

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20250050
Разрешение №	68728 / 07-05-2025
BG/MA/MP -	
Одобрение №	

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Бефоза 100/6 микрограма на впръскване, разтвор под налягане за инхалация
Befoza 100/6 micrograms per actuation, pressurised inhalation, solution

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка отмерена доза (от дозаторния клапан) съдържа:

100 µg беклометазонов дипропионат (*beclometasone dipropionate*) и 6 µg формотеролов фумарат дихидрат (*formoterol fumarate dihydrate*). Инхалаторната доза (доставена от впръскващия механизъм), съответства на 84,6 µg беклометазонов дипропионат и 5,0 µg формотеролов фумарат дихидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Разтвор под налягане за инхалация.
Безцветен до жълтеникав разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Астма

Бефоза е показан за редовно лечение на астма, когато е подходяща употребата на комбиниран лекарствен продукт (инхалаторен кортикостероид и бета₂-агонист с продължително действие) при:

- пациенти, които не се контролират адекватно от инхалаторни кортикостероиди или от инхалаторни бързодействащи бета₂-агонисти, прилагани при необходимост, или
- пациенти, които вече са контролирани адекватно от комбинацията на инхалаторни кортикостероиди и бета₂-агонисти с продължително действие.

ХОББ

Симптоматично лечение на пациенти с тежка ХОББ (ФЕО₁ < 50% от очаквания нормален) и анамнеза за многократни обостряния, които имат изразени симптоми, въпреки редовното лечение с дългодействащи бронходилататори.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Бефоза е лекарствен продукт за инхалаторно приложение.



Дозировка

АСТМА

Бефоза не е предназначен за начално лечение на астма. Дозировката на компонентите на Бефоза е индивидуална и би трябвало да се коригира в зависимост от тежестта на заболяването. Това трябва да се има предвид не само при започване на лечение с комбинирани продукти, но и в случаите, когато поддържащата доза подлежи на промяна. Ако отделният пациент има нужда от комбинация от дози, различни от наличните в Бефоза, трябва да се предпишат подходящите дози от бета₂-агонист и/или кортикостероид под формата на отделни инхалатори.

Беклометазоновият дипропионат в Бефоза е с изключително фино разпределение на размера на частиците, което води до по-силно изразен ефект, отколкото формите на беклометазонов дипропионат с не толкова фино разпределение на частиците (100 µg беклометазонов дипропионат с изключително фино разпределение на размера на частиците в Бефоза са еквивалентни на 250 µg беклометазонов дипропионат в лекарствена форма с не толкова фино разпределение на частиците). Ето защо, общата дневна доза беклометазонов дипропионат, съдържаща се в Бефоза трябва да бъде по-ниска от общата дневна доза беклометазонов дипропионат в лекарствени форми с не толкова фино разпределение на частиците.

Това трябва да се има предвид, когато пациентът преминава от прием на лекарствени форми с не толкова фино разпределение на частиците на беклометазонов дипропионат към Бефоза; дозата на беклометазоновия дипропионат би трябвало да е по-ниска и да се коригира според индивидуалните нужди на пациентите.

Съществуват два подхода за лечение:

- А. Поддържащо лечение:** Бефоза се приема като редовно поддържащо лечение на астма, прилаган с отделен бързодействащ бронходилататор "при нужда".
- Б. Поддържащо и облекчаващо лечение:** Бефоза се приема като редовна, поддържаща терапия и терапия "при нужда" при поява на астматични симптоми.

А. Поддържащо лечение

Пациентите трябва да бъдат съветвани винаги да носят своя отделен бързодействащ бронходилататор, готов за "спасяваща" употреба при нужда.

Препоръчителна доза за възрастни на и над 18 години:

Една или две инхалации два пъти дневно.

Максималната дневна доза е 4 инхалации.



В. Поддържащо и облекчаващо лечение

Пациентите да приемат поддържащата доза от Бефоза и в допълнение да приемат Бефоза „при нужда“, в отговор на поява на астматични симптоми. Пациентите трябва да бъдат съветвани винаги да носят със себе си Бефоза, готов за „спасяваща“ употреба при нужда.

Употребата на Бефоза, като поддържащо и облекчаващо лечение, трябва да се има предвид особено при пациенти с:

- не напълно контролирана астма и при нужда от облекчаваща терапия;
- астматични обострения в миналото, изискващи медицинска интервенция.

При пациенти, при които често се налагат множество инхалации „при нужда“ от Бефоза е необходимо системно мониториране за дозо-зависими нежелани реакции.

Препоръчителна доза за възрастни на и над 18 години:

Препоръчителната поддържаща доза е 1 инхалация два пъти дневно (по една инхалация сутрин и вечер).

Пациентите трябва да приемат по 1 допълнителна инхалация „при нужда“ в отговор на поява на астматични симптоми. Ако симптомите персистират няколко минути след приема, трябва да се приеме допълнителна инхалация.

Максималната дневна доза е 8 инхалации.

На пациентите, нуждаещи се от често приложение на „спасяващи“ инхалации ежедневно, трябва настойчиво да бъде препоръчано да се обърнат към лекар за медицинска консултация.

При тези пациенти е необходима преоценка на състоянието на астмата и на тяхната поддържаща терапия.

Препоръчителна доза за деца и юноши на възраст под 18 години

Безопасността и ефикасността на Бефоза при деца и юноши под 18 годишна възраст не е установена. Наличните данни от приложение на Бефоза при деца между 5 и 7 години и юноши между 12 и 17 години са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки относно дозировката не могат да бъдат направени.

Необходимо е лекуващият лекар редовно да прави преоценка на лечението, така че да се осигури оптимално дозиране на Бефоза и дозата да се променя само след съвет от медицински специалист. Дозата трябва да се титрира до най-ниската, при която се поддържа ефективен контрол на симптомите. Когато е постигнат контрол на симптомите при най-ниската препоръчителна доза, следващата стъпка би могла да включва тест със самостоятелно приложение на инхалаторен кортикостероид.

Пациентите трябва да бъдат съветвани да приемат Бефоза всеки ден, дори и при липса на симптоматика.



ХОББ

Препоръчителна доза за възрастни на/и над 18 години:

Две инхалации два пъти дневно.

Специални групи пациенти:

Не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст. Няма данни за употребата на Бефоза при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Начин на приложение

За да се гарантира правилното приложение на лекарството, лекарят или друг медицински специалист трябва да покаже на пациента как да използва инхалатора. Правилната употреба на инхалатора за отмерени дози под налягане е от съществено значение за успешното лечение. Пациентът трябва да бъде инструктиран да прочете внимателно листовката с информация за пациента и да следва инструкциите за употреба, както са дадени в листовката.

Инхалаторът Бефоза се предлага с брояч, разположен на гърба на впръскващия механизъм, който показва броя на оставащите дози. При опаковките, съдържащи 120 дози, броячът отчита намаляване на броя на дозите след всяко впръскване, осъществено от пациента. При опаковките от 180 дози, броячът се завърта малко по малко и отчита намаляването на дозите през интервал от 20 дози. Пациентите трябва да бъдат предупреждавани да не изпускат инхалатора, тъй като това може да доведе до активиране на брояча и до отброяване на неизползвана доза.

Тестване на инхалатора

Преди прилагане на инхалатора за първи път или ако инхалаторът не е бил използван 14 и повече дни е необходимо да се извърши еднократно впръскване във въздуха, за да се потвърди, че инхалаторът работи правилно.

След тестване на инхалатора за първи път, броячът трябва да покаже 120 или 180.

При възможност, пациентът да бъде прав или седнал в изправено положение, когато ползва инхалатора.

Използване на инхалатора:

1. Пациентите трябва да свалят предпазното капаче от мундщука и да проверят дали е чист, без прах, замърсяване или чужди тела.
2. Пациентите трябва да издишат колкото е възможно по-дълбоко и по-бавно.
3. Пациентите трябва да задържат контейнера в изправено положение и плътно да обхванат с устни мундщука, без да го захапват.
4. В същото време, пациентите трябва да вдишат бавно и дълбоко през устата. Веднага след началото на вдишването, те трябва да натиснат горната част на инхалатора, за да възпроизведат едно впръскване.
5. Пациентите трябва да задържат дъха си колкото е възможно по-дълго, а след това да извадят инхалатора от устата и да издишат бавно. Пациентите не трябва да издишат в инхалатора.



За да инхалират още едно впръскване, пациентите трябва да задържат инхалатора в изправено положение, за около половин минута, и да повторят стъпки от 2 до 5.

ВАЖНО: пациентите не трябва да изпълняват твърде бързо стъпки от 2 до 5.

След употреба, пациентите трябва да поставят предпазната капачка и да проверят брояча.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да си вземат нов инхалатор, когато броячът или индикаторът показва числото „20“. Те трябва да спрат използването на инхалатора, когато броячът показва „0“, тъй като останалото в устройството количество от лекарствения продукт за впръскване може да е по-малко от една пълна доза.

Ако при инхалация част от лекарството излезе под формата на "мъгла" през горната част на инхалатора или отстрани на устните е необходимо да се повтори процедурата започвайки от стъпка 2.

За пациенти със слаби ръце, може да е по-лесно да държат инхалатора с две ръце: поставете двата показалеца върху горната част на инхалатора, а двата палеца в основата на инхалатора.

Пациентите трябва да изплакват устата си, да правят гаргара с вода, или да измиват зъбите си след използване на инхалатора (вж. точка 4.4).

Почистване

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да прочетат внимателно инструкциите за почистване на инхалатора в листовката.

За редовното почистване на инхалатора, пациентите трябва да свалят капачката от мундщука и да почистят външната и вътрешната страна на мундщука със суха кърпа. Да не се изважда контейнерът от впръскващия механизъм и да не се използват вода или други течности за почистване на мундщука.

Пациентите, които изпитват затруднения със синхронизацията на впръскването от инхалатора и вдишването, могат да използват спейсър устройството AeroChamber Plus®. Пациентите трябва да бъдат инструктирани от лекаря, фармацевта или медицинската сестра относно правилната употреба и поддръжка на техния инхалатор и спейсър устройство. Необходимо е медицинските специалисти да проверят техниката за приложение на лекарството от пациента, за да се осигури оптимално му освобождаване в белите дробове. Това може да бъде постигнато от пациентите използващи AeroChamber Plus® чрез продължително бавно и дълбоко вдишване през спейсър устройството, без каквото и да е забавяне между впръскването и вдишването.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към беклометазонов дипропионат, формотеролов фумарат дихидрат или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бефоза трябва да се прилага с внимание (което може да включва и мониториране) при пациенти със сърдечна аритмия, особено при трета степен атриовентрикуларен блок и тахиаритмии (ускорен и/или неправилен пулс), идиопатична субвалвуларна аортна стеноза, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия, тежко сърдечно заболяване, особено остър инфаркт на миокарда, исхемична болест на сърцето, конгестивна сърдечна недостатъчност, оклузивна съдова болест, особено атеросклероза, артериална хипертония и аневризма.

Необходимо е внимание при лечение на пациентите с известно или подозирано удължаване на QTc интервала, вродено или лекарствено-индуцирано ($QTc > 0,44$ секунди). Самият формотерол може да предизвика удължаване на QTc интервала.

Бефоза би трябвало да се прилага с внимание при пациенти с тиреотоксикоза, захарен диабет, феохромоцитом и нелекувана хипокалиемия.

При лечение с бета₂-агонисти може да възникне потенциално сериозна хипокалиемия. Особено внимание се препоръчва при пациентите с тежка астма, тъй като този ефект може да бъде потенциран от хипоксията. Хипокалиемията може да бъде потенцирана от съпътстващо лечение с други лекарства, които я индуцират, като ксантинови производни, стероиди и диуретици (вж. точка 4.5). Повишено внимание се препоръчва също така при нестабилна астма, когато редица бързодействащи бронходилататори може да се прилагат като "спасяваща" терапия. В такива случаи се препоръчва да се проследяват серумните нива на калия.

Инхалирането на формотерол може да доведе до повишаване на нивото на глюкоза в кръвта. Препоръчва се често изследване на нивата на кръвната глюкоза при пациенти с диабет.

Ако се планира анестезия с халогенирани общи анестетици, Бефоза не трябва да се прилага най-малко 12 часа преди анестезията, тъй като съществува риск от сърдечни аритмии.

Подобно на други лекарствени продукти, съдържащи кортикостероиди за инхалаторно приложение, Бефоза трябва да се прилага с внимание при пациенти с активна или латентна белодробна туберкулоза, гъбична или вирусна инфекция на дихателните пътища.

Препоръчва се лечението с Бефоза да не се спира внезапно.

Ако пациентите считат лечението за неефективно трябва да се консултират с лекар. По-честото приложение на "спасяващи" бронходилататори показва влошаване на състоянието и налага преоценка на терапията на астмата. Внезапното и прогресивно влошаване на контрола на астмата или ХОББ е потенциално животозастрашаващо и пациентът подлежи на спешна медицинска преоценка. Трябва да се обмисли необходимостта от засилено лечение с инхалаторни или перорални кортикостероиди, или антибиотично лечение при подозрение за инфекция.

Пациентите не трябва да започват лечение с Бефоза при обостряне, при значително влошаване или остро влошаваща се астма. Сериозни, свързани с астмата нежелани ефекти и обостряния могат да настъпят по време на лечение с Бефоза. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да пр...



лечението, но да потърсят медицински съвет, ако симптомите на астмата останат неконтролирани или се влошават след започване на лечение с Бефоза.

Както и при други видове инхалационно лечение, може да се наблюдава парадоксален бронхоспазъм със засилване на хриповете и честотата на дишането непосредствено след инхалирането. В такъв случай трябва да се приложи незабавно бързо действащ инхалаторен бронходилататор. Приемът на Бефоза трябва да се преустанови, лечението да се преразгледа и при необходимост да се започне алтернативна терапия.

Бефоза не трябва да се прилага за начално лечение на астмата.

За лечение на остри астматични пристъпи, пациентите трябва да бъдат посъветвани по всяко време да разполагат с бързодействащ бронходилататор, или с Бефоза (за пациенти, които употребяват Бефоза, като поддържаща и облекчаваща терапия), или с отделен бързодействащ бронходилататор (за пациентите, използващи Бефоза само като поддържаща терапия).

Трябва да се напомня на пациентите да приемат поддържащата доза Бефоза, както е предписана, дори когато нямат симптоми. „Облекчаващи“ инхалации от Бефоза би трябвало да бъдат приемани в отговор на поява на астматични симптоми, но те не са предвидени за редовна профилактична употреба, напр. преди физическо натоварване. В тези случаи, може да се предвиди употреба на отделен бързодействащ бронходилататор.

Щом се установи контрол върху симптомите на астмата, може да се обмисли постепенно намаляване на дозата на Бефоза. Важно е пациентите да бъдат подлагани на редовни прегледи в периода на намаляване на дозата. Трябва да се използва най-ниската ефективна доза Бефоза (вж. точка 4.2).

Системни ефекти могат да възникнат при употребата на всеки инхалаторен кортикостероид, особено във високи дози, предписани за продължителен период от време. Много по-малко вероятно е тези ефекти да се появят при инхалаторно, отколкото при перорално приложение на кортикостероидите. Възможните системни ефекти включват: синдром на Cushing, Cushing-подобни прояви, потискане на надбъбречната функция, намаление на минералната плътност на костите, забавяне в растежа при деца и юноши, катаракта и глаукома и по-рядко психологични или поведенчески ефекти, които включват психомоторна хиперактивност, нарушения в съня, безпокойство, депресия или агресивност (особено при деца).

Ето защо се препоръчва пациентът да се подлага на редовни прегледи, и дозата на инхалаторния кортикостероид да се намали до най-ниската доза, при която се поддържа ефективен контрол на астмата.

Фармакокинетичните изследвания при еднократно дозиране (вж. точка 5.2) показват, че употребата на Бефоза със спейсър устройството AeroChamber Plus® не повишава общата системна експозиция на формотерол, понижава системната експозиция на беклометазон, 12-монопропионат, като се наблюдава повишение за непроменения беклометазонов дипропионат, който достига от



белия дроб до системното кръвообращение. Независимо от това, тъй като не се наблюдават промени в тоталната системна експозиция към беклометазонов дипропионат и неговият активен метаболит, няма повишен риск от системни ефекти при използването на Бефоза със споменатото спейсър устройство.

Продължително лечение на пациентите с високи дози инхалаторни кортикостероиди може да доведе до потискане на надбъбречната функция и остри надбъбречни кризи. На особено висок риск са подложени деца на възраст под 16 години, приемащи/инхалиращи по-високи от препоръчителните дози беклометазонов дипропионат. Ситуации, които потенциално могат да отключат остра надбъбречна недостатъчност включват травма, хирургична интервенция, инфекция или всяко бързо понижаване на дозата. Симптоматиката обикновено е неясна и може да включва анорексия, абдоминална болка, загуба на тегло, умора, главоболие, гадене, повръщане, хипотония, намалена степен на съзнание, хипогликемия и припадъци. По време на периоди на стрес или при планова хирургична интервенция трябва да се обмисли допълнително системно кортикостероидно лечение.

Ако поради някаква причина се подозира увреждане на надбъбречната функция от предшестваща терапия със системни кортикостероиди, трябва да се внимава при преминаване към лечение с Бефоза.

При пациенти, които преминават от перорални към инхалаторни кортикостероиди, съществува риск от намален надбъбречен резерв за значителен период от време. За тези, които са провеждали спешно лечение с високи дози кортикостероиди или продължително лечение с високи дози инхалаторен кортикостероид може също да има риск от потискане на надбъбречната функция. Възможността за тези увреждания трябва винаги да се има предвид при спешни и планови интервенции, които могат да доведат до стрес и при такива ситуации трябва да се обмисли подходящо допълнително системно кортикостероидно лечение. Степента на надбъбречното увреждане може да изисква съвет от специалист преди да се предприемат планови процедури.

Пневмония при пациенти с ХОББ

При пациенти с ХОББ, получаващи инхалаторни кортикостероиди, е наблюдавано повишаване на честотата на пневмония, включително пневмония, изискваща хоспитализация. Има някои доказателства за повишен риск от пневмония с увеличаване на дозата на стероидите, но това не е доказано убедително във всички проучвания. Няма убедителни клинични доказателства за разлики в големината на риска от пневмония вътре в класа на инхалаторните кортикостероидни продукти. Лекарите трябва да бъдат бдителни за възможно развитие на пневмония при пациенти с ХОББ, тъй като клиничната картина на тези инфекции се прекрива със симптомите на обострянята на ХОББ.

Рисковите фактори за пневмония при пациенти с ХОББ включват настоящо тютюнопушене, по-напреднала възраст, нисък индекс на телесна маса и тежка ХОББ.

Пациентите трябва да бъдат информирани, че Бефоза съдържа малко количество етанол (7 mg на впръскване); при нормални дози количеството на етанола е незначително и не представлява риск за пациентите.



Пациентите трябва да бъдат инструктирани да изплакват устата си обилно с вода, да направят гаргара или да мият зъбите си след всяка инхалация на предписаната доза, за да се сведе до минимум рискът от орофарингеална кандидозна инфекция.

Зрителни нарушения

При системно и локално приложение на кортикостероиди може да се съобщи за зрителни нарушения. Ако се получат симптоми като замъглено зрение или други зрителни смущения, трябва да се обмисли препращане на пациента към офталмолог за оценка на възможните причини, които могат да включват катаракта, глаукома, или редки заболявания като централна серозна хориоретинопатия (CSCR), за които е съобщавано след употреба на системни и локални кортикостероиди.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакокинетични взаимодействия

Беклометазоновият дипропионат претърпява много бърз метаболизъм чрез естеразни ензими.

В сравнение с някои други кортикостероиди, беклометазонът е по-слабо зависим от метаболизма чрез CYP3A, затова принципно лекарствени взаимодействия от този тип са малко вероятни; независимо от това, не може да бъде изключена възможността за системни ефекти при едновременна употреба с мощни CYP3A инхибитори (напр. ритонавир, кобицистат) и следователно, при използването на такива средства, се препоръчва подходящо наблюдение.

Фармакодинамични взаимодействия

Пациентите с астма трябва да избягват употребата на бета-блокери (вкл. капки за очи). Ако бета-блокерите се прилагат по наложителни причини, ефектът на формотерола ще бъде намален или премахнат.

От друга страна, едновременната употреба с други бета-адренергични лекарства може да има потенциално адитивен ефект. Поради това се налага внимание при предписването на теофилин или други бета-адренергични лекарствени продукти с формотерол.

Съпътстващото лечение с хинидин, дизопирамид, прокаинамид, фенотиазини, антихистаминови лекарства, MAO-инхибитори и трициклични антидепресанти могат да удължат QTc-интервала и да повишат риска от камерни аритмии.

В допълнение, L-допа, L-тироксинът, окситоцинът и алкохолът могат да влошат сърдечната поносимост към бета₂-симпатикомиметици.

Едновременното лечение с MAO-инхибитори, включително с продукти с подобни свойства като фуразолидон и прокарбазин, може да предизвика хипертензивни реакции.



Съществува повишен риск от аритмии при пациенти, подложени на анестезия с халогенирани въглеродороди.

Съпътстващото лечение с ксантинови производни, стероиди или диуретици може да потенцира възможни хипокалиемични ефекти на бета₂-агонистите (вж. точка 4.4.). Хипокалиемията може да засили предразположението към аритмии при пациенти, които са на лечение с дигиталисови гликозиди.

Бефоза съдържа малко количество етанол. Има теоретична възможност за взаимодействие при особено чувствителни пациенти, приемащи дисулфирам или метронидазол.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Няма натрупан опит с или доказателства за безопасността на пропелента HFA-134a при бременност и кърмене при хора. Все пак, проучванията за ефекта на HFA-134a върху репродуктивната функция и ембрио-феталното развитие при животни не са показали клинично значими нежелани ефекти.

Бременност

Няма значими клинични данни за употребата на Бефоза при бременни жени. Проучвания при животни на комбинацията беклометазонов дипропионат и формотерол показват репродуктивна токсичност след висока системна експозиция (вж. точка 5.3 Предклинични данни за безопасност). Поради токолитичното действие на бета₂-симпатикомиметиците трябва да се обръща особено внимание в периода преди раждането. Употребата на формотерол не трябва да се препоръчва по време на бременност, особено в края на бременността, както и по време на раждане, освен ако няма други (по-безопасни) утвърдени алтернативи.

Бефоза трябва да се прилага по време на бременност, само ако очакваната полза надвишава потенциалните рискове.

Кърмене

Няма значими клинични данни за употребата на Бефоза по време на кърмене при хора.

Въпреки че няма данни от проучвания при животни, може да се приеме, че подобно на други кортикостероиди, беклометазоновият дипропионат се екскретира с майчината кърма.

Не е установено дали формотерол преминава в майчиното мляко при хора, но има данни, че той се екскретира в млякото при животни.

Приложението на Бефоза при кърмещи жени трябва да се има предвид само в случай, че очакваните ползи надвишават потенциалните рискове.



Фертилитет

Няма данни при хора. В проучвания върху животни при плъхове, наличието на високи дози беклометазонов дипропионат в комбинацията се свързва с намален фертилитет при женските животни и ембриотоксичност (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Бефоза да има какъвто и да било ефект върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Тъй като Бефоза съдържа беклометазонов дипропионат и формотеролов фумарат дихидрат, могат да се очакват нежелани ефекти според типа и тежестта на нежеланите ефекти, свързани с всяко едно от веществата в комбинирания продукт. Няма данни за повишена честота на нежеланите реакции след едновременното приложение на двете вещества.

Нежеланите ефекти, които са свързани с беклометазонов дипропионат и формотерол приложени като фиксирана комбинация (Бефоза) и като самостоятелни активни вещества са представени в таблица, изброени по системо-органен клас.

Според честотата на тяхната поява нежеланите реакции се делят на много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$) и много редки ($\leq 1/10\ 000$).

Данните за честите и нечести нежелани реакции са получени от клинични проучвания при пациенти с астма и ХОББ.

Системо-органен клас	Нежелана лекарствена реакция	Честота
Инфекции и инфестации	Фарингит, орална кандидоза, пневмония* (при пациенти с ХОББ)	Чести
	Грип, гъбична инфекция в устната кухина, орофарингеална кандидоза, езофагеална кандидоза, вулвовагинална кандидоза, гастроентерит, синусит, ринит	Нечести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Гранулоцитопения	Нечести
	Тромбоцитопения	Много редки
Нарушения на имунната	Алергичен дерматит	Нечести



система	Реакции на свръхчувствителност вкл. еритем, оток на устни, лице очи и фарингеален оток	Много редки
Нарушения на ендокринната система	Потискане на надбъбречната функция	Много редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалиемия, хипергликемия	Нечести
Психични нарушения	Безпокойство	Нечести
	Психомоторна хиперактивност, нарушения на съня, тревожност, депресия, агресивност, поведенчески промени (предимно при деца)	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести
	Тремор, световъртеж	Нечести
Нарушения на очите	Глаукома, катаракта	Много редки
	Замъглено зрение (вж. точка 4.4.)	С неизвестна честота
Нарушения на ушите и лабиринта	Отосалпингит	Нечести
Сърдечни нарушения	Палпитации, удължен QT коригиран интервал на електрокардиограмата, промени в електрокардиограмата, тахикардия, тахиаритмия, предсърдно мъждене*	Нечести
	Камерни екстрасистоли, ангина пекторис	Редки
Съдови нарушения	Хиперемия, зачервяване	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Дисфония	Чести
	Кашлица, продуктивна кашлица, възпаление на гърлото, астматичен пристъп, фарингеална еритема	Нечести
	Парадоксален бронхоспазм	Редки
	Диспнея, обостряне на астмата	Много редки
Стомашно-чревни нарушения	Диария, сухота в устата, диспепсия, дисфагия, "парене" на устните, гадене, дисгеузия (извратен вкус)	Нечести



Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Сърбеж, обрив, хиперхидроза, уртикария	Нечести
	Ангиедем	Редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулни спазми, миалгия	Нечести
	Забавяне в растежа при деца и юноши	Много редки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нефрит	Редки
Общи и локални нарушения	Периферен оток	Много редки
Изследвания	Повишение на: С-реактивния протеин, броя на тромбоцитите, свободните мастни киселини, кръвния инсулин, кетонните тела в кръвта; Понижение на нивата на кортизол в кръвта*	Нечести
	Повишено кръвно налягане Понижено кръвно налягане	Редки
	Намалена костна плътност	Много редки

*Един свързан случай на лека пневмония е докладван от пациент, лекуван с Бефоза 100/6 в основно клинично проучване при пациенти с ХОББ. Други нежелани реакции, наблюдавани с Бефоза 100/6 при клинични проучвания на пациенти с ХОББ са: понижение на нивата на кръвния кортизол и предсърдно мъждене.

Както при други инхалаторни терапии, може да възникне парадоксален бронхоспазъм (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Характерни нежелани реакции, свързани с приложението на формотерол са: хипокалиемия, главоболие, тремор, palpitations, кашлица, мускулни спазми и удължен QTc интервал.

Характерни нежелани реакции, свързани с приложението на беклометазонов дипропионат са: гъбични инфекции в устната кухина, орална кандидоза, дисфония, дразнене на гърлото.

Дисфонията и кандидозата могат да бъдат предотвратени с гаргара или изплакване на устната кухина с вода или измиване на зъбите след приложение на лекарствения продукт.

Симптоматичната кандидоза може да се лекува с локална противогъбична терапия без да се преустановява лечението с Бефоза.

Системни ефекти на инхалаторните кортикостероиди (напр. беклометазонов дипропионат) могат да се появят основно при приложение на високи дози предписани за продължителен период от



време. Те може да включват потискане на надбъбречната функция, намаляване на костната плътност, забавяне на растежа при деца и юноши, катаракта и глаукома (вж. точка 4.4).

Могат да се проявят реакции на свръхчувствителност, включително обриви, уртикария, еритем и едем на очите, лицето, устните и гърлото.

Педиатрична популация

В 12-седмично проучване при пациенти в юношеска възраст с астма, профилът на безопасност на лекарства, съдържащи беклометазонов дипропионат и формотерол, не се различава от този при монотерапия с беклометазонов дипропионат.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ №8

1303 София

тел: +3598903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

При пациенти с астма са проучвани ефектите на инхалирани дози от Бефоза 100/6, които съответстват на 12 кумулативни дози (общо 1 200 µg беклометазонов дипропионат и 72 µg формотерол). Кумулативното лечение не предизвиква абнормни ефекти върху жизнените показатели и не са наблюдавани нито сериозни, нито тежки нежелани събития.

Прекомерно високи дози формотерол може да доведат до ефекти, характерни за бета₂-адренергичните агонисти: гадене, повръщане, главоболие, тремор, сънливост, палпитации, тахикардия, камерни аритмии, удължаване на QTc интервала, метаболитна ацидоза, хипокалиемия, хипергликемия.

В случаите на предозиране на формотерол е показано поддържащо и симптоматично лечение. Сериозните случаи трябва да се хоспитализират. Трябва да се обмисли приложението на кардиоселективни бета-адренергични блокери, но само в краен случай, защото употребата им може да провокира бронхоспазъм. Необходимо е да се проследят нивата на калий в серума.

Острото инхалационно предозиране на беклометазонов дипропионат може да доведе до временно потискане на надбъбречната функция. Това не налага непременно спешна помощ. Резултатите от изследванията на нивата на плазмения кортизол показват, че надбъбречната функция се



възстановява за няколко дни. При тези пациенти лечението трябва да продължи с доза, достатъчна за контрол на астмата.

Хроничното предозиране на инхалаторен беклометазонов дипропионат води до риск от потискане на надбъбречните жлези (вж. точка 4.4.). Може да се появи необходимост от проследяване на надбъбречния резерв. Лечението трябва да продължи с доза, достатъчна за контрол на астмата.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на обструктивни белодробни заболявания: Адренергични средства, инхаланти.

АТС код: R03AK08

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Бефоза съдържа беклометазонов дипропионат и формотерол. Тези две активни вещества притежават различен механизъм на действие. Подобно на ефектите при други комбинации от инхалаторни кортикостероиди и бета₂-агонисти, тази комбинация показва адитивни ефекти по отношение на намаляване на обострянията на астмата.

Беклометазонов дипропионат

Беклометазоновият дипропионат, приложен инхалационно в препоръчителните дози притежава глюкокортикоидно противовъзпалително действие в белите дробове, което води до намаляване на симптомите и обострянията на астмата, с по-малко нежелани ефекти, отколкото при системно приложение.

Формотерол

Формотеролът е селективен бета₂-адренергичен агонист, който предизвиква релаксация на бронхиалната гладка мускулатура при пациенти с обратима обструкция на дихателните пътища. Бронходилатиращият ефект настъпва бързо до 1 – 3 минути след инхалиране, а продължителността на ефекта след приложение на еднократна доза е 12 часа.

АСТМА

Клинична ефикасност при употреба на Бефоза за поддържаща терапия

В клинични проучвания при възрастни пациенти, комбинацията между формотерол и беклометазонов дипропионат подобрява симптомите на астмата, белодробната функция и намалява обострянията.

В 24-седмично проучване е установено, че ефектът на Бефоза върху белодробната функция е бил най-малко равностоен на ефекта от свободното комбиниране на беклометазонов дипропионат и формотерол, и е превишавал ефекта от самостоятелно приложение на беклометазонов дипропионат.



Клинична ефикасност при употреба на Бефоза за поддържаща и облекчаваща терапия

В паралелно-групово клинично проучване с продължителност 48 седмици, включващо 1 701 пациенти с астма е сравнявана ефикасността на Бефоза, приложен за поддържаща терапия (1 инхалация два пъти дневно) и за облекчаваща терапия (до общо 8 впръсквания на ден), с тази на Бефоза, приложен за поддържаща терапия (1 инхалация два пъти дневно) плюс салбутамол, прилаган за терапия „при нужда“. Резултатите потвърждават, че Бефоза, приеман за поддържаща и облекчаваща терапия значително удължава времето до първото тежко обостряне (*) на астмата в сравнение с Бефоза, използван само за поддържаща терапия плюс салбутамол, приеман „при нужда“ ($p < 0,001$ за ИТТ и РР популациите). Честотата на тежки обостряния на астмата за пациенто/година е била значително намалена в групата, лекувана с поддържаща и облекчаваща терапия, в сравнение с групата, лекувана със салбутамол: 0,1476 спрямо 0,2239 (статистически значимо намаление: $p < 0,001$). Пациентите от групата, приемаща Бефоза за поддържаща и облекчаваща терапия са постигнали клинично значимо подобрение в контрола на астмата. Средният брой на инхалации/ден при облекчаващото лечение и делът на пациентите, използващи облекчаващо лекарство, намалява еднакво и в двете групи.

Забележка*: тежките обостряния са дефинирани като влошаване на астмата, водещо до хоспитализация или лечение в спешно отделение, или водещо до необходимост от прилагане на системни кортикостероиди за повече от 3 дни.

В друго клинично проучване, еднократна доза фиксирана комбинация беклометазон дипропионат и формотерол 100/6 μg осигурява бърз бронходилатиращ ефект и бързо облекчаване на симптомите на диспнея. Ефектът му е сходен с този на салбутамол 200 μg /доза при пациенти с астма, при които е използван метахолинов тест за индуциране на бронхоконстрикция.

Педиатрична популация

В 12-седмично проучване при пациенти с астма в юношеска възраст Бефоза 100/6 μg не показва превъзходство спрямо монотерапията с беклометазон дипропионат нито по отношение на параметрите на белодробната функция (първична променлива: промяна от изходната стойност в сутрешния преддозов върхов експираторен дебит, ВЕД), нито по отношение на вторичните показатели за ефикасност и измерителите на клиничния резултат.

ХОББ

В две 48-седмични проучвания са оценени ефектите върху белодробната функция и честотата на обостране (дефинирана според курсове на лечение с перорални кортикостероиди и/или антибиотично лечение и/или хоспитализации) при пациенти с тежък ХОББ ($30\% < \text{ФЕО}_1\% < 50\%$).

Едно основно проучване е показало значително подобрение в белодробната функция (първична крайна точка е промяната в преддозовото ФЕО_1) в сравнение с формотерол след 12 седмично лечение (коригирана средна разлика между фиксираната комбинация и формотерол: 69 mL), както и на всяка визита в клиниката по време на целия период на лечение (48 седмици). Проучването показва, че средният брой обостряния на пациенто/година (честота на обострянията, свързани



първична крайна точка) е значително по-малък при лечение с фиксираната комбинация, в сравнение с лечението с формотерол (коригирана средна честота 0,80 сравнено с 1,12 в групата с формотерол, коригирано съотношение 0,72; $p < 0,001$) след период на 48 седмично лечение при общо 1 199 пациенти с тежък ХОББ. В допълнение, фиксираната комбинация беклометазонов дипропионат и формотерол удължава статистически значимо времето до първо обостряне, в сравнение с групата на лечение с формотерол.

Превъзходството на фиксираната комбинация беклометазонов дипропионат и формотерол спрямо формотерол също е потвърдено по отношение на честотата на обострянията в подгрупи пациенти, приемащи (около 50% във всяка група на лечение) или не тиотропиев бромид като съпътстващо лекарство.

Друго основно рандомизирано, паралелно-групово проучване с три рамена при 718 пациента, потвърждава преимуществата на лечението с фиксираната комбинация беклометазонов дипропионат и формотерол спрямо формотерол, по отношение на промените в преддозовото FEO_1 в края на лечението (48 седмици) и показва не по-лош ефект на фиксираната комбинация беклометазонов дипропионат и формотерол, в сравнение с този на фиксираната комбинация будезонид/формотерол по отношение на същия параметър.

5.2 Фармакокинетични свойства

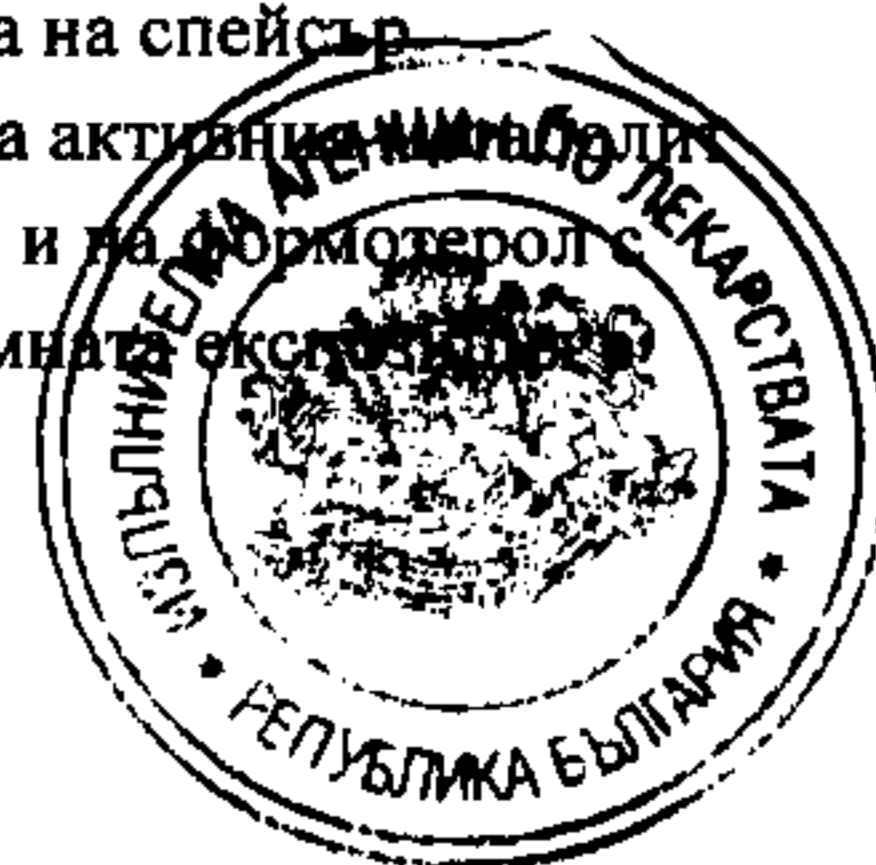
Системната експозиция на активните вещества беклометазонов дипропионат и формотерол във фиксираната комбинация Бефоза е сравнена с експозицията на отделните компоненти.

Във фармакокинетично проучване, проведено при здрави лица, приемали еднократна доза от Бефоза фиксирана комбинация (4 впръсквания от 100/6 μg) или еднократна доза от беклометазонов дипропионат CFC (4 впръсквания от 250 μg) и формотерол HFA (4 впръсквания от 6 μg), площта под кривата (AUC) на основния метаболит на беклометазоновия дипропионат (беклометазон-17-монопропионат) и максималната му плазмена концентрация са съответно с 35% и 19% по-ниски при фиксираната комбинация, в сравнение с CFC формата на беклометазонов дипропионат с не толкова фино разпределение на частиците. За разлика от това, скоростта на абсорбция е по-висока при фиксираната комбинация (0,5 спрямо 2 h), в сравнение със самостоятелно приложената CFC форма на беклометазонов дипропионат с не толкова фино разпределение на частиците.

Максималната плазмена концентрация на формотерол е сходна след прилагане на фиксирана или екстемпорална комбинация, като системната експозиция е малко по-висока при приложение на Бефоза, отколкото при екстемпоралната комбинация от двете активни вещества.

Няма данни за фармакокинетични или фармакодинамични (системни) взаимодействия между беклометазоновия дипропионат и формотерол.

В проучване, проведено при здрави доброволци, е установено, че употребата на спейсър-устройството AeroChamber Plus[®] повишава освобождаването в белия дроб на активния метаболит на беклометазоновия дипропионат – беклометазон 17-монопропионат с 41% и на формотерол с 45% в сравнение с употребата на стандартния впръскващ механизъм. Системната експозиция



непроменена за формотерол, намалена с 10% за беклометазон 17-монопропионат и повишена за непроменения беклометазонов дипропионат.

Проучване по отношение отлагането в белия дроб, проведено при стабилни пациенти с ХОББ, при здрави доброволци и при астматични пациенти е показало, че средно 33% от номиналната доза се отлага в белите дробове на пациентите с ХОББ, в сравнение с 34% при здрави лица, и 31% при астматиците. Плазмените експозиции на беклометазон 17-монопропионат и формотерол са били сравними в трите групи 24 часа след инхалацията. Общата експозиция на беклометазонов дипропионат е била по-висока при пациенти с ХОББ, в сравнение с експозицията при пациенти с астма и при здрави доброволци.

Педнатрична популация

Във фармакокинетично проучване с прилагане на единична доза (4 впръсквания от 100/6 µg) на юноши с астма на възраст от 12 до 17 години е установено, че Бефоза не е биеквивалентен на нефиксирана (свободна) комбинация от екстрафин беклометазонов дипропионат и формотерол. Този резултат не зависи от това дали лекарството е прилагано със или без спейсър устройството Aerochamber Plus®.

Ако не е използвано спейсър устройството, наличните данни насочват към по-ниска максимална плазмена концентрация на инхалаторния кортикостероиден компонент от Бефоза в сравнение със свободната комбинация (точкова оценка на съотношенията на коригираните геометрични средни стойности за C_{max} на беклометазон 17-монопропионат [B17MP] 84,38%, 90% CI 70,22; 101,38).

Когато Бефоза се използва със спейсър устройството, максималната плазмена концентрация на формотерол се повишава с около 68% в сравнение със свободната комбинация (точкова оценка на съотношенията на коригираните средни геометрични стойности за C_{max} 168,41, 90% CI 138,2; 205,2). Клиничното значение на тези разлики в случай на хронична употреба не е известно.

Общата системна експозиция на формотерол (AUC_{0-t}) е еквивалентна на тази на свободната комбинация, независимо дали е използвано спейсър устройство или не. За беклометазон 17-монопропионат еквивалентността е демонстрирана само, когато не е използвано спейсър устройство, докато при използването му се установява, че 90% CI на AUC_{0-t} е леко извън интервала на еквивалентност (точкова оценка на съотношенията на коригираните геометрични средни стойности 89,63%, CI 79,93; 100,50).

Бефоза, използван без спейсър устройство при юноши, предизвиква по-ниска обща системна експозиция на беклометазон 17-монопропионат или еквивалентна обща системна експозиция на формотерол (AUC_{0-t}) в сравнение с тази, наблюдавана при възрастни пациенти. Освен това, средните максимални плазмени концентрации (C_{max}) за двете вещества са по-ниски при юноши отколкото при възрастни пациенти.

Във фармакокинетично проучване с приложение на еднократна доза е установено, че нефиксирана комбинация Беклометазонов дипропионат/Формотеролов фумарат дихидрат 50/6 µg на впръскване



(педиатрична експериментална форма), приложен с Aerochamber Plus[®], не е биоеквивалентен на свободната комбинация от беклометазонов дипропионат и формотерол, прилаган на деца с астма на възраст от 5 до 11 години. Резултатите от проучването показват по-ниска AUC_{0-t} и максимална плазмена концентрация на инхалаторния кортикостероиден компонент от фиксирана комбинация Беклометазонов дипропионат/Формотеролов фумарат дихидрат 50/6 в сравнение със свободната комбинация (точкова оценка на съотношенията на коригираните геометрични средни стойности за беклометазон 17-монопропионат AUC_{0-t} : 81%, 90% CI 69,7; 94,8; C_{max} : 82%, 90% CI 70,1; 94,7). Общата системна експозиция на формотерол (AUC_{0-t}) е еквивалентна на тази на свободната комбинация, докато C_{max} е малко по-ниска за фиксирана комбинация Беклометазонов дипропионат/Формотеролов фумарат дихидрат 50/6 в сравнение със свободната комбинация (точкова оценка на съотношенията на коригираните средни геометрични стойности 92%, 90% CI 78; 108).

Беклометазонов дипропионат

Беклометазоновият дипропионат е предлекарство (pro-drug) със слаб афинитет на свързване с глюкокортикоидния рецептор. Хидролизира се чрез естеразните ензими до активен метаболит - беклометазон-17-монопропионат, който притежава по-силен локален противовъзпалителен ефект в сравнение с предлекарството беклометазонов дипропионат.

Абсорбция, разпределение и биотрансформация

Инхалираният беклометазонов дипропионат се абсорбира бързо през белите дробове. Преди абсорбцията се извършва значителна трансформация до активния му метаболит беклометазон-17-монопропионат, посредством естеразни ензими, локализирани в повечето тъкани. Системната наличност на активния метаболит се осъществява от белите дробове (36%) и от гастроинтестинална абсорбция на погълнатата част от дозата. Бионаличността на погълнатия беклометазонов дипропионат е пренебрежимо ниска, но е установено че пресистемното му превръщане в беклометазон-17-монопропионат води до това, 41% от дозата да бъде резорбирана под формата на активния метаболит.

С повишаване на инхалационната доза се наблюдава почти линейно нарастване на стемната експозиция.

Абсолютната бионаличност след инхалация е приблизително 2% и 62% от номиналната доза съответно за непроменен беклометазонов дипропионат и беклометазон-17-монопропионат.

След интравенозно приложение, беклометазоновият дипропионат и неговият активен метаболит показват висок плазмен клирънс (съответно 150 и 120 l/h), с малък обем на разпределение за беклометазоновия дипропионат (20 l) при стационарно състояние и с по-високо тъканно разпределение за неговия активен метаболит (424 l).

Свързването с плазмените протеини е умерено високо.

Елиминиране

Екскрецията с фекалиите е главният път за елиминиране на беклометазоновия дипропионат главно като полярни метаболити. Бъбречната екскреция на беклометазоновия дипропионат е



неговите метаболити е пренебрежимо ниска. Времето на полуживот е 0,5 h за беклометазонов дипропионат и 2,7 h за беклометазон-17-монопропионат.

Специални групи пациенти

Не е проучена фармакокинетиката на беклометазоновия дипропионат при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. Тъй като беклометазоновият дипропионат претърпява много бърз метаболизъм до по-полярните продукти беклометазон-21-монопропионат, беклометазон-17-монопропионат и беклометазон чрез естеразните ензими в интестиналната течност, серума, белите дробове и черния дроб, при чернодробно увреждане не се очакват промени във фармакокинетиката и профила на безопасност на беклометазоновия дипропионат.

Тъй като беклометазонов дипропионат или негови метаболити не са открити в урината, не се предвижда повишаване на системната експозиция при пациенти с бъбречни увреждания.

Формотерол

Абсорбция и разпределение

След инхалация, формотеролът се резорбира както от белите дробове така и от гастроинтестиналния тракт. Фракцията от инхалираната доза, която се поглъща след приложение с инхалатора за отмерени дози (MDI) може да варира от 60% до 90%. Най-малко 65% от погълнатата доза се абсорбира чрез гастроинтестиналния тракт. Максимални плазмени концентрации на непромененото лекарство са измерени от 0,5 до 1 h след перорално приложение. Свързването на формотерол с плазмените протеини е 61 - 64%, като 34% се свързват с албумина. Няма установено насищане на свързването с плазмените протеини в концентрационния диапазон, постиган с терапевтични дози. Елиминационният полуживот определен след перорално приложение е 2 - 3 часа. След инхалация на дози от 12 до 96 µg формотеролов фумарат се наблюдава линейна абсорбция.

Биотрансформация

Формотерол се метаболизира във висока степен, като основните метаболитни пътища включват директна конюгация на фенолната хидроксилна група. Конюгатът на глюкуроновата киселина е неактивен. Вторият главен път включва O-деметиране, последвано от конюгация на фенолната 2'- хидроксилна група. Изоензимите на цитохром P450 - CYP2D6, CYP2C19 и CYP2C9 са включени в O-деметирането на формотерол. Черният дроб изглежда е основното място на метаболизъм. В терапевтични концентрации, формотеролът не инхибира ензимите на CYP450.

Елиминиране

При еднократна инхалаторна доза в диапазона 12 – 96 µg, приложена като сух прах за инхалация, кумулативната екскреция в урината на формотерола се повишава в линейна зависимост. Средно 8% и 25% от дозата се екскретират съответно като непроменен и общ формотерол. След инхалация на еднократна доза 120 µg от 12 здрави лица, на база на измерените плазмени концентрации се определен елиминационен полуживот от 10 h. (R,R)- и (S,S)- енантиомерите представляват



съответно около 40% и 60% от непромененото лекарство екскретирано в урината. Пропорционалното съотношение между двата енантиомера остава постоянно при проучвания дозов диапазон, като няма данни за кумулиране на единия енантиомер спрямо другия след многократно дозиране.

След перорално приложение на 40 до 80 µg формотерол при здрави лица, 6% до 10% от дозата се възстановяват в урината под формата на непроменено лекарство, а до 8% от дозата се възстановяват под формата на глюкуронид.

Общо 67% от пероралната доза формотерол се екскретира в урината (главно под формата на метаболити), а останалата част във фекалиите. Бъбречният клирънс на формотерол е 150 ml/min.

Специални групи пациенти

Пациенти с чернодробни/бъбречни увреждания: фармакокинетиката на формотерол не е проучвана при пациенти с чернодробни или бъбречни увреждания, но тъй като формотерол се елиминира предимно чрез чернодробен метаболизъм, при пациенти с тежка чернодробна цироза могат да се очакват повишени нива.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичността наблюдавана при проучвания при животни с беклометазонов дипропионат и формотерол, приложени в комбинация или самостоятелно, се изразява главно в прекомерна фармакологична активност. Тя е свързана с имуносупресивната активност на беклометазоновия дипропионат и с познатите сърдечно-съдови ефекти на формотерола, доказани най-вече при кучета. Не е наблюдавано повишение на токсичността или на честотата на неочаквани реакции след приложение на комбинацията.

Проучвания на репродуктивната токсичност при плъхове показват дозо-зависими ефекти. Комбинацията е свързана с понижаване на фертилността на женските животни и ембриофетална токсичност. Известно е, че високите дози кортикостероиди, приложени на бременни животни, причиняват аномалии в развитието на плода, включително целната небце и интраутеринно забавяне на растежа. Вероятно, ефектите наблюдавани при приложение на комбинацията беклометазонов дипропионат/формотерол се дължат на беклометазоновия дипропионат. Тези ефекти са наблюдавани само при висока системна експозиция на активния метаболит беклометазон-17-монопропионат (200 пъти над очакваните плазмени нива при пациенти). Освен това, при проучванията при животни е наблюдавана увеличена продължителност на бременността и раждането – ефект, който най-вероятно се дължи на известните токолитични свойства на бета₂-симпатикомиметиците.

Тези ефекти, обаче, са установени при нива на формотерола в майчината плазма, които са по-ниски от очакваните при пациенти, лекувани с Бефоза.

Проучванията за генотоксичност, проведени с комбинацията беклометазонов дипропионат/формотерол, не показват мутагенен потенциал. Не са провеждани проучвания за канцерогенност предложената комбинация. Данните от експерименти с животни, обаче, показват, че двата компонента поотделно не предполагат потенциален риск от проява на канцерогенност при комбинация.



Предклиничните данни, за несъдържащия CFC пропелент HFA-134a, не показват особен риск за хора на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал и репродуктивна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Норфлуран (HFA-134a)
Безводен етанол
Хлороводородна киселина

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

21 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

1 контейнер под налягане x 120 впръсквания или 180 впръсквания;
2 контейнера под налягане x 120 впръсквания;
3 контейнера под налягане x 120 впръсквания.

Преди отпускане на лекарството на пациента:

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C) за максимум 18 месеца.

След отпускане на лекарството на пациента:

Да не се съхранява при температура над 25 °C за максимум 3 месеца.

Преди употреба:

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

След употреба:

Да не се съхранява при температура над 25 °C за максимум 3 месеца.

Контейнерът съдържа течност под налягане. Да не се излага на температура над 50 °C. Да не се пробива контейнера.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуминиев контейнер под налягане, съдържащ разтвор за инхалация, с дозаторен клапан, поставен в полипропиленов пластмасов впръскващ механизъм с мундшук и снабден с пластмасова предпазна капачка.



Всяка опаковка съдържа:

- 1 контейнер под налягане, който осигурява 120 впръсквания;
- 2 контейнера под налягане, които осигуряват всеки по 120 впръсквания;
- 3 контейнера под налягане, които осигуряват всеки по 120 впръсквания;
- 1 контейнер под налягане, който осигурява 180 впръсквания;

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

За аптеките:

Впишете датата на отпускане на лекарството на пациента върху опаковката.

Уверете се, че има период от поне 3 месеца между датата на отпускане и срока на годност, отпечатан върху опаковката.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер: 20250050

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 05 февруари 2025 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Януари/2025

