only be given with caution to patients with first degree heart block.

Vascular Disorders:

Patients with severe peripheral circulatory disturbance/disorders (i.e. severe forms of Raynaud's disease or Raynaud's syndrome) should be treated with caution.

Respiratory Disorders:

Respiratory reactions, including death due to bronchospasm in patients with asthma have been reported following administration of some ophthalmic beta-blockers.

COSOPT should be used with caution, in patients with mild/moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and only if the potential benefit outweighs the potential risk.

Hepatic Impairment

This medicinal product has not been studied in patients with hepatic impairment and should therefore be used with caution in such patients.

Immunology and Hypersensitivity

As with other topically-applied ophthalmic agents, this medicinal product may be absorbed systemically. Dorzolamide contains a sulfonamido group, which also occurs in sulfonamides.

Therefore, the same types of adverse reactions found with systemic administration of sulfonamides may occur with topical administration, including severe reactions such as Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. If signs of serious reactions or hypersensitivity occur, discontinue use of this preparation.

Local ocular adverse effects, similar to those observed with dorzolamide hydrochloride eye drops, have been seen with this medicinal product. If such reactions occur, discontinuation of this medicinal product should be considered.

While taking beta-blockers, patients with a history of atopy or a history of severe anaphylactic reaction to a variety of allergens may be more reactive to repeated challenge with such allergens and may be unresponsive to the usual dose of adrenaline used to treat anaphylactic reactions.

Concomitant Therapy

The effect on intra-ocular pressure or the known effects of systemic beta-blockade may be potentiated when timolol is given to the patients already receiving a systemic beta-blocking agent. The response of these patients should be closely observed. The use of two topical beta-adrenergic blocking agents is not recommended (see section 4.5).

The use of dorzolamide and oral carbonic anhydrase inhibitors is not recommended.

Withdrawal of Therapy

As with systemic beta-blockers, if discontinuation of ophthalmic timolol is needed in patients with coronary heart disease, therapy should be withdrawn gradually.

Additional Effects of Beta-Blockade

Hypoglycaemia/diabetes:

Beta-blockers should be administered with caution in patients subject to spontaneous hypoglycaemia or to patients with labile diabetes, as beta-blockers may mask the signs and symptoms of acute hypoglycaemia.

Beta-blockers may also mask the signs of hyperthyroidism. Abrupt withdrawal of beta-blocker therapy may precipitate a worsening of symptoms.

Corneal diseases

Ophthalmic beta-blockers may induce dryness of eyes. Patients with corneal diseases should be treated with caution.

Surgical anaesthesia

Beta-blocking ophthalmological preparations may block systemic beta-agonist effects e.g. of adrenaline. The anaesthesiologist should be informed when the patient is receiving timolol.

Therapy with beta-blockers may aggravate symptoms of myasthenia gravis.

Additional Effects of Carbonic Anhydrase Inhibition

Therapy with oral carbonic anhydrase inhibitors has been associated with urolithiasis as a result of acid-base disturbances, especially in patients with a prior history of renal calculi. Although no acid-base disturbances have been observed with this medicinal product, urolithiasis has been reported infrequently. Because COSOPT contains a topical carbonic

anhydrase inhibitor that is absorbed systemically, patients with a prior history of renal calculi may be at increased risk of urolithiasis while using this medicinal product.

Other

The management of patients with acute angle-closure glaucoma requires therapeutic interventions in addition to ocular hypotensive agents. This medicinal product has not been studied in patients with acute angle-closure glaucoma.

Corneal oedema and irreversible corneal decompensation have been reported in patients with pre-existing chronic corneal defects and/or a history of intraocular surgery while using dorzolamide.

There is an increased potential for developing corneal oedema in patients with low endothelial cell counts. Precautions should be used when prescribing COSOPT to these groups of patients.

Choroidal detachment has been reported with administration of aqueous suppressant therapies (e.g. timolol, acetazolamide) after filtration procedures.

As with the use of other antiglaucoma medicines, diminished responsiveness to ophthalmic timolol maleate after prolonged therapy has been reported in some patients. However, in clinical studies in which 164 patients have been followed for at least three years, no significant difference in mean intraocular pressure has been observed after initial stabilization.

Contact Lens Use

This medicinal product contains the preservative benzalkonium chloride, which may cause eye irritation. Remove contact lenses prior to application and wait at least 15 minutes before reinsertion.

Benzalkonium chloride is known to discolour soft contact lenses.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Specific medicine interaction studies have not been performed with COSOPT.

In clinical studies, this medicinal product was used concomitantly with the following systemic medications without evidence of adverse interactions: ACE-inhibitors, calcium channel blockers, diuretics, non-steroidal anti-inflammatory medicines including aspirin, and hormones (e.g., estrogen, insulin, thyroxine).

There is a potential for additive effects resulting in hypotension and/or marked bradycardia when ophthalmic beta-blockers solution is administered concomitantly with oral calcium channel blockers, catecholamine-depleting medicines or beta-adrenergic blocking agents, antiarrhythmics (including amiodarone), digitalis glycosides, parasympathomimetics, guanethidine, narcotics, and monoamine oxidase (MAO) inhibitors.

Potentiated systemic beta-blockade (e.g., decreased heart rate, depression) has been reported during combined treatment with CYP2D6 inhibitors (e.g. quinidine, fluoxetine, paroxetine) and timolol.

Although COSOPT alone has little or no effect on pupil size, mydriasis resulting from concomitant use of ophthalmic beta-blockers and adrenaline (epinephrine) has been reported occasionally.

Beta-blockers may increase the hypoglycaemic effect of antidiabetic agents.

Oral beta-adrenergic blocking agents may exacerbate the rebound hypertension which can follow the withdrawal of clonidine.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

COSOPT should not be used during pregnancy.

Dorzolamide

No adequate clinical data in exposed pregnancies are available. In rabbits, dorzolamide produced teratogenic effect at maternotoxic doses (see section 5.3).

Timolol

There are no adequate data for the use of timolol in pregnant women. Timolol should not be used during pregnancy unless clearly necessary. To reduce the systemic absorption, see section 4.2.

Epidemiological studies have not revealed malformative effects but show a risk for intra uterine growth retardation when beta-blockers are administered by the oral route. In addition, signs and symptoms of beta-blockade (e.g. bradycardia, hypotension, respiratory distress and hypoglycaemia) have been observed in the neonate when beta-blockers have been administered until delivery. If this medicinal product is administered until delivery, the neonate should be carefully monitored during the first days of life.

Breast-feeding

It is not known whether dorzolamide is excreted in human milk. In lactating rats receiving

dorzolamide, decreases in the body weight gain of offspring were observed. Beta-blockers are excreted in breast milk. However, at therapeutic doses of timolol in eye drops it is not likely that sufficient amounts would be present in breast milk to produce clinical symptoms of beta-blockade in the infant. To reduce the systemic absorption, see section 4.2.

If treatment with COSOPT is required, then lactation is not recommended.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. Possible side effects such as blurred vision may affect some patients' ability to drive and/or operate machinery.

4.8 Undesirable effects

In clinical studies for COSOPT the observed adverse reactions have been consistent with those that were reported previously with dorzolamide hydrochloride and/or timolol maleate.

During clinical studies, 1035 patients were treated with COSOPT. Approximately 2.4% of all patients discontinued therapy with this medicinal product because of local ocular adverse reactions, approximately 1.2% of all patients discontinued because of local adverse reactions suggestive of allergy or hypersensitivity (such as lid inflammation and conjunctivitis).

Like other topically applied ophthalmic medicines, timolol is absorbed into the systemic circulation. This may cause similar undesirable effects as seen with systemic beta-blocking agents. Incidence of systemic ADRs after topical ophthalmic administration is lower than for systemic administration.

The following adverse reactions have been reported with COSOPT or one of its components either during clinical trials or during post-marketing experience:

[Very Common: ($\geq 1/10$), Common: ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), Uncommon: ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), and Rare: ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), Not known (cannot be estimated from the available data)]

System Organ Class (MedDRA)	Formulation	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Not Known**
Immune system disorders	<u>COSOPT</u>				signs and symptoms of systemic allergic reactions, including angioedema, urticaria, pruritus, rash, anaphylaxis	
	<u>Timolol maleate eye drops, solution</u>				signs and symptoms of allergic reactions including angioedema, urticaria, localized and generalized rash, anaphylaxis	pruritus
Metabolism and nutrition disorders	<u>Timolol maleate eye drops, solution</u>					hypoglycaemia
Psychiatric disorders	<u>Timolol maleate eye drops, solution</u>			depression*	insomnia*, nightmares*, memory loss	hallucination

Nervous system disorders	<u>Dorzolamide hydrochloride eye drops, solution</u>		headache*		dizziness*, paraesthesia*	
	<u>Timolol maleate eye drops, solution</u>		headache*	dizziness*, syncope*	paraesthesia*, increase in signs and symptoms of myasthenia gravis, decreased libido*, cerebrovascular accident*, cerebral ischaemia	
Eye disorders	<u>COSOPT</u>	burning and stinging	conjunctival injection, blurred vision, corneal erosion, ocular itching, tearing			
	<u>Dorzolamide hydrochloride eye drops, solution</u>		eyelid inflammation*, eyelid irritation*	iritidocyclitis*	irritation including redness*, pain*, eyelid crusting*, transient myopia (which resolved upon discontinuation of therapy), corneal oedema*, ocular hypotony*, choroidal detachment (following filtration surgery)*	Foreign body sensation in eye
	<u>Timolol maleate eye drops, solution</u>		signs and symptoms of ocular irritation including blepharitis*, keratitis*, decreased	visual disturbances including refractive changes (due to withdrawal of miotic therapy in some cases)*	ptosis, diplopia, choroidal detachment following filtration surgery* (see Special warning and	itching, tearing, redness, blurred vision, corneal erosion

			corneal sensitivity, and dry eyes*		precautions for use 4.4)	
Ear and labyrinth disorders	<u>Timolol maleate eye drops, solution</u>				tinnitus*	
Cardiac disorders	<u>Timolol maleate eye drops, solution</u>			bradycardia*	chest pain*, palpitation*, oedema*, arrhythmia*, congestive heart failure*, cardiac arrest*, heart block	atrioventricular block, cardiac failure
	<u>Dorzolamine hydrochloride eye drops, solution</u>					Palpitations
Vascular disorders	<u>Timolol maleate eye drops, solution</u>				hypotension*, claudication, Raynaud's phenomenon*, cold hands and feet*	
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	<u>COSOPT</u>		sinusitis		shortness of breath, respiratory failure, rhinitis, rarely bronchospasm	
	<u>Dorzolamide hydrochloride eye drops, solution</u>				epistaxis*	dyspnoea
	<u>Timolol maleate eye drops, solution</u>			dyspnoea*	bronchospasm (predominantly in patients with pre-existing bronchospastic disease)*, respiratory failure, cough*	
Gastrointestinal disorders	<u>COSOPT</u>	dysgeusia				
	<u>Dorzolamide hydrochloride eye drops, solution</u>		nausea*		throat irritation, dry mouth*	
	<u>Timolol maleate eye drops, solution</u>			nausea*, dyspepsia*	diarrhoea, dry mouth*	dysgeusia, abdominal pain, vomiting
Skin and	<u>COSOPT</u>				contact	

subcutaneous tissue disorders					dermatitis, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis	
	<u>Dorzolamide hydrochloride eye drops, solution</u>				rash*	
	<u>Timolol maleate eye drops, solution</u>				alopecia*, psoriasiform rash or exacerbation of psoriasis*	skin rash
Musculoskeletal and connective tissue disorders	<u>Timolol maleate eye drops, solution</u>				systemic lupus erythematosus	myalgia
Renal and urinary disorders	<u>COSOPT</u>			uroolithiasis		
Reproductive system and breast disorders	<u>Timolol maleate eye drops, solution</u>				Peyronie's disease*, decreased libido	sexual dysfunction
General disorders and administration site conditions	<u>Dorzolamide Hydrochloride eye drops, solution</u>		asthenia/ fatigue*			
	<u>Timolol maleate eye drops, solution</u>			asthenia/ fatigue*		

*These adverse reactions were also observed with COSOPT during post-marketing experience.

**Additional adverse reactions have been seen with ophthalmic beta-blockers and may potentially occur with COSOPT.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product.

Any suspected adverse events should be reported to the Ministry of Health according to the National Regulation by using an online form

<https://sideeffects.health.gov.il>

4.9 Overdose

No data are available in humans in regard to overdose by accidental or deliberate ingestion of COSOPT.

Symptoms

There have been reports of inadvertent overdoses with timolol maleate ophthalmic solution resulting in systemic effects similar to those seen with systemic beta-adrenergic blocking agents such as dizziness, headache, shortness of breath, bradycardia, bronchospasm, and cardiac arrest. The most common signs and symptoms to be expected with overdoses of dorzolamide are electrolyte imbalance, development of an acidotic state, and possibly central nervous system effects.

Only limited information is available with regard to human overdose by accidental or deliberate ingestion of dorzolamide hydrochloride. With oral ingestion, somnolence has been reported. With topical application the following have been reported: nausea, dizziness, headache, fatigue, abnormal dreams, and dysphagia.

Treatment

Treatment should be symptomatic and supportive. Serum electrolyte levels (particularly potassium) and blood pH levels should be monitored. Studies have shown that timolol does not dialyze readily.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antiglaucoma preparations and miotics, Beta blocking agents, Timolol, combinations, ATC code: S01ED51

Mechanism of action

COSOPT is comprised of two components: dorzolamide hydrochloride and timolol maleate. Each of these two components decreases elevated intraocular pressure by reducing aqueous humor secretion, but does so by a different mechanism of action.

Dorzolamide hydrochloride is a potent inhibitor of human carbonic anhydrase II. Inhibition of carbonic anhydrase in the ciliary processes of the eye decreases aqueous humor secretion, presumably by slowing the formation of bicarbonate ions with subsequent reduction in sodium and fluid transport.

Timolol maleate is a nonselective beta-adrenergic receptor blocking agent. The precise mechanism of action of timolol maleate in lowering intraocular pressure is not clearly established at this time, although a fluorescein study and tonography studies indicate that the predominant action may be related to reduced aqueous formation. However, in some studies a slight increase in outflow facility was also observed. The combined effect of these two agents results in additional intraocular pressure reduction (IOP) compared to either component administered alone.

Following topical administration, this medicinal product reduces elevated intraocular pressure, whether or not associated with glaucoma. Elevated intraocular pressure is a major risk factor in the pathogenesis of optic nerve damage and glaucomatous visual field loss. This medicinal product reduces intraocular pressure without the common side effects of miotics such as night blindness, accommodative spasm and pupillary constriction.

Pharmacodynamic effects

Clinical Effects

Clinical studies of up to 15 months duration were conducted to compare the IOP-lowering effect of COSOPT b.i.d. (dosed morning and bedtime) to individually- and concomitantly-administered 0.5% timolol and 2.0% dorzolamide in patients with glaucoma or ocular hypertension for whom concomitant therapy was considered appropriate in the trials. This included both untreated patients and patients inadequately controlled with timolol monotherapy. The majority of patients were treated with topical beta-blocker monotherapy prior to study enrollment. In an analysis of the combined studies, the IOP-lowering effect of COSOPT b.i.d. was greater than that of monotherapy with either 2% dorzolamide t.i.d. or 0.5% timolol b.i.d. The IOP-lowering effect of COSOPT b.i.d. was equivalent to that of concomitant therapy with dorzolamide b.i.d. and timolol b.i.d. The IOP-lowering effect of COSOPT b.i.d. was demonstrated when measured at various time points throughout the day and this effect was maintained during long-term administration.

5.2 Pharmacokinetic properties

Dorzolamide Hydrochloride

Unlike oral carbonic anhydrase inhibitors, topical administration of dorzolamide hydrochloride allows for the active substance to exert its effects directly in the eye at substantially lower doses and therefore with less systemic exposure. In clinical trials, this resulted in a reduction in IOP without the acid-base disturbances or alterations in electrolytes characteristic of oral carbonic anhydrase inhibitors.

When topically applied, dorzolamide reaches the systemic circulation. To assess the potential for systemic carbonic anhydrase inhibition following topical administration, active substance and metabolite concentrations in red blood cells (RBCs) and plasma and carbonic anhydrase inhibition in RBCs were measured. Dorzolamide accumulates in RBCs during chronic dosing as a result of selective binding to CA-II while extremely low concentrations of free active substance in plasma are maintained. The parent active substance forms a single N-desethyl metabolite that inhibits CA-II less potently than the parent active substance but also inhibits a less active isoenzyme (CA-I). The metabolite also accumulates in RBCs where it binds primarily to CA-I. Dorzolamide binds moderately to plasma proteins (approximately 33%). Dorzolamide is primarily excreted unchanged in the urine; the metabolite is also excreted in urine. After dosing ends, dorzolamide washes out of RBCs nonlinearly, resulting in a rapid decline of active substance concentration initially, followed by a slower elimination phase with a half-life of about four months.

When dorzolamide was given orally to simulate the maximum systemic exposure after long term topical ocular administration, steady state was reached within 13 weeks. At steady state, there was virtually no free active substance or metabolite in plasma; CA inhibition in RBCs was less than that anticipated to be necessary for a pharmacological effect on renal function or respiration. Similar pharmacokinetic results were observed after chronic, topical administration of dorzolamide hydrochloride. However, some elderly patients with renal impairment (estimated CrCl 30-60 ml/min) had higher metabolite concentrations in RBCs, but no meaningful differences in carbonic anhydrase

inhibition and no clinically significant systemic side effects were directly attributable to this finding.

Timolol Maleate

In a study of plasma active substance concentration in six subjects, the systemic exposure to timolol was determined following twice daily topical administration of timolol maleate ophthalmic solution 0.5%. The mean peak plasma concentration following morning dosing was 0.46 ng/ml and following afternoon dosing was 0.35 ng/ml.

5.3 Preclinical safety data

The ocular and systemic safety profile of the individual components is well established.

Dorzolamide

In rabbits given maternotoxic doses of dorzolamide associated with metabolic acidosis, malformations of the vertebral bodies were observed.

Timolol

Animal studies have not shown teratogenic effect.

Furthermore, no adverse ocular effects were seen in animals treated topically with dorzolamide hydrochloride and timolol maleate ophthalmic solution or with concomitantly-administered dorzolamide hydrochloride and timolol maleate. *In vitro* and *in vivo* studies with each of the components did not reveal a mutagenic potential. Therefore, no significant risk for human safety is expected with therapeutic doses of COSOPT.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Benzalkonium chloride
Hydroxyethyl cellulose
Mannitol
Sodium citrate dihydrate
Sodium hydroxide for pH adjustment
Water for injections

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

The expiry date of the product is indicated on the packaging materials.
COSOPT should be used no longer than 28 days after first opening the container.

6.4 Special precautions for storage

Store below 30°C. Protect from light.

6.5 Nature and contents of container

The dispenser consists of a translucent, high-density polyethylene container with a sealed dropper tip, a flexible fluted side area which is depressed to dispense the drops, and a 2-piece cap assembly. The 2-piece cap mechanism punctures the sealed dropper tip upon initial use, then locks together to provide a single cap during the usage period. Tamper evidence is provided by a safety strip on the container label. The dispenser contains 5 ml of solution.

COSOPT is available in the following packaging configurations:

1 x 5 ml (single 5 ml containers)

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7. REGISTRATION HOLDER

Rafa Laboratories Ltd., P.O.Box 405, Jerusalem 9100301.

8. MANUFACTURER

Fareva Mirabel, Clermont-Ferrand, France

9. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

141.55.29511

Revised in March 2021 according to MOHs guidelines.