

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

БЕТОФТАН®

(BETOFTAN)

Склад:

діюча речовина: 1 мл крапель містить бетаксололу гідрохлориду (у перерахуванні на 100 % суху речовину) 2,8 мг, що еквівалентно 2,5 мг бетаксололу;

допоміжні речовини: натрію полістиролсульфонат, карбомер (974P), N-лауроїлсаркозин, кислота борна, маніт (Е 421), динатрію едетат, бензалконію хлорид, розчин натрію гідроксиду та/або кислота хлористоводнева розведена, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Краплі очні.

Основні фізико-хімічні властивості: суспензія від білого до майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються в офтальмології. Протиглаукомні препарати і міотичні засоби. Блокатори бета-адренорецепторів. Код АТХ S01E D02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Бетаксолол – кардіоселективний блокатор бета-1-адренергічних рецепторів, який не чинить значної мембраностабілізуючої (місцевої анестезуючої) і вираженої симпатоміметичної дії.

Підвищений внутрішньоочний тиск є головним фактором ризику розвитку глаукоматозної скотоми. Чим вищий рівень внутрішньоочного тиску, тим більша імовірність ушкодження очного нерва та втрати поля зору. Після інстиляції в око бетаксолол здатний знижувати як підвищений, так і нормальний внутрішньоочний тиск, незалежно від того, чи супроводжується це глаукомою; механізм його гіпотензивної дії пов'язаний зі зменшенням продукції внутрішньоочної рідини, як показує тонографія і флюорофотометрія. Бетаксолол починає діяти через 30 хвилин, а максимальний ефект зазвичай досягається через 2 години після місцевого застосування. Одноразова доза забезпечує зниження внутрішньоочного тиску протягом 12 годин.

Вазорелаксаційна дія бетаксололу на периферичні судини була продемонстрована у

дослідженні *in vivo* на собаках. Також вазорелаксаційна дія бетаксололу і його здатність блокувати кальцієві канали були продемонстровані в декількох дослідженнях *in vivo*, в яких використовувалися моделі очних і неочних судин щурів, морських свинок, кролів, собак, свиней та корів. Дія бетаксололу як нейропротектора була продемонстрована в експериментах як *in vivo*, так і *in vitro* на сітківці кролів, кортикальних культурах щурів і культурах сітківки курчат.

Дані, отримані під час контрольованих клінічних досліджень за участю пацієнтів із хронічною відкритокутовою глаукомою та очною гіпертензією, вказують на те, що лікування із застосуванням бетаксололу забезпечує триваліший позитивний вплив на поле зору, ніж при застосуванні тимололу, неселективного бета-блокатора. Також при застосуванні бетаксололу не спостерігалось негативного впливу на кровопостачання очного нерва. Бетаксолол підтримує або поліпшує очний кровообіг/перфузію.

При місцевому застосуванні бетаксололу у формі очних крапель він чинить незначну дію або зовсім не впливає на звуження зіниці та має мінімальний вплив на легеневу та серцево-судинну функцію. Бетаксолол для офтальмологічного застосування не мав істотного впливу на функцію легенів, що було встановлено при вимірюванні об'єму максимального видиху за секунду, максимального життєвого об'єму легенів та їх співвідношення. Жодних ознак серцево-судинної бета-адренергічної блокади під час дослідження не спостерігалось.

При пероральному застосуванні бета-адренергічні блокатори зменшують серцевий викид у здорових добровольців та в пацієнтів із захворюваннями серця. У пацієнтів із тяжкими порушеннями функції міокарда антагоністи бета-адренергічних рецепторів можуть пригнічувати симпатичний стимулювальний ефект, необхідний для підтримання адекватної серцевої функції.

Результати клінічних досліджень вказують на те, що суспензія бетаксололу переносилася набагато краще, ніж розчин.

Полярна природа бетаксололу може спричиняти відчуття дискомфорту в очах. У препараті Бетофтан® молекули бетаксололу зв'язані іонним зв'язком з амберлітовою смолою. Після інстиляції молекули бетаксололу переносяться іонами натрію в слізну плівку. Цей процес переміщення відбувається протягом кількох хвилин і посилює офтальмологічний комфорт при застосуванні препарату Бетофтан®.

Доклінічні дані з безпеки

Дослідження тривалості життя при застосуванні бетаксололу, введеного перорально у дозах 6 мг/кг/добу, 20 мг/кг/добу або 60 мг/кг/добу, проведені на мишах та на щурах у дозах 3 мг/кг/добу, 12 мг/кг/добу або 48 мг/кг/добу, продемонстрували відсутність канцерогенного ефекту.

Під час різноманітних дослідів на клітинах бактерій та ссавців як *in vitro*, так і *in vivo* мутагенний ефект бетаксололу не спостерігався.

Дослідження дії бетаксололу на репродуктивну функцію, а також тератологічні, перинатальні та постнатальні дослідження, що проводилися на щурах та кролях з пероральним застосуванням бетаксололу гідрохлориду, продемонстрували докази зв'язку постімплантаційного викидня у щурів та кролів зі застосуванням препарату в дозі, що перевищувала 12 мг/кг та 128 мг/кг відповідно.

Бетаксололу гідрохлорид не виявив тератогенного ефекту, а також не спостерігалось будь-

якого іншого негативного впливу на репродуктивну функцію при субтоксичних дозах.

Фармакокінетика.

Бетаксолोल має високу ліпофільність, що спричиняє високий ступінь проникності у рогівку і високі концентрації препарату в тканинах ока. Вміст бетаксололу в плазмі крові після місцевого застосування низький. Під час клінічних фармакокінетичних досліджень концентрації в плазмі крові були нижче межі кількісного визначення 2 нг/мл. Бетаксолोल характеризується гарною абсорбцією при пероральному застосуванні, низькими втратами при першому проходженні та відносно тривалим періодом напіввиведення, який становить приблизно 16-22 години. Виводиться бетаксолोल зазвичай нирками, менше – з фекаліями. Основними метаболітами є дві форми карбоксильної кислоти та бетаксолол у незміненому вигляді, які виводяться зі сечею (приблизно 16 % від прийнятої дози).

Бетаксолोल починає діяти зазвичай через 30 хвилин, а максимальний ефект зазвичай досягається через 2 години після місцевого застосування. Одноразова доза забезпечує зниження внутрішньоочного тиску протягом 12 годин.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для зниження внутрішньоочного тиску у хворих на хронічну відкритокутову глаукому або очну гіпертензію (як монотерапія, так і в комбінації з іншими лікарськими засобами).

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до активної субстанції або до будь-якого з компонентів препарату.
- Синусова брадикардія, синдром дисфункції синусового вузла, дисфункція синусо-передсердного вузла, атріовентрикулярна блокада II або III ступеня, неконтрольована водієм ритму. Виражена серцева недостатність або кардіогенний шок.
- Реактивне захворювання дихальних шляхів, включаючи бронхіальну астму тяжкого ступеня або бронхіальну астму тяжкого ступеня в анамнезі, хронічні обструктивні захворювання легень тяжкого ступеня.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Спеціальних досліджень щодо взаємодії бетаксололу з іншими лікарськими засобами не проводилося.

- Існує ймовірність виникнення додаткових ефектів, що призводять до артеріальної гіпотензії та/або вираженої брадикардії, при застосуванні офтальмологічного розчину, що містить бета-

блокатори, одночасно з пероральними блокаторами кальцієвих каналів, бета-адренергічними блокувальними засобами, антиаритмічними засобами (включаючи аміодарон) або глікозидами наперстянки, парасимпатоміметиками, гуанетидином.

- Бета-блокатори можуть зменшувати чутливість до адреналіну, який застосовується для лікування анафілактичних реакцій. Слід призначати з обережністю пацієнтам з atopією або анафілаксією в анамнезі.
- У рідкісних випадках повідомлялося про мідріаз, що виникав при супутньому застосуванні офтальмологічних бета-блокаторів та адреналіну (епінефрину).
- У разі одночасного застосування декілька лікарських засобів для місцевого застосування в око необхідно зачекати щонайменше 5 хвилин між їх застосуванням. Очні мазі слід застосовувати останніми.
- Оскільки бетаксол є блокатором адренорецепторів, його слід з обережністю призначати пацієнтам, які паралельно застосовують адренергічні психотропні засоби, через ризик посилення їхньої дії.

Особливості застосування.

Тільки для офтальмологічного застосування.

Частота виникнення побічних реакцій при місцевому застосуванні в око є нижчою, ніж при системному застосуванні. Щодо зменшення системної абсорбції див. розділ «Спосіб застосування та дози».

Захворювання рогівки

При місцевому застосуванні в око бета-блокаторів може виникати сухість очей. Слід з обережністю застосовувати бета-блокатори пацієнтам із захворюваннями рогівки.

Інші бета-блокатори

При застосуванні бетаксолу пацієнтам, які вже отримують системний бета-блокувальний засіб, вплив на внутрішньоочний тиск може посилюватись. Відомі ефекти системної бета-блокади. При застосуванні бета-блокувальних засобів пацієнтам цієї категорії слід уважно спостерігати за реакцією. Не рекомендується застосовувати два бета-адренергічних засоби місцевої дії одночасно (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Для зниження внутрішньоочного тиску в пацієнтів із закритокутовою глаукомою Бетофтан[®] необхідно застосовувати лише у комбінації з міотичними засобами.

Хоріоїдне відшарування

Повідомлялося про хоріоїдне відшарування при застосуванні терапії супресантами на водній основі (наприклад, тимолол, ацетазоламід) після процедур фільтрації.

Хірургічна анестезія

Бета-блокувальні анестезувальні препарати можуть блокувати дію системних бета-агоністів, наприклад адреналіну. Якщо пацієнт приймає бетаксол, слід повідомити про це анестезіолога.

Здійснюючи носослізну оклюзію або утримуючи повіки закритими протягом 2 хвилин, можна зменшити системну абсорбцію препарату. Це може знизити системну дію та збільшити місцеву дію лікарських засобів.

Загальні

· Як і інші офтальмологічні препарати для місцевого застосування, бетаксол абсорбується системно. Через наявність бета-адренергічного компонента при застосуванні бетаксолу можуть виникнути такі ж побічні реакції з боку серцево-судинної, дихальної систем та інші види побічних реакцій, як і при застосуванні системних блокаторів бета-адренергічних рецепторів.

Порушення з боку серцевої системи

· У пацієнтів зі серцево-судинними захворюваннями (наприклад, коронарне захворювання серця, стенокардія Принцметала та серцева недостатність) та артеріальною гіпотензією слід критично оцінювати необхідність терапії зі застосуванням бета-блокаторів і розглянути можливість застосування інших діючих речовин. Необхідно спостерігати за станом пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. Через несприятливий вплив бета-блокаторів на час провідності їх з обережністю можна призначати лише пацієнтам із блокадою серця I ступеня.

Порушення з боку судинної системи

· Слід з обережністю здійснювати лікування пацієнтів із порушенням периферичного кровообігу тяжкого ступеня (тобто тяжкі форми захворювання Рейно або синдрому Рейно).

Порушення з боку дихальних шляхів

· Надходили повідомлення про реакції з боку дихальної системи, в тому числі про летальні випадки внаслідок бронхоспазму, у пацієнтів з астмою після застосування деяких бета-блокаторів. Слід з обережністю призначати цей препарат пацієнтам із бронхіальною астмою легкого/помірного ступеня, у тому числі в анамнезі, або хронічними обструктивними захворюваннями легень (ХОЗЛ) легкого/помірного ступеня.

Гіпоглікемія/діабет

· Бета-адреноблокатори слід з обережністю застосовувати пацієнтам, схильним до спонтанної гіпоглікемії, та пацієнтам з лабільним діабетом, оскільки бета-блокатори можуть маскувати симптоми гострої гіпоглікемії.

Гіпертиреоз

· Бета-адреноблокатори також можуть маскувати ознаки гіпертиреозу.

М'язова слабкість

· Бета-адреноблокатори можуть посилювати слабкість м'язів, що пов'язано з певними симптомами міастенії (наприклад, диплопія, птоз та загальна слабкість).

Анафілактичні реакції

· Під час застосування бета-блокаторів пацієнти з atopією в анамнезі або анафілактичними реакціями тяжкого ступеня на різні алергени в анамнезі можуть мати сильнішу реакцію при повторному застосуванні препарату з цими ж алергенами, а також можуть не реагувати на звичайні дози адреналіну, які застосовуються для лікування анафілактичних реакцій.

Контактні лінзи

· Бетофтан® містить бензалконію хлорид, який може спричиняти подразнення ока і знебарвлювати м'які контактні лінзи. Слід уникати контакту з м'якими контактними лінзами. Пацієнтів слід попередити про те, що необхідно зняти контактні лінзи перед застосуванням очних крапель Бетофтан® і зачекати 15 хвилин, перш ніж вставляти контактні лінзи.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Репродуктивна функція

Дані щодо впливу лікарського засобу на репродуктивну функцію людини відсутні.

Вагітність

Немає достатніх даних щодо застосування бетаксололу вагітним жінкам. Щодо зменшення системної абсорбції див. розділ «Спосіб застосування та дози».

В епідеміологічних дослідженнях не було виявлено негативного впливу на формування плода, але при пероральному застосуванні бета-блокаторів було виявлено ризик затримки внутрішньоутробного розвитку. Крім цього, при застосуванні бета-блокаторів до пологів у

новонароджених спостерігалися симптоми бета-блокади (наприклад, брадикардія, артеріальна гіпотензія, респіраторний дистрес та гіпоглікемія).

Бетаксолол не слід застосовувати під час вагітності, окрім випадків гострої необхідності. Однак, якщо Бетофтан® застосовувався до пологів, у перші дні після народження необхідно здійснювати ретельний моніторинг стану новонародженого.

Період годування груддю

Бета-блокатори проникають у грудне молоко, що може спричинити виникнення серйозних побічних ефектів у новонароджених, які перебувають на грудному вигодовуванні. Однак при застосуванні терапевтичних доз бетаксололу у вигляді очних крапель навряд чи в грудне молоко потрапить кількість препарату, яка може викликати клінічні симптоми бета-блокади новонародженого. Щодо зменшення системної абсорбції див. розділ «Спосіб застосування та дози».

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Бетофтан® не впливає або має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом чи працювати з іншими механізмами. Тимчасове затуманення зору або інші порушення зору можуть негативно впливати на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. Якщо затуманення зору виникає під час закапування, пацієнту необхідно зачекати, доки зір проясниться, перш ніж керувати автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Для офтальмологічного застосування.

Застосування дорослим, включаючи пацієнтів літнього віку

Рекомендована доза становить 1 краплю Бетофтану®, яку закапують у кон'юнктивальний мішок ураженого ока (очей) 2 рази на добу. Деяким пацієнтам для стабілізації гіпотензивної дії лікарський засіб Бетофтан® потрібно застосовувати кілька тижнів. Рекомендується ретельне спостереження за хворими на глаукому.

Якщо при застосуванні рекомендованих доз внутрішньоочний тиск пацієнта не контролюється належним чином, можна застосовувати супутню терапію з іншими протиглаукомними препаратами.

Після інстиляції рекомендується щільне закриття повіки або носослізна оклюзія. Це знижує системну абсорбцію лікарських засобів, введених в око, і зменшує імовірність виникнення системних побічних реакцій.

У разі супутньої терапії іншими місцевими офтальмологічними препаратами слід дотримуватись інтервалу 10-15 хвилин між їх застосуванням.

Застосування дітям

Ефективність та безпека очних крапель Бетофтан® при застосуванні пацієнтам віком до 18 років не встановлена.

Застосування при порушеннях функції печінки та нирок

Бетофтан® не досліджувався у цієї категорії пацієнтів.

Спосіб застосування

Перед застосуванням препарату флакон слід добре струсити.

Щоб попередити забруднення кінчика крапельниці та суспензії, необхідно бути обережним і не торкатися повік, прилеглих ділянок або інших поверхонь кінчиком флакона-крапельниці.

Діти.

Ефективність та безпека очних крапель Бетофтан® при застосуванні пацієнтам віком до 18 років не встановлені.

Передозування.

У разі випадкового ковтання препарату симптоми передозування можуть включати брадикардію, артеріальну гіпотензію, серцеву недостатність та бронхоспазм.

У випадку передозування препаратом Бетофтан® лікування повинно бути симптоматичним та підтримувальним.

Побічні реакції.

Короткий огляд даних з безпеки

Найчастішим побічним ефектом, який спостерігався протягом клінічних досліджень препарату Бетофтан®, було відчуття дискомфорту в оці, що зустрічалося у 12 % пацієнтів.

Нижчезазначені побічні ефекти спостерігалися під час клінічних досліджень препарату та класифіковані таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), поодинокі ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), рідкісні ($< 1/10000$). У межах кожної групи побічні ефекти представлені у порядку зменшення їх ступеня тяжкості.

Система органів	Побічні реакції згідно з класифікатором MedDRA (версія 13.0)
З боку серця	<i>Нечасто:</i> брадикардія, тахікардія
З боку нервової системи	<i>Часто:</i> головний біль <i>Поодинокі:</i> синкопе
З боку органів зору	<i>Дуже часто:</i> відчуття дискомфорту в оці <i>Часто:</i> затуманення зору, посилена сльозотеча, відчуття стороннього тіла в очах <i>Нечасто:</i> точковий кератит, кератит, кон'юнктивіт, блефарит, зниження гостроти зору, порушення зору, світлобоязнь, біль в очах, сухість очей, астенопія, блефароспазм, незвичне відчуття в очах, свербіж очей, виділення з очей, утворення лусочок по краях повік, запалення очей, подразнення очей, кон'юнктивальні порушення, кон'юнктивальний набряк, очна гіперемія <i>Поодинокі:</i> катаракта, офтальмологічні порушення
З боку дихальних шляхів, торакальні та медіастинальні порушення	<i>Нечасто:</i> астма, диспное, порушення з боку дихальних шляхів, риніт <i>Поодинокі:</i> кашель, ринорея
З боку шлунково-кишкового тракту	<i>Нечасто:</i> нудота <i>Поодинокі:</i> дисгевзія

З боку шкіри та підшкірних тканин	Поодинокі: дерматит, висипання
З боку судин	Поодинокі: артеріальна гіпотензія
Психічні розлади	Поодинокі: неспокій
З боку репродуктивної функції та молочних залоз	Поодинокі: зменшення лібідо

За результатами постмаркетингових досліджень були виявлені нижчезазначені побічні реакції. За наявними даними неможливо розрахувати частоту їх виникнення.

Система органів	Побічні реакції згідно з класифікатором MedDRA (версія 13.0)
З боку імунної системи	підвищена чутливість
Психічні розлади	безсоння, депресія
З боку нервової системи	запаморочення
Офтальмологічні порушення	еритема повік
З боку серця	аритмія
З боку шкіри та підшкірних тканин	облисіння
Порушення загального характеру та стан місця введення	астенія

Опис наведених побічних реакцій

Як і при застосуванні інших офтальмологічних лікарських засобів місцевої дії, бетаксолोल абсорбується у системний кровообіг. Це може спричинити подібні небажані ефекти, як і при застосуванні системних бета-блокаторів. Частота виникнення системних побічних реакцій при місцевому застосуванні в око є меншою, ніж при системному застосуванні. Наведені побічні реакції включають у себе реакції, які спостерігалися у межах класу бета-блокаторів для офтальмологічного застосування.

Додаткові побічні реакції спостерігалися при застосуванні офтальмологічних бета-блокаторів та можуть виникнути при застосуванні очних крапель Бетофтан®:

- *З боку імунної системи:* системні алергічні реакції, що включають ангіонабряк, кропив'янку, локалізовані та генералізовані висипання, свербіж, анафілактичну реакцію, токсичний епідермальний некроліз.
- *З боку метаболізму та засвоєння поживних речовин:* гіпоглікемія.
- *Психічні розлади:* депресія, нічні жахи, втрата пам'яті, галюцинації, психоз, сплутаність свідомості.
- *З боку нервової системи:* синкопе, порушення мозкового кровообігу, ішемія головного мозку, посилення ознак та симптомів міастенії *gravis*, парестезія.
- *Офтальмологічні порушення:* ознаки та симптоми подразнення очей (наприклад, печіння, поколювання, свербіж, слезотеча, почервоніння), блефарит, відшарування хоріоїдальної оболонки після фільтраційної хірургії (див. розділ «Особливості застосування»), зменшення чутливості рогівки, ерозія рогівки, птоз, диплопія.
- *Кардіологічні порушення:* біль у грудях, прискорене серцебиття, набряк, застійна серцева

недостатність, атріовентрикулярна блокада, зупинка серця, серцева недостатність.

- *З боку судинної системи:* артеріальна гіпотензія, феномен Рейно, похолодання кінцівок, посилення переміжної кульгавості.
- *Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення:* бронхоспазм (переважно у пацієнтів з попередньо існуючим бронхоспастичним захворюванням).
- *З боку шлунково-кишкового тракту:* диспепсія, діарея, біль у животі, блювання, сухість у роті, глосит.
- *З боку шкіри та підшкірних тканин:* псоріазоподібні висипання або загострення псоріазу.
- *З боку скелетно-м'язової системи та сполучних тканин:* міалгія.
- *З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* статева дисфункція, імпотенція.
- *Порушення загального характеру та стани, пов'язані з місцем введення:* астенія/втома.

Додатково було виявлено підвищення рівнів антинуклеарних антитіл; клінічна релевантність не встановлена.

Термін придатності. 2 роки.

Термін придатності після розкриття флакона 28 діб.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 5 мл у флаконі № 1 у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.