

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

РЕЛВАР ЭЛЛИПТА / RELVAR ELLIPTA

Торговое наименование препарата: Релвар Эллипта/ Relvar Ellipta.

Группировочное наименование: флутиказона фуруат + вилантерол/ fluticasone furoate + vilanterol.

Лекарственная форма: порошок для ингаляций дозированный.

СОСТАВ на 1 дозу (количество в одной ячейке)

Стрип с вилантеролом

Действующее вещество: вилантерола трифенатат микронизированный 40 мкг (в пересчете на вилантерол 25 мкг)*.

Вспомогательные вещества: магния стеарат, лактозы моногидрат.

Стрип с флутиказона фуруатом

Действующее вещество: флутиказона фуруат микронизированный 100 мкг* (дозировка 92 мкг + 22 мкг/доза) или 200 мкг* (дозировка 184 мкг + 22 мкг/доза).

Вспомогательное вещество: лактозы моногидрат

*Указано номинальное количество действующего вещества, закладываемое в процессе производства; доставленное количество составляет 22 мкг вилантерола, 92 мкг и 184 мкг флутиказона фуруата, что соответствует указанным дозировкам.

ОПИСАНИЕ

Пластиковый ингалятор 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

Средства для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей. Адренергические средства в комбинации с кортикостероидами или прочими средствами, за исключением антихолинергических.

Код АТХ: R03AK10.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Флутиказона фуруат и вилантерол представляют собой два класса лекарственных препаратов (синтетический кортикостероид и селективный агонист бета₂-рецепторов длительного действия).

Фармакодинамическое действие

Флутиказона фуруат

Флутиказона фуруат представляет собой синтетический трифторированный кортикостероид с выраженным противовоспалительным действием. Точный механизм воздействия флутиказона фуруата на симптомы астмы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) неизвестен. Известно, что кортикостероиды широко воздействуют на многие типы клеток (например, эозинофилы, макрофаги, лимфоциты) и медиаторы (например, цитокины и хемокины, вовлеченные в воспалительный процесс).

Вилантерола трифенатат

Вилантерола трифенатат представляет собой селективный длительно действующий бета₂-агонист (ДДБА).

Фармакологическое действие агонистов бета₂-адренорецепторов, включая вилантерола трифенатат, как минимум отчасти обусловлено стимуляцией внутриклеточной аденилциклазы – фермента, являющегося катализатором превращения аденозинтрифосфата (АТФ) в циклический-3',5'-аденозинмонофосфат (циклический АМФ). Повышенные показатели уровня АМФ вызывают расслабление гладких мышц бронхов и ингибирование высвобождения медиаторов гиперчувствительности немедленного типа из клеток, в особенности из тучных клеток.

Между кортикостероидами и ДДБА происходит молекулярное взаимодействие, в результате чего стероиды активируют ген бета₂-рецепторов, тем самым повышая количество и чувствительность рецепторов. ДДБА подготавливают глюкокортикоидный рецептор к стероидозависимой активации и усиливают ядерную транслокацию в клетках. Данные синергидные взаимодействия находят отражение в повышенном противовоспалительном действии, наблюдавшемся *in vitro* и *in vivo* в ряде воспалительных клеток, имеющих отношение к патофизиологии как астмы, так и ХОБЛ. В мононуклеарных клетках периферической крови у пациентов с ХОБЛ более выраженное противовоспалительное действие наблюдалось в присутствии комбинации флутиказона фуруата/вилантерола по сравнению с одним флутиказона фуруатом в концентрациях, достигаемых при применении в клинических дозах. Усиленный противовоспалительный эффект компонента ДДБА был схож с таковым, наблюдаемым при применении других

комбинаций ИКС/ДДБА.

Клиническая эффективность и безопасность

Астма

В ходе трех рандомизированных двойных слепых исследований III фазы (HZA106827, HZA106829 и HZA106837) различной продолжительности оценивались безопасность и эффективность комбинации флутиказона фуроат / вилантерол у взрослых пациентов и подростков с персистирующей астмой. Все пациенты принимали ИКС (ингаляционный кортикостероид) с или без ДДБА на протяжении минимум 12 недель до посещения 1. В исследовании HZA106837 у всех пациентов отмечалось как минимум одно обострение в течение года, предшествовавшего посещению 1, при котором требовалась терапия пероральными кортикостероидами. Продолжительность исследования HZA106827 составляла 12 недель. В ходе исследования оценивалась эффективность комбинации флутиказона фуроат / вилантерол 92/22 мкг [n=201] и флутиказона фуроата 92 мкг [n=205]) по сравнению с плацебо [n=203]. Все препараты принимались один раз в сутки. Продолжительность исследования HZA106829 составляла 24 недели. В ходе исследования оценивалась эффективность комбинации флутиказона фуроат / вилантерол 184/22 мкг [n=197] и флутиказона фуроата 184 мкг [n=194]) при применении один раз в сутки по сравнению с флутиказона пропионатом 500 мкг два раза в сутки [n=195].

В исследованиях HZA106827/HZA106829 комбинированными первичными конечными точками оценки эффективности были изменение минимального показателя ОФВ₁ в ходе клинического визита (до применения бронхолитического средства и до начала дозирования) в конце периода лечения у всех пациентов по сравнению с исходным уровнем и взвешенное среднее значение серийного ОФВ₁ через 0-24 часа после приема дозы, вычисленное для подгруппы пациентов в конце периода терапии. Изменение процентного соотношения 24-часовых периодов без препаратов экстренной помощи по сравнению с исходным уровнем было вторичной конечной точкой. Результаты в отношении первичных и ключевых вторичных конечных точек данных исследований приведены в Таблице 1.

Таблица 1. Результаты в отношении первичных и ключевых вторичных конечных точек исследований HZA106827 и HZA106829

№ исследования	HZA106829		HZA106827	
Доза ФФ/ВИ* (микрограммы)	ФФ/ВИ 184/22 один раз в сутки и ФФ 184 один раз в сутки	ФФ/ВИ 184/22 один раз в сутки и ФП 500 два раза в сутки	ФФ/ВИ 92/22 один раз в сутки и ФФ 92 один раз в сутки	ФФ/ВИ 92/22 один раз в сутки и плацебо один раз в сутки

Изменение минимального показателя ОФВ ₁ с переносом вперед данных последнего наблюдения (ПВДПН) по сравнению с исходным уровнем				
Различия между препаратами	193 мл	210 мл	36 мл	172 мл
Величина Р	p<0,001	p<0,001	p=0,405	p<0,001
(95%-й ДИ)	(108, 277)	(127, 294)	(-48, 120)	(87, 258)
Взвешенное среднее значение серийного ОФВ ₁ через 0-24 часа после приема дозы				
Различия между препаратами	136 мл	206 мл	116 мл	302 мл
Величина Р	p=0,048	p=0,003	p=0,06	p<0,001
(95%-й ДИ)	(1, 270)	(73, 339)	(-5, 236)	(178, 426)
Изменение процентного соотношения 24-часовых периодов без препаратов экстренной помощи по сравнению с исходным уровнем				
Различия между препаратами	11,7%	6,3%	10,6%	19,3%
Величина Р	p<0,001	p=0,067	p<0,001	p<0,001
(95%-й ДИ)	(4.9, 18.4)	(-0.4, 13.1)	(4.3, 16.8)	(13.0, 25.6)
Изменение процентного соотношения 24-часовых периодов без проявления симптомов по сравнению с исходным уровнем				
Различия между препаратами	8,4%	4,9%	12,1%	18,0%
Величина Р	p=0,010	p=0,137	p<0,001	p<0,001
(95%-й ДИ)	(2.0, 14.8)	(-1.6, 11.3)	(6.2, 18.1)	(12.0, 23.9)
Изменение утренней пиковой скорости выдоха по сравнению с исходным уровнем				
Различия между препаратами	33,5 л/мин	32,9 л/мин	14,6 л/мин	33,3 л/мин
Величина Р	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
(95%-й ДИ)	(22.3, 41.7)	(24.8, 41.1)	(7.9, 21.3)	(26.5, 40.0)
Изменение вечерней пиковой скорости выдоха по сравнению с исходным уровнем				
Различия между препаратами	30,7 л/мин	26,2 л/мин	12,3 л/мин	28,2 л/мин
Величина Р	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
(95%-й ДИ)	(22.5, 38.9)	(18.0, 34.3)	(5.8, 18.8)	(21.7, 34.8)

*ФФ/ВИ = комбинация флутиказона фуруат / вилантерол

ФП = флутиказона пропионат

В исследовании HZA106837 применялась различная длительность терапии (минимальная продолжительность 24 недели, максимальная – 76 недель; у большинства пациентов продолжительность лечения составила минимум 52 недели). В исследовании HZA106837 пациенты были рандомизированы для получения комбинации флутиказона фуруат / вилантерол 92/22 мкг [n=1009] или ФФ 92 мкг [n=1010]. Оба препарата принимались один раз в сутки. В исследовании HZA106837 первичной конечной точкой было время до первого тяжелого обострения астмы. Тяжелое обострение астмы определялось как ухудшение астмы, требующее применения системных кортикостероидов на протяжении не менее 3 дней, госпитализации в стационар или посещения отделения неотложной помощи вследствие астмы, требовавшей применения системных кортикостероидов.

Скорректированное среднее изменение минимального ОФВ₁ по сравнению с исходным уровнем также оценивалось как вторичная конечная точка.

В исследовании HZA106837 риск возникновения тяжелого обострения астмы у пациентов, получавших комбинацию флутиказона фуроат / вилантерол 92/22 мкг, снизился на 20% по сравнению с пациентами, получавшими только ФФ 92 мкг (отношение рисков 0.795, $p=0.036$ 95%-й ДИ 0.642, 0.985). Коэффициент возникновения тяжелого обострения астмы у каждого пациента в год составил 0,19 в группе ФФ 92 мкг (приблизительно 1 в каждые 5 лет) и 0,14 в группе комбинации флутиказона фуроат / вилантерол 92/22 мкг (приблизительно 1 в каждые 7 лет). Соотношение частоты возникновения обострений при приеме комбинации флутиказона фуроат / вилантерол 92/22 мкг и ФФ 92 мкг составило 0.755 (95-й ДИ 0.603, 0.945). Отсюда следует, что снижение частоты возникновения тяжелых обострений астмы у пациентов, получавших комбинацию флутиказона фуроат / вилантерол 92/22 мкг, составило 25% по сравнению с пациентами, получавшими ФФ 92 мкг ($p=0,014$). 24-часовое бронхорасширяющее действие комбинации флутиказона фуроат / вилантерол сохранялось на протяжении периода терапии длительностью один год. Признаки потери эффективности не отмечались (тахифилаксия отсутствовала). При применении комбинации флутиказона фуроат / вилантерол 92/22 мкг наблюдалось устойчивое улучшение минимального показателя ОФВ₁ от 83 мл до 95 мл на 12-й, 36-й и 52-й неделе, а также в конечной точке по сравнению с показателями при применении ФФ 92 мкг ($p<0,001$ 95%-й ДИ 52, 126 мл в конечной точке). У 44% пациентов в группе флутиказона фуроат / вилантерол 92/22 мкг астма была хорошо контролируемой (АСQ7 $\leq 0,75$) на момент окончания терапии. У пациентов в группе ФФ 92 мкг данный показатель составил 36% ($p<0,001$ 95%-й ДИ 1.23, 1.82).

Исследования сравнения с комбинацией салметерол/флутиказона пропионат

В ходе исследования продолжительностью 24 недели (HZA113091) у взрослых пациентов и подростков с неконтролируемой персистирующей астмой улучшение легочной функции по сравнению с исходным уровнем наблюдалось как при применении комбинации флутиказона фуроат / вилантерол 92/22 мкг один раз в сутки вечером, так и при применении комбинации салметерол / ФП 50/250 мкг два раза в сутки. Скорректированные средние показатели повышения взвешенного среднего значения ОФВ₁ за период 0-24 часа на 341 мл на фоне терапии по сравнению с исходным уровнем (комбинация флутиказона фуроат / вилантерол) и на 377 мл (комбинация салметерол / ФП) свидетельствовали об общем улучшении легочной функции на протяжении 24 часов при применении обоих видов терапии. Скорректированное среднее значение разницы в зависимости от вида терапии

между группами, составившее 37 мл, не являлось значимым со статистической точки зрения ($p=0,162$). В отношении минимального показателя ОФВ₁ у пациентов в группе комбинации флутиказона фуроат / вилантерол наблюдалось изменение предела среднего значения по сравнению с исходным уровнем на 281 мл, а у пациентов в группе салметерол / ФП – на 300 мл; (разница в отношении скорректированного среднего значения -19 мл (95%-й ДИ: -0.073, 0.034) не являлась значимой со статистической точки зрения ($p=0.485$). Рандомизированное двойное слепое исследование, продолжительностью 24 недели (201378), проведенное в параллельных группах, продемонстрировало не меньшую эффективность (используя предел в -100 мл в отношении минимального показателя ОФВ₁) комбинации флутиказона фуроат / вилантерол 92/22 мкг один раз в сутки в сравнении с комбинацией салметерол / ФП 50/250 мкг два раза в сутки у взрослых и подростков, которые достигли контроля астмы через 4 недели в ходе открытого лечения комбинацией салметерол / ФП 50/250 мкг два раза в сутки ($N=1504$). У пациентов, принимающих комбинацию флутиказона фуроат/вилантерол один раз в сутки, параметры легочной функции были сравнимы с параметрами у пациентов, принимающих комбинацию салметерол / ФП два раза в сутки [разница в отношении минимального показателя ОФВ₁ -19 мл (95% CI: -11, 49)].

Сравнительные исследования с комбинациями салметерол / ФП или других ИКС / ДДБА, где бы надлежащим образом сравнивались эффекты на обострения астмы, не проводились.

Монотерапия флутиказона фуроатом

В ходе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования продолжительностью 24 недели (FFA112059) оценивались безопасность и эффективность ФФ 92 мкг один раз в сутки [$n=114$] и ФП 250 мкг два раза в сутки [$n=114$] по сравнению с плацебо [$n=115$] у взрослых пациентов и подростков с персистирующей астмой. Все пациенты должны были получать стабильную дозу ИКС на протяжении не менее 4 недель до визита 1 (скрининговый визит). Применение ДДБА не разрешалось на протяжении 4 недель после визита 1. Первичной конечной точкой эффективности было изменение минимального показателя ОФВ₁ во время клинического визита (до применения бронхолитического средства и до начала дозирования) в конце периода лечения по сравнению с исходным уровнем. Изменение процентного соотношения 24-часовых периодов без купирующей терапии по сравнению с исходным уровнем на протяжении периода лечения продолжительностью 24 недели было вторичной конечной точкой. Во временной точке 24 недели ФФ и ФП повысили минимальное значение ОФВ₁ на 146 мл (95%-й ДИ 36, 257 мл, $p=0,009$) и 145 мл (95%-й ДИ 33, 257 мл, $p=0,011$), соответственно,

по сравнению с плацебо. Оба препарата (ФФ и ФП) повысили процентное соотношение 24-часовых периодов без купирующей терапии на 14,8% (95%-й ДИ 6.9, 22.7, $p < 0,001$) и 17,9% (95%-й ДИ 10.0, 25.7, $p < 0,001$), соответственно, по сравнению с плацебо.

Исследование реакции на провокационный тест с аллергеном

Бронхопротекторное действие комбинации флутиказона фуроат / вилантерол 92/22 мкг на ранний и поздний астматический ответ на вдыхаемый аллерген оценивалось в ходе плацебо-контролируемого перекрестного исследования многократных доз с четырьмя периодами (HZA113126) у пациентов с легкой формой астмы. Пациенты были рандомизированы для получения комбинации флутиказона фуроат / вилантерол 92/22 мкг, ФФ 92 мкг, вилантерола 22 мкг или плацебо один раз в сутки на протяжении 21 дня; через 1 час после последней дозы осуществлялся ингаляционный тест с аллергеном. Использовались следующие аллергены: клещ домашней пыли, кошачья перхоть или пыльца березы. Отбор производился на основании скрининговых тестов. Результаты измерений серийного ОФВ₁ сравнивались с показателями, полученными после ингаляции физиологического раствора до теста с аллергеном (исходный уровень). В целом, наибольшее влияние на ранний астматический ответ наблюдалось при применении комбинации флутиказона фуроат / вилантерол 92/22 мкг, по сравнению с ФФ 92 мкг или вилантеролом 22 мкг в виде монотерапии. Как комбинация флутиказона фуроат / вилантерол 92/22 мкг, так и ФФ 92 мкг фактически ликвидировали поздний астматический ответ по сравнению с вилантеролом в виде монотерапии. Применение комбинации флутиказона фуроат / вилантерол 92/22 мкг обеспечивало значительно большую защиту от гиперреактивности бронхов, вызванной аллергенами, чем монотерапия ФФ или вилантеролом. Оценка производилась в День 22 посредством провокационной пробы с метахолином.

Хроническая обструктивная болезнь легких

В программу клинических исследований ХОБЛ были включены следующие рандомизированные контролируемые исследования: одно продолжительностью 12 недель (HZA113107), два продолжительностью 6 месяцев (HZA112206, HZA112207), два исследования продолжительностью один год (HZA102970, HZA102871) и одно исследование продолжительностью > 1 года (SUMMIT) с участием пациентов с клиническим диагнозом ХОБЛ. В данных исследованиях изучались показатели функции легких, одышки, а также умеренных и тяжелых обострений заболевания.

Исследования продолжительностью 6 месяцев

HZA112206 и HZA112207 были рандомизированными двойными слепыми плацебо-

контролируемыми исследованиями с параллельными группами продолжительностью 24 недели, в ходе которых проводилось сравнение действия комбинации с действием отдельно вилантерола и ФФ, а также плацебо. В исследовании HZC112206 оценивалась эффективность комбинации флутиказона фуроат / вилантерол 46/22 мкг [n=206] и комбинации флутиказона фуроат / вилантерол 92/22 мкг [n=206] в сравнении с эффективностью ФФ 92 мкг [n=206], вилантерола 22 мкг [n=205] и плацебо [n = 207], все препараты принимались один раз в сутки. В исследовании HZC112207 оценивалась эффективность комбинации флутиказона фуроат / вилантерол 92/22 мкг [n=204] и комбинации флутиказона фуроат / вилантерол 184/22 мкг [n=205] в сравнении с ФФ 92 мкг [n=204], ФФ 184 мкг [n=203] и вилантеролом 22 мкг [n=203] и плацебо [n = 205], все препараты принимались один раз в сутки.

Пациентам, участвовавшим в исследованиях, предъявлялись следующие требования: анамнез курения минимум 10 пачко-лет; соотношение ОФВ₁/ФЖЕ после применения сальбутамола менее или равное 0.70; показатель ОФВ₁ после применения сальбутамола менее или равный 70% от прогнозируемого значения, а также одышка ≥ 2 (шкала от 0 до 4) по модифицированной шкале опросника Британского медицинского исследовательского совета (mMRC) на этапе скрининга. Во время скрининга среднее значение ОФВ₁ до применения бронхолитического средства составило 42,6% и 43,6% от прогнозируемого значения, средний показатель обратимости составил 15,9% и 12,0% в исследованиях HZC112206 и HZC112207, соответственно. Первичными конечными точками в обоих исследованиях были взвешенные средние значения ОФВ₁ от нуля до 4 часов после получения дозы препарата в День 168 и изменение от исходного значения минимального показателя ОФВ₁ до получения дозы препарата в День 169.

На основании полного анализа обоих исследований был сделан вывод, что применение комбинации флутиказона фуроат / вилантерол 92/22 мкг приводит к клинически значимому улучшению функции легких. В День 169 применение комбинации флутиказона фуроат / вилантерол 92/22 мкг и вилантерола привело к увеличению откорректированного среднего минимального показателя ОФВ₁ на 129 мл (95%-й ДИ: 91, 167 мл, $p < 0,001$) и 83 мл (95%-й ДИ: 46, 121 мл, $p < 0,001$), соответственно, в сравнении с плацебо. Использование комбинации флутиказона фуроат / вилантерол 92/22 мкг привело к увеличению минимального показателя ОФВ₁ на 46 мл в сравнении с вилантеролом (95%-й ДИ: 8, 83 мл, $p = 0,017$). В День 168 применение комбинации флутиказона фуроат / вилантерол 92/22 мкг и вилантерола привело к увеличению откорректированного взвешенного среднего значения ОФВ₁ на протяжении 0-4 часов на 193 мл (95%-й ДИ: 156, 230 мл, $p < 0,001$) и 145 мл (95%-

й ДИ: 108, 181 мл, $p < 0,001$), соответственно, в сравнении с плацебо. Применение комбинации флутиказона фуроат / вилантерол 92/22 мкг привело к росту скорректированного среднего взвешенного среднего значения ОФВ₁ на протяжении 0-4 часов на 148 мл в сравнении с применением отдельно ФФ (95%-й ДИ: 112, 184 мл, $p < 0,001$).

Исследования продолжительностью 12 месяцев

Исследования HZC102970 и HZC102871 были рандомизированными двойными слепыми исследованиями с параллельными группами продолжительностью 52 недели, в ходе которых проводилось сравнение действия комбинации флутиказона фуроат / вилантерол 184/22 мкг, комбинации флутиказона фуроат / вилантерол 92/22 мкг, комбинации флутиказона фуроат / вилантерол 46/22 мкг и вилантерола 22 мкг (все препараты применялись один раз в сутки) на годовой показатель развития умеренных / тяжелых обострений болезни у пациентов с ХОБЛ с анамнезом курения минимум 10 пачко-лет; соотношением ОФВ₁/ ФЖЕ после применения сальбутамола менее или равным 0,70; показателем ОФВ₁ после применения сальбутамола менее или равным 70% от прогнозируемого значения и документально подтвержденной историей ≥ 1 обострения ХОБЛ, при котором потребовалась терапия антибиотиками и / или пероральными кортикостероидами или госпитализация за период в 12 месяцев до визита 1. Первичной конечной точкой был годовой показатель развития умеренных и тяжелых обострений болезни. Умеренные / тяжелые обострения определялись как усиление симптомов, которое потребовало терапии пероральными кортикостероидами и / или антибиотиками или госпитализации в стационар. В обоих исследованиях был 4-недельный вводный период, в течение которого все испытуемые получали немаскированную комбинацию салметерол / ФП 50/250 два раза в сутки с целью стандартизовать фармакотерапию ХОБЛ и стабилизировать заболевания до рандомизации для применения маскированного исследуемого лекарственного препарата в течение 52 недель. До начала вводного периода участники исследования прекращали прием ранее использованных лекарственных препаратов для терапии ХОБЛ за исключением бронхолитических средств короткого действия. Использование одновременно применяемых ингалируемых бронхолитических средств длительного действия (бета₂-агонистов и антихолинергических средств), комбинированных препаратов, содержащих ипратропий / сальбутамол, пероральных бета₂-агонистов и препаратов теофиллина не разрешалось в течение всего периода терапии. Допускалось использование пероральных кортикостероидов и антибиотиков для неотложного лечения обострений ХОБЛ в соответствии с особыми рекомендациями. В

течение исследований участники по мере необходимости применяли сальбутамол.

Результаты обоих исследований свидетельствуют, что терапия комбинацией флутиказона фуроат / вилантерол 92/22 мкг один раз в сутки приводит к снижению годового показателя развития умеренных / тяжелых обострений ХОБЛ в сравнении с терапией вилантеролом (Таблица 2).

Таблица 2: Анализ частоты возникновения обострений через 12 месяцев терапии

Конечная точка	HZC102970		HZC102871		HZC102970 и HZC102871 (интегрированный анализ)	
	Вилантерол (n=409)	флутиказона фуроат / вилантерол 92/22 (n=403)	Вилантерол (n=409)	флутиказона фуроат / вилантерол 92/22 (n=403)	Вилантерол (n=818)	флутиказона фуроат / вилантерол 92/22 (n=806)
Умеренные и тяжелые обострения						
Скорректированный средний годовой уровень	1,14	0,90	1,05	0,70	1,11	0,81
Соотношение с ВИ		0,79		0,66		0,73
95%-й ДИ		(0.64,0.97)		(0.54,0.81)		(0.63,0.84)
величина р		0,024		<0,001		<0,001
% снижения		21		34		27
(95%-й ДИ)		(3, 36)		(19, 46)		(16, 37)
Абсолютная разница в количестве в год по сравнению с вилантеролом (95%-й ДИ)		0,24 (0.03, 0.41)		0,36 (0.20, 0.48)		0,30 (0.18, 0.41)
Время до первого обострения:						
Отношение рисков		0,80		0,72		0,76
(95%-й ДИ)		(0.66, 0.99)		(0.59, 0.89)		(0.66, 0.88)
% снижения риска		20		28		24
величина р		0,036		0,002		p<0,001

По результатам интегрированного анализа исследований HZC102970 и HZC102871, на неделе 52 при применении комбинации флутиказона фуроат / вилантерол 92/22 мкг наблюдалось улучшение скорректированного среднего показателя минимального ОФВ₁ по сравнению с вилантеролом 22 мкг (42 мл 95%-й ДИ: 19, 64 мл, p<0,001). 24-часовое бронхорасширяющее действие комбинации флутиказона фуроат / вилантерол сохранялось с момента приема первой дозы и на протяжении периода терапии длительностью один год. Признаки потери эффективности не отмечались (тахифилаксия отсутствовала).

В совокупности в двух исследованиях сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе или

факторы риска их возникновения были отмечены у 2009 (62%) пациентов в процессе отбора. Частота сердечно-сосудистых заболеваний / факторов риска была идентичной во всех группах терапии, при этом чаще всего отмечались следующие заболевания: гипертензия (46%), гиперхолестеринемия (29%) и сахарный диабет (12%). Сходное снижение частоты умеренных и тяжелых обострений наблюдалось в данной подгруппе по сравнению со всей популяцией. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и факторами риска в анамнезе применение комбинации флутиказона фуроат / вилантерол 92/22 мкг привело к значительному снижению ежегодной частоты возникновения среднетяжелых / тяжелых обострений ХОБЛ по сравнению с вилантеролом (скорректированные средние годовые показатели частоты возникновения 0,83 и 1,18, соответственно, 30%-е снижение (95%-й ДИ 16, 42%, $p < 0,001$)). На неделе 52 при применении комбинации флутиказона фуроат / вилантерол 92/22 мкг также наблюдалось улучшение скорректированного среднего показателя минимального ОФВ₁ по сравнению с вилантеролом 22 мкг (44 мл 95%-й ДИ: 15, 73 мл, ($p = 0,003$)).

Исследования продолжительностью > 1 года

SUMMIT представляло собой многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование с оценкой влияния применения флутиказона фуроата/вилантерола 92/22 мкг на выживаемость по сравнению с плацебо у 16485 пациентов. Первичной конечной точкой исследования являлась смертность по всем причинам, вторичной конечной точкой – комбинированные сердечно-сосудистые нежелательные явления (смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда, инсульт, нестабильная стенокардия или транзиторная ишемическая атака).

Перед рандомизацией участникам исследования было необходимо прекратить предыдущее лечение ХОБЛ, которое включало бронходилататоры длительного действия совместно с ингаляционными кортикостероидами (28%), монотерапию бронходилататорами длительного действия (11%) и монотерапию ингаляционными кортикостероидами (4%). Участники исследования были рандомизированы на получение флутиказона фуроата/вилантерола 92/22 мкг, флутиказона фуроата 92 мкг, вилантерола 22 мкг или плацебо и проходили лечение в среднем в течение 1.7 лет (СО = 0.9 лет).

У пациентов была ХОБЛ средней степени (среднее значение ОФВ₁ при скрининге после применения бронходилататора составляло 60% (СО = 6%)) и анамнез или повышенный риск развития сердечно-сосудистого заболевания. В течение 12 месяцев перед исследованием у 61% пациентов не наблюдалось обострений ХОБЛ и у 39% пациентов было отмечено ≥ 1 умеренного/тяжелого обострения ХОБЛ.

Смертность по всем причинам составила: 6,0 % при применении флутиказона фууроата/вилантерола; 6,7 % при применении плацебо; 6,1 % при применении флутиказона фууроата и 6,4 % при применении вилантерола. Скорректированная по экспозиции смертность по всем причинам на 100 пациентов/год (%/год) составила: 3.1 %/год в группе флутиказона фууроата/вилантерола, 3.5%/год в группе плацебо, 3.2 %/год в группе флутиказона фууроата, 3.4 %/год в группе вилантерола. Не было выявлено значимой разницы в риске наступления смерти при применении флутиказона фууроата/вилантерола по сравнению с плацебо (отношение рисков (ОР) 0,88; 95 % ДИ: 0,74; 1,04; $p = 0,137$), флутиказона фууроатом (ОР 0,96; 95 % ДИ: 0,81; 1,15; $p = 0,681$) или вилантеролом (ОР 0,91; 95 % ДИ: 0,77; 1,09; $p = 0,299$).

Не было выявлено значимой разницы в риске комбинированного сердечно-сосудистого явления при применении флутиказона фууроата/вилантерола по сравнению с применением плацебо (ОР 0,93; 95 % ДИ: 0,75; 1,14), ФФ (ОР 1,03; 95 % ДИ: 0,83; 1,28) или ВИ (ОР 0,94; 95 % ДИ: 0,76; 1,16).

Исследования сравнения с комбинацией салметерол/флутиказона пропионат

В ходе исследования продолжительностью 12 недель (HZC113107) у пациентов с ХОБЛ улучшение легочной функции по сравнению с исходным уровнем наблюдалось как при применении комбинации флутиказона фууроат / вилантерол 92/22 мкг один раз в сутки утром, так и при применении комбинации салметерол / ФП 50/500 мкг два раза в сутки. Скорректированные средние показатели повышения взвешенного среднего значения ОФВ₁ за период 0-24 часа на 130 мл на фоне терапии по сравнению с исходным уровнем (комбинация флутиказона фууроат / вилантерол) и на 108 мл (комбинация салметерол / ФП) свидетельствовали об общем улучшении легочной функции на протяжении 24 часов при применении обоих видов терапии. Скорректированное среднее значение разницы в зависимости от вида терапии между группами 22 мл (95%-й ДИ: -18, 63 мл) не являлось статистически значимым ($p=0,282$). Скорректированное среднее изменение минимального ОФВ₁ по сравнению с исходным уровнем в момент времени День 85 составило 111 мл в группе комбинации флутиказона фууроат / вилантерол и 88 мл в группе комбинации салметерол / ФП; разница, составлявшая 23 мл (95%-й ДИ: -20, 66) между группами терапии, не была значимой с клинической или статистической точки зрения ($p=0,294$).

Сравнительные исследования с комбинациями салметерол / ФП или другими общепринятыми бронхолитическими средствами, где бы надлежащим образом сравнивалось действие на обострения ХОБЛ, не проводились.

Дети

Европейское агентство по оценке лекарственных средств отказалось от обязательного представления результатов исследований препарата Релвар Эллипта во всех подмножествах педиатрической популяции по ХОБЛ (информацию по применению у пациентов детского возраста смотрите в разделе «Способ применения и дозы»).

Европейское агентство по оценке лекарственных средств отложило обязательное представление результатов исследований препарата Релвар Эллипта во всех подмножествах педиатрической популяции в отношении астмы (информацию по применению у пациентов детского возраста смотрите в разделе «Способ применения и дозы»).

Фармакокинетика

Всасывание

Абсолютная биодоступность флутиказона фууроата и вилантерола при ингаляционном применении в виде комбинации флутиказона фууроат / вилантерол в среднем составила 15,2% и 27,3%, соответственно. Биодоступность флутиказона фууроата и вилантерола при приеме внутрь была низкой и в среднем составляла 1,26% и <2%, соответственно. С учетом низкой биодоступности при приеме внутрь системное воздействие флутиказона фууроата и вилантерола при ингаляционном введении в первую очередь обусловлено всасыванием части ингаляционной дозы, поступившей в легкие.

Распределение

После внутривенного введения флутиказона фууроат и вилантерол широко распределяются по организму. Средние показатели объема распределения в равновесном состоянии составляют 661 л и 165 л, соответственно.

Оба препарата – флутиказона фууроат и вилантерол – имеют слабую связь с эритроцитами. In vitro связывание с белками плазмы крови человека флутиказона фууроата и вилантерола было высоким и в среднем составляло >99,6% и 93,9%, соответственно. Снижение степени связывания с белками плазмы у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью не наблюдалось.

Флутиказона фууроат и вилантерол являются субстратами Р-гликопротеина (Р-гп). Тем не менее, считается, что одновременное применение комбинации флутиказона фууроат / вилантерол с ингибиторами Р-гп не изменяет системное воздействие флутиказона фууроата или вилантерола, поскольку оба препарата представляют собой хорошо абсорбируемые молекулы.

Биотрансформация

На основании in vitro данных, основные пути метаболизма флутиказона фууроата и

вилантерола у человека преимущественно опосредованы CYP3A4.

Флутиказона фуруат метаболизируется главным образом посредством гидролиза группы S-фторметилового эфира карботиокислоты в метаболиты со значительно сниженной активностью кортикостероидов. Вилантерол метаболизируется преимущественно посредством O-деалкилирования в ряд метаболитов со значительно сниженной активностью β_1 - и β_2 -агонистов.

Выведение

После приема внутрь у человека флутиказона фуруат выводится преимущественно в виде метаболитов, которые выделяются практически исключительно с калом. С мочой выводится <1% дозы.

После приема внутрь у человека вилантерол выводится преимущественно посредством метаболизма. Метаболиты выделяются с мочой и калом (70% и 30% дозы, соответственно). Период полувыведения вилантерола из плазмы после однократного ингаляционного введения комбинации флутиказона фуруат / вилантерол составил в среднем 2,5 часа. Эффективный период полувыведения для накопления вилантерола составляет 16,0 часов у пациентов с астмой и 21,3 часа у пациентов с ХОБЛ, что было установлено в результате ингаляционного введения многократных доз вилантерола 25 мкг.

Дети

У подростков (12 лет или старше) изменение дозировки не рекомендуется.

Фармакокинетика комбинации флутиказона фуруат / вилантерол у пациентов в возрасте младше 12 лет не изучена. Безопасность и эффективность комбинации флутиказона фуруат / вилантерол у детей в возрасте младше 12 лет не установлены.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (>65 лет)

Влияние возраста на фармакокинетику флутиказона фуруата и вилантерола было установлено в исследованиях III фазы с участием пациентов с ХОБЛ и астмой. Нет доказательств того, что возраст (12-84) влияет на фармакокинетику флутиказона фуруата и вилантерола у пациентов с астмой.

Нет доказательств того, что возраст влияет на фармакокинетику флутиказона фуруата у пациентов с ХОБЛ, тогда как отмечалось повышение (37%) показателя AUC (0-24) вилантерола в возрастном диапазоне от 41 до 84 лет. У пациента пожилого возраста (84 года) с низкой массой тела (35 кг) предполагается, что показатель AUC (0-24) вилантерола будет на 35% выше предполагаемого значения по популяции (пациент с ХОБЛ в возрасте 60 лет и массой тела 70 кг), тогда как показатель $C_{\max}$ оставался неизменным.

Маловероятно, что данные различия являются значимыми с клинической точки зрения.

Рекомендации по изменению режима дозирования у пациентов с астмой и пациентов с ХОБЛ отсутствуют.

Почечная недостаточность

Исследование клинической фармакологии комбинации флутиказона фуроат / вилантерол показало, что тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин) не приводила к значительно большей экспозиции флутиказона фуроата или вилантерола или более выраженному системному воздействию кортикостероидов или бета₂-агонистов по сравнению с показателями у пациентов с нормальной функцией почек.

Коррекции режима дозирования у пациентов с почечной недостаточностью не требуется.

Влияние гемодиализа не изучено.

Печеночная недостаточность

После применения многократных доз комбинации флутиказона фуроат / вилантерол на протяжении 7 дней наблюдалось усиление системного воздействия флутиказона фуроата (до трехкратного увеличения по измерению показателя $AUC_{(0-24)}$) у пациентов с печеночной недостаточностью (А, В или С по классификации Чайлд-Пью) по сравнению со здоровыми субъектами. Усиление системного воздействия флутиказона фуроата у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (В по классификации Чайлд-Пью; комбинация флутиказона фуроат / вилантерол 184/22 микрограмма) ассоциировалось со средним снижением уровня кортизола в сыворотке на 34% по сравнению со здоровыми субъектами. Нормализованное по дозе системное воздействие флутиказона фуроата было идентичным у пациентов с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью (В или С по классификации Чайлд-Пью).

После применения многократных доз комбинации флутиказона фуроат / вилантерол на протяжении 7 дней не наблюдалось существенного усиления системного воздействия вилантерола (C_{max} и AUC) у пациентов с легкой, умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью (А, В или С по классификации Чайлд-Пью).

Комбинация флутиказона фуроат / вилантерол не оказывает значимое с клинической точки зрения воздействие на бета-адренергические системные эффекты (частота сердечных сокращений или концентрация калия в сыворотке) у пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью (вилантерол, 22 микрограмма) или с тяжелой печеночной недостаточностью (вилантерол, 12,5 микрограмма) по сравнению со здоровыми субъектами.

Другие особые группы пациентов

У пациентов из Восточной Азии, Японии или Юго-Восточной Азии с астмой (12-13% пациентов) предполагаемое значение $AUC_{(0-24)}$ флутиказона фууроата было в среднем на 33%-53% выше по сравнению с представителями других расовых групп. Тем не менее, не было получено доказательств того, что более высокое системное воздействие у пациентов данной популяции связано с более сильным влиянием на выделение кортизола с мочой за 24 часа. В среднем, предполагается, что показатель C_{max} вилантерола будет на 220-287% выше, а показатель $AUC_{(0-24)}$ у пациентов азиатского происхождения будет сопоставим с аналогичным показателем у пациентов из других расовых групп. Тем не менее, не было получено доказательств того, что данный более высокий показатель C_{max} вилантерола приводил к клинически значимому влиянию на частоту сердечных сокращений.

У пациентов из Восточной Азии, Японии или Юго-Восточной Азии с ХОБЛ (13-14% пациентов) предполагаемое значение $AUC_{(0-24)}$ флутиказона фууроата было в среднем на 23%-30% выше по сравнению с представителями европеоидной расы. Тем не менее, не было получено доказательств того, что более высокое системное воздействие у пациентов данной популяции связано с более сильным влиянием на выделение кортизола с мочой за 24 часа.

У пациентов с ХОБЛ расовая принадлежность не оказывала влияния на расчетные фармакокинетические параметры вилантерола.

Пол, масса тела и ИМТ

В результате популяционного фармакокинетического анализа III фазы не были получены доказательства того, что пол, масса тела или ИМТ (индекс массы тела) влияют на фармакокинетику флутиказона фууроата. Анализ проводился на основании данных у 1213 пациентов с астмой (712 женщин) и 1225 пациентов с ХОБЛ (392 женщины).

В результате популяционного фармакокинетического анализа не были получены доказательства того, что пол, масса тела или ИМТ влияют на фармакокинетику вилантерола. Анализ проводился на основании данных у 856 пациентов с астмой (500 женщин) и 1091 пациентов с ХОБЛ (340 женщин).

Коррекции режима дозирования на основании пола, массы тела или ИМТ не требуется.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Астма

Препарат Релвар Эллипта показан для регулярного лечения астмы у взрослых пациентов и подростков в возрасте 12 лет и старше в тех случаях, когда целесообразно применение комбинированного лекарственного препарата (бета₂-агонист длительного действия и ингаляционный кортикостероид):

- у пациентов с недостаточным контролем заболевания на фоне терапии ингаляционными кортикостероидами и периодического использования ингаляционного бета₂-адреномиметика короткого действия «по требованию».
- у пациентов с достигнутым контролем заболевания на фоне терапии ингаляционными кортикостероидами и бета₂-адреномиметиком длительного действия.

ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь легких)

Препарат Релвар Эллипта показан для терапии симптомов ХОБЛ у взрослых пациентов с ОФВ₁ < 70% от прогнозируемого значения (после применения бронхолитического средства) с обострениями заболевания в анамнезе, несмотря на регулярную терапию бронхолитическими препаратами.

Пациентам с ХОБЛ не показан препарат Релвар Эллипта 184/22 мкг (см. раздел «Способ применения и дозы»).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к активным субстанциям или к любому из вспомогательных веществ.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

Беременность

В исследованиях на животных была выявлена репродуктивная токсичность при использовании доз, не используемых в клинической практике. Данные о применении флутиказона фууроата и вилантерола трифенатата беременными женщинами отсутствуют или являются недостаточными.

Беременным женщинам следует назначать комбинацию флутиказона фууроат / вилантерол только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превосходит возможный риск для плода.

Грудное вскармливание

Информация о выделении флутиказона фууроата или вилантерола трифенатата и/или их метаболитов в грудное молоко недостаточна. Однако другие кортикостероиды и бета₂-агонисты обнаруживают в женском молоке. Нельзя исключить риск для новорожденных/младенцев, находящихся на грудном вскармливании.

Необходимо принять решение о прерывании грудного вскармливания или прекращении применения комбинации флутиказона фууроат / вилантерол, учитывая пользу грудного кормления для ребенка и благоприятное воздействие терапии на женщину.

Фертильность

Данные о влиянии на фертильность человека отсутствуют. Исследования на животных не выявили воздействия комбинации флутиказона фуроат / вилантерола трифенатат на фертильность.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Астма

Взрослые и подростки в возрасте 12 лет и старше

Одна ингаляция препарата Релвар Эллипта 92/22 мкг или 184/22 мкг один раз в сутки.

У пациентов, как правило, улучшается функция легких в течение 15 минут после вдыхания препарата Релвар Эллипта. Однако пациента следует проинформировать, что для поддержания контроля над симптомами астмы требуется регулярное ежедневное применение препарата, которое необходимо продолжать даже при отсутствии симптомов.

В случае, если симптомы заболевания появляются между приемами препарата, для быстрого облегчения следует использовать бета₂-агонисты короткого действия.

Необходимо рассмотреть возможность применения начальной дозы препарата Релвар Эллипта 92/22 мкг у взрослых пациентов и подростков в возрасте с 12 лет, которым требуются низкие или средние дозы ингаляционных кортикостероидов в комбинации с бета₂-агонистом длительного действия. Если не удастся обеспечить адекватный контроль при помощи препарата Релвар Эллипта 92/22 мкг, дозу можно увеличить до 184/22 мкг, что позволит дополнительно улучшить контроль астмы.

Работникам здравоохранения необходимо проводить регулярное обследование пациентов для того, чтобы убедиться, что дозировка получаемой комбинации флутиказона фуроат / вилантерол остается оптимальной, изменение дозировки допускается только по указанию врача. Дозу следует титровать до самой низкой дозы, при которой достигается эффективный контроль симптомов заболевания.

Необходимо рассмотреть возможность применения препарата Релвар Эллипта 184/22 мкг у взрослых пациентов и подростков в возрасте 12 лет и старше, которым требуется более высокая доза ингалируемого кортикостероида в комбинации с бета₂-агонистом длительного действия.

Максимальная рекомендуемая доза Релвар Эллипта составляет 184/22 мкг 1 раз в сутки.

Пациентам с астмой следует назначать такую дозировку препарата Релвар Эллипта, которая содержит флутиказона фуроат (ФФ) в количестве, соответствующем тяжести заболевания.

Медицинские работники, назначающие рецептурные препараты, должны знать, что для пациентов страдающих астмой, 100 микрограммов флутиказона фуроата (ФФ) один раз в сутки приблизительно эквивалентно 250 микрограммам флутиказона пропионата (ФП) два

раза в сутки, в то время как 200 микрограммов ФФ один раз в сутки приблизительно эквивалентно 500 микрограммам ФП два раза в сутки.

Дети младше 12 лет

Безопасность и эффективность применения препарата Релвар Эллипта для лечения астмы у детей до 12 лет не установлены.

ХОБЛ

Взрослые в возрасте 18 лет и старше

Одна ингаляция препарата Релвар Эллипта 92/22 мкг один раз в сутки.

Пациентам с ХОБЛ не показан препарат Релвар Эллипта 184/22 мкг. Применение дозировки 184/22 мкг в сравнении с дозировкой 92/22 мкг у пациентов с ХОБЛ не приносит дополнительной пользы, кроме того, потенциально усиливается риск развития пневмонии и системных нежелательных реакций, вызванных кортикостероидами (смотрите разделы «Меры предосторожности» и «Побочное действие»).

У пациентов, как правило, улучшается функция легких в течение 16-17 минут после вдыхания препарата Релвар Эллипта.

Дети

Применение препарата Релвар Эллипта для лечения ХОБЛ у детей нецелесообразно.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты (> 65 лет)

Для данной категории пациентов коррекция дозы не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

Почечная недостаточность

Для данной категории пациентов коррекция дозы не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

Печёночная недостаточность

В исследованиях с участием пациентов с печёночной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени было выявлено усиление системного воздействия флутиказона фуората (в отношении как C_{max} , так и AUC) (см. раздел «Фармакокинетика»).

При подборе дозировки пациентам с печёночной недостаточностью следует соблюдать осторожность, поскольку у них наблюдается повышенный риск развития системных нежелательных реакций, вызванных кортикостероидами.

Для пациентов с печёночной недостаточностью средней или тяжелой степени максимальная доза составляет 92/22 мкг (см. раздел «Меры предосторожности»).

Способ применения

Препарат Релвар Эллипта предназначен только для проведения ингаляций.

Препарат следует использовать в одно и то же время каждый день.

Окончательное решение относительно времени применения (в дневное или вечернее время суток) остается за лечащим врачом.

Если прием препарата был пропущен, следующую дозу необходимо принять в обычное время на следующий день.

При хранении препарата в холодильнике необходимо перед использованием выдержать ингалятор минимум в течение часа при комнатной температуре.

При первом применении ингалятора нет необходимости проверять его исправность и особым образом подготавливать его к использованию. Следует придерживаться подробной инструкции.

Ингалятор Эллипта находится в контейнере, в который также помещен пакетик с поглотителем влаги для понижения уровня влажности. После вскрытия контейнера пакетик необходимо выкинуть; пакетик нельзя открывать, съедать или вдыхать его содержимое. Пациентов стоит проинструктировать не открывать контейнер до тех пор, пока они не готовы вдохнуть дозу лекарственного средства.

Когда ингалятор извлекают из контейнера, он находится в «закрытом» состоянии. После открытия контейнера ингалятор следует использовать в течение 6 недель. В свободном месте на ярлыке ингалятора следует написать дату, до которой следует его использовать. Ингалятор не следует использовать после истечения данного периода. После вскрытия контейнер можно выкинуть.

После проведения ингаляции пациенту следует прополоскать рот водой, воду не глотать.

Подробная пошаговая инструкция к 30-дозовому (рассчитан на 30 дней) ингалятору Эллипта, приведенная ниже, подходит также для 14-дозового (рассчитан на 14 дней) 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.

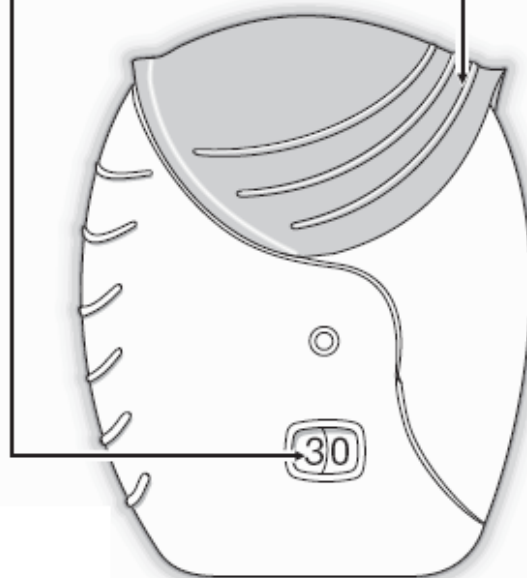
Когда остается менее 10 доз, половина счетчика становится красной.

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

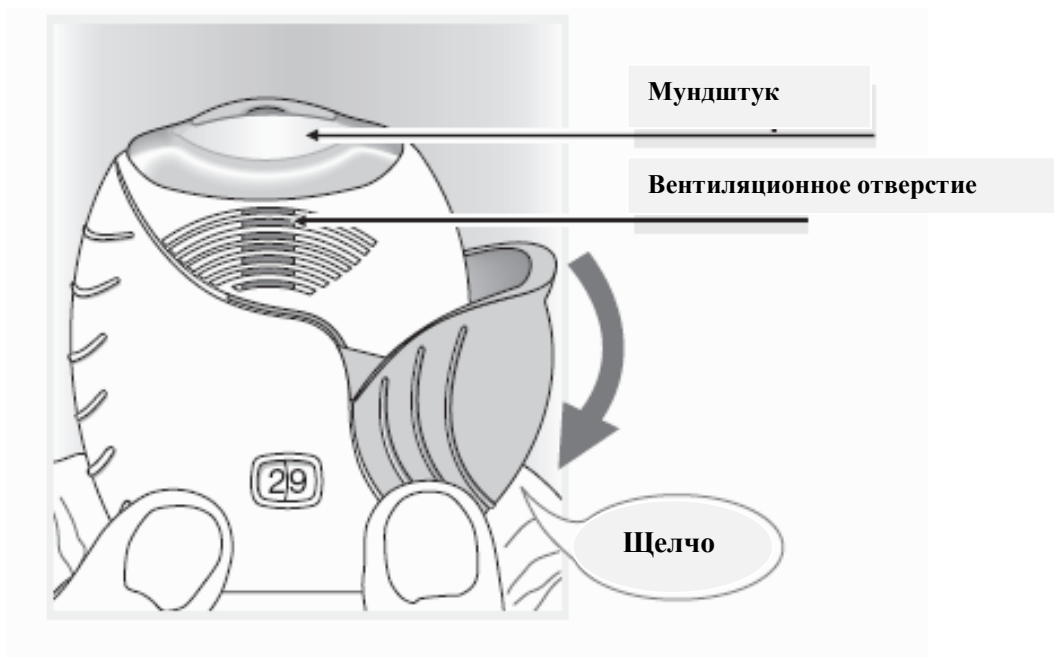


II. Подготовка дозы

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 в аптеку.



III. Ингаляция лекарственного препарата

1. Удерживая ингалятор на некотором расстоянии от 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 из рта.
5. Медленно и спокойно выдохните.

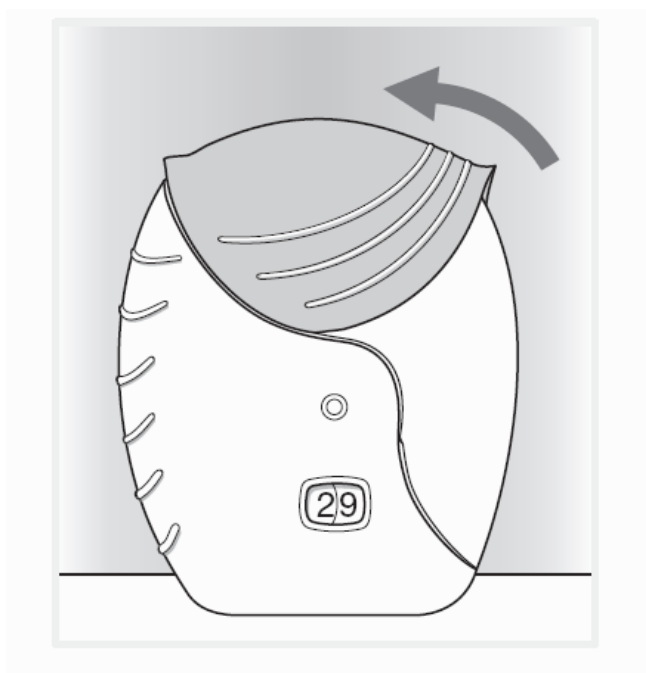


Вы можете не почувствовать вкус или не ощутить поступление лекарственного препарата даже при правильном использовании ингалятора.

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

IV. Закрытие ингалятора и полоскание ротовой полости

1. Поднимите крышку до упора, добившись полного закрытия мундштука.
2. После ингаляции следует прополоскать рот водой, не проглатывая воду. Это снизит вероятность развития таких побочных явлений, как боль в горле и полости рта.



ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Обзор профиля безопасности

Данные, полученные в результате масштабных клинических исследований астмы и ХОБЛ, были использованы для определения частоты развития неблагоприятных побочных реакций, вызванных применением комбинации флутиказона фуроат / вилантерол. В комплексную оценку побочных реакций в ходе программы клинических исследований астмы было включено в целом 7034 пациента. В комплексную оценку побочных реакций в ходе программы клинических исследований ХОБЛ было включено в целом 6237 пациентов. Наиболее часто в связи с применением флутиказона фуроата и вилантерола сообщалось о таких неблагоприятных побочных реакциях, как головная боль и назофарингит. За исключением пневмонии и переломов кости профиль безопасности был одинаковым для

пациентов с астмой и ХОБЛ. В клинических исследованиях случаи пневмонии и переломов более часто отмечались у пациентов с ХОБЛ.

Перечень побочных реакций

Неблагоприятные побочные реакции внесены в список в соответствии с системно-органным классом и частотой возникновения. Частота возникновения определялась следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$).

В каждой частотной группе неблагоприятные побочные реакции расположены в порядке убывания степени серьезности.

Инфекции и инвазии: часто – пневмония*, инфекция верхних дыхательных путей, бронхит, грипп, кандидоз ротовой полости и горла.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко – реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию, ангионевротический отек, сыпь и крапивницу.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: нечасто – гипергликемия.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль, редко – тремор.

Нарушения со стороны зрительной системы: нечасто – затуманенное зрение (см. раздел «Меры предосторожности»).

Нарушения со стороны психики: редко – беспокойство.

Нарушения со стороны сердца: нечасто – экстрасистолия, редко – учащенное сердцебиение, тахикардия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – назофарингит, редко – парадоксальный бронхоспазм, часто – боль в орофарингеальной области, синусит, фарингит, ринит, кашель, дисфония.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – боль в области живота.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы, соединительных и костных тканей: часто – артралгия, боль в спине, переломы костей**, мышечные спазмы.

Общие расстройства и реакции в месте введения: часто – пирексия.

*, ** Смотрите ниже «Описание отдельных побочных реакций».

Описание отдельных побочных реакций

Пневмония (см. раздел «Меры предосторожности»)

В результате объединенного анализа двух повторных годовых исследований у пациентов с ХОБЛ умеренной или тяжелой степени (среднее прогнозируемое значение ОФВ₁ при скрининге после применения бронходилататора 45%, стандартное отклонение 13%) с обострением в предшествующем году (n = 3255) количество случаев пневмонии на 1000

пациенто-лет составило 97,9 в группе ФФ / ВИ 184/22; 85,7 в группе ФФ / ВИ 92/22 и 42,3 в группе ВИ 22. Для тяжелой пневмонии соответствующее количество явлений на 1000 пациенто-лет составило 33.6, 35.5, и 7.6 соответственно, в то время как количество случаев серьезной пневмонии на 1000 пациенто-лет составило 35.1 в группе ФФ / ВИ 184/22, 42.9 в группе ФФ / ВИ 92/22, 12.1 в группе ВИ 22. Число случаев пневмонии с летальным исходом, скорректированное в зависимости от дозировки, составило 8.8 в группе ФФ / ВИ 184/22 в сравнении с 1.5 в группе ФФ / ВИ 92/22 и 0 в группе ВИ 22.

В плацебо-контролируемом исследовании (SUMMIT) у пациентов с ХОБЛ умеренной степени (среднее значение ОФВ₁ при скрининге после применения бронходилататора 60%, СО 6%) и с анамнезом или повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний частота развития пневмонии в группах ФФ/ВИ, ФФ, ВИ и плацебо составила соответственно: нежелательные явления – 6%, 5%, 4%, 5%, серьезные нежелательные явления – 3%, 4%, 3%, 3%, подтвержденные случаи смерти от пневмонии – 0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.2%; скорректированные по экспозиции показатели составили (на 1000 пациенто-лет): нежелательные явления – 39.5, 42.4, 27.7, 38.4, серьезные нежелательные явления – 22.4, 25.1, 16.4, 22.2, подтвержденные случаи смерти от пневмонии – 1.8, 1.5, 0.9, 1.4.

В объединенном анализе 11 исследований астмы (7034 пациента) частота возникновения пневмонии на 1000 пациенто-лет составила 18.4 в группе ФФ / ВИ 184/22 в сравнении с 9.6 в группе ФФ / ВИ 92/22 и 8.0 в группе плацебо.

Переломы кости

В двух повторных исследованиях продолжительностью 12 месяцев с участием 3255 пациентов с ХОБЛ общая частота возникновения переломов костей была низкой во всех группах терапии, с более высокими показателями в группах, получавших препарат Релвар Эллипта (2%) в сравнении с группой, получавшей вилантерол 22 мкг (< 1%). Несмотря на то, что в группах, получавших Релвар Эллипта, было отмечено большее количество переломов в сравнении с группой, получавшей вилантерол 22 мкг, переломы, обычно связанные с применением кортикостероидов (например, компрессионный перелом позвоночника/ перелом позвонка в пояснично-грудном отделе, переломы шейки бедра и вертлужной впадины), отмечались в < 1% случаев в группах терапии препаратами Релвар Эллипта и вилантеролом.

В исследовании SUMMIT частота переломов в каждой группе (ФФ/ВИ, ФФ, ВИ и плацебо) составила 2%, частота переломов, как правило, связанных с применением ИКС, была менее 1% в каждой группе. Скорректированные по экспозиции показатели (на 1000 пациенто-лет)

составили соответственно: все переломы – 13.6, 12.8, 13.2, 11.5; переломы, как правило, связанные с применением ИКС, – 3.4, 3.9, 2.4, 2.1.

В результате объединенного анализа 11 исследований астмы (7034 пациентов) частота возникновения переломов составила < 1%, как правило, переломы являлись следствием травмы.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы и признаки

Передозировка комбинации флутиказона фуроат / вилантерол может вызывать признаки и симптомы, обусловленные действием отдельных компонентов, в том числе сходные с симптомами передозировки других бета₂-агонистов и соответствующие известным эффектам ингаляционных кортикостероидов (см. раздел «Меры предосторожности»).

Терапия

При передозировке комбинации флутиказона фуроат / вилантерол не требуется специфической терапии. При передозировке пациенту следует проводить поддерживающее лечение с обеспечением при необходимости соответствующего мониторинга.

Возможность проведения кардиоселективной бета-блокады следует рассмотреть только в случае выраженных эффектов передозировки вилантерола, имеющих клиническое значение и невосприимчивых к поддерживающему лечению. Лекарственные препараты для кардиоселективной бета-блокады следует применять с осторожностью у пациентов с бронхоспазмом в анамнезе.

Дальнейшую терапию следует проводить по клиническим показаниям.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Клинически значимые лекарственные взаимодействия, вызванные применением комбинации флутиказона фуроат / вилантерол в клинических дозах, расцениваются как маловероятные вследствие низких концентраций в плазме после вдыхания дозы препарата.

Взаимодействие с бета-блокаторами

Бета₂-адреноблокаторы могут ослаблять или противодействовать эффекту бета₂-адренергических агонистов. Следует избегать одновременного применения неселективных и селективных бета₂-адреноблокаторов, за исключением случаев, когда существуют убедительные причины для их использования.

Взаимодействие с ингибиторами CYP3A4

Как флутиказона фуроат, так и вилантерол быстро выводятся путем экстенсивного пресистемного метаболизма при участии фермента печени CYP3A4.

Следует соблюдать осторожность при совместном использовании с сильными ингибиторами CYP3A4 (такими как кетоконазол, ритонавир, а также лекарственными средствами, содержащими кобицистат), поскольку существует возможность усиления системного воздействия флутиказона фууроата и вилантерола. Следует избегать сочетанного применения данных лекарственных средств, за исключением случаев, когда польза от применения перевешивает возможный повышенный риск системных побочных эффектов. В случае совместного применения необходимо проводить мониторинг пациентов на предмет возникновения системных побочных эффектов кортикостероидов. В исследовании CYP3A4 обусловленного лекарственного взаимодействия с повторными дозами с участием здоровых добровольцев, принимавших комбинацию флутиказона фууроат / вилантерол (184/22 мкг) и сильный ингибитор CYP3A4 кетоконазол (400 мг), отмечено увеличение среднего значения $AUC_{(0-24)}$ и C_{max} флутиказона фууроата на 36% и 33%, соответственно. Усиление воздействия флутиказона фууроата было связано со снижением на 27% взвешенного среднего значения содержания кортизола в сыворотке крови за 0-24 часа. При одновременном применении увеличились средние показатели $AUC_{(0-t)}$ и C_{max} вилантерола на 65% и 22%, соответственно. Увеличение экспозиции вилантерола не было связано с усилением системного воздействия бета₂-агониста на частоту сердечных сокращений, уровень калия в крови или скорректированный интервал QT.

Взаимодействие с ингибиторами Р-гликопротеина

Флутиказона фууроат и вилантерол являются субстратами Р-гликопротеина (Р-гп). В ходе исследования клинической фармакологии с участием здоровых добровольцев, одновременно принимавших вилантерол и сильнодействующий Р-гп и умеренный ингибитор CYP3A4 верапамил, не было выявлено заметного воздействия на фармакокинетику вилантерола. Исследования клинической фармакологии специфического ингибитора Р-гп и флутиказона фууроата не проводились.

Симпатомиметические лекарственные препараты

Одновременное применение других симпатомиметических лекарственных препаратов (отдельно или в составе комбинированной терапии) может усиливать нежелательные реакции, вызванные флутиказона фууроатом / вилантеролом. Не следует применять препарат Релвар Эллипта в сочетании с другими бета₂-адренергическими агонистами длительного действия или лекарственными средствами, содержащими бета₂-адренергические агонисты длительного действия.

Дети

Исследования взаимодействия проводились только с участием взрослых пациентов.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Обострение заболевания

Комбинацию флутиказона фуроат / вилантерол не следует использовать для терапии острых симптомов астмы или острого приступа ХОБЛ, для таких случаев требуются бронхолитические средства короткого действия. Более частое применение бронхолитических средств для устранения симптомов означает ослабление контроля, пациенту следует обратиться к врачу.

Пациентам не следует прекращать применение комбинации флутиказона фуроат / вилантерол для лечения астмы или ХОБЛ без наблюдения врача, поскольку симптомы заболевания могут возобновиться после приостановки лечения.

Нежелательные явления, обусловленные астмой, и обострения могут отмечаться во время терапии комбинацией флутиказона фуроат / вилантерол. Пациентов необходимо проинструктировать о необходимости продолжать терапию и обращаться за медицинской консультацией, если симптомы астмы не контролируются или усиливаются после начала применения препарата Релвар Эллипта.

Парадоксальный бронхоспазм

После применения препарата возможно возникновение парадоксального бронхоспазма с усилением свистящего дыхания. В таком случае необходимо незамедлительно использовать ингаляционное бронхолитическое средство короткого действия. Применение препарата Релвар Эллипта следует сразу прекратить, провести осмотр пациента и при необходимости назначить альтернативное лечение.

Сердечно-сосудистое действие

При применении симпатомиметических лекарственных средств, в том числе препарата Релвар Эллипта, могут наблюдаться нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы, включая сердечную аритмию, например, суправентрикулярную тахикардию и экстрасистолию. В плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с ХОБЛ умеренной степени и с анамнезом или повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний не наблюдалось увеличения риска сердечно-сосудистых заболеваний в группе пациентов, получавших комбинацию флутиказона фуроат / вилантерол, по сравнению с группой плацебо (см. раздел «Фармакодинамика»). Однако следует с осторожностью использовать комбинацию флутиказона фуроат / вилантерол у пациентов с тяжелым сердечно-сосудистым заболеванием либо с нарушением сердечного ритма, тиреотоксикозом, нескорректированной гипокалиемией или у пациентов с предрасположенностью к низким уровням калия в сыворотке.

Пациенты с печёночной недостаточностью

Пациентам с печёночной недостаточностью средней и тяжелой степени следует использовать дозировку 92/22 мкг, необходимо проводить мониторинг пациентов на предмет появления системных нежелательных реакций, вызванных кортикостероидами (смотрите раздел «Фармакокинетика»).

Системные эффекты, вызванные кортикостероидами

Системные эффекты могут наблюдаться при применении любых ингаляционных кортикостероидов, в особенности в высоких дозах в течение длительного времени. Возникновение подобных эффектов значительно менее вероятно, чем при использовании пероральных кортикостероидов. К возможным системным воздействиям относятся синдром Кушинга, кушингоидная внешность, угнетение функции надпочечников, снижение минеральной плотности костной ткани, задержка роста у детей и подростков, катаракта и глаукома, и, в более редких случаях, воздействие на психику и поведение, включая развитие психомоторной гиперактивности, нарушение сна, тревожность, депрессивный синдром и агрессивность (в особенности у детей).

Комбинацию флутиказона фуроат / вилантерол следует с осторожностью применять у пациентов с туберкулёзом лёгких или у пациентов с хроническими или нелечеными инфекциями.

Нарушения зрения

Применение системных или местных кортикостероидов может приводить к нарушениям зрения. При появлении затуманенного зрения или других зрительных нарушений пациенту необходимо обратиться к офтальмологу для оценки возможных причин. Они могут быть вызваны катарактой, глаукомой или редкими заболеваниями, такими как центральная серозная хориоретинопатия, о которых сообщалось после применения системных или местных кортикостероидов.

Гипергликемия

Поступали сообщения о повышении уровней глюкозы в крови у пациентов с диабетом, это следует учитывать при назначении препарата пациентам с сахарным диабетом в анамнезе.

Пневмония у пациентов с ХОБЛ

Было отмечено увеличение случаев заболевания пневмонией, включая случаи, приведшие к госпитализации, у пациентов с ХОБЛ, которые получали ингаляционные кортикостероиды. Имеются свидетельства повышения риска развития пневмонии при увеличении дозы стероида, однако это не было окончательно продемонстрировано во всех исследованиях.

Не получено окончательных клинических свидетельств влияния внутриклассовых различий ингаляционных кортикостероидов на величину риска развития пневмонии.

Врачам следует быть бдительными в отношении возможного развития пневмонии у пациентов с ХОБЛ, поскольку клинические признаки таких инфекций частично совпадают с симптомами обострений ХОБЛ. Факторы риска развития пневмонии у пациентов с ХОБЛ включают курение, старший возраст, низкий индекс массы тела и тяжелую степень ХОБЛ.

Пневмония у пациентов с астмой

Частота заболевания пневмонией у пациентов с астмой при применении более высокой дозы была в пределах среднестатистических показателей. Частота заболевания пневмонией у пациентов с астмой, принимавших комбинацию флутиказона фууроат / вилантерол 184/22 мкг, была в числовом отношении выше в сравнении с пациентами, принимавшими комбинацию флутиказона фууроат / вилантерол 92/22 мкг или плацебо (см. раздел «Побочное действие»). Факторы риска не были выявлены.

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат не следует применять пациентам с такими редкими врождёнными заболеваниями, как непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа или нарушение всасывания глюкозы-галактозы.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Флутиказона фууроат или вилантерол не оказывает либо оказывает крайне незначительное влияние на способность управлять автомобилем и работу с техникой.

ФОРМА ВЫПУСКА

Порошок для ингаляций дозированный, 92 мкг + 22 мкг/доза, 184 мкг + 22 мкг/доза.

По 30 доз 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. 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 25°C. При хранении в холодильнике как минимум за час до применения дайте ингалятору нагреться до комнатной температуры.

Хранить в оригинальной упаковке с целью защиты от влаги.

Хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

«Глаксо Оперэйшенс Великобритания Лимитед» / Glaxo Operations UK Limited

SG12 0DJ, Хертфордшир, Вэа, 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

Права на обладание товарными знаками принадлежат группе компаний GSK.

©2019 Группа компаний GSK или их правообладатель.