УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
10.11.2016 № 1225
Регистрационное удостоверение
№ UA/15505/01/01

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

БЕТОФТАН
(BETOFTAN)

Состав:
действующее вещество: 1 мл капель содержит бетаксолола гидрохлорида (в пересчете на 100 % сухое вещество) 2,8 мг, что эквивалентно 2,5 мг бетаксолола;
вспомогательные вещества: натрия полистиролсульфонат, карбомер (974Р), N-лауроилсаркозин, кислота борная, маннит (Е421), динатрия эдетат, бензалкония хлорид, раствор натрия гидроксида и/или кислота хлористоводородная разведенная, вода для инъекций.

Лекарственная форма. Капли глазные.
Основные физико-химические свойства: суспензия от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа. Средства, которые применяются в офтальмологии. Противоглаукомные препараты и миотические средства. Блокаторы бета-адренорецепторов. Код АТХ S01E D02.

Фармакологические свойства.
Фармакодинамика.
Бетаксолол – кардиоселективный блокатор бета-1-адренергических рецепторов, который не оказывает значительного мембраностабилизирующего (местного анестезирующего) и выраженного симпатомиметического действия.
Повышенное внутриглазное давление – главный фактор риска развития глаукоматозной скотомы. Чем выше уровень внутриглазного давления, тем больше вероятность повреждения глазного нерва и потери поля зрения. После инстилляции в глаз бетаксолол способен снижать как повышенное, так и нормальное внутриглазное давление, независимо от того, сопровождается ли это глаукомой; механизм его гипотензивного действия связан с уменьшением продукции внутриглазной жидкости, как показывает тонография и флюорофотометрия. Бетаксолол начинает действовать через 30 минут, а максимальный эффект, как правило, достигается через 2 часа после местного применения. Разовая доза обеспечивает снижение внутриглазного давления в течение 12 часов.
Вазорелаксирующее действие бетаксолола на периферические сосуды было продемонстрировано в исследовании *in vivo* на собаках. Также вазорелаксирующее действие бетаксолола и его способность блокировать кальциевые каналы были продемонстрированы в нескольких исследованиях *in vivo,* в которых использовались модели глазных и неглазных сосудов крыс, морских свинок, кроликов, собак, свиней и коров. Действие бетаксолола как нейропротектора было продемонстрировано в экспериментах как *in vivo,* так и *in vitro* на сетчатке кроликов, кортикальных культурах крыс и культурах сетчатки цыплят.
Данные, полученные во время контролируемых клинических исследований с участием пациентов с хронической открытоугольной глаукомой и глазной гипертензией, указывают на то, что лечение с применением бетаксолола обеспечивает более длительное позитивное влияние на поле зрения, чем при применении тимолола, неселективного бета-блокатора. К тому же, при применении бетаксолола не наблюдалось негативного влияния на кровоснабжение глазного нерва. Бетаксолол поддерживает или улучшает глазное

КОНТРОЛЬНИЙ

кровообращение/перфузию.
При местном применении бетаксолола в форме глазных капель он оказывает незначительное действие или совсем не влияет на сужение зрачка и имеет минимальное влияние на легочную и сердечно-сосудистую функцию. Бетаксолол для офтальмологического применения не имел существенного влияния на функцию легких, что было установлено при измерении объема максимального выдоха за секунду, максимального жизненного объема легких и их соотношения. Никаких признаков сердечно-сосудистой бета-адренергической блокады во время проведения исследования не наблюдалось.
При пероральном введении бета-адренергические блокаторы уменьшают сердечный выброс у здоровых добровольцев и у пациентов с заболеваниями сердца. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции миокарда антагонисты бета-адренергических рецепторов могут угнетать симпатический стимулирующий эффект, необходимый для поддержания адекватной сердечной функции.
Результаты клинических исследований указывают на то, что суспензия бетаксолола переносилась намного лучше, чем раствор.
Полярная природа бетаксолола может вызывать ощущение дискомфорта в глазах. В препарате Бетофтан молекулы бетаксолола связаны ионной связью с амберлитовой смолой. После инстилляции молекулы бетаксолола переносятся ионами натрия в слезную пленку. Этот процесс перемещения происходит в течение нескольких минут и усиливает офтальмологический комфорт при применении препарата Бетофтан.
Доклинические данные по безопасности
Исследования длительности жизни при применении бетаксолола, введенного перорально в дозах 6, 20 или 60 мг/кг/день, проведенные на мышах и на крысах в дозах 3, 12 или 48 мг/кг/день, продемонстрировали отсутствие канцерогенного эффекта.
Во время разнообразных опытов на клетках бактерий и млекопитающих как *in vitro,* так и *in vivo* мутагенный эффект бетаксолола не наблюдался.
Исследования действия бетаксолола на репродуктивную функцию, а также тератологические, перинатальные и постнатальные исследования, которые проводились на крысах и кроликах с пероральным применением бетаксолола гидрохлорида, продемонстрировали доказательства связи постимплантационного выкидыша у крыс и кроликов с применением препарата в дозе, превышающей 12 мг/кг и 128 мг/кг соответственно.
Бетаксолола гидрохлорид не выявил тератогенного эффекта, а также не наблюдалось какого-либо другого негативного влияния на репродуктивную функцию при субтоксических дозах.
Фармакокинетика.
Бетаксолол имеет высокую липофильность, что приводит к высокой степени проницаемости в роговицу и высоким концентрациям препарата в тканях глаза. Содержание бетаксолола в плазме после местного применения низкое. Во время клинических фармакокинетических исследований концентрации в плазме были ниже границы количественного определения 2 нг/мл. Бетаксолол характеризуется хорошей абсорбцией при пероральном применении, низкими потерями при первом прохождении и относительно длительным периодом полувыведения, который составляет приблизительно 16-22 часа. Выводится бетаксолол, как правило, почками, меньше – с фекалиями. Основные метаболиты – две формы карбоксильной кислоты и бетаксолол в неизмененном виде, которые выводятся с мочой (приблизительно 16 % от принятой дозы).
Бетаксолол начинает действовать, как правило, через 30 минут, а максимальный эффект, как правило, достигается через 2 часа после местного применения. Разовая доза обеспечивает снижение внутриглазного давления в течение 12 часов.

Клинические характеристики.
Показания.
Для снижения внутриглазного давления у больных хронической открытоугольной глаукомой или глазной гипертензией (как монотерапия, так и в комбинации с другими лекарственными средствами).

КОНТРОЛЬНЫЙ

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к активной субстанции или к какому-либо из компонентов препарата.
- Синусовая брадикардия, синдром дисфункции синусового узла, дисфункция синусо-предсердного узла, атриовентрикулярная блокада II или III степени, неконтролируемая водителем ритма. Выраженная сердечная недостаточность или кардиогенный шок.
- Реактивное заболевание дыхательных путей, включая бронхиальную астму тяжелой степени или бронхиальную астму тяжелой степени в анамнезе, хронические обструктивные заболевания легких тяжелой степени.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Специальных исследований о взаимодействии бетаксолола с другими лекарственными средствами не проводилось.

- Существует вероятность возникновения дополнительных эффектов, которые приводят к артериальной гипотензии и/или выраженной брадикардии при применении офтальмологического раствора, содержащего бета-блокаторы, одновременно с пероральными блокаторами кальциевых каналов, бета-адренергическими блокирующими средствами, антиаритмическими средствами (включая амиодарон) или гликозидами наперстянки, парасимпатомиметиками, гуанетидином.
- Бета-блокаторы могут уменьшать чувствительность к адреналину, который применяется для лечения анафилактических реакций. Следует назначать с осторожностью пациентам с атопией или анафилаксией в анамнезе.
- В редких случаях сообщалось о мидриазе, который возникал при сопутствующем применении офтальмологических бета-блокаторов и адреналина (эпинефрина).
- Если одновременно применяется несколько лекарственных средств для местного применения в глаз, необходимо подождать минимум 5 минут между их применением. Глазные мази следует применять последними.
- Поскольку бетаксолол является блокатором адренорецепторов, его следует с осторожностью назначать пациентам, которые параллельно применяют адренергические психотропные средства, из-за риска усиления их действия.

Особенности применения.

Только для офтальмологического применения.

Частота возникновения побочных реакций при местном применении в глаз ниже, чем при системном применении. Об уменьшении системной абсорбции см. раздел «Способ применения и дозы».

<u>Заболевания роговицы</u>

При местном применении в глаз бета-блокаторов может возникать сухость глаз. Следует с осторожностью применять бета-блокаторы пациентам с заболеваниями роговицы.

<u>Другие бета-блокаторы</u>

При применении бетаксолола пациентам, которые уже получают системное бета-блокирующее средство, влияние на внутриглазное давление может усиливаться. Известны эффекты системной бета-блокады. При применении бета-блокирующих средств пациентам этой категории следует внимательно наблюдать за реакцией. Не рекомендуется применять два бета-адренергических средства местного действия одновременно (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Для снижения внутриглазного давления у пациентов с закрытоугольной глаукомой Бетофтан необходимо применять только в комбинации с миотическими средствами.

<u>Хориоидная отслойка</u>

Сообщалось о хориоидной отслойке при применении терапии супрессантами на водной основе (например, тимолол, ацетазоламид) после процедур фильтрации.

<u>Хирургическая анестезия</u>

Бета-блокирующие анестезирующие препараты могут блокировать действие системных бета-

КОНТРОЛЬНЫЙ

агонистов, например адреналина. Если пациент принимает бетаксолол, следует сообщить об этом анестезиологу.

Осуществляя носослезную окклюзию или удерживая веки закрытыми в течение 2 минут, можно уменьшить системную абсорбцию препарата. Это может снизить системное действие и увеличить местное действие лекарств.

Общие

• Как и другие офтальмологические препараты для местного применения, бетаксолол абсорбируется системно. Из-за наличия бета-адренергического компонента при применении бетаксолола могут возникнуть такие же побочные реакции со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной систем и другие виды побочных реакций, как и при применении системных блокаторов бета-адренергических рецепторов.

Нарушения со стороны сердечной системы

• У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, коронарное заболевание сердца, стенокардия Принцметала и сердечная недостаточность) и артериальной гипотензией следует критично оценивать необходимость терапии с применением бета-блокаторов и рассмотреть возможность применения других действующих веществ. Следует наблюдать за состоянием пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Из-за неблагоприятного влияния бета-блокаторов на время проводимости их с осторожностью можно назначать только пациентам с блокадой сердца I степени.

Нарушения со стороны сосудистой системы

• Следует с осторожностью осуществлять лечение пациентов с нарушением периферического кровообращения тяжелой степени (то есть тяжелые формы болезни Рейно или синдрома Рейно).

Нарушения со стороны дыхательных путей

• Поступали сообщения о реакциях со стороны дыхательной системы, в том числе о летальных случаях вследствие бронхоспазма, у пациентов с астмой после применения некоторых β-блокаторов. Следует с осторожностью назначать данный препарат пациентам с бронхиальной астмой легкой/умеренной степени, в том числе в анамнезе, или хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОЗЛ) легкой/умеренной степени.

Гипогликемия/диабет

• Бета-адреноблокаторы следует с осторожностью применять пациентам, склонным к спонтанной гипогликемии, и пациентам с лабильным диабетом, поскольку бета-блокаторы могут маскировать симптомы острой гипогликемии.

Гипертиреоз

• Бета-адреноблокаторы также могут маскировать признаки гипертиреоза.

Мышечная слабость

• Бета-адреноблокаторы могут усиливать слабость мышц, что связано с определенными симптомами миастении (например, диплопия, птоз и общая слабость).

• Анафилактические реакции

Во время применения бета-блокаторов пациенты с атопией в анамнезе или анафилактическими реакциями тяжелой степени на разные аллергены в анамнезе могут иметь более сильную реакцию при повторном применении препарата с этими же аллергенами, а также могут не реагировать на обычные дозы адреналина, которые применяются для лечения анафилактических реакций.

• Контактные линзы

Бетофтан содержит бензалкония хлорид, который может вызывать раздражение глаза и обесцвечивать мягкие контактные линзы. Следует избегать контакта с мягкими контактными линзами. Пациентов следует предупредить о том, что необходимо снять контактные линзы перед применением глазных капель Бетофтан и подождать 15 минут, прежде чем вставлять контактные линзы.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Репродуктивная функция

КОНТРОЛЬНЫЙ

Данные о влиянии лекарственного средства на репродуктивную функцию человека отсутствуют.

Беременность

Нет достаточных данных о применении бетаксолола беременным женщинам. Об уменьшении системной абсорбции см. раздел «Способ применения и дозы».

В эпидемиологических исследованиях не было выявлено негативного влияния на формирование плода, но при пероральном применении бета-блокаторов был выявлен риск задержки внутриутробного развития. Кроме того, при применении бета-блокаторов до родов у новорожденных наблюдались симптомы бета-блокады (например брадикардия, артериальная гипотензия, респираторный дистресс и гипогликемия).

Бетаксолол не следует применять во время беременности, кроме случаев острой необходимости. Однако, если Бетофтан применялся до родов, в первые дни после рождения следует осуществлять тщательный мониторинг состояния новорожденного.

Период кормления грудью

Бета-блокаторы проникают в грудное молоко, что может вызвать возникновение серьёзных побочных эффектов у новорожденных на грудном вскармливании. Однако при применении терапевтических доз бетаксолола в виде глазных капель вряд ли в грудное молоко попадет количество препарата, которое может вызвать клинические симптомы бета-блокады новорожденного. Об уменьшении системной абсорбции см. раздел «Способ применения и дозы».

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами. Бетофтан не влияет либо имеет незначительное влияние на способность управлять автотранспортом или работать с другими механизмами. Временное затуманивание зрения или другие нарушения зрения могут негативно влиять на способность управлять автотранспортом или работать с другими механизмами. Если затуманивание зрения возникает во время закапывания, пациенту необходимо подождать, пока зрение прояснится, прежде чем управлять автотранспортом или другими механизмами.

Способ применения и дозы.

Для офтальмологического применения.

Применение взрослым, включая людей пожилого возраста

Рекомендованная доза составляет 1 каплю Бетофтана, которую закапывают в конъюнктивальный мешок пораженного глаза (глаз) 2 раза в день. Некоторым пациентам для стабилизации гипотензивного действия Бетофтан необходимо применять несколько недель. Рекомендуется тщательное наблюдение за больными глаукомой.

Если при применении рекомендованных доз внутриглазное давление пациента не контролируется надлежащим образом, можно применять сопутствующую терапию с другими противоглаукомными препаратами.

После инстилляции рекомендуется плотное закрытие век или носослезная окклюзия. Это снижает системную абсорбцию лекарств, введенных в глаз, и уменьшает вероятность возникновения системных побочных эффектов.

В случае сопутствующей терапии другими местными офтальмологическими препаратами следует придерживаться интервала 10-15 минут между их применением.

Применение детям и подросткам

Эффективность и безопасность глазных капель Бетофтан при применении пациентам до 18 лет не установлена.

Применение при нарушениях функции печени и почек

Бетофтан не исследовался у этой категории пациентов.

Способ применения

Перед применением препарата флакон следует хорошо встряхнуть.

Чтобы предупредить загрязнение кончика капельницы и суспензии, необходимо быть осторожным и не касаться век, прилегающих участков или других поверхностей кончиком флакона-капельницы.

КОНТРОЛЬНЫЙ

Дети.
Эффективность и безопасность глазных капель Бетофтан при применении пациентам до 18 лет не установлена.

Передозировка.
При случайном проглатывании препарата симптомы передозировки могут включать брадикардию, артериальную гипотензию, сердечную недостаточность и бронхоспазм.
В случае передозировки препаратом Бетофтан лечение должно быть симптоматическим и поддерживающим.

Побочные реакции.
Со стороны сердца: брадикардия, тахикардия, аритмия.
Со стороны сосудов: артериальная гипотензия.
Со стороны нервной системы: головная боль, синкопе, дисгевзия, головокружение.
Со стороны органов зрения: ощущение дискомфорта в глазу, затуманивание зрения, усиленное слезотечение, ощущение инородного тела в глазах, точечный кератит, кератит, конъюнктивит, блефарит, снижение остроты зрения, нарушение зрения, светобоязнь, боль в глазах, сухость глаз, астенопия, блефароспазм, необычное ощущение в глазах, зуд глаз, выделения из глаз, образование чешуек по краям век, воспаление глаз, раздражение глаз, конъюнктивальные нарушения, конъюнктивальный отек, глазная гиперемия, катаракта, офтальмологические нарушения, эритема век.
Со стороны дыхательных путей, торакальные и медиастинальные нарушения: астма, диспноэ, нарушения со стороны дыхательных путей, кашель, ринорея, ринит.
Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, дисгевзия.
Со стороны кожи и подкожных тканей: дерматит, сыпь, облысение.
Общие нарушения: астения.
Со стороны иммунной системы: повышенная чувствительность.
Со стороны психики: беспокойство, уменьшение либидо, бессонница, депрессия.

Как и при применении других офтальмологических лекарственных средств местного действия, бетаксолол абсорбируется в системный кровоток. Это может вызывать такие же нежелательные эффекты, как и при применении системных бета-блокаторов. Частота возникновения системных побочных реакций при местном применении в глаз меньше, чем при системном применении. Приведенные побочные реакции наблюдались в пределах класса офтальмологических бета-блокаторов.
Дополнительные побочные реакции, которые наблюдались при применении офтальмологических бета-блокаторов и могут возникнуть при применении глазных капель Бетофтан:
- *Со стороны иммунной системы:* системные аллергические реакции, включающие ангиоотек, крапивницу, локализованную и генерализованную сыпь, зуд, анафилактическую реакцию, токсический эпидермальный некролиз.
- *Нарушения метаболизма и усвоения питательных веществ:* гипогликемия.
- *Со стороны психики:* депрессия, ночные кошмары, потеря памяти, галлюцинации, психоз, спутанность сознания.
- *Со стороны нервной системы:* синкопе, нарушения мозгового кровообращения, ишемия головного мозга, усиление симптомов миастении *gravis*, парестезия.
- *Офтальмологические нарушения:* симптомы раздражения глаз (например, жжение, покалывание, зуд, слезотечение, покраснение), блефарит, хориоидная отслойка после операции фильтрации (см. раздел «Особенности применения»), уменьшение чувствительности роговицы, эрозия роговицы, птоз, диплопия.
- *Со стороны сердца:* боль в груди, ускоренное сердцебиение, отек, застойная сердечная недостаточность, атриовентрикулярная блокада, остановка сердца, сердечная недостаточность.

КОНТРОЛЬНИ...

- *Со стороны сосудов:* артериальная гипотензия, феномен Рейно, похолодание конечностей, усиление перемежающейся хромоты.
- *Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения:* бронхоспазм (преимущественно у пациентов с имеющимся бронхоспастическим заболеванием).
- *Со стороны желудочно-кишечного тракта:* диспепсия, диарея, боль в животе, рвота, сухость во рту, глоссит.
- *Со стороны кожи и подкожных тканей:* псориазоподобная сыпь или обострение псориаза.
- *Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительных тканей:* миалгия.
- *Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:* сексуальная дисфункция, импотенция.
- *Общие нарушения и реакции в месте введения:* астения/утомляемость.

Дополнительно было выявлено повышение уровней антинуклеарных антител; клиническая релевантность не установлена.

Срок годности. 2 года.
Срок годности после вскрытия флакона 28 суток.
Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения.
Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.
По 5 мл во флаконе № 1 в пачке из картона.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.
ПАО «Фармак».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.
Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 74.

Дата последнего пересмотра. 10.11.2016.

ВЕРНО