

ИНСТРУКЦИЯ  
по медицинскому применению лекарственного средства

**АНОРО™ ЭЛЛИПТА® / ANORO® ELLIPTA®**

**Торговое наименование препарата:** Аноро™ Эллипта®/ Anoro® Ellipta®.

**Группировочное наименование:** умеклидиния бромид + вилантерол/ umecclidinium bromide + vilanterol.

**Лекарственная форма:** порошок для ингаляций дозированный.

**СОСТАВ на 1 дозу**

| Наименование компонентов            | Количество в одной ячейке <sup>1</sup> , мкг |
|-------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>Стрип с умеклидинием</b>         |                                              |
| <u>Действующее вещество:</u>        |                                              |
| Умеклидиний                         | 62,5 мкг                                     |
| в виде умеклидиния бромида          | 74,2 мкг <sup>2</sup>                        |
| микронизированного <sup>4</sup>     |                                              |
| Доставляемое количество умеклидиния | 55 мкг                                       |
| <u>Вспомогательные вещества:</u>    |                                              |
| Магния стеарат                      | 75 мкг                                       |
| Лактозы моногидрат                  | до 12,5 мг                                   |
| <b>Стрип с вилантеролом</b>         |                                              |
| <u>Действующее вещество:</u>        |                                              |
| Вилантерол                          | 25 мкг                                       |
| в виде вилантерола трифенатата      | 40 мкг <sup>3</sup>                          |
| микронизированного <sup>4</sup>     |                                              |
| Доставляемое количество вилантерола | 22 мкг                                       |
| <u>Вспомогательные вещества:</u>    |                                              |
| Магния стеарат                      | 125 мкг                                      |
| Лактозы моногидрат                  | до 12,5 мг                                   |

**Примечание:**

1. Для компенсации потерь при наполнении ячеек при производстве готового препарата смесь вилантерола и вспомогательных веществ может закладываться в готовый препарат с избытком до 8%, смесь умеклидиния и вспомогательных веществ – с избытком до 6%.
2. Указано номинальное количество действующего вещества – 74,2 мкг умеклидиния бромида (эквивалентно 62,5 мкг умеклидиния (свободный катион)). Доставленное количество составляет 55 мкг, что соответствует указанной дозировке.
3. Указано номинальное количество действующего вещества – 40 мкг вилантерола трифенатата (эквивалентно 25 мкг вилантерола). Доставленное количество составляет 22 мкг, что соответствует указанной дозировке.
4. Количество субстанций могут корректироваться в зависимости от чистоты партии субстанций.

**ОПИСАНИЕ**

Пластиковый ингалятор с корпусом светло-серого цвета, красной 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**

Средства для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей. Адренергические средства в комбинации с антихолинергическими.

**Код АТХ:** R03AL03

## **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **Фармакодинамика**

#### Механизм действия

Комбинация умеклидиний / вилантерол представляет собой комбинацию ингаляционного антагониста мускариновых рецепторов длительного действия и агониста бета2-адренергических рецепторов длительного действия (АХДД/ДДБА). После пероральной ингаляции оба соединения оказывают местное воздействие на дыхательные пути, вызывая бронходилатацию за счет различных механизмов действия.

#### *Умеклидиний*

Умеклидиний является антагонистом мускариновых рецепторов длительного действия (или антихолинергиком). Он представляет собой производное хинуклидина, воздействующее на мускариновые рецепторы различных подтипов. Умеклидиний оказывает бронхорасширяющее действие путем конкурентного ингибирования связывания ацетилхолина с мускариновыми рецепторами гладкой мускулатуры дыхательных путей. При проведении доклинических исследований на моделях *in vitro* данное соединение демонстрировало медленную обратимость действия на человеческие мускариновые рецепторы подтипа M3, а на моделях *in vivo* была продемонстрирована длительность воздействия препарата после введения непосредственно в легкие.

#### *Вилантерол*

Вилантерол относится к классу селективных агонистов бета2-адренергических рецепторов длительного действия (бета2-агонистов).

Фармакологические эффекты агонистов бета2-адренорецепторов, включая вилантерол, по крайней мере, частично связаны со стимуляцией внутриклеточной аденилатциклазы – фермента, который катализирует превращение аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) в циклический 3',5'-аденозинмонофосфат (циклический АМФ). Повышение уровней циклического АМФ приводит к расслаблению

гладкой мускулатуры бронхов и угнетению высвобождения из клеток (в первую очередь из тучных клеток) медиаторов реакций гиперчувствительности немедленного типа.

#### Фармакодинамический эффект

В клинических исследованиях Фазы III продолжительностью 6 месяцев наблюдались клинически значимые улучшения функции легких (объем форсированного выдоха за 1 секунду [ОФВ<sub>1</sub>]) в сравнении с плацебо в течение 24 часов после применения лекарственного средства один раз в сутки; улучшения были очевидны уже через 15 минут после введения первой дозы (улучшение в сравнении с плацебо на 112 мл ( $p < 0,001$ ). Среднее значение улучшения пикового ОФВ<sub>1</sub> в течение первых 6 часов после применения препарата в сравнении с плацебо составило 224 мл ( $p < 0,001$ ) в отметке времени Неделя 24. Признаки тахифилаксии с течением времени в результате применения Аноро™ Эллипта® зафиксированы не были.

#### *Кардиоэлектрофизиология*

Влияние комбинации вилантерол / умеклидиний на интервал QT оценивалось в ходе исследования с контролем плацебо и с активным контрольным препаратом (моксифлоксацин), в котором 103 здоровых добровольца применяли комбинацию вилантерол / умеклидиний один раз в сутки на протяжении 10 дней в дозах 113 / 22 мкг или 500 / 100 мкг (предварительно отмеренная доза, в которой содержание умеклидиния превышало рекомендуемую дозу в восемь, а содержание вилантерола – в четыре раза). Максимальное среднее расхождение в удлинении интервала QT (скорректированное по методу Фридерика, QT<sub>cF</sub>) в сравнении с плацебо после коррекции на исходном уровне составило 4,3 (90% ДИ 2,2 - 6,4) миллисекунды через 10 минут после введения препарата с содержанием умеклидиния / вилантерола 113 / 22 мкг и 8,2 (90% ДИ 6,2 - 10,2) миллисекунды через 30 минут после введения комбинации умеклидиний / вилантерол 500 / 100 мкг. Таким образом, при применении комбинации умеклидиний / вилантерол 113 / 22 мкг не было отмечено клинически значимого проаритмогенного потенциала в плане удлинения интервала QT.

Также было отмечено дозозависимое увеличение частоты сердечных сокращений. Максимальное среднее расхождение показателей частоты сердечных сокращений в сравнении с плацебо после коррекции на исходном уровне составило 8,4 (90% ДИ 7,0 - 9,8) ударов в минуту и 20,3 (90% ДИ 18,9 - 21,7) ударов в минуту спустя 10 минут после применения комбинации умеклидиний / вилантерол с дозировкой 113 / 22 мкг и с дозировкой 500 / 100 мкг, соответственно.

Кроме того, не наблюдалось клинически значимого влияния на сердечный ритм при суточном мониторингировании ЭКГ по Холтеру у 53 пациентов с ХОБЛ, получавших комбинацию умеклидиний / вилантерол с дозировкой 55 / 22 мкг один раз в сутки в одном 6-месячном исследовании или у 55 пациентов, получавших терапию комбинацией умеклидиний / вилантерол с дозировкой 113 / 22 мкг в другом 6-месячном исследовании, а также у 226 пациентов, получавших препарат с дозировкой 113 / 22 мкг один раз в сутки на протяжении 12 месяцев проведения исследования.

### Клиническая эффективность

Клиническая эффективность комбинации умеклидиний / вилантерол, применявшейся один раз в сутки, оценивалась в восьми клинических исследованиях Фазы III, в которых участвовали 6835 взрослых пациентов с клиническим диагнозом ХОБЛ; из них 5618 пациентов в пяти шестимесячных исследованиях (два с контролем плацебо и три с контролем активным компаратором [тиотропий]), 655 пациентов – в двух трехмесячных исследованиях (устойчивость к физической нагрузке / функция легких) и 562 пациента – в 12 месячном вспомогательном исследовании.

### *Влияние на функцию легких*

При применении Аноро™ Эллипта® улучшения функции легких (изменение от исходного конечного ОФВ<sub>1</sub>) наблюдались в нескольких исследованиях. В 6-месячном исследовании Фазы III применение препарата Аноро™ Эллипта® было связано со статистически значимым улучшением конечного ОФВ<sub>1</sub> (первичная конечная точка) в отметке времени Неделя 24 в сравнении с группами плацебо и монотерапии компонентами комбинации. Кроме того, применение препарата Аноро™ Эллипта® сопровождалось клинически значимым и статистически достоверным улучшением конечного ОФВ<sub>1</sub> в сравнении с терапией тиотропием в двух из трех 6-месячных исследований с активным контролем; в третьем исследовании расхождения с результатами в группе тиотропия свидетельствовали также в пользу Аноро™ Эллипта®, однако это различие не было статистически значимым (смотрите Таблицу 1). Ослабление бронхорасширяющего эффекта со временем не отмечалось.

### *Влияние на симптомы*

#### *Одышка*

Применение Аноро™ Эллипта® было связано со статистически достоверным и клинически значимым уменьшением одышки, которое определялось по увеличению

итоговой оценки динамического индекса одышки (TDI) в отметке времени Неделя 24 (основная вторичная конечная точка) в сравнении с плацебо (Таблица 1). Улучшения итоговой оценки TDI в сравнении с группами монотерапии компонентами комбинации и с группой тиотропия не были статистически значимыми (Таблица 1).

Процент пациентов с клинически важным расхождением в 1 балл итоговой оценки TDI в отметке времени Неделя 24 в группе Аноро™ Эллипта® (58%) был выше, чем в группе плацебо (41%) и в группах монотерапии (умеклидиний – 53%, вилантерол – 51%).

#### *Качество жизни, связанное с состоянием здоровья*

Применение препарата Аноро™ Эллипта® также сопровождалось улучшением качества жизни, связанного с состоянием здоровья, которое определялось с помощью респираторного опросника больницы Святого Георга (SGRQ); сумма баллов по SGRQ в отметке Неделя 24 в группе Аноро™ Эллипта® снизилась в сравнении с показателями в группе плацебо и в группах монотерапии компонентами комбинации (Таблица 1). Снижение суммы баллов по SGRQ в группе Аноро™ Эллипта® было статистически значимым в сравнении с группой тиотропия в одном из трех исследований (Таблица 1).

Процент пациентов с клинически значимым улучшением суммы баллов по SGRQ (снижение на 4 балла относительно исходного показателя) в отметке времени Неделя 24 в группе Аноро™ Эллипта® (49%) был выше, чем в группе плацебо (34%) и в группах монотерапии (умеклидиний – 44%, вилантерол – 48%). В одном исследовании в отметке времени Неделя 24 процент пациентов с клинически значимым улучшением по SGRQ в группе Аноро™ Эллипта® (53%) был выше, чем в группе тиотропия (46%). В двух других исследованиях проценты пациентов в группах Аноро™ Эллипта® и в группах тиотропия, достигших MCID, были схожие: Аноро™ Эллипта® 55/22 мкг – 49% и 54%, тиотропий – 52% и 55%.

#### *Применение препаратов экстренной помощи*

В течение 24 недель при применении препарата Аноро™ Эллипта® отмечалось уменьшение частоты случаев использования препаратов экстренной помощи (сальбутамол) в сравнении с группой плацебо или умеклидиния (Таблица 1); помимо этого, в группе Аноро™ Эллипта® было отмечено увеличение процента дней без применения препаратов экстренной помощи относительно показателя на исходном

уровне (в среднем на 11,1%), в группе плацебо этот показатель снизился в среднем на 0,9%).

В трех 6-месячных клинических исследованиях с активным контролем в группах терапии Аноро™ Эллипта® частота случаев использования препаратов экстренной помощи (сальбутамол) была меньше, чем в группах терапии тиотропием; в двух исследованиях данное различие было статистически значимым. Процент дней без препаратов экстренной помощи в группах Аноро™ Эллипта® увеличился относительно исходного показателя в более значительной степени, чем в группах тиотропия (Аноро™ Эллипта®: в среднем 17,6% - 21,5%; тиотропий: в среднем 11,7 % - 13,4%).

**Таблица 1. Функция легких, симптомы и качество жизни, связанное с состоянием здоровья: результаты в отметке времени Неделя 24**

| Сравнение с терапией препаратом Аноро™ Эллипта® 55/22 мкг                                          | Различие между результатами разных видов терапии <sup>1</sup> (95% доверительные интервалы, коэффициент достоверности различий p) |                                          |                                    |                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------------|
|                                                                                                    | Конечный ОФВ <sub>1</sub> (мл)                                                                                                    | TDI<br>Итоговая оценка                   | SGRQ<br>Сумма баллов               | Применение препаратов экстренной помощи <sup>3</sup> |
| Аноро™ Эллипта® (N = 413)<br>в сравнении с плацебо (N = 280)                                       | 167<br>(128, 207)<br>< 0,001                                                                                                      | 1,2<br>(0,7, 1,7)<br>< 0,001             | -5,51<br>(-7,88, -3,13)<br>< 0,001 | -0,8<br>(-1,3, -0,3)<br>0,001                        |
| Аноро™ Эллипта® (N = 413)<br>в сравнении с умеклидинием 55 мкг (N = 418)                           | 52<br>(17, 87)<br>0,004                                                                                                           | 0,3<br>(-0,2, 0,7)<br>0,244              | -0,82<br>(-2,90, 1,27)<br>0,441    | -0,6<br>(-1,0, -0,1)<br>0,014                        |
| Аноро™ Эллипта® (N = 413)<br>в сравнении с вилантеролом 22 мкг (N = 421)                           | 95<br>(60, 130)<br>< 0,001                                                                                                        | 0,4<br>(-0,1, 0,8)<br>0,117              | -0,32<br>(-2,41, 1,78)<br>0,767    | 0,1<br>(-0,3, 0,5)<br>0,675                          |
| Аноро™ Эллипта® (N = 454)<br>в сравнении с тиотропием 18 мкг (N = 451)<br>(Исследование ZEP117115) | 112<br>(81, 144)<br>< 0,001                                                                                                       | оценка не проводилась                    | -2,10<br>(-3,61, -0,59)<br>0,006   | -0,5<br>(-0,7, -0,2)<br>< 0,001                      |
| Аноро™ Эллипта® (N = 207)<br>в сравнении с тиотропием 18 мкг                                       | 90<br>(39, 141)<br>< 0,001                                                                                                        | 0,1 <sup>2</sup><br>(-0,4, 0,5)<br>0,817 | 0,75<br>(-2,12, 3,63)<br>0,607     | -0,7<br>(-1,2, -0,1)<br>0,022                        |

|                                                                                                          |                          |  |                                 |                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--|---------------------------------|------------------------------|
| (N = 203)<br>(Исследование DB2113360)                                                                    |                          |  |                                 |                              |
| Аноро™ Эллипта® (N = 217)<br>в сравнении с<br>тиотропием 18 мкг<br>(N = 215)<br>(Исследование DB2113374) | 60<br>(10, 109)<br>0,018 |  | -0,17<br>(-2,85, 2,52)<br>0,904 | -0,6<br>(-1,2, 0,0)<br>0,069 |

N = все включенные в исследование пациенты, принявшие хотя бы одну дозу того или иного препарата

мкг = микрограмм

1. Средние значения, полученные методом наименьших квадратов;
2. Объединенные данные исследований DB2113360 и DB2113374;
3. Различие в среднем количестве ингаляций в день на отрезке времени Неделя 1 - Неделя 24.

Комбинация умеклидиний / вилантерол с более высокой дозировкой (113/22 мкг) также изучалась в 24-недельном плацебо-контролируемом исследовании и в двух из трех 24-недельных исследованиях с активным контролем. Полученные результаты были схожи с результатами при применении дозы Аноро™ Эллипта® 55/22 мкг и явились дополнительным подтверждением эффективности препарата.

### *Обострения ХОБЛ*

В группе терапии Аноро™ Эллипта® риск обострений ХОБЛ снизился на 50% в сравнении с группой плацебо (анализ времени до первого обострения: отношение рисков (ОР) 0,5,  $p = 0,004$ ), на 20% в сравнении с группой умеклидиния (ОР 0,8,  $p = 0,391$ ) и на 30% в сравнении с группой вилантерола (ОР 0,7,  $p = 0,121$ ). Результаты трех исследований с активным контролем свидетельствуют о том, что риск обострения ХОБЛ, если сравнивать с применением тиотропия, снизился на 50% в одном исследовании (ОР 0,5,  $p = 0,044$ ) и увеличился на 20% и 90% в двух исследованиях (ОР 1,2,  $p = 0,709$ , ОР 1,9,  $p = 0,062$ , соответственно). Данные исследования не планировались для оценки эффектов разных видов терапии применительно к обострениям ХОБЛ, участие пациентов в исследованиях прекращалось в случае обострений.

### *Толерантность к физической нагрузке и объем легких*

Применение Аноро™ Эллипта® 55/22 мкг увеличило время устойчивости к физической нагрузке в сравнении с плацебо по результатам челночного теста на выносливость (ESWT) в одном исследовании из двух и улучшило показатели объема легких в сравнении с плацебо в обоих исследованиях с участием пациентов с ХОБЛ с

гиперинфляцией (функциональная остаточная емкость легких [ФОЕ] > 120%). В первом исследовании Аноро™ Эллипта® 55/22 мкг продемонстрировал клинически значимое и статистически достоверное превосходство над плацебо по времени устойчивости к физической нагрузке (ЕЕТ) через 3 часа после введения дозы в отметке Неделя 12 (69,4 сек [p = 0,003]). Улучшение результата ЕЕТ в сравнении с плацебо было очевидным на 2-ой день и сохранялось в отметках времени Неделя 6 и Неделя 12. Во втором исследовании расхождение между Аноро™ Эллипта® 55/22 мкг и плацебо по результатам ЕЕТ составило 21,9 секунд (p = 0,234) в отметке Неделя 12.

Статистически значимое улучшение в группе Аноро™ Эллипта® 55/22 мкг по сравнению с плацебо отмечалось в изменении объемов легких относительно исходного перед введением дозы и спустя 3 часа после ее введения в отметке времени Неделя 12 в первом исследовании (емкость вдоха: 237 мл и 316 мл, соответственно; остаточный объем легких: -466 мл и -643 мл, соответственно; функциональная остаточная емкость легких: -351 мл и -522 мл, соответственно; все значения p < 0,001). Во втором исследовании в отметке времени Неделя 12 в группе Аноро™ Эллипта® 55/22 мкг по сравнению с плацебо отмечалось статистически значимое улучшение объемов легких относительно исходного уровня перед введением дозы и спустя 3 часа после ее введения (емкость вдоха: 198 мл и 238 мл, соответственно; остаточный объем легких: -295 мл и -351 мл, соответственно; функциональная остаточная емкость: -238 мл и -302 мл, соответственно); все значения p < 0,001).

## **Фармакокинетика**

При совместном введении умеклидиния и вилантерола путем ингаляции фармакокинетические характеристики каждого компонента были схожи с характеристиками, отмечавшимися при применении данных действующих веществ по отдельности. Поэтому в фармакокинетическом плане каждый компонент комбинации можно рассматривать отдельно.

### Всасывание

#### *Умеклидиний*

У здоровых добровольцев после ингаляции умеклидиния С<sub>тах</sub> достигалась через 5-15 минут. Абсолютная биодоступность умеклидиния при ингаляции в среднем составляла 13% от дозы с учетом весьма незначительного всасывания в полости рта. После повторных ингаляций умеклидиния равновесное состояние достигалось в течение 7-10 дней с 1,5-1,8-кратным накоплением.

### *Вилантерол*

У здоровых добровольцев после ингаляции вилантерола Стах достигалась через 5-15 минут. Абсолютная биодоступность вилантерола при ингаляции в среднем составляла 27% от дозы с учетом весьма незначительного всасывания в полости рта. После повторных ингаляций вилантерола равновесное состояние достигалось в течение 6 дней с 2,4-кратным накоплением.

### Распределение

#### *Умеклидиний*

После внутривенного введения здоровым добровольцам средний объем распределения составил 86 литров. In vitro связывание с белками плазмы крови человека в среднем составляло 89%.

#### *Вилантерол*

После внутривенного введения здоровым добровольцам средний объем распределения в равновесном состоянии составил 165 литров. In vitro связывание с белками плазмы крови человека в среднем составляло 94%.

### Биотрансформация

#### *Умеклидиний*

Исследования in vitro показали, что умеклидиний метаболизируется главным образом под действием цитохрома P450 2D6 (CYP2D6) и является субстратом транспортера Р-гликопротеина (P-gp). Основным путем метаболизма умеклидиния является окисление (гидроксилирование, О-деалкилирование) с последующей конъюгацией (глюкуронидация и проч.), что в результате приводит к образованию ряда метаболитов с более низкой фармакологической активностью либо метаболитов, фармакологическая активность которых не установлена. Системная экспозиция метаболитов низкая.

#### *Вилантерол*

Исследования in vitro показали, что вилантерол метаболизируется главным образом под действием цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) и является субстратом транспортера Р-гликопротеина (P-gp). Основным путем метаболизма вилантерола является О-деалкилирование с образованием ряда метаболитов, обладающих существенно более низкой бета1- и бета2-адреномиметической активностью. Метаболические профили после перорального приема вилантерола, в ходе исследования с использованием радиоактивных изотопов, согласуются с интенсивным метаболизмом первого прохождения. Системная экспозиция метаболитов низкая.

## Выведение

### *Умеклидиний*

Плазменный клиренс после внутривенного введения составил 151 л/ч. Через 192 часа после внутривенного введения около 58% дозы вещества, меченного радиоактивным изотопом (или 73% выделенного радиоактивного вещества), было выведено с калом. Через 168 часов с мочой было выведено 22% дозы вещества, меченного радиоактивным изотопом (27% выделенного радиоактивного вещества). Экскреция связанного с препаратом материала в кал после внутривенного введения указывает на секрецию данного соединения в желчь. Через 168 часов после перорального приема препарата здоровыми добровольцами мужского пола основная масса радиоактивного вещества была выведена, главным образом, с калом (92% принятой дозы вещества, меченного радиоактивным изотопом, или 99% выделенного радиоактивного вещества). При пероральном введении с мочой выводится менее 1% дозы вещества (1% выделенного радиоактивного вещества), что указывает на весьма незначительное всасывание при пероральном способе введения препарата. После ингаляций умеклидиния в течение 10 дней период полувыведения из плазмы составил в среднем 19 часов у здоровых добровольцев, при этом с мочой в равновесном состоянии было выведено от 3% до 4% неизмененного вещества.

### *Вилантерол*

Плазменный клиренс вилантерола после внутривенного введения составил 108 л/ч. После перорального приема вилантерола, меченного радиоактивным изотопом, баланс масс выявил 70% радиоактивного вещества в моче и 30% – в кале. Выведение вилантерола, главным образом, происходило путем метаболизма с последующей экскрецией метаболитов с мочой и калом. После ингаляций вилантерола в течение 10 дней период полувыведения из плазмы составил в среднем 11 часов.

## Особенности применения в особых группах здоровых добровольцев или пациентов

### *Пациенты пожилого возраста*

Популяционный фармакокинетический анализ показал сходство фармакокинетики умеклидиния и вилантерола у пациентов с ХОБЛ в возрастной группе 65 лет и старше и в возрастной группе младше 65 лет.

### *Почечная недостаточность*

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек не было получено данных, указывающих на увеличение системной экспозиции умеклидиния или вилантерола

(показатели  $C_{max}$  и AUC), после применения комбинации умеклидиний / вилантерол, в которой содержание умеклидиния в два раза превышало рекомендуемую дозу, а содержание вилантерола соответствовало рекомендуемой дозе, также отсутствовали признаки изменений связывания с белками у пациентов с тяжелым нарушением функции почек в сравнении со здоровыми добровольцами.

#### *Печеночная недостаточность*

У пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс Б согласно классификации Чайлд-Пью) не было получено данных, указывающих на увеличение системной экспозиции умеклидиния или вилантерола (показатели  $C_{max}$  и AUC), после применения комбинации умеклидиний / вилантерол, в которой содержание умеклидиния в два раза превышало рекомендуемую дозу, а содержание вилантерола соответствовало рекомендуемой дозе, также отсутствовали признаки изменений связывания с белками у пациентов с умеренным нарушением функции почек в сравнении со здоровыми добровольцами. Применение комбинации умеклидиний / вилантерол у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не изучалось.

#### *Другие особые популяции пациентов*

Данные популяционного анализа фармакокинетики свидетельствовали об отсутствии необходимости коррекции дозы умеклидиния или вилантерола в зависимости от таких факторов, как возраст пациентов, их расовая и половая принадлежность, применение ингаляционных кортикостероидов или масса тела. В исследовании с участием пациентов с недостаточной метаболической активностью CYP2D6 (медленные метаболизаторы) не было получено данных, указывающих на клинически значимое влияние генетического полиморфизма CYP2D6 на системную экспозицию умеклидиния.

### **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Препарат Аноро™ Эллипта® показан к применению в качестве бронхорасширяющего средства для поддерживающей терапии для облегчения симптомов хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

Повышенная чувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ.

## **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ**

### **Беременность**

Данные в отношении применения комбинации умеклидиний / вилантерол у беременных женщин отсутствуют. В доклинических исследованиях репродуктивная токсичность была выявлена при клинически незначимых показателях экспозиции после применения вилантерола.

Применять комбинацию умеклидиний / вилантерол во время беременности следует только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода.

### **Грудное вскармливание**

Неизвестно, выделяется ли умеклидиний или вилантерол с грудным молоком у человека. Вместе с тем, следует отметить, что другие агонисты бета2-адренорецепторов выделяются с грудным молоком. Риск для новорожденных / грудных детей исключать нельзя. Решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении применения комбинации умеклидиний / вилантерол должно приниматься с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для матери.

### **Фертильность**

Данные о влиянии комбинации умеклидиний / вилантерол на репродуктивную функцию человека отсутствуют. Вместе с тем, результаты исследований на животных свидетельствовали об отсутствии влияния умеклидиния или вилантерола на фертильность.

## **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

### **Дозирование**

#### ***Взрослые***

Рекомендуемая доза – одна ингаляция Аноро™ Эллипта® 55/22 мкг один раз в сутки.

Для поддержания бронхорасширяющего эффекта препарат Аноро™ Эллипта® следует применять один раз в сутки в одно и то же время. Максимальная доза – одна ингаляция Аноро™ Эллипта® 55/22 мкг один раз в сутки.

#### ***Особые группы пациентов:***

#### ***Пациенты пожилого возраста***

Коррекция дозы при применении у пациентов в возрасте старше 65 лет не требуется.

#### *Почечная недостаточность*

При применении у пациентов с почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется.

#### *Печеночная недостаточность*

При применении у пациентов с печеночной недостаточностью легкой или умеренной степени коррекции дозы не требуется. Испытания препарата Аноро™ Эллипта® при применении у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени не проводились, поэтому следует соблюдать осторожность при применении препарата у этих пациентов.

#### *Пациенты детского возраста*

Препарат Аноро™ Эллипта® не применяется у пациентов детского возраста (младше 18 лет) по показанию ХОБЛ.

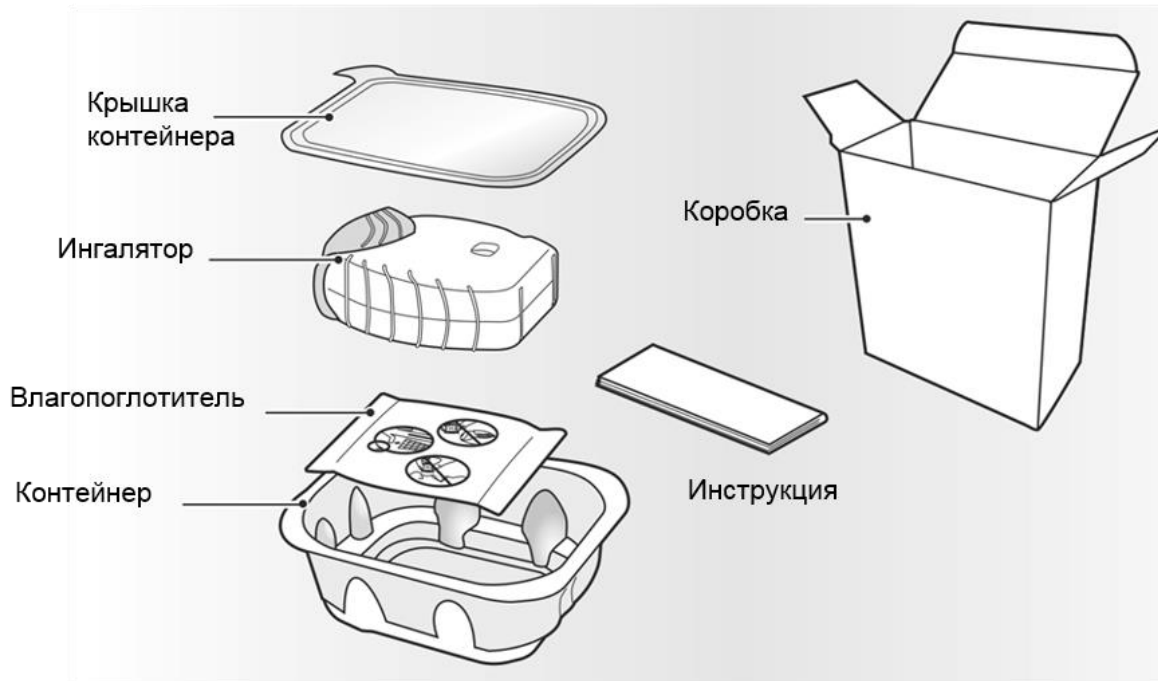
#### Способ применения

Препарат Аноро™ Эллипта® предназначен только для ингаляций.

#### **Инструкция по использованию:**

При первом использовании ингалятора Эллипта® нет необходимости в проверке правильности его работы. Ингалятор содержит предварительно отмеренные дозы, и устройство готово к применению.

Коробка с лекарственным средством Аноро™ Эллипта® содержит:



Ингалятор упакован в контейнер. **Не открывайте контейнер, пока Вы не будете готовы к приему дозы.** Когда Вы готовы к использованию ингалятора, потяните за крышку для открытия контейнера. Контейнер содержит пакетик с **влагопоглотителем** для снижения влажности. Выкиньте данный пакетик, **не открывайте его, не ешьте и не вдыхайте его содержимое.**



Если препарат хранится в холодильнике, перед применением следует подержать его при комнатной температуре в течение не менее одного часа.

При первом извлечении ингалятора из запечатанного контейнера крышка устройства находится в закрытом положении. **Не открывайте ингалятор, пока Вы не будете готовы к приему дозы.** После открытия контейнера в свободном месте на ярлыке ингалятора напишите дату, до которой следует использовать ингалятор. После открытия контейнера устройство можно использовать в течение 6 недель. По

прошествии 6 недель после открытия контейнера ингалятор использовать нельзя. После первого открытия контейнер можно выбросить.

**Прочитайте данную информацию перед началом использования ингалятора**

**Если Вы откроете и закроете крышку ингалятора без проведения ингаляции, Вы потеряете дозу препарата.** Эта доза остается закрытой внутри ингалятора, но она будет недоступна для приема.

Возможность случайного приема препарата в дозе, превышающей предварительно отмеренную дозу, в том числе возможность случайного приема двойной дозы, исключена.

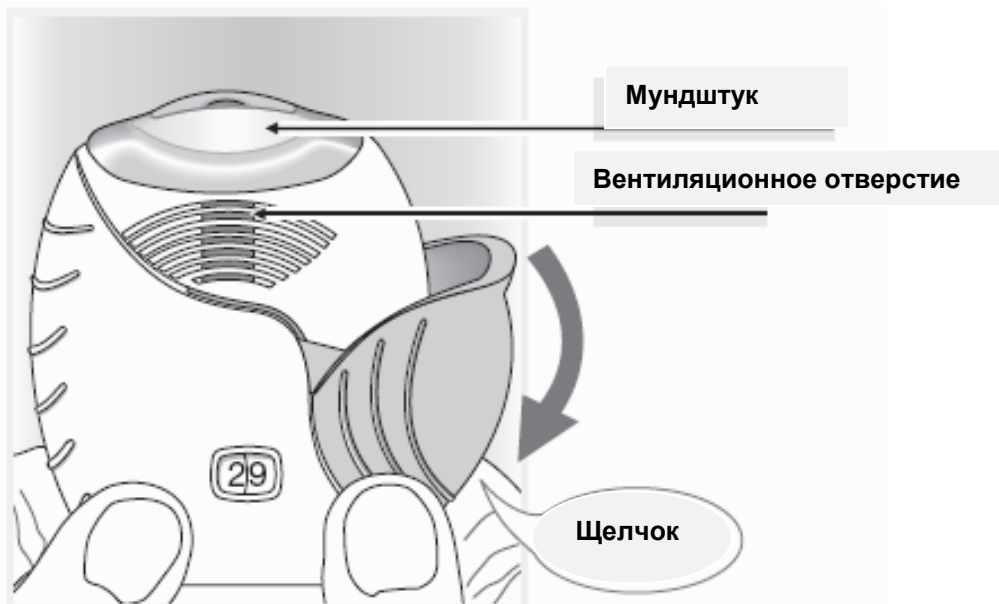


#### **а) Подготовка дозы**

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

**Не встряхивайте ингалятор.**

**Опустите крышку вниз до щелчка.**



Доза препарата готова к ингаляции.

В подтверждение этого счетчик доз уменьшает число доз на единицу. **Если счетчик доз не уменьшил число доз после того, как Вы услышали щелчок, это означает, что ингалятор не готов к подаче дозы лекарственного препарата;** в этом случае Вам следует обратиться за советом к специалисту, например, в аптеку, где препарат был приобретен.

#### **б) Ингаляция лекарственного препарата**

**Удерживая ингалятор на некотором расстоянии ото рта, сделайте выдох максимальной глубины. Не выдыхайте в ингалятор.**

**Поместите мундштук между губами и плотно сожмите губы. При использовании не закрывайте пальцами вентиляционные отверстия.**

- Сделайте один глубокий, долгий, равномерный вдох. Задержите дыхание насколько возможно (как минимум на 3-4 секунды).
- Извлеките мундштук ингалятора изо рта.
- Медленно и спокойно выдохните.

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

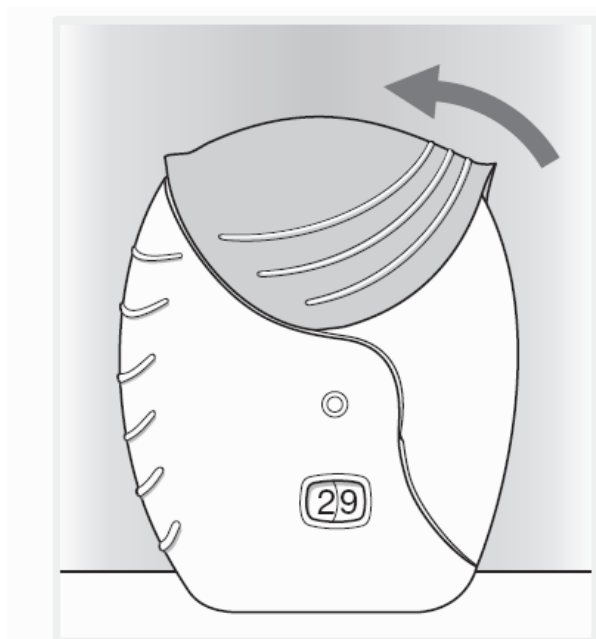
Если Вы хотите протереть мундштук сделайте это **до** закрытия крышки, используя **сухую салфетку**.



Губы должны точно повторять форму мундштука ингалятора. Не закрывайте пальцами вентиляционное отверстие.

### в) Закрытие ингалятора

Чтобы закрыть мундштук поднимите крышку до упора.



## ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

### Обзор профиля безопасности

Наиболее распространенной неблагоприятной побочной реакцией, отмечаемой при применении комбинации умеклидиний / вилантерол, является назофарингит (9%).

### Обзор неблагоприятных побочных реакций

Профиль безопасности препарата Аноро™ Эллипта® основан на данных по безопасности, поступивших из спонтанных отчетов, а также на результатах, полученных как в испытаниях комбинации умеклидиний / вилантерол, так и в испытаниях компонентов комбинации по отдельности, проводившихся в рамках программы клинической разработки, в которой участвовали 6855 пациентов с ХОБЛ. В ходе реализации программы клинической разработки 2354 пациента получали комбинацию умеклидиний / вилантерол в клинических исследованиях Фазы III один раз в сутки на протяжении 24 недель или более; из них 1296 пациентов получали рекомендуемую дозу 55/22 мкг в 24-недельных исследованиях, 832 пациента получали более высокую дозу 113/22 мкг в 24-недельных исследованиях, а 226 пациентов получали дозу 113/22 мкг в 12-месячном исследовании.

Частота побочных реакций в следующей далее таблице основана на суммарных показателях частоты в 24-недельных исследованиях и в 12-месячном исследовании безопасности.

Частота побочных реакций определена следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$  -  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$  -  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ); неизвестно (определение частоты на основании имеющихся данных не представляется возможным).

| <b>Системно-органный класс</b>                                                 | <b>Побочные реакции</b>                                                                                                                                           | <b>Частота</b>                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Инфекции и инвазии                                                             | Инфекция мочевыводящих путей<br>Синусит<br>Назофарингит<br>Фарингит<br>Инфекция верхних дыхательных путей                                                         | Часто<br>Часто<br>Часто<br>Часто<br>Часто                      |
| Нарушения со стороны иммунной системы                                          | Реакции повышенной чувствительности, в том числе:<br>Высыпания<br>Анафилаксия, ангионевротический отек и крапивница                                               | Нечасто<br>Редко                                               |
| Нарушения со стороны нервной системы                                           | Головная боль<br>Тремор<br>Дисгевзия                                                                                                                              | Часто<br>Нечасто<br>Нечасто                                    |
| Нарушения со стороны органов зрения                                            | Нечеткость зрения<br>Глаукома<br>Повышение внутриглазного давления                                                                                                | Редко<br>Редко<br>Редко                                        |
| Нарушения сердечной деятельности                                               | Фибрилляция предсердий<br>Суправентрикулярная тахикардия<br>Идиовентрикулярный ритм<br>Тахикардия<br>Суправентрикулярная экстрасистолия<br>Учащенное сердцебиение | Нечасто<br>Нечасто<br>Нечасто<br>Нечасто<br>Нечасто<br>Нечасто |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | Кашель<br>Орофарингеальная боль<br>Парадоксальный бронхоспазм<br>Дисфония                                                                                         | Часто<br>Часто<br>Редко<br>Редко                               |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта                                | Запор<br>Сухость во рту                                                                                                                                           | Часто<br>Часто                                                 |
| Нарушения со стороны кожных и подкожных тканей                                 | Высыпания                                                                                                                                                         | Нечасто                                                        |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей                               | Задержка мочи<br>Дизурия                                                                                                                                          | Редко<br>Редко                                                 |

| Системно-органный класс | Побочные реакции                    | Частота |
|-------------------------|-------------------------------------|---------|
|                         | Синдром инфравезикальной обструкции | Редко   |

Предоставление информации о подозреваемых побочных реакциях, выявленных после регистрации, имеет большое значение, так как позволяет проводить постоянный мониторинг баланса пользы и риска лекарственного средства. Сообщить о любых подозреваемых побочных реакциях специалисты области здравоохранения могут посредством национальной системы информирования.

## **ПЕРЕДОЗИРОВКА**

При передозировке комбинации умеклидиний / вилантерол возможно развитие симптомов и признаков, обусловленных действием отдельных компонентов препарата, включая известные нежелательные реакции, развивающиеся при воздействии ингаляционных антагонистов мускариновых рецепторов (например, сухость во рту, нарушения аккомодации и тахикардия), или признаки, наблюдаемые при передозировке других агонистов бета2-адренорецепторов (например, аритмия, тремор, головная боль, учащенное сердцебиение, тошнота, гипергликемия и гипокалиемия).

В случае передозировки следует проводить поддерживающую терапию и соответствующее наблюдение по мере необходимости.

## **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**

### Блокаторы бета-адренергических рецепторов

Бета-адреноблокаторы могут ослаблять эффекты агонистов бета2-адренорецепторов или действовать в качестве антагонистов препаратов этой группы, в том числе и вилантерола. Следует избегать одновременного применения неселективных или селективных блокаторов бета-адренорецепторов, за исключением тех случаев, когда имеются веские основания для их применения.

### Взаимодействия, связанные с метаболизмом и переносчиками

Вилантерол является субстратом цитохрома P450 3A4 (CYP3A4). Одновременное применение мощных ингибиторов CYP3A4 (кетоконазол, кларитромицин, итраконазол, ритонавир, телитромицин) может подавить метаболизм вилантерола и увеличить его системную экспозицию. При совместном применении с кетоконазолом (400 мг) у здоровых добровольцев наблюдалось повышение средних значений показателей

AUC(0–t) и C<sub>max</sub> вилантерола на 65% и 22%, соответственно. Увеличение экспозиции вилантерола не приводило к усилению системных эффектов, характерных для агонистов бета-адренорецепторов, таких как изменение частоты сердечных сокращений, уровень калия в крови или интервал QT<sub>c</sub>F. При применении комбинации умеклидиний / вилантерол одновременно с кетоконазолом или с другими известными мощными ингибиторами CYP3A4 следует соблюдать осторожность, поскольку существует вероятность повышенной системной экспозиции вилантерола, которая может привести к увеличению риска развития неблагоприятных реакций. Верапамил, умеренный ингибитор CYP3A4, в существенной степени на фармакокинетику вилантерола не влияет.

Умеклидиний является субстратом цитохрома P450 2D6 (CYP2D6). Фармакокинетика умеклидиния в равновесном состоянии изучалась при применении у здоровых добровольцев с недостаточной активностью CYP2D6 (медленные метаболизаторы). Показатели AUC и C<sub>max</sub> не изменились при увеличении дозы в 8 раз. Показатель AUC умеклидиния вырос примерно в 1,3 раза при увеличении дозы в 16 раз, при этом показатель C<sub>max</sub> не изменился. С учетом величины данных изменений клинически значимое лекарственное взаимодействие при применении умеклидиния / вилантерола одновременно с мощными ингибиторами CYP2D6 или при применении у пациентов с генетически слабой метаболической активностью изофермента CYP2D6 (медленные метаболизаторы) не прогнозируется.

Умеклидиний и вилантерол являются субстратами переносчика P-гликопротеина (P-gp). Влияние умеренного ингибитора переносчика P-gp верапамила (240 мг 1 раз в сутки) на фармакокинетику вилантерола и умеклидиния в равновесном состоянии изучалось при применении препарата у здоровых добровольцев. Влияние верапамила на C<sub>max</sub> вилантерола и умеклидиния не наблюдалось. Отмечалось приблизительно 1,4-кратное увеличение показателя AUC умеклидиния, при этом показатель AUC вилантерола не изменился. С учетом величины данных изменений клинически значимое лекарственное взаимодействие при применении умеклидиния / вилантерола одновременно с ингибиторами P-gp не прогнозируется.

#### Другие антимускариновые средства и симпатомиметики

Совместное применение комбинации умеклидиний / вилантерол и других антагонистов мускариновых рецепторов длительного действия, а также агонистов бета2-адренорецепторов длительного действия или лекарственных средств, содержащих

один из этих компонентов, не изучалось и не рекомендуется, поскольку это может потенцировать известные неблагоприятные реакции, связанные с применением антагонистов мускариновых рецепторов и агонистов бета2-адренорецепторов (смотрите разделы «Меры предосторожности» и «Передозировка»).

#### Гипокалиемия

Сопутствующая терапия гипокалиемическими средствами, такими как производные метилксантина, стероиды и калийнесберегающие диуретики, может потенцировать возможный гипокалиемический эффект агонистов бета2-адренорецепторов, поэтому проводить такую терапию следует с осторожностью (смотрите раздел «Меры предосторожности»).

#### Другие лекарственные средства для лечения ХОБЛ

Официальные исследования лекарственного взаимодействия *in vivo* не проводились; следует отметить, что комбинация умеклидиний / вилантерол для ингаляций применялась одновременно с другими лекарственными средствами для лечения ХОБЛ, в том числе с симпатомиметическими бронходилататорами быстрого действия и ингаляционными кортикостероидами, при этом клинические признаки взаимодействия выявлены не были.

### **МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ**

#### Астма

Умеклидиний / вилантерол не следует назначать пациентам с астмой, поскольку исследования в данной популяции пациентов не проводились.

#### Парадоксальный бронхоспазм

Как и при других видах ингаляционной терапии, применение умеклидиния / вилантерола может вызвать парадоксальный бронхоспазм, который может быть опасным для жизни. При развитии парадоксального бронхоспазма применение умеклидиния / вилантерола следует прекратить; при необходимости может быть назначена альтернативная терапия.

#### Не для купирования острых симптомов

Комбинация умеклидиний / вилантерол не предназначена для купирования острых приступов бронхоспазма.

### Обострение заболевания

Увеличение частоты применения бронходилататоров короткого действия с целью купирования симптомов свидетельствует об ухудшении контроля над заболеванием. В случае обострения ХОБЛ при применении комбинации умеклидиний / вилантерол необходимо провести повторное обследование пациента и пересмотреть схему терапии.

### Реакции со стороны сердечно-сосудистой системы

После применения антагонистов мускариновых рецепторов, а также симпатомиметиков, в том числе комбинации умеклидиний / вилантерол, со стороны сердечно-сосудистой системы могут наблюдаться такие нежелательные реакции, как аритмии сердца (например, фибрилляция предсердий и тахикардия). Пациенты с клинически значимыми неконтролируемыми сердечно-сосудистыми заболеваниями к участию в клинических исследованиях не допускались. В связи с этим пациентам с тяжелыми формами сердечно-сосудистых заболеваний комбинацию умеклидиний / вилантерол следует назначать с осторожностью.

### Антимускариновая активность

С учетом антимускариновой активности комбинации умеклидиний / вилантерол данный лекарственный препарат следует с осторожностью назначать пациентам с закрытоугольной глаукомой или с задержкой мочи.

### Гипокалиемия

Агонисты бета2-адренергических рецепторов могут вызывать у некоторых пациентов существенную гипокалиемию, способную привести к развитию нежелательных сердечно-сосудистых явлений. Снижение уровня калия в сыворотке крови, как правило, носит временный характер и не требует вмешательства.

В клинических исследованиях при применении умеклидиния / вилантерола в рекомендуемых терапевтических дозах клинически значимые эффекты гипокалиемии не отмечались. Следует соблюдать осторожность при применении умеклидиния / вилантерола в сочетании с другими лекарственными препаратами, также способными вызывать гипокалиемию (смотрите раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

### Гипергликемия

Агонисты бета2-адренергических рецепторов могут вызывать у некоторых пациентов преходящую гипергликемию.

В клинических исследованиях при применении умеклидиния / вилантерола в рекомендуемых терапевтических дозах клинически значимое изменение уровня глюкозы в плазме крови не отмечалось. У больных сахарным диабетом после начала терапии комбинацией умеклидиний / вилантерол следует более тщательно контролировать уровень глюкозы в плазме.

### Сопутствующие состояния

Умеклидиний / вилантерол следует применять с осторожностью у пациентов с судорожными расстройствами или с тиреотоксикозом, а также у пациентов с необычной восприимчивостью к агонистам бета2-адренергических рецепторов.

### Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными состояниями непереносимости галактозы, с лактазной недостаточностью Лаппа или с мальабсорбцией глюкозы-галактозы не следует применять данный лекарственный препарат.

## **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ**

Влияние комбинации умеклидиний / вилантерол на способность управлять автотранспортом и работать со сложными механизмами отсутствует или ничтожно мало.

## **ФОРМА ВЫПУСКА**

Порошок для ингаляций дозированный, 55 мкг + 22 мкг/доза.

По 30 доз в пластиковый ингалятор с корпусом светло-серого цвета, красной крышкой мундштука и счетчиком доз. Ингалятор содержит два алюминиевых ламинированных стрипа, каждый из которых состоит из 30 ячеек, которые содержат порошок белого цвета. Ингалятор помещен в многослойный контейнер из алюминиевой фольги, содержащий влагопоглощающий пакетик. Контейнер запечатан легко открывающейся фольгой. По 1 контейнеру вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

## **СРОК ГОДНОСТИ**

Невскрытый алюминиевый контейнер: 2 года.

Вскрытый алюминиевый контейнер: 6 недель.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

## **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

## **УСЛОВИЯ ОТПУСКА**

По рецепту.

## **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**

«Глаксо Оперэйшенс Великобритания Лимитед» / Glaxo Operations UK Limited  
SG12 0DJ, Хертфордшир, Вза, Прайори стрит, Великобритания / Priory Street, Ware,  
Hertfordshire, SG12 0DJ, United Kingdom

## **ЗА ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ ОБРАЩАТЬСЯ ПО АДРЕСУ:**

**ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО ООО «ГЛАКСОСМИТКЛЯЙН ЭКСПОРТ ЛТД»  
(ВЕЛИКОБРИТАНИЯ) В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ**

220039, г. Минск, ул. Воронянского 7А, офис 400

Тел.: +375 17 213 20 16; факс: +375 17 213 18 66

Товарные знаки принадлежат группе компаний GSK или используются на основании лицензии.

©2017 Группа компаний GSK или ее лицензиар.