

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

BETABIOPTAL 2 mg/5 mg/ ml picături oftalmice, suspensie

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml picături oftalmice conține betametazonă 2 mg și cloramfenicol 5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături oftalmice, suspensie

Suspensie omogenă, de culoare albă

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Betabioptal este indicat în infecții oftalmice nepurulente cu bacterii sensibile la cloramfenicol când este utilă asocierea acțiunii antiinflamatoare a betametazonei, în particular, stări inflamatorii la nivelul segmentului anterior al ochiului, mai ales postoperatorie, conjunctivite bacteriene și alergice, iridociclite acute.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Instilați 1-2 picături în sacul conjunctival, de 3-6 ori pe zi, conform recomandărilor medicului.

##### Mod de administrare

Administrare oculară. Pentru a evita contaminarea vârfului picurător și a suspensiei, se va evita atingerea acestuia de pleoape, suprafețe învecinate sau alte suprafețe. După utilizare, flaconul se păstrează închis.

După administrare se recomandă închiderea ușoară a pleoapelor. Aceasta poate reduce absorbția sistemică a medicamentelor administrate oftalmic, având ca rezultat scăderea reacțiilor adverse sistemice.

În cazul utilizării concomitente a mai multor medicamente cu administrare topică oftalmică, celelalte medicamente trebuie administrate separat la intervale de 10-15 minute.

#### *Utilizarea la copii*

Nu sunt disponibile date privind siguranța și eficacitatea medicamentului la copii cu vârsta mai mică de un an.

La copiii cu vârsta de peste 1 an se administrează numai în caz de necesitate și sub supraveghere medicală strictă.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1, Hipertensiune intraoculară;

Faza acută a infecției cu Herpes simplex și majoritatea celorlalte afecțiuni virale ale corneei în faza ulceroasă, cu excepția asocierii cu medicamente chimioterapeutice specifice pentru virusul herpetic; conjunctivite asociate cu keratite ulcerative încă din faza inițială (test pozitiv la fluoresceină).

Medicamentul nu este recomandat în keratitele virale herpetice; utilizarea poate fi permisă doar sub supravegherea strictă a medicului oftalmolog;

Infecții micobacteriene ale ochiului;

Afecțiuni fungice ale structurilor oculare;

Oftalmie purulentă acută, conjunctivită purulentă și blefarită herpetică, purulentă care pot fi mascate sau agravate prin administrarea de corticosteroizi

Ordeolum;

Antecedente personale de discrazii sanguine (anemie aplastică, panmielopatie).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

În cazul tratamentului prelungit, se recomandă verificarea frecventă a tonusului ocular. Administrarea îndelungată poate duce la glaucom cu afectarea consecutivă a nervului optic defecte ale acuității vizuale și a câmpului vizual, la formarea cataractei posterioare subcapsulare sau la instalarea infecțiilor oculare secundare datorate agenților patogeni eliberați din țesutul ocular. Nu se recomandă aplicarea neîntreruptă de Betabioptal pentru mai mult de o lună fără un control la specialist.

După utilizarea asocierilor conținând steroizi și antimicrobiene pot să se dezvolte infecții secundare. O atenție deosebită trebuie acordată acelor afecțiuni care produc subțierea corneei și a sclerei, deoarece după utilizarea topică a steroizilor pot să apară perforații ale acestor structuri.

După administrarea îndelungată a steroizilor există posibilitatea apariției unor infecții fungice ale corneei. Posibilitatea invaziei fungice trebuie avută în vedere în orice ulceratie corneeană persistentă unde s-a administrat tratament cu steroizi. Utilizarea de lungă durată poate deprima răspunsul imun al gazdei, crescând astfel riscul infecțiilor oculare bacteriene secundare. În afecțiunile acute purulente ale ochiului, corticosteroizii pot masca infecția sau o pot exacerba.

Tratamentul îndelungat cu antibiotice utilizate topic poate determina dezvoltarea rezistenței microbiene. Sunt posibile suprainfecții, inclusiv fungice. În astfel de situații sau dacă nu s-au obținut rezultate terapeutice semnificative după o perioadă relativ scurtă de timp tratamentul trebuie întrerupt și înlocuit cu unul adecvat.

După un tratament topic îndelungat cu cloramfenicol au fost raportate cazuri rare de hipoplazie medulară inclusiv anemie aplastică și deces. Din acest motiv medicamentul trebuie administrat numai pe perioade scurte de timp, cu excepția unor indicații speciale recomandate de medic și numai în situații în care alte chimioterapice cu potențial toxic mai mic nu sunt eficiente.

Pacienții trebuie informați că nu este recomandată purtarea lentilelor de contact în condițiile existenței unei infecții oculare.

La copiii mici, medicamentul trebuie administrat doar dacă este absolut necesar și sub supraveghere medicală strictă

Tiomersalul din compoziția picăturilor oftalmice poate provoca reacții alergice.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au raportat interacțiuni specifice.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina și alăptarea

La femeile însărcinate și care alăptează, medicamentul trebuie utilizat doar dacă este absolut necesar și sub strictă supraveghere medicală.

Siguranța tratamentului intensiv sau prelungit cu steroizi cu aplicare locală în timpul sarcinii nu a fost complet investigat.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Asemănător altor preparate oftalmice, Betabioptal poate determina încetșarea tranzitorie a vederii sau alte tulburări oculare care pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă după administrare apar astfel de manifestări, pacientul trebuie să aștepte până când vederea revine la normal înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

Următoarele reacții adverse au fost observate și raportate în timpul tratamentului cu Betabioptal, cu următoarea frecvență: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10,000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tratamentul prelungit cu cloramfenicol în aplicare topică poate determina apariția unor fenomene de iritație locală (înțepături, senzație de arsură) și a unor reacții de sensibilizare; în cazul apariției acestor reacții, întrerupeți tratamentul. În timpul studiilor clinice și conform datelor obținute în perioada după punerea pe piață a Betabioptal picături oftalmice, au fost raportate următoarele semne și simptome legate de tratament :

##### Reacții adverse foarte rare :

Reacții de hipersensibilitate (senzație de arsură, edem angioneurotic, urticarie, dermatită veziculară și maculopapulară).

Preparatele oftalmice conținând corticosteroizi pot determina o creștere importantă a presiunii intraoculare în cazul unui număr mic de pacienți, incluzând pe aceia care au antecedente heredo-colaterale de glaucom. Subțierea corneei mergând până la perforație a fost de asemenea asociată cu administrarea topică de corticosteroizi. Au fost raportate cazuri de cataracta subcapsulară în cazul tratamentului prelungit cu corticosteroizi în administrare topică oftalmică.

Apariția reacțiilor adverse datorate absorbției sistemice a substanțelor active este puțin probabilă. Totuși în cazul administrării prelungite trebuie luat în considerare riscul hipoplaziei medulare induse de cloramfenicol precum și reacțiile adverse datorate unui exces de corticoizi.

##### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agentia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## 4.9 Supradozaj

Nu a fost raportat nici un caz de supradozaj. Excesul administrării topice de Betabiortal poate fi îndepărtat din ochi cu apă caldă.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: produse oftalmologice; corticosteroizi și antiinfecțioase în combinație  
codul ATC: S01CA05

#### Mecanism de acțiune

Caracteristicile farmacologice ale produsului pot fi deduse din proprietățile individuale ale substanțelor active.

#### *Betametazona*

Eficacitatea corticosteroizilor în tratamentul stărilor inflamatorii oculare este bine stabilită. Corticosteroizii își manifestă efectele antiinflamatorii prin inhibarea fosfolipazei A2, enzimă responsabilă de inițierea cascadei metabolice a acidului arahidonic, cu formarea de eicosanoide – prostaglandine (PG) și leucotriene (LT) – și de sinteza PAF, determinând o scădere a sintezei de mediatori ai inflamației și o suprimare a adeziunii leucocitelor circulante la endoteliul vascular, fapt care previne agresiunea lor asupra țesutului ocular inflammat. Betametazona este un corticosteroid cu activitate antiinflamatoare de 8 ori mai puternică decât prednisolonul. Betametazona are proprietăți antiinflamatoare puternice și activitate mineralocorticoidă scăzută, comparativ cu alți steroizi. Capacitatea sa de a acționa asupra tonusului ochiului nu apare în general atunci când produsul este administrat la nivel local pentru perioade scurte de timp (mai puțin de o lună), în conformitate cu cerințele din patologie pentru care Betabiortal este administrat.

#### *Cloramfenicol*

Cloramfenicolul are un spectru antibacterian larg, asemănător tetraciclinelor, și cuprinde germeni Gram-pozitiv, Gram-negativ, mycoplasme, rickettsii. Este foarte activ față de germenii anaerobi, inclusiv *B. fragilis*. Cloramfenicolul nu este eficient în condiții clinice pe *Chlamydia* și pe *Pseudomonas aeruginosa*.

Cloramfenicolul acționează bacteriostatic prin inhibarea sintezei proteinelor microbiene datorită fixării pe subunitatea 50S a ribozomilor bacterieni, cu interferarea formării de noi lanțuri peptidice. Față de *H. influenzae*, *N. meningitidis* și *Bacteroides* cloramfenicolul poate avea efect bactericid. Cloramfenicolul manifestă o rezistență bacteriană redusă, are o toxicitate locală scăzută la administrarea locală și este bine tolerat de țesuturile oculare.

Rezistența, un fenomen comun majorității antibioticelor, poate apărea ușor și la cloramfenicol și se datorează inactivării medicamentului în urma acetilării de către o acetil-transferază specifică. Acesta este un mecanism dobândit prin intermediul ADN-ului extra cromozomial mediat plasmidic și poate conferi multi-rezistență la medicamente.

### 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Se așteaptă ca absorbția trans-oftalmică a betametazonei să fie minimă după administrarea oculară standard pe perioada de tratament (până la 10 zile). De asemenea, cloramfenicolul penetrează ușor umoarea apoasă după administrarea topică.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Testele de toxicitate acută efectuate pe șoareci și șobolani utilizând o formulare anterioară (care a fost mai complexă deoarece a inclus nitrofurazonă și clorhidrat de tetrizolină) au atins valorile toxicității orale DL 50 la concentrații mai mari de 40ml/kg.

#### *Potențial carcinogenic*

Nu există date de carcinogenitate pentru betametazonă. Cu toate acestea, structura chimică a betametazonei nu conține nici o componentă care poate reprezenta risc din punct de vedere structural. Nu sunt disponibile studii adecvate pe animale privind expunerea la cloramfenicolul administrat topic.

#### *Potențial mutagenetic*

În testele de determinare a mutațiilor genetice pe tulpini variate de Salmonella și Escherichia coli precum și în testul de determinare a punctului de mutație (HPRT locus) la celulele ovariene de hamster chinezesc, s-au obținut rezultate negative. Într-un test de determinare a aberațiilor cromozomiale realizat pe limfocite periferice umane, au fost depistate aberații structurale și numerice numai după activare metabolică. Un test *in-vivo* pe micronuclei de șoarece, după administrare i.v. a până la 1000 mg/kg s-a dovedit negativ.

În testele *in vivo* referitoare la mutagenitate, cloramfenicolul a produs rezultate neclare. Nu s-a observat creșterea micronucleilor în măduva osoasă a șobolanilor după administrarea la șobolan a unei doze unice de 1250 mg/kg; cu toate acestea, doze orale de 50 și 100 mg/kg au indus aberații cromozomiale în celulele măduvei osoase la șoarece.

#### *Toxicitate reproductivă*

Doza NOEL pentru teratogenitate și toxicitate fetală a propionatului de betametazonă butiric (palatoschizis ) a fost de 0.003 mg/kg/zi.

Efectele embriotoxice ale cloramfenicolului au apărut după tratarea femelelor de șobolan gestante cu 500 mg/kg (echivalent cu de 5800 de ori doza maximă recomandată pentru administrarea oftalmică topică la adulți) în zilele 5-15 ale perioadei de gestație.

#### *Toxicitate oftalmică*

Testele de tolerabilitate și toxicitate efectuate la iepure nu au demonstrat diferențe semnificative între animalele tratate cu Betabiortal picături oftalmice, suspensie și cele tratate cu placebo.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Macrogol 300  
Macrogol 1500  
Macrogol 4000  
Acid boric  
Borat de sodiu,  
Polisorbat 80  
Hipromeloză  
Tiomersal  
Apă purificată

### 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

După ambalarea pentru comercializare: 2 ani

După prima deschidere a flaconului: 15 zile

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2<sup>0</sup>-8<sup>0</sup>C), în ambalajul original.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu un flacon din PEJD cu aplicator pentru picurare din PEJD, închis cu capac din PP; flaconul conține 5 ml picături oftalmice, suspensie.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

THEA FARMA S.p.A.  
Via Tiziano 32, 20145 Milano, Italia

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

12319/2019/01

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: August 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Ianuarie, 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro> .