

1. A GYÓGYSZER NEVE

Thoreus Diskus 50/100 mikrogramm/adag adagolt inhalációs por
Thoreus Diskus 50/250 mikrogramm/adag adagolt inhalációs por
Thoreus Diskus 50/500 mikrogramm/adag adagolt inhalációs por

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden belégzés 47 mikrogramm szalmeterol (szalmeterol-xinafoát formájában) és 92, 231, illetve 460 mikrogramm flutikazon-propionát kiáramló (a szájfeltétet elhagyó) adagot tartalmaz. Ez 50 mikrogramm szalmeterol (szalmeterol-xinafoát formájában) és 100, 250, illetve 500 mikrogramm flutikazon-propionát készülékben levő adagnak felel meg.

Ismert hatású segédanyagok:

Minden kiáramló adag legfeljebb 12,5 mg laktózt tartalmaz (laktóz-monohidrát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Adagolt inhalációs por.

Öntött műanyag eszköz, amely 28 vagy 60 darabos, szabályos közönként elhelyezett buborécsomagolásból álló fóliacsíkot tartalmaz.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Asztma

A Thoreus Diskus az asztma rendszeres kezelésére javallt, ha kombinált gyógyszerkészítmény (hosszú hatástartamú béta₂-agonista és inhalációs kortikoszteroid) alkalmazására van szükség:

- a beteg nem kezelhető megfelelően inhalációs kortikoszteroidokkal és a szükség szerint adagolt rövid hatástartamú inhalációs béta₂-agonistával
- vagy
- a beteget már megfelelően kezelték inhalációs kortikoszteroidokkal és hosszú hatástartamú béta₂-agonistával egyaránt.

Megjegyzés: az 50/100 mikrogramm erősségű Thoreus Diskus nem alkalmas súlyos asztmában szenvedő felnőttek és gyermekek kezelésére.

Krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD)

A Thoreus Diskus olyan COPD-ben szenvedő betegek tüneti kezelésére javallt, akiknél a FEV₁ < 60% a várható normálértékhez képest (a bronchodilatátor alkalmazása előtt), akik anamnézisében ismétlődő

OGYÉI/12356/2017
OGYÉI/12358/2017
OGYÉI/12359/2017
OGYÉI/30030/2017
OGYÉI/30033/2017
OGYÉI/30035/2017
OGYÉI/42956/2017
OGYÉI/42958/2017
OGYÉI/42959/2017

exacerbatiók szerepelnek, és akiknek a rendszeres bronchodilatátor kezelés ellenére jelentős tüneteik vannak.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az alkalmazás módja: Inhalációs alkalmazásra.

A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy a Thoreus Diskus-t minden nap alkalmazni kell az optimális hatás elérése érdekében, akkor is, ha tünetmentesek.

A kezelőorvosnak rendszeresen ellenőriznie kell a beteg állapotát, hogy továbbra is az optimális erősségű Thoreus Diskus-t kapja-e, és ezen csak orvos javallatára változtasson. **Az adagot arra a legalacsonyabb dózusra kell beállítani, amellyel a tünetek hatékony kontrollja fenntartható. Ha a tünetek kontrollja a naponta kétszer adott legalacsonyabb erősségű kombinációval fenntartható, a következő lépésben megkísérelhető a csak inhalációs kortikoszteroidra történő átállítás.** Másik lehetőség, hogy a hosszú hatástartamú béta₂-agonistát igénylő beteget naponta egyszer adagolt Thoreus Diskus-ra állítják be, ha a kezelőorvos véleménye szerint így biztosítható a betegség kontrollja. Napi egyszeri adagolás esetén, ha a tünetek éjszaka jelentkeznek, a gyógyszert este, amennyiben pedig főleg nappal vannak tünetek, reggel kell adagolni.

A betegnek azt az erősségű Thoreus Diskus-t kell rendelni, mely a betegsége súlyosságának megfelelő mennyiségű flutikazon-propionátot tartalmazza. Ha egy betegnek az ajánlott adagolási rendtől eltérő adagokra van szüksége, a megfelelő béta₂-agonista és/vagy kortikoszteroid adagokat kell rendelni.

Ajánlott adagolás:

Asztma

Felnőttek és 12 éves vagy ennél idősebb serdülők:

- Egy adag (50 mikrogramm szalmeterol és 100 mikrogramm flutikazon-propionát) naponta kétszer belélegezve
- vagy
- Egy adag (50 mikrogramm szalmeterol és 250 mikrogramm flutikazon-propionát) naponta kétszer belélegezve
- vagy
- Egy adag (50 mikrogramm szalmeterol és 500 mikrogramm flutikazon-propionát) naponta kétszer belélegezve.

Kezdeti fenntartó kezelésre rövid ideig megkísérelhető a Thoreus Diskus-terápia felnőtteknek vagy serdülőknek közepesen súlyos perzisztáló asztmában (amelynek jellemzője, hogy a betegnek naponta vannak tünete, naponta igényel készenléti gyógyszert és közepesen súlyos vagy súlyos légáramlás-csökkenése van), amikor gyors asztmakontroll szükséges. Ezekben az esetekben az ajánlott kezdő adag 50 mikrogramm szalmeterol és 100 mikrogramm flutikazon-propionát belélegezése naponta kétszer. Amint sikerült az asztma tüneteinek kontrollálása, mérlegelni kell annak lehetőségét, hogy a beteg gyógyszerzése leszűkíthető-e csak inhalációs kortikoszteroidra. Az adagesökkentés folyamán fontos a beteg állapotának rendszeres felülvizsgálata.

Kezdeti fenntartó kezelésként adva, amikor egy-két súlyossági kritérium hiányzott, nem volt egyértelműen előnyösebb, mint az önmagában adott flutikazon-propionát. Általánosságban továbbra is a legtöbb beteg részére az inhalációs kortikoszteroid jelenti az első vonalbeli kezelést. A Thoreus Diskus-t nem az enyhe asztma kezdeti kezelésére tervezték. Az 50/100 mikrogramm erősségű Thoreus Diskus nem alkalmas súlyos asztmás felnőttek és gyermekek kezelésére. Súlyos asztmásoknál, mielőtt bármilyen fix kombináció alkalmazására sor kerülne, ajánlott megállapítani az inhalációs kortikoszteroid megfelelő adagját.

Gyermekek

4 éves vagy idősebb gyermekek:

- Egy adag (50 mikrogramm szalmeterol és 100 mikrogramm flutikazon-propionát) naponta kétszer belélegezve.

Gyermekek számára a flutikazon-propionát Thoreus Diskus-szal beadható legnagyobb megengedett adagja 100 mikrogramm naponta kétszer.

A Thoreus Diskus alkalmazásáról 4 évesnél fiatalabb életkorban nincsenek adatok.

COPD

Felnőttek:

- Egy adag (50 mikrogramm szalmeterol és 500 mikrogramm flutikazon-propionát) naponta kétszer belélegezve.

Speciális betegcsoportok:

Időskorban vagy károsodott veseműködés esetén nem szükséges az adagolás módosítása. Károsodott májműködésű betegek Thoreus Diskus kezelésével kapcsolatban nincsenek adatok.

A Diskus használata:

A készülék a pöccök elhúzásával nyitható. A készülék szájrészét a szájba kell helyezni úgy, hogy az ajkak körülzárják. Ezután a gyógyszeradag belélegezhető és a készülék becsukható.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A betegség súlyosbodása

Nem alkalmazható a Thoreus Diskus akut asztmás rohamok kezelésére; ilyenkor gyors és rövid hatástartamú bronchodilatátorra van szükség. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy az ilyen, akut asztmás roham oldására alkalmas inhalátorukat mindig tartsák maguknál.

Nem szabad elkezdni a Thoreus Diskus alkalmazását exacerbatio esetén, vagy amikor a beteg állapota jelentősen rosszabbodik vagy az asztma akutan súlyosbodik.

A Thoreus Diskus-kezelés alatt előfordulhatnak az asztmával kapcsolatos súlyos nemkívánatos események és exacerbatiók. A betegeknek azt kell tanácsolni, hogy folytassák a kezelést, de forduljanak orvoshoz, ha az asztma tünetei nem javulnak vagy rosszabbodnak a Thoreus Diskus-terápia elkezdését követően.

A rohamoldó gyógyszerek (rövid hatástartamú bronchodilatátorok) iránti növekvő igény vagy a rájuk adott csökkent válasz az asztma-kontroll romlását jelzi, és a beteg állapotának orvosi felülvizsgálata szükséges.

Asztmában a kezelés alatt fellépő hirtelen és progresszív állapotromlás veszélyezteti a beteg életét és

azonnali orvosi beavatkozást igényel. Mérlegelni kell a kortikoszteroid adag emelését.

Amint sikerült az asztma tüneteinek kontrollálása, mérlegelni kell a Thoreus Diskus adagjának fokozatos csökkentését. A dóziscsökkentés folyamán fontos a beteg állapotának rendszeres ellenőrzése.

A legalacsonyabb hatásos Thoreus Diskus adagot kell alkalmazni (lásd 4.2 pont).

Exacerbatiókat mutató COPD esetén jellemzően szisztémás kortikoszteroid kezelés javallott, ezért a betegeket arra kell utasítani, hogy forduljanak orvoshoz, ha tüneteik romlanak a Thoreus-kezelés mellett.

Asztmás betegeknél a Thoreus-kezelést nem szabad hirtelen abbahagyni, az exacerbatiók veszélye miatt. A terápiás adagot orvosi ellenőrzés mellett kell csökkenteni. COPD-ben szenvedő betegek kezelésének leállítása tüneti dekompenzációval járhat, és orvosi megfigyelést igényel.

Mint minden kortikoszteroidot tartalmazó inhalációs gyógyszer, a Thoreus Diskus is óvatosan adható aktív vagy látens tüdőtuberkulózisban, valamint gombás, vírusos vagy egyéb légúti fertőzésben szenvedő betegeknek. Szükség esetén azonnal megfelelő kezelést kell kezdeményezni.

Cardiovascularis hatások

A Thoreus Diskus ritkán arrhythmia-t okozhat, pl. előfordulhat supraventricularis tachycardia, extrasystolék és pitvarfibrillatio, továbbá magas terápiás adagok alkalmazásakor a szérumban a káliumszint enyhe és átmeneti csökkenése. A Thoreus Diskus óvatosan adható súlyos cardiovascularis betegségben vagy ritmuszavarok esetén, továbbá diabetes mellitusban, thyreotoxicosisban vagy kezeletlen hypokalaemiában szenvedő betegeknek, és azoknak, akik hajlamosak az alacsony szérumban a káliumszintre.

Hyperglykaemia

Nagyon ritkán előfordult a vércukorszint emelkedése (lásd 4.8 pont), amit figyelembe kell venni olyan betegek kezelésekor, akiknek az anamnézisében cukorbetegség szerepel.

Paradox bronchospasmus

Mint más inhalációs terápia esetében is, paradox bronchospasmus fordulhat elő a dózis belégzése után, azonnal fokozódó zihálással és légszomjjal. A paradox bronchospasmus reagál gyors hatású bronchodilatátorra, és azonnal kezelni kell. A Thoreus Diskus alkalmazását azonnal abba kell hagyni és a beteget megfigyelés alatt kell tartani, valamint szükség esetén alternatív terápiát kell kezdeni.

A béta₂-agonista-kezelés farmakológiai mellékhatásai, mint tremor, palpitatio és fejfájás észlelhetőek, de ezek rendszerint átmenetiek és a rendszeres alkalmazás során csökkennek.

Segédanyagok

A Thoreus Diskus adagonként legfeljebb 12,5 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz. Ez a mennyiség általában nem okoz problémát laktóz-intolerancia esetén. A laktóz segédanyag kis mennyiségben tejfehérjét tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

Szisztémás kortikoszteroidok hatásai

Inhalációs kortikoszteroidok alkalmazása során szisztémás hatások előfordulhatnak, különösen nagy adagok hosszan tartó alkalmazásakor. E hatások előfordulásának valószínűsége sokkal kisebb inhalációs kezelés esetén, mint *per os* alkalmazott kortikoszteroidok esetében. A lehetséges szisztémás mellékhatások a következők: Cushing-szindróma, cushingoid küllem, mellékvesekéreg-szuppresszió, gyermekek és serdülők növekedésbeli visszamaradása, a csontok ásványianyag-sűrűségének

csökkenése, cataracta, glaucoma és ritkábban egy sor pszichológiai vagy magatartásbeli hatás, beleértve a pszichomotoros hiperaktivitást, alvászavart, szorongást, depressziót vagy agressziót (különösen gyermekeknél) (lásd a „Gyermekek és serdülők” alfejezetet lentebb, az inhalációs kortikoszteroidok szisztémás hatásairól gyermekekben és serdülőkben). **Ezért fontos, hogy a beteg állapotát rendszeresen ellenőrizzék, és az inhalációs kortikoszteroidot az asztma megfelelő kontrollját biztosító legalacsonyabb adagra állítsák be.**

Inhalációs kortikoszteroidok nagy adagjainak tartós alkalmazása mellékvesekéreg-szuppressziót és akut adrenális krízist okozhat. Nagyon ritka esetekben 500 és 1000 mikrogramm közötti flutikazon-propionát adagok esetén is észleltek mellékvesekéreg-szuppressziót és akut adrenális krízist. A potenciálisan akut adrenális krízist kiváltó helyzetek közé tartoznak a traumák, a műtétek, a fertőzések vagy a gyors dóziscsökkenés. A tünetek jellemzően bizonytalanok és a következők lehetnek: anorexia, hasi fájdalom, testtömegcsökkenés, fáradtság, fejfájás, hányinger, hányás, hypotensio, csökkenő tudatszint, hypoglykaemia és görcsrohamok. Mérlegelni kell a kiegészítő szisztémás kortikoszteroid-adagolást stresszhelyzetekben és elektív műtéti beavatkozások esetén.

Az inhalációs flutikazon-propionát terápia előnye, hogy minimálisra csökkenti az orális szteroidigényt, azonban az orális szteroidról való átállás esetén a mellékvesekéreg-kapacitás csökkenésének a kockázata jó ideig fennáll. Ezért ezeket a betegeket különös gondossággal kell kezelni és a mellékvesekéreg-funkciót rendszeresen ellenőrizni kell. Azok a betegek, akik korábban nagy dóziszű sürgősségi kortikoszteroid-kezelésben részesültek, ugyancsak veszélyeztetve lehetnek. A reziduális károsodás kockázatára mindig gondolni kell a valószínűleg stresszhatást kiváltó sürgősségi és elektív beavatkozást igénylő helyzetekben, és mérlegelni kell a megfelelő kortikoszteroid-kezelést. A mellékvesekéreg-károsodás mértékétől függően szakember tanácsára is szükség lehet az elektív beavatkozás előtt.

A ritonavir jelentősen megemelheti a flutikazon-propionát plazmakoncentrációját. Ezért egyidejű alkalmazásuk kerülendő, kivéve, ha annak potenciális előnye nagyobb, mint a szisztémás kortikoszteroid-mellékhatások kockázata. Akkor is fokozódik a szisztémás mellékhatások kockázata, ha a flutikazon-propionátot más, erős CYP3A-inhibitorokkal kombinálják (lásd 4.5 pont).

Pneumonia COPD-s betegeknél

Az inhalációs kortikoszteroid-kezelésben részesülő COPD-s betegeknél a pneumonia, beleértve a kórházi kezelést igénylő eseteket, incidenciájának növekedését figyelték meg. Néhány bizonyíték a pneumonia megnövekedett kockázatára utal nagyobb szteroid adagokat alkalmazó betegeknél, de ezt nem támasztotta alá egyértelműen az összes vizsgálat.

Nincs egyértelmű klinikai bizonyíték arra, hogy az inhalációs kortikoszteroidokat tartalmazó gyógyszerek között különbség van a pneumonia kockázatának mértékében.

Az orvosoknak szem előtt kell tartaniuk a pneumonia lehetséges kialakulását COPD-s betegeknél, mert az ilyen fertőzések klinikai tüneteit a COPD exacerbatiói elfedhetik.

A pneumonia kockázati tényezői COPD-s betegeknél a dohányzás, előrehaladott kor, alacsony testtömegindex (BMI) és súlyos COPD.

CYP3A4-inhibitorokkal való kölcsönhatás

Szisztémás ketokonazol egyidejű alkalmazása jelentősen fokozza a szalmeterol szisztémás expozícióját. Ennek következtében nagyobb gyakorisággal jelentkezhetnek szisztémás mellékhatások (pl. a QTc-intervallum megnyúlása és palpitiók). Ezért kerülendő egyidejű alkalmazása ketokonazollal vagy más erős CYP3A4-inhibitorokkal, hacsak a kezelés haszna nem múlja felül a szalmeterol-kezelés szisztémás mellékhatásainak lehetséges nagyobb kockázatát (lásd 4.5 pont).

Látászavar

A kortikoszteroidok szisztémás és helyi alkalmazásával kapcsolatosan látászavarról számolhatnak be. Amennyiben a beteg olyan tünetekkel jelentkezik, mint például a homályos látás vagy egyéb látászavarok, fontolóra kell venni a beteg szemész szakorvoshoz történő utalását a lehetséges okok kivizsgálása céljából, amelyek között szerepelhet a cataracta, a glaucoma vagy olyan ritka betegségek, mint a centralis serosus chorioretinopathia (CSCR), amelyeket a szisztémás és helyi kortikoszteroid alkalmazása után jelentettek.

Gyermekek és serdülők

Különösen veszélyeztetettek lehetnek a nagy flutikazon-propionát adagokkal (rendszerint ≥ 1000 mikrogramm/nap) kezelt gyermekek és 16 éves kor alatti serdülők. Szisztémás hatások előfordulhatnak, különösen nagy adagok hosszan tartó alkalmazásakor. A lehetséges szisztémás hatások a következők: Cushing-szindróma, cushingoid küllem, mellékvesekéreg-szuppresszió, akut adrenális krízis valamint a gyermekek és serdülők növekedésbeli visszamaradása és ritkábban egy sor pszichológiai vagy magatartásbeli hatás, beleértve a pszichomotoros hiperaktivitást, alvászavart, szorongást, depressziót vagy agressziót. Mérlegelni kell a gyermek- vagy serdülőkorú beteg gyermektüdőgyógyász szakorvoshoz utalását.

Inhalációs kortikoszteroiddal tartósan kezelt gyermekek testmagasságát tanácsos rendszeresen ellenőrizni. **Az inhalációs kortikoszteroidot az asztma megfelelő kontrollját biztosító legalacsonyabb adagra kell beállítani.**

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A béta-adrenerg-blokkolók gyengíthetik vagy antagonizálhatják a szalmeterol hatását. Kerülni kell mind a nem-szelektív, mind a szelektív béta-blokkolók alkalmazását, hacsak kényszerítő körülmények nem indokolják. A béta₂-agonista-kezelés potenciálisan súlyos hypokalaemiát eredményezhet. Fokozott óvatosság ajánlott akut, súlyos asztmában, mert ezt a hatást potenciózhatja a xantin-származékokkal, szteroidokkal és diuretikumokkal végzett egyidejű kezelés.

Egyéb béta-adrenerg készítmények egyidejű alkalmazása potenciálisan additív hatású lehet.

Flutikazon-propionát

Szokásos körülmények között a belégzés után a plazma flutikazon-propionát koncentrációja alacsony, a bélben és epében a CYP3A4 enzimen történő, nagymértékű *first-pass* metabolizmus és a magas szisztémás clearance miatt. Ezért nem valószínű, hogy a flutikazon-propionát klinikailag szignifikáns interakciókat okozna.

Egy egészséges önkénteseken intranasalisan adott flutikazon-propionáttal végzett gyógyszerkölsönhatás vizsgálatban kimutatták, hogy naponta kétszer 100 mg ritonavir (mely nagyon erős CYP3A4-inhibitor) többszázszorosára emelte a flutikazon-propionát plazmakoncentrációját, ami a szérum kortizol koncentrációjának jelentős csökkenéséhez vezet. Az inhalációs flutikazon-propionáttal kapcsolatban nincsenek adatok, de a flutikazon-propionát plazmaszintek jelentős emelkedése várható. Cushing-szindróma és mellékvesekéreg-szuppresszió esetenként előfordult. Ezen kombináció alkalmazását kerülni kell, kivéve, ha annak előnye ellensúlyozza a szisztémás glükokortikoid-mellékhatások megnövekedett kockázatát.

Egy egészséges önkénteseken végzett kis vizsgálatban a kissé gyengébb CYP3A-inhibitor ketokonazol mellett 150%-kal emelkedett a flutikazon-propionát-expozíció egyszeri belégzés után. Ennek eredményeként a plazma kortizolszint nagyobb mértékben csökkent, mint az önmagában adott flutikazon-propionát esetében. Más erős CYP3A-inhibitorokkal, mint pl. itrakonazzal és kobicisztáttartalmú készítményekkel, és közepesen erős CYP3A-inhibitorokkal, mint pl. az eritromicinnel, történő egyidejű alkalmazás esetén ugyancsak várható a szisztémás

flutikazon-propionát-expozíció növekedése és a szisztémás mellékhatások kockázata. Kerülni kell ezeket a kombinációkat, kivéve, ha az előnyös hatás meghaladja a szisztémás kortikoszteroid-mellékhatások fokozott kockázatát. Ebben az esetben a beteget monitorozni kell, hogy nem alakulnak-e ki szisztémás kortikoszteroid-mellékhatások.

Szalmeterol

Erős CYP3A4-inhibitorok

Ketokonazol (400 mg *per os* naponta egyszer) és szalmeterol (50 mikrogramm naponta kétszer inhalálva) együttdadása 7 napon át, 15 egészséges önkéntesnél jelentősen megnövelte a plazma szalmeterol-expozíciót (1,4-szeres C_{max} , 15-szörös AUC-érték). Ennek következtében nagyobb gyakorisággal jelentkezhetnek a szalmeterol szisztémás mellékhatásai (pl. a QTC-intervallum megnyúlása és palpitiók), mint az önmagában alkalmazott szalmeterol- vagy ketokonazol-kezelés esetében (lásd 4.4 pont).

Nem észleltek klinikailag jelentős hatást a vérnyomásra, a pulzusra, a vércukor- és a szérum káliumszintekre. Ketokonazol egyidejű alkalmazása nem növelte meg a szalmeterol eliminációs felezési idejét, és nem fokozta a szalmeterol felhalmozódását ismételt adagolás esetén.

Ketokonazol egyidejű alkalmazása kerülendő, hacsak a kezelés haszna nem múlja felül a szalmeterol kezelés szisztémás mellékhatásainak lehetséges nagyobb kockázatát. Valószínűleg hasonló a kockázata a kölcsönhatásnak más erős CYP3A4-inhibitorokkal is (pl. itrakonazol, telitromicin, ritonavir).

Közepesen erős CYP3A4-inhibitorok

Eritromicin (500 mg *per os* naponta háromszor) és szalmeterol (50 mikrogramm naponta kétszer inhalálva) együttdadása 6 napon át, 15 egészséges önkéntesnél csekély, de statisztikailag nem szignifikáns mértékben fokozta a szalmeterol-expozícióját (1,4-szeres C_{max} , 1,2-szeres AUC-érték). Egyidejű alkalmazása eritromicinnel nem járt együtt súlyos mellékhatásokkal.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Termékenység

Humán adatok nem állnak rendelkezésre. Mindazonáltal, állatkísérletekben a szalmeterol vagy a flutikazon-propionát nem mutatott termékenységre gyakorolt hatást.

Terhesség

A terhes nőknél történő alkalmazás tekintetében rendelkezésre álló nagy mennyiségű adat (több mint 1000 terhességi vizsgálati eredmény) azt igazolja, hogy a Thoreus Diskus-nak nincsen malformatív vagy magzati/neonatólis toxikus hatása. Állatkísérletek során a béta₂-adrenoreceptor-agonisták és a glükokortikoidok alkalmazása után reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A Thoreus Diskus alkalmazása terhes nőknél csak akkor mérlegelhető, ha az anya számára várható előny meghaladja a magzatnak okozott esetleges károsodás kockázatát.

Terhes nők kezelésére a flutikazon-propionátot a megfelelő asztma-kontroll fenntartásához elegendő legkisebb adagban kell alkalmazni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a szalmeterol és a flutikazon-propionát, valamint metabolitjaik kiválasztódnak-e a humán anyatejbe.

Állatkísérletek azt igazolták, hogy a szalmeterol és a flutikazon-propionát, valamint metabolitjaik

kiválasztódnak a laktáló patkányok tejébe.

Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Thoreus Diskus alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Thoreus Diskus nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A Thoreus Diskus szalmeterolt és flutikazon-propionátot tartalmaz, az ezekre jellemző típusú és súlyosságú mellékhatásokkal lehet számolni. A két gyógyszer egyidejű alkalmazása során ezektől eltérő, egyéb nemkívánt hatásokat nem észleltek.

A szalmeterol/flutikazon-propionát kezeléssel kapcsolatos nemkívánatos hatások az alábbiakban szervrendszerenként és abszolút gyakoriság szerint vannak csoportosítva. A gyakoriság osztályozása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). A gyakorisági adatok klinikai vizsgálatokban nyert adatokból származnak. A placebo csoportban történő előfordulást nem vették figyelembe.

Szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság
Fertőző betegségek és parazitaferőzések	Száj- és torok-candidiasis	Gyakori
	Pneumonia (COPD-s betegeknél)	Gyakori ^{1,3,5}
	Bronchitis	Gyakori ^{1,3}
	Nyelőcső-candidiasis	Ritka
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenységi reakciók a következő megjelenési formákban:	
	Túlérzékenységi bőrreakciók	Nem gyakori
	Angiooedema (főként facialis és oropharyngealis oedema)	Ritka
	Légúti tünetek (dyspnoe)	Nem gyakori
	Légúti tünetek (bronchospasmus)	Ritka
Anaphylaxiás reakciók, köztük anaphylaxiás shock	Ritka	
Endokrin betegségek és tünetek	Cushing-szindróma, cushingoid küllem, mellékvesekéreg-szuppresszió, gyermekek és serdülők növekedésbeli visszamaradása, a csontok ásványianyag-sűrűségének csökkenése	Ritka ⁴
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hypokalaemia	Gyakori ³
	Hyperglykaemia	Nem gyakori ⁴

Pszichiátriai kórképek	Szorongás	Nem gyakori
	Alvászavarok	Nem gyakori
	Magatartás-változások, beleértve a pszichomotoros hiperaktivitást és irritabilitást (elsősorban gyermekeknél)	Ritka
	Depresszió, agresszió (túlnyomóan gyermekkorban)	Nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Nagyon gyakori ¹
	Tremor	Nem gyakori
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Cataracta	Nem gyakori
	Glaucoma	Ritka ⁴
	Homályos látás (lásd még 4.4 pont)	Nem ismert
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Palpitatio	Nem gyakori
	Tachycardia	Nem gyakori
	Arrhythmia (supraventricularis tachycardia, extrasystolia)	Ritka
	Pitvarfibrillatio	Nem gyakori
	Angina pectoris	Nem gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nasopharyngitis	Nagyon gyakori ^{2,3}
	Torokirritáció	Gyakori
	Rekedtség/dysphonia	Gyakori
	Sinusitis	Gyakori ^{1,3}
	Paradox bronchospasmus	Ritka ⁴
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Contusiók	Gyakori ^{1,3}
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Izomgörcsök	Gyakori
	Traumás törések	Gyakori ^{1,3}
	Arthralgia	Gyakori
	Myalgia	Gyakori

¹ Placebóval gyakran jelentették

² Placebóval nagyon gyakran jelentették

³ Egy COPD vizsgálatban 3 év alatt jelentették

⁴ Lásd 4.4 pont

⁵ Lásd 5.1 pont

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

A béta₂-agonisták farmakológiai mellékhatásai, mint a tremor, palpitatio és fejfájás előfordultak, de inkább átmenetiek voltak, és enyhültek a rendszeres gyógyszeresedés során.

Mint más inhalációs terápia esetében is, paradox bronchospasmus fordulhat elő az adag belégzése után, azonnal fokozódó zihálással és légszomjjal. A paradox bronchospasmus reagál gyors hatású bronchodilatátorra, és azonnal kezelni kell. A Thoreus Diskus alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és a beteget megfigyelés alatt kell tartani, valamint szükség esetén alternatív terápiát kell kezdeni.

A flutikazon-propionát összetevő miatt rekedtség, valamint száj-, torok- és ritkán nyelőcső-candidiasis (soor) egyes esetekben előfordulhat. Mind a rekedtség, mind a száj- és torok-candidiasis előfordulása csökkenthető a száj vízzel való kiöblítésével és/vagy fogmosással a gyógyszer alkalmazását követően. A szimptomás száj- és torok-candidiasis lokális antifungális szerekekkel kezelhető, a Thoreus Diskus-terápia folytatása mellett.

Gyermekek és serdülők

A lehetséges szisztémás hatások a következők: Cushing-szindróma, cushingoid küllem, mellékvesekéreg-szuppresszió, gyermekek és serdülők növekedésbeli visszamaradása (lásd 4.4 pont). Gyermekeknél emellett előfordulhat szorongás, alvászavarok és magatartásváltozások, beleértve a hiperaktivitást, irritabilitást.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A Thoreus Diskus túladagolásáról nincsenek klinikai adatok, míg a szalmeterol és a flutikazon-propionát túladagolásával kapcsolatban a következő adatok állnak rendelkezésre.

A szalmeterol túladagolás tünetei a szédülés, a szisztolés vérnyomás fokozódása, tremor, fejfájás és tachycardia. Ha a Thoreus Diskus-kezelést a béta-agonista komponens túladagolása miatt kell leállítani, gondolni kell a szteroid megfelelő pótlására. Ezen felül hypokalaemia fordulhat elő, ezért a káliumszintet rendszeresen ellenőrizni kell. Mérlegelendő a káliumpótlás.

Akut túladagolás: Az ajánlottnál nagyobb flutikazon-propionát adagok akut belégzése a mellékvesekéreg működésének átmeneti szuppresszióját okozhatja. Ez nem igényel sürgős beavatkozást, mivel a mellékvesekéreg működése néhány nap alatt rendeződik, amit a plazma kortizolszintek mérésével igazoltak.

Az inhalációs flutikazon-propionát krónikus túladagolása: a mellékvesekéreg-kapacitás monitorozására és szisztémás kortikoszteroid-kezelésre lehet szükség. Mihelyt a beteg állapota stabilizálódott egy inhalációs kortikoszteroid javallott adagjával kell folytatni a kezelést. Lásd 4.4 pont: a mellékvesekéreg-szuppresszió veszélye.

A flutikazon-propionát akut illetve krónikus túladagolása esetén a Thoreus Diskus-kezelést a tünetek enyhítésére elegendő adaggal kell folytatni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Adrenerg szerek kombinációi kortikoszteroidokkal és egyéb szerekkel, az antikolinerg szerek kivételével.

ATC kód: R03A K06

Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

A Thoreus Diskus szalmeterolt és flutikazon-propionátot tartalmaz, melyeknek a hatásmechanizmusa eltérő.

A két szer hatásmechanizmusa a következő:

Szalmeterol

A szalmeterol szelektív, hosszú hatástartamú (12 óra) béta₂-adrenoceptor-agonista, melynek hosszú oldallánca a receptor külső feléhez kötődik.

A szalmeterol tartósabb (legalább 12 órás) bronchodilatációt biztosít, mint a rövid hatástartamú béta₂-agonisták ajánlott adagja.

Flutikazon-propionát

A flutikazon-propionát inhalációban alkalmazva, terápiás adagokban gyulladáscsökkentő hatást fejt ki a tüdőben és így csökkenti az asztmás tüneteket és az exacerbációk gyakoriságát kevesebb mellékhatással, mint a szisztémásan alkalmazott kortikoszteroidok.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Thoreus klinikai vizsgálatok asztmában

Egy 12 hónapos vizsgálatban (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) 3416 felnőtt és serdülőkorú perzisztáló asztmás betegen hasonlították össze a Thoreus és az önmagában adott inhalációs kortikoszteroid (ICS-flutikazon-propionát) hatásosságát és biztonságosságát, hogy meghatározzák, elérhetőek voltak-e az asztma kezelésének céljai. A kezelés folyamán 12 hetenként lépcsőzetesen emelték az adagot, amíg elérték a „teljes kontrollt”^{**} vagy eljutottak a vizsgálati gyógyszer legmagasabb adagjáig. A GOAL vizsgálat azt mutatta, hogy a Thoreus-szal kezelt betegek közül többen érték el az asztmakontrollt, mint a csak ICS-t kapó betegek között, és ezt a kontrollt alacsonyabb kortikoszteroid adag mellett érték el.

A jó asztmakontrollt (*well controlled asthma*) Thoreus-szal gyorsabban érték el, mint az önmagában adott ICS-sel. Az első egyéni jól kontrollált hét eléréséhez szükséges kezelési idő a betegek 50%-ánál 16 nap volt Thoreus-szal, összehasonlítva az ICS-csoport 37 napjával. A szteroid-naív asztmások csoportjában az egyéni, jól kontrollált hét eléréséhez szükséges kezelési idő a Thoreus-kezeléssel 16 nap volt, összehasonlítva az ICS-csoport 23 napjával.

A vizsgálat összegzett eredményei a következők:

A * jól kontrollált (JK) és a ** teljesen kontrollált (TK) asztma szintjét elérő betegek százalékos aránya 12 hónap alatt				
Vizsgálat előtti kezelés	Szalmeterol/FP		FP	
	JK	TK	JK	TK
ICS nélkül (csak SABA)	78%	50%	70%	40%
Kis dózisú ICS (napi ≤ 500mikrogramm BDP vagy annak)	75%	44%	60%	28%

megfelelő)				
Közepes dózisu ICS (> 500-1000 mikrogramm BDP vagy annak megfelelő)	62%	29%	47%	16%
A három kezelési szint összesített eredményei	71%	41%	59%	28%

* „Jól kontrollált” asztma; legfeljebb két nap 1-nél nagyobb tüneti pontszámmal (az 1 tüneti pontszám definíciója: „egy nap alatt egyetlen rövid időszakon át jelentkező tünetek”), rövid hatástartamú béta-agonista (SABA)-használat legfeljebb 2 napon és legfeljebb heti 4 alkalommal, 80% vagy nagyobb várt reggeli kilégzési csúcsáramlás, nincsenek éjszakai felébredések, nincsenek exacerbatiók és mellékhatások, amelyek szükségessé tennék a terápia megváltoztatását.

** „Teljesen kontrollált” asztma; nincsenek tünetek, nincs SABA-használat, 80% vagy nagyobb várt reggeli kilégzési csúcsáramlás, nincsenek éjszakai felébredések, nincsenek exacerbatiók és mellékhatások, amelyek szükségessé tennék a terápia megváltoztatását.

Ennek a vizsgálatnak az eredményei arra utalnak, hogy a naponta kétszer 50/100 mikrogramm Thoreus mérlegelhető, mint elsőként alkalmazott fenntartó kezelés közepesen súlyos perzisztáló asztmában olyan betegeknél, akiknél nagyon fontos a gyors asztma-kontroll (lásd 4.2 pont).

Egy kettős vak, randomizált, paralelcsoportos vizsgálatban, amelyben 318 perzisztáló asztmában szenvedő 18 éves vagy idősebb beteget vontak be, a két héten keresztül naponta kétszer két belégzéssel (kétszeres adag) alkalmazott Thoreus biztonságosságát és tolerálhatóságát értékelték. A vizsgálat azt mutatta, hogy amennyiben a befúvások számát megkétszerezték legfeljebb 14 napig, mindegyik hatáserősségű Thoreus esetében kissé emelkedett a béta-agonistákra jellemző mellékhatások gyakorisága, összehasonlítva a szokásos napi kétszeri 1 befúvással (tremor: 1 beteg [1%] vs. 0, palpitatio: 6 [3%] vs. 1 [< 1%], izomgörcs: 6 [3%] vs. 1 [< 1%]), az inhalációs kortikoszteroidokra jellemző mellékhatások előfordulása pedig hasonló volt (pl. orális candidiasis: 6 [6%] vs. 16 [8%], rekedtség: 2 [2%] vs. 4 [2%]). Figyelembe kell tehát venni a béta-agonistákra jellemző mellékhatások gyakoriságának kis emelkedését abban az esetben, amikor az orvos az adag megkétszerezését fontolgatja olyan betegnél, akinek rövid időtartamú (legfeljebb 14 napos) kiegészítő inhalációs kortikoszteroid-terápia hozzáadására van szüksége.

Thoreus klinikai vizsgálatok COPD-ben

A TORCH egy három éves vizsgálat volt, amelyben naponta 2×50/500 mikrogramm Thoreus Diskus, naponta 2×50 mikrogramm szalmeterol Diskus, naponta 2×500 mikrogramm flutikazon-propionát (FP) Diskus vagy placebo hatását vizsgálták COPD-s betegeknél az összes okra visszavehető mortalitásra. A kettős vak vizsgálatba olyan COPD-ben szenvedő betegeket randomizáltak, akiknél a kiindulási (bronchodilatátor alkalmazása előtti) FEV₁ kevesebb, mint 60%-a volt a várt normálértéknek. A vizsgálat alatt a betegek használhatták a szokásos COPD-gyógyszereiket, az inhalációs kortikoszteroidok, hosszú hatású bronchodilatátorok és tartósan adagolt szisztémás kortikoszteroidok kivételével. A 3 éves túlélési helyzetet elemezték minden betegre vonatkozóan, tekintet nélkül a vizsgálati gyógyszerelés abbahagyására. Az elsődleges végpont az összes okra visszavehető mortalitás csökkenése volt a 3. év végén a Thoreus-t szedő csoportban, a placebóval összehasonlítva.

	Placebo N = 1524	Szalmeterol 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	Thoreus 50/500 N = 1533
Összes okra visszavehető mortalitás a 3. év végén				
Halálesetek száma (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Kockázati arány vs. placebo (CIs) p-érték	N/A	0,879 (0,73; 1,06) 0,180	1,060 (0,89; 1,27) 0,525	0,825 (0,68; 1,00) 0,052 ¹

Kockázati arány Thoreus 50/500 vs. komponensek (CIs) p-érték	N/A	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	N/A
---	-----	--------------------------------	--------------------------------	-----

¹ Nem szignifikáns p-érték 2 interim analízis figyelembe vétele után, melyekben a primer hatásosságot hasonlították össze egy dohányzás szerint csoportosított log-rank analízis adataiból.

A túlélés javulásának trendjét észlelték a 3 éves kezelési időszak során a Thoreus-szal kezelt személyeknél, a placebocsoporthoz viszonyítva, ez azonban nem érte el a statisztikailag szignifikáns $p \leq 0,05$ értéket.

A placebocsoportban 6,0% volt a 3 év alatt COPD-vel kapcsolatos okok miatt meghalt betegek aránya, szalmeterol esetében 6,1%, FP esetében 6,9%, és a Thoreus esetében 4,7%.

A Thoreus szignifikánsan csökkentette az évente előforduló közepesen súlyos és súlyos exacerbatiók átlagos számát, összehasonlítva szalmeterollal, FP-vel és placebóval (az átlagos arány a Thoreus-csoportban 0,85, összehasonlítva a szalmeterolcsoporttal (0,97), az FP-csoporttal (0,93), illetve a placebocsoporttal (1,13)). Ez a közepesen súlyos és súlyos exacerbatiók számának 25%-os csökkenését jelenti (95% CI: 19% és 31% között, $p = 0,001$) a placebóhoz viszonyítva, 12%-os csökkenést (95% CI: 5% és 19% között, $p = 0,002$) a szalmeterolhoz viszonyítva, és 9%-os csökkenést az FP-vel összehasonlítva (95% CI: 1% és 16% között, $p = 0,024$). A szalmeterol és a FP szignifikánsan, 15%-kal (95% CI: 7% és 22% között; $p < 0,001$), illetve 18%-kal (95% CI: 11% és 24% között; $p < 0,001$) csökkentette az exacerbatiók számát a placebóhoz képest.

Az egészséggel kapcsolatos életminőség (Health Related Quality of Life), amelyet a Szent György életminőségi kérdőív (St George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) alkalmazásával mértek, minden aktív kezelés hatására javult a placebóhoz viszonyítva. Thoreus alkalmazása esetén az átlagos javulás három év alatt a placebóval összehasonlítva -3,1 egység volt (95% CI: -4,1 és -2,1 között; $p < 0,001$), szalmeterollal összehasonlítva -2,2 egység ($p < 0,001$), és FP-vel összehasonlítva -1,2 egység volt ($p = 0,017$). A 4 egységnyi csökkenés klinikailag relevánsnak tekinthető.

A pneumonia kialakulásának, mint bejelentett mellékhatásnak, a 3 év alatti becsült valószínűsége 12,3% volt a placebo, 13,3% a szalmeterol, 18,3% az FP és 19,6% a Thoreus esetében (kockázati arány a Thoreus-nál a placebóval szemben: 1,64, 95% CI: 1,33 és 2,01 között, $p < 0,001$). Nem emelkedett a pneumóniával kapcsolatos halálesetek száma; a kezelés alatt elsősorban a pneumóniával összefüggésbe hozott halálesetek száma 7 volt a placebo-, 9 a szalmeterol-, 13 az FP- és 8 a Thoreus-csoportban. Nem volt szignifikáns különbség a csonttörések valószínűségében (placebo 5,1%, szalmeterol 5,1%, FP 5,4% és Thoreus 6,3%; kockázati arány a Thoreus-nál a placebóval szemben: 1,22; 95% CI: 0,87 és 1,72 között, $p = 0,248$).

6 és 12 hónapos, placebokontrollos klinikai vizsgálatok szerint az 50/500 mikrogramm Thoreus rendszeres adagolása javítja a légzésfunkciót, és csökkenti a légszomjat, valamint a tüneti kezelés iránti igényt.

Az SCO40043 és az SCO100250 vizsgálatok randomizált, kettős vak, parallelcsoportos, replikációs vizsgálatok voltak, melyek a naponta kétszer adagolt 50/250 mikrogramm Thoreus-t (ezt a dózist az Európai Unióban nem engedélyezik a COPD kezelésére) *hasonlította össze* a naponta kétszer adagolt 50 mikrogramm szalmeterollal a közepesen súlyos/súlyos exacerbatiók éves gyakoriságát tekintve, olyan COPD betegeknek, akiknek a FEV₁ értéke várhatóan kevesebb mint 50%, és akiknek korábban már voltak exacerbatióik. A közepesen súlyos/súlyos exacerbatiókat olyan súlyosbodó tünetekként definiálták, melyek orális kortikoszteroidok és/vagy antibiotikumok alkalmazását tették szükségessé kórházi környezetben.

A vizsgálatoknak 4 hetes bevezető szakasza volt, amikor is minden beteg a kezelőorvos előtt ismert módon 50/250 szalmeterol/FP-t kapott a COPD farmakoterápia standardizálása és a betegség stabilizálása érdekében, mielőtt randomizálták volna őket a kezelőorvos előtt nem ismert módon a

vizsgálati gyógyszerre, 52 hétig. A betegeket 1:1 arányban randomizálták szalmeterol/FP 50/250-re (teljes ITT n = 776) vagy szalmeterolra (teljes ITT n = 778). A bevezető szakasz előtt a betegek abbahagyták korábbi COPD-gyógyszereik szedését, kivéve a rövid hatástartamú hörgőtágítókat. A kezelés alatt a hosszú hatástartamú inhalációs hörgőtágítók (béta₂-agonisták és antikolinerg), ipratropium/szalbutamol kombinációs termékek, orális béta₂-agonisták, és teofillin-készítmények egyidejű alkalmazása nem volt megengedett. Az orális kortikoszteroidokat és antibiotikumokat engedték a COPD exacerbatiók akut kezelésére az alkalmazásukra vonatkozó speciális irányelvekkel. A betegek a vizsgálat során a szalbutamolt szükség szerint használták.

Mindkét vizsgálat eredményéből az látható, hogy a Thoreus 50/250-kezeléssel a közepesen súlyos/súlyos COPD exacerbatiók éves gyakorisága jelentősen alacsonyabb volt, mint a szalmeterollal (SCO40043: 1,06 és 1,53 alanyonként, évenként, gyakorisági arány 0,70; 95% CI: 0,58–0,83; p< 0,001; SCO100250: 1,10 és 1,59 alanyonként, évenként, gyakorisági arány 0,70; 95% CI: 0,58-0,83; p< 0,001). A másodlagos hatásossági végpontok (az első közepesen súlyos/súlyos exacerbatióig eltelt idő, orális kortikoszteroidok használatát igénylő exacerbatiók éves gyakorisága és a dózis előtti reggeli FEV₁) szignifikánsan a napi kétszeri Thoreus 50/250 mikrogramm előnyét mutatták a szalmeterolhoz képest. A mellékhatás-profilok hasonlóak voltak, kivéve a pneumonia és az ismert lokális mellékhatások (candidiasis és dysphonia) gyakoribb előfordulását a napi kétszeri Thoreus 50/250 mikrogramm-csoportban a szalmeterollal összehasonlítva. Pneumoniával kapcsolatos eseményekről 55 (7%) betegnél számoltak a napi kétszeri Thoreus 50/250 mikrogramm-csoportban és 25 (3%) betegnél a szalmeterol-csoportban. A pneumonia nagyobb gyakorisága a napi kétszeri Thoreus 50/250 mikrogramm mellett hasonló mértékű, mint a TORCH vizsgálatban a napi kétszeri Thoreus 50/500 mikrogrammal történt kezelés utáni incidenciája.

Asztma

Szalmeterollal végzett multicentrikus klinikai vizsgálat asztmás betegek bevonásával: Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART)

A Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART) egy 28 hetes, USA-ban végzett vizsgálat volt, amely felnőtt és serdülőkorú betegeken placebóval összehasonlítva értékelte a szalmeterol biztonságosságát, a szokásos kezeléshez hozzáadva. Bár nem találtak szignifikáns különbségeket a légzőszervi eredetű halálozások és a légzőszervi eredetű életveszélyes események kombinált számának elsődleges végpontjában, a vizsgálat szignifikáns emelkedést mutatott a szalmeterolt kapó betegeknél az asztmával kapcsolatos halálozások számában (13 176 szalmeterollal kezelt beteg körében 13, míg 13 179 placebót kapó beteg körében 3 haláleset). A vizsgálatot nem úgy tervezték, hogy értékelje az inhalációs kortikoszteroidok egyidejű alkalmazásának hatását, és a vizsgálat indulásakor csak a betegek 47%-ánál jegyezték fel az ICS-használatot.

A szalmeterol-FP és FP-monoterápia biztonságosságának és hatásosságának összehasonlítása asztmában

Két multicentrikus, 26 hetes vizsgálatot végeztek a szalmeterol-FP és az FP-monoterápia biztonságosságának és hatásosságának összehasonlítására; az egyiket felnőtt és serdülő betegeken (AUSTRI vizsgálat), míg a másikat 4-11 éves gyermek betegeken (VESTRI vizsgálat). Mindkét vizsgálatban a beválogatott betegek közepesen súlyos, illetve súlyos, perzisztáló asztmában szenvedtek, és kórtörténetükben az előző évben asztmával összefüggő hospitalizáció, illetve az asztma exacerbatiója szerepelt. Mindkét vizsgálat elsődleges célja annak meghatározása volt, hogy a LABA ICS-kezeléshez (szalmeterol-FP) történő hozzáadása non-inferior („nem rosszabb, mint”) volt-e az ICS (FP)-monoterápiához képest a súlyos, asztmával összefüggő nemkívánatos események (asztmával kapcsolatos hospitalizáció, endotrachealis intubáció és halál) kockázatának vonatkozásában. E vizsgálatok másodlagos hatásossági célkitűzése annak értékelése volt, hogy az ICS/LABA (szalmeterol-FP)-kezelés jobb volt-e az ICS (FP)-monoterápiához képest a súlyos asztma exacerbatiók (definíció: az asztma legalább 3 napon át tartó szisztémás kortikoszteroid-kezelést igénylő romlása,

vagy szisztémás kortikoszteroid-kezelést igénylő asztma miatti kórházi kezelés, illetve sürgősségi osztályra történő beszállítás) vonatkozásában.

Összesen 11 679 beteget randomizáltak és kezelték az AUSTRI, illetve 6208 beteget a VESTRI vizsgálatban. Az elsődleges biztonságossági végpont vonatkozásában non-inferioritást értek el mindkét vizsgálatban (lásd az alábbi táblázatot).

Asztmával összefüggő súlyos nemkívánatos események a 26 hetes AUSTRI és VESTRI vizsgálatban

	AUSTRI		VESTRI	
	Szalmeterol-FP (n = 5834)	FP-monoterápia (n = 5845)	Szalmeterol-FP (n = 3107)	FP-monoterápia (n = 3101)
Összetett végpont (asztmával kapcsolatos hospitalizáció, endotrachealis intubáció vagy halál)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Szalmeterol-FP/FP kockázati arány (95% CI)	1029 (0,638-1,662) ^a		1285 (0,726-2,272) ^b	
Halál	0	0	0	0
Asztmával kapcsolatos hospitalizáció	34	33	27	21
Endotrachealis intubáció	0	2	0	0

^a Ha a relatív kockázat becslésére használt 95% CI felső határérték kisebb volt, mint 2,0, ez esetben non-inferioritást állapítottak meg.

^b Ha a relatív kockázat becslésére használt 95% CI felső határérték kisebb volt, mint 2,675, ez esetben non-inferioritást állapítottak meg.

A másodlagos hatásossági végpont esetében, mindkét vizsgálatban az első asztma-exacerbációig terjedő időtartam csökkenését észlelték a szalmeterol-FP esetében az FP-monoterápiával való összehasonlításban, amely azonban csak az AUSTRI vizsgálat esetében volt statisztikailag szignifikáns:

	AUSTRI		VESTRI	
	Szalmeterol-FP (n = 5834)	FP-monoterápia (n = 5845)	Szalmeterol-FP (n = 3107)	FP-monoterápia (n = 3101)
Asztma-exacerbációt elszenvedett betegek száma	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Szalmeterol-FP/FP kockázati arány (95% CI)	0,787 (0,698-0,888)		0,859 (0,729-1,012)	

Gyermekek és serdülők:

Az SAM101667 vizsgálatban, amelyben 158, 6-16 éves, szimptomatikus asztmában szenvedő gyermek vett részt, a szalmeterol/flutikazon-propionát kombináció ugyanolyan hatásos volt a tünetek kontrollálása és a tüdőfunkció vonatkozásában, mint a flutikazon-propionát kétszeres adagja. Ezt a vizsgálatot nem tervezték az exacerbációkra gyakorolt hatás tanulmányozására.

Egy 12 hetes vizsgálatban, amelyet vagy naponta kétszer alkalmazott szalmeterol/flutikazon-propionát 50/100-zal, vagy szintén naponta kétszer alkalmazott 50 mikrogramm szalmeterollal + 100 mikrogramm flutikazon-propionáttal végeztek 4-11 éves gyermekeken (n = 257), mindkét kezelési karban a csúcsáramlási érték 14%-os növekedését észlelték, továbbá javulást tapasztaltak a tüneti pontszámokban és a szalbutamol kiegészítő kezelés szükségességében. A két kezelési kar között nem észleltek különbségeket. A biztonságossági paraméterekben sem mutatkozott eltérés a két kezelési kar között.

Egy 12 hetes vizsgálatban, amelyben perzisztáló asztmában szenvedő, inhalációs kortikoszteroid-kezelés mellett tüneteket mutató 4-11 éves gyermekeket (n = 203) paralell-csoportos elrendezésben randomizáltak, a biztonságosság szerepelt elsődleges vizsgálati célkitűzésként. A gyermekek vagy szalmeterol/flutikazon-propionát (50/100 mikrogramm), vagy önmagában adott

flutikazon-propionát (100 mikrogramm) kezelésben részesültek, mindkét esetben naponta kétszer. Két szalmeterol/flutikazon-propionáttal és 5 flutikazon-propionáttal kezelt gyermek hagyta abba a vizsgálatot az asztma súlyosbodása miatt. Tizenkét hét után a két vizsgálati karban egyetlen gyermeknél sem figyeltek meg rendellenesen alacsony 24 órás kortizol-kiválasztást a vizeletben. A két kezelési kar között nem tapasztaltak egyéb különbségeket a biztonságossági profilban.

A flutikazon-propionát-tartalmú gyógyszerek alkalmazása asztmában a terhesség során

Egy obszervációs, retrospektív, epidemiológiai kohorsz vizsgálatot végeztek, az Egyesült Királyságból származó elektronikus egészségügyi dokumentáció felhasználásával, az első trimeszterben történt inhalációs FP-monoterápiás vagy szalmeterol-FP-expozíciót követő, súlyos veleszületett fejlődési rendellenességek kockázatának értékelésére, az FP-t nem tartalmazó ICS-kezelésekkel összehasonlítva. Ebben a vizsgálatban komparátorként nem alkalmaztak placebót.

Az 5362 első trimeszterben ICS-expozícióban részesülő asztmás beteg kohorszában 131 diagnosztizált súlyos veleszületett fejlődési rendellenességet azonosítottak; 1612 (30%) esetben FP- vagy szalmeterol-FP-expozíció történt, ezekből 42 esetben diagnosztizáltak súlyos veleszületett fejlődési rendellenességet. Az 1 éves életkorig diagnosztizált súlyos veleszületett fejlődési rendellenességek korrigált esélyhányadosa 1,1 (95% CI: 0,5–2,3) volt az FP-expozícióban részesült közepesen súlyos asztmás nőknél az FP-t nem tartalmazó ICS-expozícióban részesülőkhöz képest; ugyanez 1,2 (95% CI: 0,7–2,0) volt a jelentős vagy súlyos asztmában szenvedő nők esetében. Az első trimeszterben történt expozíciót követő súlyos veleszületett fejlődési rendellenességek kockázatában nem mutattak ki eltérést az FP-monoterápia és a szalmeterol-F- kezelés között. A súlyos veleszületett fejlődési rendellenességek abszolút kockázata az asztma súlyossági csoportokban összesítve 2,0–2,9/100 FP-expozíción átesett terhesség értéket mutatott, amely összevethető egy 15 840, asztmaellenes kezelésben nem részesült terhést magában foglaló, a General Practice Research Database (Háziorvosi Kutatási Adatbázis) adatai alapján végzett vizsgálat eredményeivel (2,8 súlyos veleszületett fejlődési rendellenesség/100 terhesség).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Farmakokinetikai szempontból a hatóanyagok külön-külön értékelhetők.

Szalmeterol

A szalmeterol lokálisan hat a tüdőben, ezért a terápiás hatás nincs összefüggésben a plazmaszinttel. Kevés adat áll rendelkezésre a szalmeterol farmakokinetikájáról, mert a terápiás dózisok inhalációs adagolása során kialakuló, alacsony plazmaszintek (kb. 200 pg/ml vagy még alacsonyabb) mérése nehezen kivitelezhető.

Flutikazon-propionát

Egyetlen adag flutikazon-propionát abszolút biohasznosulása inhalációs alkalmazás esetén egészséges embereknél a névleges dózis kb. 5-11%-a között változik, az alkalmazott inhaláló eszköztől függően. Asztmás vagy COPD-ben szenvedő betegekben megfigyelések szerint az inhalációs flutikazon-propionát szisztémás expozíciója kisebb.

A gyógyszer főleg a tüdőből jut a szisztémás keringésbe, eleinte gyorsabb, majd lassabb a felszívódása. Az inhalált adag egy részét lenyelheti a beteg, de csekély vízdékonysága és preszisztémás metabolizmusa miatt ez minimálisan járul hozzá a szisztémás hatáshoz, orális biohasznosulása kevesebb mint 1%. A szisztémás expozíció lineárisan nő az inhalációs adag nagyságával.

A flutikazon-propionátra jellemző a magas plazmaclearance (1150 ml/perc), dinamikus egyensúlyi állapotban a nagy megoszlási térfogat (kb. 300 l), és a kb. 8 órás terminális felezési idő.

91%-ban kötődik plazmafehérjékhez.

A flutikazon-propionát a szisztémás keringésből gyorsan távozik. A metabolizmus főként a CYP3A4 enzimen keresztül történik, melynek során inaktív karboxilsav-metabolit keletkezik. A székletben más azonosíthatatlan metabolitokat is kimutattak.

A flutikazon-propionát renális clearance-e elhanyagolható. A dózis kevesebb mint 5%-a választódik ki a vizelettel, főleg metabolitok formájában. Az adag nagyobb része a széklettel ürül metabolitok és változatlan hatóanyag formájában.

Gyermekek és serdülők

Egy populáció-farmakokinetikai elemzésben, amely kilenc, különböző eszközt (Diskus-t, adagolás inhalátort) alkalmazó kontrollos klinikai vizsgálat adatait tartalmazta, és amely 350, 4-77 éves (174, 4-11 éves) asztmás beteget foglalt magába, a Thoreus Diskus 50/100 alkalmazását követően a flutikazon-propionát Diskus 100-hoz képest magasabb szisztémás flutikazon-propionát-expozíciót észleltek.

A szalmeterol/flutikazon-propionát vs. flutikazon-propionát Diskus geometrikus átlagarány [90% CI] összehasonlítása gyermek- és serdülő-, valamint felnőtt betegcsoportokban

Kezelés (teszt vs. referencia)	Korcsoport	AUC	C_{max}
Szalmeterol/ flutikazon-propionát Diskus 50/100 flutikazon-propionát Diskus 100	Gyermekek (4–11 életév)	1,20 [1,06–1,37]	1,25 [1,11–1,41]
Szalmeterol/ flutikazon-propionát Diskus 50/100 flutikazon-propionát Diskus 100	Serdülők/felnőttek (≥ 12 életév)	1,52 [1,08–2,13]	1,52 [1,08–2,16]

25/50 mikrogramm Thoreus Evohaler-rel (napi kétszeri belégzés, belégzési segédeszközzel vagy anélkül), vagy 50/100 mikrogramm Thoreus Diskus-szal (1 belégzés naponta kétszer) folytatott 21 napos kezelés hatásosságát 31, enyhén asztmás 4-11 éves gyermeknél értékelték. A szalmeterol szisztémás expozíciója hasonló volt a Thoreus Evohaler, a belégzési segédeszközzel használt Thoreus Evohaler és a Thoreus Diskus esetében (126 pg óra/ml [95%-os CI: 70-225], 103 pg óra/ml [95%-os CI: 54-200], és 110 pg óra/ml [95%-os CI: 55-219]). A flutikazon-propionát szisztémás expozíciója hasonló volt a belégzési segédeszközzel használt Thoreus Evohaler (107 pg óra/ml [95%-os CI: 45,7-252,2]) és a Thoreus Diskus (138 pg óra/ml [95%-os CI: 69,3-273,2]) esetében, de alacsonyabb volt, mint a Thoreus Evohaler (24 pg óra/ml [95%-os CI: 9,6-60,2]) esetében.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A külön alkalmazott szalmeterollal és a flutikazon-propionáttal állatokon végzett vizsgálatokban a klinikai gyógyszerbiztonság szempontjából figyelmet érdemlő észlelések kizárólag a felfokozott farmakológiai hatásokkal függték össze.

Állatokon végzett reprodukciós vizsgálatokban a glükokortikoidok alkalmazása során kialakultak malformatiók (szájpadhasadék, csontdeformitások). Azonban ezek az állatkísérletes adatok valószínűleg nem vonatkoztathatók emberre az ajánlott adagolás esetében. Szalmeterollal végzett állatkísérletekben csak magas expozíciós szinteken jelentkezett embryofoetális toxicitás. Együttes alkalmazást követően patkányokban növekedett a transzponált umbilicalis arteria, az elégtelen nyakszirtcsont-csontosodás előfordulása olyan dózisok alkalmazása esetén, amelyek a glükokortikoidok okozta rendellenességek kialakulásához vezetnek. Sem a szalmeterol-xinafoát, sem a flutikazon-propionát nem mutatott genetikai toxicitásra utaló potenciált.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Segédanyag: laktóz-monohidrát (mely tejfehérjét is tartalmazhat).

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Az inhalációs por PVC alapú lehúzható laminált fóliafedéllel ellátott buborékcsoomagolásban van elhelyezve. A fóliacsík egy lila, öntött műanyag eszközben van elhelyezve.

A műanyag eszközök dobozban vannak elhelyezve, amely:

1×28 adagos Diskust, vagy
1×60 adagos Diskust, vagy
2×60 adagos Diskust, vagy
3×60 adagos Diskust, vagy
10×60 adagos Diskust tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Diskus-ból por formájában távozó gyógyszert a tüdőbe kell belélegezni.
A Diskus-on lévő adagkijelző mutatja, hány adag gyógyszer van még a készülékben.
Az alkalmazás módjának részletes leírásához lásd a betegtájékoztatót.

Megjegyzés: ☒ (egy keresztes)

Osztályozás: II. csoport

Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

GlaxoSmithKline Kft.
1124 Budapest, Csörsz u. 43.

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

OGYI-T-9182/01	(Thoreus Diskus 50/100 mikrogramm/adag adagolt inhalációs por 1×60 adag)
OGYI-T-9182/02	(Thoreus Diskus 50/250 mikrogramm/adag adagolt inhalációs por 1×60 adag)
OGYI-T-9182/03	(Thoreus Diskus 50/500 mikrogramm/adag adagolt inhalációs por 1×60 adag)

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK /
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2004. január 08.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2009. december 28.

10 A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA:

2018. július 31.