

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
Комитета Фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «31» августа 2017 г.
№ N010162, N010160

▼ Данное лекарственное средство является предметом дополнительного контроля. Это позволит быстро определить новую информацию по безопасности. Медицинским работникам следует сообщать о любых возникающих побочных реакциях препарата.

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
Релвар® Эллипта®**

Торговое название

Релвар® Эллипта®

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма

Порошок для ингаляций дозированный, 92 мкг/22 мкг, 184 мкг/22 мкг, 30 доз

Состав

1 доза содержит

активные вещества: 100 мкг¹ или 200 мкг¹ флутиказона фууроата микронизированного, 40 мкг вилантерола трифенатат микронизированный (25 мкг¹ в пересчете на вилантерол), *вспомогательные вещества:* магния стеарат, лактозы моногидрат.

¹Указано номинальное количество действующего вещества, закладываемое в процессе производства; доставляемое количество составляет 184 мкг или 92 мкг флутиказона фууроата и 22 мкг вилантерола, что соответствует указанным дозировкам.

Описание

Пластиковый ингалятор Эллипта® с корпусом светло-серого цвета, бледно-голубой крышкой мундштука и счетчиком доз, упакованный в контейнер из фольги, содержащий влагопоглощающий пакетик. Контейнер запечатан легко открывающейся фольгой. Ингалятор содержит два стрипа, каждый стрип состоит из 30 равномерно распределенных ячеек, каждая из которых содержит порошок белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей. Симпатомиметики ингаляционные. Симпатомиметики в комбинации с другими препаратами для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей. Вилантерол и флутиказона фуруоат.

Код АТХ R03AK10

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

Абсолютная биодоступность вилантерола и флутиказона фуруоата при ингаляционном введении комбинации вилантерола и флутиказона фуруоата составила в среднем 15,2 % и 27,3 %, соответственно. Пероральная биодоступность обоих веществ была низкой, и в среднем составляла 1,26 % и < 2 %, соответственно. Принимая во внимание низкую пероральную биодоступность, системное действие вилантерола и флутиказона фуруоата после ингаляционного приема в первую очередь обусловлено всасыванием части ингаляционной дозы, поступившей в легкие.

Распределение

После внутривенного введения вилантерол и флутиказона фуруоат активно распределяются в организме, при этом средние объемы распределения в равновесном состоянии составляют 165 л и 661 л, соответственно.

Оба вещества обладают низкой способностью связываться с эритроцитами. В исследованиях *in vitro* связывание вилантерола и флутиказона фуруоата с белками плазмы человека было высоким и достигало в среднем > 93,9 % и 99,6 %, соответственно. Степень связывания с белками плазмы *in vitro* не уменьшалась у пациентов с нарушениями функции печени и почек.

Несмотря на то, что вилантерол и флутиказона фуруоат являются субстратами Р-гликопротеина (Р-рр), при одновременном назначении комбинации вилантерола и флутиказона фуруоата с ингибиторами Р-рр изменение системной экспозиции вилантерола или флутиказона фуруоата считается маловероятным, так как оба вещества обладают хорошей абсорбционной способностью.

Метаболизм

На основании *in vitro* экспериментов можно заключить, что ключевые пути метаболизма вилантерола и флутиказона фуруоата в организме человека в первую очередь опосредуются через изофермент цитохрома СYP3A4.

Вилантерол преимущественно метаболизируется путем О-деалкилирования с образованием целого ряда метаболитов, обладающих существенно более низкой бета₁- и бета₂-адреномиметической активностью.

Флутиказона фуруоат преимущественно метаболизируется путем гидролиза S-фторметилкарботиатной группы с образованием метаболитов, имеющих значительно более низкую глюкокортикостероидную активность.

Было проведено клиническое исследование лекарственных взаимодействий препарата с изоферментом цитохрома СYP3A4 при длительном введении

комбинации флутиказона фууроата и вилантерола (184 мкг/доза + 22 мкг) и сильного ингибитора изофермента цитохрома CYP3A4 – кетоконазола (400 мг) на примере здоровых добровольцев. Совместное введение препаратов привело к повышению средней площади под фармакокинетической кривой ($AUC_{(0-24)}$) и средней максимальной концентрации (C_{max}) флутиказона фууроата на 36 % и 33 %, соответственно. Увеличение экспозиции флутиказона фууроата было ассоциировано со снижением средней концентрации сывороточного кортизола на 27 %, измеренного за период 0-24 часа.

Совместное введение комбинации вилантерола и флутиказона фууроата и кетоконазола привело к повышению средних $AUC_{(0-t)}$ и C_{max} вилантерола на 65 и 22 %, соответственно. Увеличение экспозиции вилантерола не приводило к усилению характерных для бета-агонистов системных эффектов – влияние на частоту сердечных сокращений, содержание калия в крови или интервал QT.

Выведение

После перорального приема флутиказона фууроат в организме человека, главным образом, метаболизировался с образованием метаболитов, которые преимущественно выводились через желудочно-кишечный тракт, за исключением дозы радиоактивного вещества < 1 %, выведенной с мочой. Предполагаемый период полувыведения из плазмы флутиказона фууроата после ингаляционного приема препарата составлял в среднем 24 часа. Эффективный период полувыведения при накоплении вилантерола, определенный при многократном применении вилантерола дозой в 25 мкг путем ингаляции, составляет 16,0 ч. у пациентов, страдающих астмой, и 21,3 ч. у пациентов, страдающих ХОБЛ.

После перорального приема вилантерол в организме человека, главным образом, метаболизировался с образованием метаболитов, которые экскретировались с мочой и фекалиями, в соотношении приблизительно 70 % и 30 % дозы радиоактивного вещества, соответственно. Период полувыведения из плазмы вилантерола после ингаляционного приема препарата составлял в среднем 2,5 часа.

Особые группы пациентов

В ходе третьей фазы клинических исследований проводился популяционный мета-анализ фармакокинетики вилантерола и флутиказона фууроата у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В рамках данного анализа оценивалось влияние демографических показателей (возраст, пол, вес, индекс массы тела, расовая и этническая принадлежность) на фармакокинетику вилантерола и флутиказона фууроата.

Раса

У пожилых пациентов с бронхиальной астмой или ХОБЛ оценивалась $AUC_{(0-24)}$ флутиказона фууроата. Согласно полученным данным, пациенты восточно-азиатской, японской и южно-азиатской расы (12–14 % пациентов) имели в

среднем более высокие показатели $AUC_{(0-24)}$ (выше в среднем на 33 %- 53 %) в сравнении с пациентами европеоидной расы. Тем не менее, в этих популяциях признаков более высокой системной экспозиции, проявляющейся более выраженным влиянием на экскрецию кортизола с мочой за 24-часовой период, не обнаружено. У пациентов, страдающих ХОБЛ, влияние расовой принадлежности на фармакокинетические параметры вилантерола не выявлено.

В среднем, по результатам оценки C_{max} вилантерола была на 220–287 % выше, а $AUC_{(0-24)}$ была сопоставима у пациентов азиатского происхождения по сравнению с показателями у других расовых групп. Тем не менее, более высокая C_{max} вилантерола не имела клинически значимого влияния на частоту сердечных сокращений.

Дети

Для подростков (12 лет или старше) рекомендации по изменению режима дозирования отсутствуют.

Фармакокинетика комбинации флутиказона фууроата и вилантерола у пациентов младше 12 лет не изучалась. Безопасность и эффективность применения комбинации вилантерола и флутиказона фууроата у детей младше 12 лет пока не установлена.

Пациенты пожилого возраста

Влияние возраста на фармакокинетику флутиказона фууроата и вилантерола изучалось в третьей фазе клинических исследований, включавших пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой.

У пациентов с бронхиальной астмой, не было обнаружено признаков влияния возраста (12–84 лет) на фармакокинетический профиль флутиказона фууроата и вилантерола.

Несмотря на увеличение (37 %) $AUC_{(0-24)}$ вилантерола у пациентов с ХОБЛ на протяжении всего наблюдаемого возрастного диапазона от 41 до 84 лет, признаков влияния возраста пациентов на фармакокинетический профиль флутиказона фууроата не выявлено.

Пациенты с нарушением функции почек

По данным клинико-фармакологического исследования тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) не приводит к значительному увеличению системной экспозиции вилантерола или флутиказона фууроата или к развитию более выраженных системных эффектов глюкокортикостероидов или бета₂-агонистов в сравнении со здоровыми добровольцами. Индивидуальный подбор дозы для пациентов с нарушением функции почек не требуется.

Влияние гемодиализа не изучалось.

Пациенты с нарушением функции печени

После непрерывного приема комбинации флутиказона фууроата и вилантерола в течение 7 дней у пациентов с нарушением функции печени (согласно классификации цирроза печени по Чайлд-Пью: стадии цирроза А, В или С) наблюдалось увеличение системной экспозиции флутиказона фууроата (по

измеренной $AUC_{(0-24)}$ до трех раз) в сравнении со здоровыми добровольцами. Повышение системной экспозиции флутиказона фууроата (при назначении комбинации флутиказона фууроата и вилантерола в дозировке 184 мкг + 22 мкг/доза) у пациентов с нарушением функции печени средней тяжести (стадия В по классификации Чайлд-Пью) было ассоциировано со снижением концентрации сывороточного кортизола в среднем на 34 % в сравнении со здоровыми добровольцами.

У пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности (стадия С по классификации Чайлд-Пью), получавшим комбинации флутиказона фууроата и вилантерола в дозировке 92 мкг + 22 мкг /доза сывороточный уровень кортизола не уменьшался.

У пациентов со средней и тяжелой печеночной недостаточностью максимальная доза препарата составляет 92 мкг + 22 мкг /доза

После непрерывного приема комбинации вилантерола и флутиказона фууроата в течение 7 дней у пациентов с нарушением функции печени легкой, средней или тяжелой степени (стадии А, В и С по классификации Чайлд-Пью) не отмечалось значительного увеличения системной экспозиции вилантерола (по C_{max} и $AUC_{(0-24)}$).

В сравнении со здоровыми добровольцами у пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени (принимавших вилантерол в дозе 22 мкг) или тяжелой степени (принимавших вилантерол в дозе 11 мкг) не наблюдалось клинически значимых бета-адренергических системных эффектов (изменение частоты сердечных сокращений или концентрации сывороточного калия), вызванных приемом комбинации вилантерола и флутиказона фууроата.

Пол, масса тела, индекс массы тела

По данным третьей фазы популяционного анализа данных фармакокинетики, включавшего 1213 пациентов с бронхиальной астмой (712 женщин) и 1225 пациентов с ХОБЛ (392 женщины), признаков влияния пола, массы тела или индекса массы тела на фармакокинетический профиль флутиказона фууроата не обнаружено.

По данным популяционного анализа с участием 856 пациентов с бронхиальной астмой (500 женщин) и 1091 пациентов с ХОБЛ (340 женщин) признаков влияния пола, массы тела или индекса массы тела на фармакокинетический профиль вилантерола не обнаружено.

Не требуется индивидуальный подбор дозы на основании данных о половой принадлежности, массы тела или индекса массы тела.

Фармакодинамика

Механизм действия

Вилантерол и флутиказона фууроат относятся к двум различным классам лекарственных препаратов — селективный бета₂-адреномиметик длительного действия и синтетический глюкокортикостероид соответственно.

Фармакодинамические эффекты

Вилантерол относится к классу селективных бета₂-адреномиметиков длительного действия (ДДБА).

Фармакологические эффекты агонистов бета₂-адренорецепторов, включая вилантерол, по крайней мере частично связаны со стимуляцией внутриклеточной аденилатциклазы — фермента, который катализирует превращение аденозинтрифосфата (АТФ) в циклический 3', 5'-аденозинмонофосфат (циклический АМФ). Повышение уровня циклического АМФ приводит к расслаблению гладкой мускулатуры бронхов и угнетению высвобождения из клеток (в первую очередь из тучных клеток) медиаторов реакций гиперчувствительности немедленного типа.

Флутиказона фуроат является синтетическим трехфтористым глюкокортикостероидом с выраженным противовоспалительным действием. Точный механизм действия, позволяющий купировать симптомы бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), не известен. Глюкокортикостероиды продемонстрировали широкий спектр действия на различные типы клеток (например, эозинофилы, макрофаги, лимфоциты) и медиаторы (например, цитокины и хемокины, участвующие в процессе воспаления).

Между глюкокортикостероидами и ДДБА происходят молекулярные взаимодействия, в результате которых стероидные гормоны активируют ген бета₂-адренорецептора, повышая число восприимчивых адренорецепторов. ДДБА связываются с глюкокортикостероидным рецептором, обеспечивая его стероидо-зависимую активацию и стимулируя транслокацию в ядро клетки. Эти синергические взаимодействия приводят к усилению противовоспалительной активности, что выявляется в экспериментах *in vitro* и *in vivo* с различными клетками воспаления, участвующими в патофизиологических процессах развития бронхиальной астмы и ХОБЛ. Результаты клинических исследований с использованием биоптатов дыхательных путей также продемонстрировали синергию глюкокортикостероидов и ДДБА, возникающую при назначении этих препаратов пациентам с ХОБЛ в терапевтических дозах.

Показания к применению

- базисная терапия пациентов с бронхиальной астмой у взрослых и подростков в возрасте 12 лет и старше, когда использование комбинации медицинских препаратов (бета₂-агониста длительного действия и ингаляционного кортикостероида) является целесообразно: пациенты с недостаточным уровнем контроля заболевания, принимающие ингаляционные глюкокортикостероиды или короткодействующие бета₂-адреномиметиками «по требованию».

- симптоматическая терапия при ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь легких) у взрослых пациентов при ХОБЛ с ОФВ₁ (объем форсированного выдоха) <70 % от ожидаемой нормы (пост-бронхолитическое) с

обострениями ХОБЛ в анамнезе, несмотря на постоянную бронходилатирующую терапию.

Способ применения и дозы

Препарат Релвар® Эллипта® предназначен только для ингаляционного применения.

Препарат Релвар® Эллипта® следует применять один раз в сутки в одно и то же время, утром или вечером. Окончательное решение относительно приема препарата в вечернее или утреннее время принимает врач.

В случае пропуска приема препарата, следующую дозу следует принять на следующий день в обычное время.

В случае если ингалятор хранится в холодильнике, его необходимо оставить при комнатной температуре, как минимум, на один час перед использованием. После ингаляции следует прополоскать рот водой, не проглатывая использованную воду.

Бронхиальная астма

Пациент должен быть проинформирован о необходимости регулярного применения препарата Релвар® Эллипта® даже в случае бессимптомного течения заболевания.

При возникновении симптомов заболевания в период между приемами препарата в качестве неотложной терапии следует применять ингаляционные формы бета₂-агонистов короткого действия.

Врач должен регулярно оценивать состояние пациента, чтобы обеспечить своевременное назначение оптимальной дозировки препарата Релвар® Эллипта®. Дозировка может быть изменена только по рекомендации врача.

Взрослые и подростки 12 лет и старше

Рекомендуемая доза препарата Релвар® Эллипта®:

- одна ингаляция 92 мкг флутиказона фууроата и 22 мкг вилантерола один раз в сутки

или

- одна ингаляция 184 мкг флутиказона фууроата и 22 мкг вилантерола один раз в сутки.

Начальная доза препарата Релвар® Эллипта® 92 мкг флутиказона фууроата и 22 мкг вилантерола назначается пациентам, которым требуются низкие или средние дозы ингаляционных глюкокортикостероидов, применяемых в комбинации с бета₂-агонистами длительного действия.

Препарат Релвар® Эллипта® в дозировке 184 мкг флутиказона фууроата и 22 мкг вилантерола следует назначать пациентам, которым требуется более высокая доза ингаляционных глюкокортикостероидов, применяемых в комбинации с бета₂-агонистами длительного действия.

Пациенты обычно ощущают улучшение функции легких в течение 15 минут после ингаляции препарата Релвар® Эллипта®.

Однако пациент должен быть проинформирован о необходимости регулярного ежедневного применения в целях контроля симптомов астмы, а

также о необходимости продолжения применения препарата даже в случае бессимптомного течения заболевания.

Дозу препарата Релвар® Эллипта® 184/22 мкг следует назначать взрослым и подросткам в возрасте 12 лет и старше, которым требуется самая большая доза ингаляционного кортикостероида в комбинации с бета2-агонистом длительного действия.

Пациентам, страдающим астмой, препарат Релвар® Эллипта® назначается в дозировке, содержащей дозу флутиказона фууроата (ФФ), соответствующую тяжести их заболевания. Врачи, назначающие лечение, должны знать, что для пациентов, страдающих астмой, доза флутиказона фууроата (ФФ) 100 мкг один раз в сутки приблизительно равна дозе флутиказона пропионата (ФП) 250 мкг два раза в сутки, при этом доза ФФ 200 мкг один раз в сутки приблизительно равна дозе ФП 500 мкг два раза в сутки.

Если препарат Релвар® Эллипта® в дозировке 92 мкг флутиказона фууроата и 22 мкг вилантерола не обеспечивает адекватного контроля заболевания, рассматривается вопрос об увеличении дозы до 184 мкг флутиказона фууроата и 22 мкг вилантерола, что может улучшить уровень контроля над течением бронхиальной астмы.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Релвар® Эллипта® при астме у детей младше 12 лет не установлена.

ХОБЛ

Взрослые

Рекомендуемая доза препарата Релвар® Эллипта® составляет одну ингаляцию 92 мкг флутиказона фууроата и 22 мкг вилантерола один раз в сутки.

Препарат Релвар® Эллипта® в дозировке 184 мкг флутиказона фууроата и 22 мкг вилантерола не показан для лечения пациентов с ХОБЛ.

При ХОБЛ нет дополнительных преимуществ дозировки 184/22 мкг по сравнению с 92/22 мкг, так же увеличивается потенциальный риск развития пневмонии и системных кортикостероид-связанных побочных реакций. Пациенты обычно ощущают улучшение функции легких в течение 16-17 минут после ингаляции препарата Релвар® Эллипта®.

Дети

Препарат по показанию ХОБЛ у детей не применяется.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Пациентам старше 65 лет не требуется индивидуальный подбор дозы препарата (см. раздел «Фармакокинетика», подраздел «Особые группы пациентов»).

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек не требуется индивидуальный подбор дозы препарата (см. раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты с нарушением функции печени

По данным клинико-фармакологического исследования у пациентов с нарушениями функции печени легкой, средней и тяжелой степени наблюдается трехкратное возрастание степени системной экспозиции флутиказона фууроата (с увеличением таких показателей как C_{\max} и AUC) (см. раздел «Фармакокинетика»).

Пациентам с нарушениями функции печени следует назначать препарат с осторожностью, в связи с наличием более высокого риска развития системных нежелательных реакций, вызванных приемом глюкокортикостероидов. У пациентов со средней и тяжелой печеночной недостаточностью максимальная доза препарата составляет 92 мкг/22 мкг (см. раздел «Фармакокинетика»)

Рекомендации по применению

Ингалятор Эллипта® содержит предварительно отмеренные дозы и готов к использованию.

При первом использовании ингалятора Эллипта® нет необходимости в проверке правильности его работы или специальной подготовки ингалятора к эксплуатации. Просто последовательно соблюдайте рекомендации по применению.

Ингалятор Эллипта® упакован в контейнер, содержащий влагопоглощающий пакетик с силикагелем, который не предназначен для еды или ингаляций. Данный пакетик следует утилизировать.

Когда Вы достаете ингалятор из контейнера, его крышка находится в закрытом положении. Не открывайте ее до тех пор, пока Вы не будете готовы к приему препарата.

На этикетке ингалятора Эллипта®, в отведенном для этого месте «Использовать до», необходимо написать дату окончания использования препарата. Дата «Использовать до» составляет 6 недель с момента вскрытия контейнера. После этой даты ингалятор Эллипта® не должен быть использован, контейнер может быть утилизирован.

Ниже приведена пошаговая инструкция использования ингалятора Эллипта®:

I. Прочитайте следующую информацию перед использованием.

При открытии и закрытии крышки ингалятора Эллипта® без приема лекарственного препарата происходит потеря одной дозы. Эта доза остается закрытой внутри ингалятора, но она будет недоступна для приема. Невозможно случайно получить большую дозу или двойную дозу за одну ингаляцию.

Счетчик доз

Счетчик доз показывает, сколько доз лекарственного препарата осталось в ингаляторе.

Перед началом использования ингалятора счетчик доз показывает число 30.

При каждом открытии крышки количество доз уменьшается на 1.

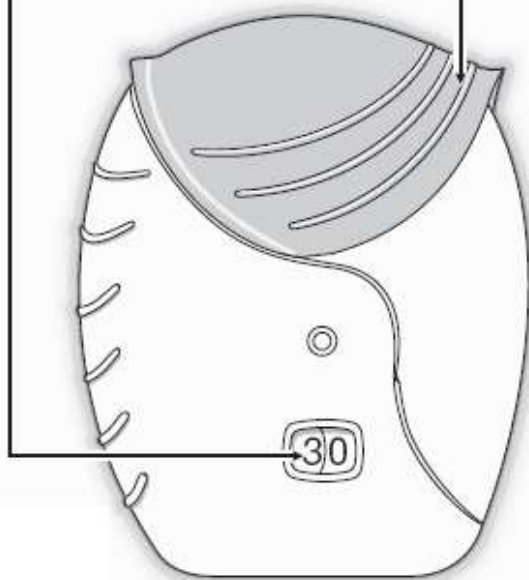
Когда остается менее 10 доз, половина счетчика становится красной.

После того, как израсходована последняя доза препарата, **половина счетчика выделена красным цветом, счетчик показывает цифру 0.** Это означает, что ингалятор пуст.

Если Вы откроете крышку после этого, счетчик доз станет полностью красным.

Крышка

Одна доза лекарственного препарата готова к ингаляции после каждого открытия крышки



II. Подготовка дозы

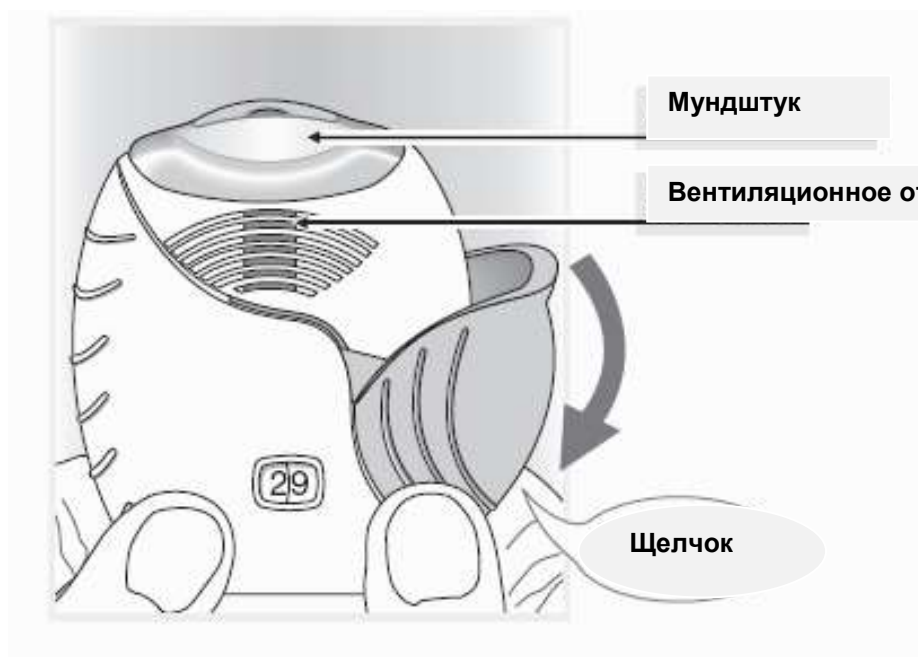
Не открывайте крышку, пока Вы не будете готовы к приему препарата. Не встряхивайте ингалятор.

1. Опустите крышку вниз до щелчка.

2. Доза препарата готова к ингаляции, и в подтверждение этого счетчик доз уменьшает число доз на единицу.

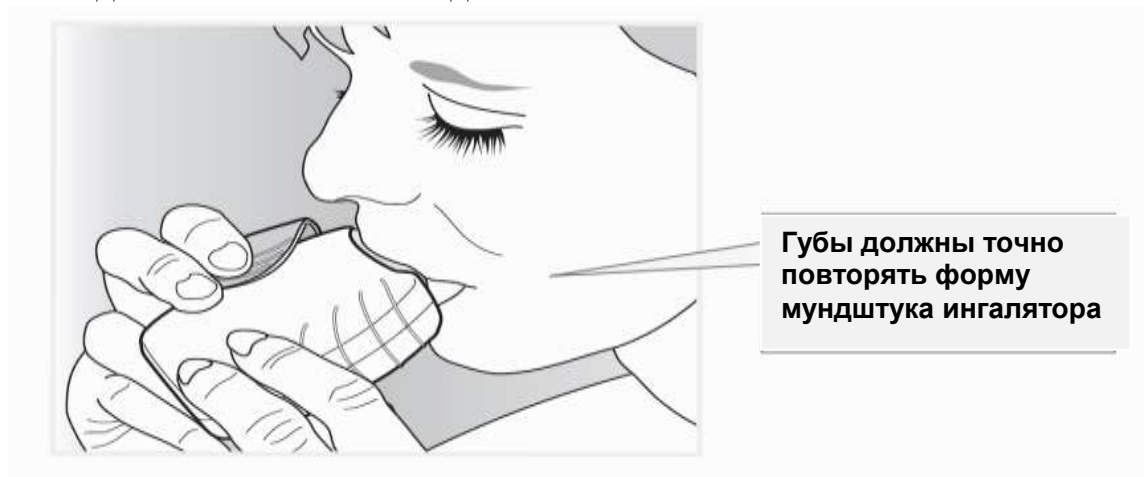
3. Если счетчик доз не уменьшил число доз после того, как Вы услышали щелчок, то ингалятор не готов к подаче дозы лекарственного препарата. В этом случае следует обратиться к врачу или по телефону/адресу, указанному в разделе «Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)».

4. Никогда не встряхивайте ингалятор.



III. Ингаляция лекарственного препарата

1. Удерживая ингалятор на некотором расстоянии ото рта, сделайте выдох максимальной глубины. Не выдыхайте в ингалятор.
2. Поместите мундштук между губами и плотно обхватите его губами. Не закрывайте пальцами вентиляционное отверстие.
3. Сделайте один глубокий, долгий, равномерный вдох. Задержите дыхание насколько возможно (по крайней мере, на 3–4 секунды).
4. Уберите ингалятор изо рта.
5. Медленно и спокойно выдохните.



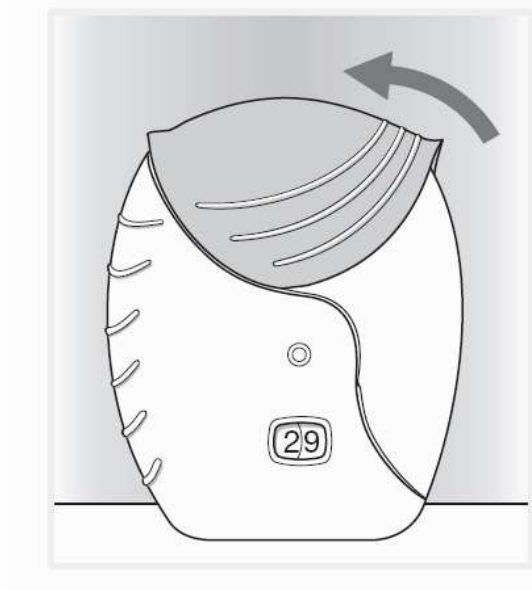
Вы можете не почувствовать вкус или не ощутить поступление лекарственного препарата даже при правильном использовании ингалятора.

IV. Закрытие ингалятора и полоскание ротовой полости

Если Вы хотите протереть мундштук, используйте сухую бумажную салфетку перед закрытием крышки.

1. Поднимите крышку до упора, добившись полного закрытия мундштука.

2. После ингаляции следует прополоскать рот водой. Это снизит вероятность развития таких побочных явлений, как боль в горле и полости рта.



Побочные действия

Для определения частоты развития нежелательных реакций, связанных с применением препарата Релвар® Эллипта®, использовались данные крупных клинических исследований среди пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой. Программа клинической разработки препарата для лечения бронхиальной астмы включала 7034 пациентов, у которых проводилась комплексная оценка нежелательных явлений. В программе клинической разработки препарата для лечения ХОБЛ принимали участие 6237 пациентов, у которых также проводилась комплексная оценка нежелательных явлений.

Наиболее распространенными нежелательными реакциями при применении флутиказона фуurato/вилантерола были головная боль и назофарингит. Исключая такие нежелательные явления, как пневмония и переломы, профиль безопасности препарата у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой был схож. По данным клинических исследований пневмония и переломы более часто наблюдались у пациентов, страдающих ХОБЛ.

Нежелательные явления, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$), *очень редко* ($< 1/10\ 000$, включая отдельные случаи).

Очень часто

- головная боль
- назофарингит

Часто

- пневмония*, инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, грипп, кандидоз полости рта и глотки

- орофарингеальная боль, синусит, фарингит, ринит, кашель, дисфония (осиплость голоса)
- артралгия, боль в спине, переломы**
- парадоксальный бронхоспазм
- мышечный спазм
- боль в животе
- лихорадка

Нечасто

- экстрасистолия

Редко

- реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию, ангионевротический отек, сыпь, крапивница
- тремор
- сердцебиение
- тахикардия
- чувство тревоги

Описание отдельных нежелательных реакций

*** Пневмония**

В ходе проведения двух клинических исследований с повторяющимся дизайном продолжительностью 12 месяцев с участием 3255 пациентов, страдающих ХОБЛ, количество случаев пневмонии на 1000 пациентов в год, получающих флутиказона фуруат/вилантерол (184 мкг/22 мкг) составило 97,7, в группе флутиказона фуруат/вилантерол (92 мкг/22 мкг) составило 85,7 и 42,3 в группе вилантерола (22 мкг).

В тяжелых случаях пневмонии, число случаев на 1000 пациентов в год составили 33,6, 35,5, 7,6 соответственно, для случаев, требующих госпитализации, на 1000 пациентов в год составили 35,1 для группы получающих флутиказона фуруат /вилантерол (184 мкг/22 мкг), 42,9 в группе флутиказона фуруат/вилантерол (92 мкг/22 мкг) и 12,1 в группе вилантерола (22 мкг).

Случаи пневмонии с летальным исходом составили 8,8 для группы пациентов, получавших флутиказона фуруат/вилантерол (184 мкг/22 мкг) в сравнении с 1,5 для группы флутиказона фуруат /вилантерол (92 мкг/22 мкг) и 0 в группе вилантерола (22 мкг).

В полном анализе 11 исследований в области астмы (7034), частота случаев пневмонии на 1000 пациентов в год составила 18,4 для группы пациентов, принимавших флутиказона фуруат/вилантерол (184 мкг/22 мкг) в сравнении с 9,6 для группы флутиказона фуруат /вилантерол (92 мкг/22 мкг) и 8,0 в группе плацебо.

**** Переломы**

В ходе проведения двух клинических исследований с повторяющимся дизайном продолжительностью 12 месяцев с участием 3 255 пациентов, страдающих ХОБЛ, частота возникновения переломов костей в целом была низкой во всех группах лечения, но при этом во всех группах флутиказона

фууроата/вилантерола она была несколько выше (2 %), чем в группе, монотерапии вилантеролом в дозе 25 мкг (< 1 %). Несмотря на большее число переломов в группах лечения флутиказона фууроата/вилантерола по сравнению с группой вилантерола в дозе 22 мкг, типичные переломы, связанные с приемом глюкокортикостероидов (например, компрессионные переломы позвоночника/переломы грудных и поясничных позвонков, переломы бедра и вертлужной впадины), возникали в < 1 % случаев в группах лечения флутиказона фууроатом/вилантеролом и вилантеролом.

При комплексном анализе результатов 11 клинических исследований с участием пациентов, страдающих бронхиальной астмой (7034 пациентов), частота возникновения переломов составила < 1 %, и, как правило, эти переломы были связаны с травмой.

Данные, полученные при пострегистрационном применении

Редко

- пальпитация (ощущение сердцебиения)
- тахикардия
- тремор
- тревожность (беспокойство)

Противопоказания

- наличие в анамнезе тяжелых аллергических реакций на молочный белок
- повышенная чувствительность к действующим веществам или любому компоненту, входящему в состав препарата.

С осторожностью:

- период лактации
- лицам, страдающим тяжелыми формами сердечно-сосудистых заболеваний, при одновременном приеме симпатомиметиков
- пациентам с туберкулезом легких
- пациентам с хроническими или невылеченными инфекциями.

Лекарственные взаимодействия

При назначении препарата в терапевтических дозах клинически значимые лекарственные взаимодействия вилантерола или флутиказона фууроата считаются маловероятными вследствие низких плазматических концентраций последних при ингаляционном введении.

Бета-адреноблокаторы могут ослаблять действие бета₂-адреномиметиков. Следует избегать одновременного приема неселективных и селективных бета-блокаторов, исключая случаи, когда их назначение строго необходимо.

Вилантерол и флутиказона фууроат подвергаются быстрому первичному метаболизму в печени посредством изофермента системы цитохрома CYP3A4.

При одновременном назначении препарата с сильными ингибиторами изофермента цитохрома CYP3A4 (например, кетоконазол, ритонавир) следует соблюдать осторожность, поскольку возможно повышение системного

воздействия вилантерола и флутиказона фууроата, а так же необходимо избегать комбинированного применения препаратов.

Повторное исследование взаимодействия дозы СYP3A4 и лекарственного препарата было проведено с участием здоровых лиц с применением комбинации флутиказона фууроата/вилантерола (184/22 мкг) и сильного ингибитора СYP3A4 кетокозанола (400 мг). Комбинированное назначение препаратов увеличило средние значения флутиказона фууроата $AUC_{(0-24)}$ и C_{max} на 36 % и 33 %, соответственно. Увеличение воздействия флутиказона фууроата было связано с уменьшением средневзвешенного уровня кортизола в сыворотке на 27 % в период 0-24 ч. Комбинированное назначение препаратов увеличило средние значения вилантерола $AUC_{(0-t)}$ и C_{max} на 65 % и 22 %, соответственно. Увеличение воздействия вилантерола не было связано с увеличением системных эффектов, связанных с применением бета₂-агонистов на сердечный ритм, уровень калия в крови или интервал QT.

Вилантерол и флутиказона фууроат являются субстратами P-гр. По результатам клинико-фармакологического исследования с участием здоровых добровольцев, которым одновременно назначались вилантерол и сильный ингибитор P-гр и умеренный ингибитор изофермента цитохрома СYP3A4 верапамил, значимого влияния на фармакокинетику вилантерола не выявлено. Клинико-фармакологические исследования совместного назначения специфического ингибитора P-гр и флутиказона фууроата не проводились.

Симпатомиметические лекарственные препараты

Совместное назначение других симпатомиметических лекарственных препаратов (по отдельности или в составе комбинированной терапии) может усилить побочные реакции флутиказона фууроата/вилантерола. Релвар® Эллипта®, не следует применять в комбинации с другими бета₂-адреномиметиками длительного действия или лекарственными препаратами, содержащими бета₂-адреномиметики длительного действия.

Дети

Исследования взаимодействия проводились только среди взрослых пациентов.

Особые указания

Обострения заболевания

Препарат Релвар® Эллипта® не предназначен для купирования острых симптомов бронхиальной астмы или острых состояний при ХОБЛ, в таких случаях требуется назначение бронходилататоров короткого действия. Увеличение частоты применения бронходилататоров короткого действия с целью купирования симптомов свидетельствует об ухудшении контроля над заболеванием, вследствие чего, пациенту следует проконсультироваться с врачом.

Пациентам с бронхиальной астмой или ХОБЛ не следует прекращать лечение препаратом Релвар® Эллипта® без рекомендации врача, так как отмена терапии может привести к обострению заболевания.

На фоне лечения препаратом Релвар® Эллипта® могут развиваться нежелательные явления, связанные с течением бронхиальной астмы или обострением заболевания. Пациентам следует рекомендовать продолжить терапию, но в случае, если не удастся достичь контроля над заболеванием или при ухудшении состояния после начала терапии флутиказона фууроатом/вилантеролом, следует обратиться к врачу. Кардиоселективные бета-адреноблокаторы следует с осторожностью назначать пациентам, у которых наблюдались эпизоды бронхоспазма в анамнезе.

Парадоксальный бронхоспазм

После приема препарата может развиваться парадоксальный бронхоспазм, сопровождающийся быстрым нарастанием свистящих хрипов. В этом случае показаны неотложное назначение ингаляционного бронходилататора короткого действия и немедленная отмена препарата Релвар® Эллипта®. Пациент должен быть осмотрен врачом, и ему, при необходимости, может быть назначена альтернативная терапия.

Кардиоваскулярные эффекты

Возможно развитие кардиоваскулярных эффектов, таких как сердечная аритмия (суправентрикулярная тахикардия и экстрасистолия), на фоне применения симпатомиметиков, включая препарат Релвар® Эллипта®. В связи с этим пациенты, страдающие тяжелыми формами сердечно-сосудистых заболеваний или нарушениями сердечного ритма, тиреотоксикозом или нескорректированной гипокалиемией, а также пациенты, предрасположенные к низким уровням сывороточного калия, должны применять флутиказона Релвар® Эллипта® с осторожностью.

Печеночная недостаточность

У пациентов со средней и тяжелой печеночной недостаточностью максимальная доза препарата составляет 92 мкг/22 мкг и пациенты должны находиться под наблюдением на предмет развития побочных реакций на глюкокортикостероиды.

Системные эффекты кортикостероидов

При применении ингаляционных глюкокортикостероидов (особенно при длительном приеме в высоких дозах) могут развиваться системные побочные эффекты. Такие побочные эффекты развиваются значительно реже, чем при пероральном приеме глюкокортикостероидов. К проявлениям возможного неблагоприятного системного действия относятся: синдром Кушинга и кушингоподобный синдром подавление функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, снижение минеральной плотности костей, замедление скорости роста у детей и подростков, катаракта, глаукома и, реже, ряд психологических или поведенческих эффектов, включая психомоторную гиперактивность, нарушения сна, чувство тревоги, депрессию или агрессию (в частности, среди детей).

Пациенты, страдающие туберкулезом легких, хроническими или нелечеными инфекционными заболеваниями, должны применять препарат Релвар® Эллипта® с осторожностью.

Пневмония

Увеличение случаев возникновения пневмонии, включая пневмонию, предусматривающую госпитализацию, наблюдалось у пациентов с (ХОБЛ), получающих ингаляционные кортикостероиды.

Существующее свидетельство повышенного риска возникновения пневмонии с увеличением дозы стероидов не нашло достоверного подтверждения ни в одном исследовании.

Не существует доказанного клинического свидетельства внутриклассовых различий в величине риска возникновения пневмонии от ингаляционных кортикостероидов.

Врачам необходимо сохранять бдительность в отношении возможного развития пневмонии у пациентов с ХОБЛ, поскольку клинические признаки таких инфекций сопровождаются симптомами осложнения ХОБЛ.

Факторы риска возникновения пневмонии у пациентов с ХОБЛ включают обычно курение, пожилой возраст, низкий индекс массы тела и тяжелую степень ХОБЛ.

Препарат Релвар Эллипта дозировкой 184/22 мкг противопоказан пациентам с ХОБЛ. Дополнительная польза от применения дозы 184/22 мкг в сравнении с дозой 92/22 мкг не выявлена, при этом существует риск возможного увеличения системных побочных реакций, связанных с применением кортикостероида.

Пневмония у пациентов с бронхиальной астмой

Частота возникновения пневмонии у пациентов, страдающих астмой, была общей при приеме более высокой дозы препарата. Частота возникновения пневмонии у пациентов с астмой, получающих флутиказона фууроат/вилантерол в дозе 184/22 мкг, была выше в числовом отношении в сравнении с пациентами, получающими флутиказона фууроат/вилантерол в дозе 92/22 мкг или плацебо. Факторы риска не выявлены.

Вспомогательные вещества

Пациентам с редкими наследственными проблемами в форме непереносимости галактозы, лактазной недостаточности или нарушения всасывания глюкозы-галактозы не рекомендуется принимать данный лекарственный препарат.

Гипергликемия

Отмечались сообщения о повышении уровня глюкозы крови у пациентов, страдающих сахарным диабетом, и это должно приниматься во внимание при назначении препарата Релвар® Эллипта® пациентам, страдающим сахарным диабетом.

Пациентам с редкими генетическими патологиями: непереносимостью галактозы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией, не следует применять данный препарат.

Применение у детей

Препарат по показанию ХОБЛ у детей не применяется.

Безопасность и эффективность применения препарата Релвар® Эллипта® у детей младше 12 лет не установлена.

Детям от 12 до 18 лет при лечении бронхиальной астмы рекомендуется применение препарата Релвар® Эллипта® под контролем взрослых.

Лактация

Данные о выделении флутиказона фууроата или вилантерола и/или их метаболитов в грудное молоко у человека недостаточны. Однако другие кортикостероиды и бета₂-агонисты определяются в грудном молоке у человека. Риск для новорожденных/младенцев, находящихся на грудном вскармливании, не может быть исключен.

Принимая во внимание соотношение пользы терапии для матери и грудного вскармливания для ребенка, необходимо решить вопрос либо об отмене препарата, либо о прекращении грудного вскармливания.

Фертильность

Данные по влиянию на фертильность человека отсутствуют. В доклинических исследованиях воздействия вилантерола и флутиказона фууроата на фертильность не обнаружено.

Беременность

Данные о применении препарата во время беременности ограничены.

Применение препарата Релвар® Эллипта® у беременных женщин допустимо только в том случае, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

Данных об экскреции вилантерола или флутиказона фууроата или их метаболитов в грудное молоко человека недостаточно. Однако другие глюкокортикостероиды и бета₂-агонисты определяются в грудном молоке. Риск проникновения препарата вместе с молоком в организм новорожденного или ребенка не может быть исключен.

Принимая во внимание соотношение пользы терапии для матери и грудного вскармливания для ребенка, необходимо решить вопрос либо об отмене препарата, либо о прекращении грудного вскармливания.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Влияние флутиказона фууроата или вилантерола на способность к управлению транспортными средствами и к работе с механизмами отсутствует или является несущественным.

Передозировка

Симптомы: при проведении клинических исследований не было получено данных о передозировке комбинацией вилантерола и флутиказона фууроата.

Передозировка препаратом Релвар® Эллипта® может вызывать развитие симптомов и признаков, обусловленных действием отдельных компонентов

препарата и характерных для передозировки бета₂-агонистами и ингаляционными глюкокортикостероидами (см. раздел «Особые указания»).

Лечение: специфическое лечение отсутствует. В случае развития передозировки назначается симптоматическая терапия и, при необходимости, обеспечивается соответствующее наблюдение за больным.

Применение кардиоселективных бета-адреноблокаторов следует рассматривать только в случаях сильно выраженных эффектов передозировки вилантеролом. В случае передозировки при необходимости следует проводить поддерживающее лечение с надлежащим наблюдением.

Дальнейшее лечение рекомендовано согласно клиническим показаниям или в соответствии с рекомендациями национального токсикологического центра.

Форма выпуска и упаковка

Порошок для ингаляций дозированных, 92 мкг/22 мкг/доза, 184 мкг/22 мкг/доза.

По 30 доз помещают в пластиковый ингалятор с корпусом светло-серого цвета, бледно-голубой крышкой мундштука и счетчиком доз. Ингалятор содержит два алюминиевых ламинированных стрипа, каждый из которых состоит из 30 ячеек, которые содержат порошок белого цвета. Пластиковый ингалятор помещен в многослойный контейнер из алюминиевой фольги, содержащий влагопоглощающий пакетик с силикагелем. Контейнер запечатан легко открывающейся фольгой. По 1 контейнеру вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

В случае, если препарат Релвар® Эллипта® хранился в холодильнике, необходимо перед использованием оставить ингалятор при комнатной температуре, как минимум, на один час.

Хранить ингалятор Эллипта® внутри герметичного контейнера для защиты от влаги. Вскрыть контейнер рекомендуется непосредственно перед первым применением.

На этикетке ингалятора Эллипта®, в отведенном для этого месте, необходимо написать дату окончания использования препарата, сразу после вскрытия контейнера.

Дата должна быть указана сразу после вскрытия герметичного контейнера.

Срок хранения

2 года.

Срок хранения после вскрытия контейнера: 6 недель.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Глаксо Оперэйшенс Великобритания Лимитед (Глаксо Вэллком Оперэйшенс), Великобритания
(Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, UK)

Упаковщик

Глаксо Оперэйшенс Великобритания Лимитед (Глаксо Вэллком Оперэйшенс), Великобритания
(Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, UK)

Владелец регистрационного удостоверения

Глаксо Групп Лимитед, Великобритания
(980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, United Kingdom)

Релвар и Эллипта являются зарегистрированными товарными знаками группы компаний «ГлаксоСмитКляйн».

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара) и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства)

Представительство ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд в Казахстане

050059, г. Алматы, ул. Фурманова, 273

Номер телефона: +7 727 258 28 92, +7 727 259 09 96

Номер факса: + 7 727 258 28 90

Адрес электронной почты: kaz.med@gsk.com

Утвержденную инструкцию по медицинскому применению смотрите также на сайте www.dari.kz