

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

РЕЛВАР™ ЕЛЛІПТА
(RELVAR™ ELLIPTA)

Склад:

діючі речовини: флютиказону фууроат, вілантерол;

1 доза, що доставляється, містить 92 мкг флютиказону фууроату і 22 мкг вілантеролу (у формі трифенатату);

це відповідає попередньо відмірюваній дозі 100 мкг флютиказону фууроату та 25 мкг вілантеролу (у формі трифенатату);

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; магнію стеарат.

Лікарська форма. Порошок для інгаляцій.

Основні фізико-хімічні властивості: білий порошок у світло-сірому інгаляторі з блідо-синім ковпачком розпилувача та дозатором.

Фармакотерапевтична група. Лікарські засоби, що застосовуються при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів. Адренергічні препарати для інгаляційного застосування. Адренергічні засоби в комбінації з кортикостероїдами та іншими, включаючи антихолінергічні. Вілантерол та флютиказону фууроат. Код АТХ R03A K10.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Флютиказону фууроат та вілантерол – представники двох класів лікарських засобів (синтетичний кортикостероїд та селективний агоніст бета₂-рецепторів тривалої дії).

Фармакодинамічні ефекти

Флютиказону фууроат

Флютиказону фууроат – це синтетичний трифтористий кортикостероїд з потужною протизапальною дією. Точний механізм, за допомогою якого флютиказону фууроат впливає на симптоми астми та ХОЗЛ, невідомий. Кортикостероїди показали широкий діапазон дій на різноманітні типи клітин (зокрема на еозинофіли, макрофаги, лімфоцити) та медіатори (наприклад на цитокіни та хемокіни, залучені до запалення).

Вілантеролу трифенатат

Вілантеролу трифенатат – це селективний агоніст бета₂-адренергічних рецепторів тривалої дії (ТДБА).

Фармакологічні ефекти агоністів бета₂-адренорецепторів, включаючи вілантеролу трифенатат, щонайменше частково пов'язані зі стимуляцією внутрішньоклітинної аденілатциклази, ферменту, який каталізує перетворення аденозинтрифосфату (АТФ) до циклічного 3',5'-аденозинмонофосфату (циклічний АМФ). Підвищені рівні циклічного АМФ спричиняють розслаблення гладких м'язів бронхів та пригнічують виділення медіаторів реакції гіперчутливості негайного типу з клітин, особливо з лаброцитів.

А. С. С. С. С. С.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

1

Між кортикостероїдами та ТДБА виникають молекулярні взаємодії, за допомогою чого стероїди активують ген бета₂-рецептора, збільшуючи кількість рецепторів та їхню чутливість, а ТДБА готують глюкокортикоїдні рецептори до стероїдозалежної активації та покращують клітинну ядерну транслокацію. Ці синергічні взаємодії відображаються в покращеній протизапальній активності, яка була показана *in vitro* та *in vivo* в ряді клітин запалення, пов'язаних з патофізіологією астми та ХОЗЛ. Дослідження біопсії дихальних шляхів при застосуванні флютиказону фууроату та вілантеролу в клінічних дозах також показали синергізм дії кортикостероїдів та ТДБА у пацієнтів з ХОЗЛ.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Абсолютна біодоступність флютиказону фууроату та вілантеролу при інгаляції у вигляді флютиказону фууроату/вілантеролу становила в середньому 15,2% та 27,3% відповідно. Пероральна біодоступність флютиказону фууроату та вілантеролу була низькою, в середньому 1,26% та < 2% відповідно. З огляду на уваги цю низьку пероральну біодоступність, системний вплив флютиказону фууроату та вілантеролу після інгаляційного застосування переважно пов'язаний зі всмоктуванням інгальованої частки дози, яка потрапила до легень.

Розподіл. Після внутрішньовенного введення флютиказону фууроат та вілантерол широко розподіляються, середній об'єм розподілу в рівноважному стані – 661 л та 165 л відповідно. Флютиказону фууроат та вілантерол мають слабкий зв'язок з еритроцитами. Зв'язування флютиказону фууроату та вілантеролу з білками плазми *in vitro* в плазмі крові людини було високим, в середньому > 99,6% та 93,9% відповідно. У пацієнтів з нирковою або печінковою недостатністю зв'язування з білками плазми *in vitro* не зменшувалося.

Флютиказону фууроат та вілантерол є субстратами для Р-глікопротеїну (Р-gp), однак малоймовірно, що одночасне застосування флютиказону фууроату/вілантеролу з інгібіторами Р-gp змінить системний вплив флютиказону фууроату/вілантеролу, оскільки вони добре всмоктуються.

Біотрансформація. За даними *in vitro*, основні шляхи метаболізму флютиказону фууроату та вілантеролу у людини опосередковуються переважно СYP3A4.

Флютиказону фууроат переважно метаболізується шляхом гідролізу S-фторметилкарботіоатної групи до метаболітів з суттєво меншою кортикостероїдною активністю. Вілантерол переважно метаболізується O-дезалкілуванням до метаболітів з суттєво меншою β₁- та β₂-агоністичною активністю.

Виведення. Після перорального застосування флютиказону фууроат виводиться у людини переважно шляхом метаболізму, при цьому метаболіти майже повністю виділяються з калом, а < 1% відновленої радіоактивної дози виділяється з сечею.

Після перорального застосування вілантерол виводиться переважно шляхом метаболізму з подальшим виділенням метаболітів з сечею та калом на рівні приблизно 70% та 30% радіоактивної дози відповідно в дослідженні з використанням мічених ізотопів у людини. Очікуваний період напіввиведення вілантеролу з плазми після одноразової інгаляції флютиказону фууроату/вілантеролу в середньому становив 2,5 години. Ефективний період напіввиведення для накопиченого вілантеролу, визначений після інгаляції повторних доз вілантеролу по 25 мкг, дорівнює 16 годин у пацієнтів з астмою та 21,3 години у пацієнтів з ХОЗЛ.

Діти. Для підлітків (віком від 12 років) відсутні рекомендації щодо зміни дози.

Фармакокінетика флютиказону фууроату/вілантеролу у пацієнтів віком до 12 років не досліджувалася. Безпека та ефективність застосування флютиказону фууроату/вілантеролу дітям віком до 12 років не встановлювалися.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку (> 65 років)

Вплив віку на фармакокінетику флютиказону фууроату та вілантеролу визначався в дослідженнях фази III у пацієнтів з ХОЗЛ та астмою. Не було доказів впливу віку (12–84 роки) на фармакокінетику флютиказону фууроату та вілантеролу у пацієнтів з астмою.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

2

Не було доказів впливу віку на фармакокінетику флютиказону фууроату та вілантеролу у пацієнтів з ХОЗЛ, тоді як відмічалось збільшення (37%) $AUC_{(0-24)}$ вілантеролу у досліджуваному віковому діапазоні (41–84 роки). Для пацієнтів літнього віку (84 роки) з низькою масою тіла (35 кг) $AUC_{(0-24)}$ вілантеролу прогнозується на рівні більше 35% порівняно з відповідним показником в оціненій популяції (пацієнти з ХОЗЛ віком 60 років з масою тіла 70 кг), тоді як C_{max} не змінювалася. Малоімовірно, що ці відмінності мають клінічне значення.

Для пацієнтів з астмою та пацієнтів з ХОЗЛ немає рекомендацій щодо зміни дози.

Порушення функції нирок. Дослідження клінічної фармакології флютиказону фууроату/вілантеролу показало, що ниркова недостатність тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) не призводить до суттєво сильнішого впливу флютиказону фууроату або вілантеролу чи до більш виражених системних впливів кортикостероїду або бета₂-агоніста порівняно з відповідними показниками при нормальній функції нирок.

Немає необхідності у корекції дози для пацієнтів з нирковою недостатністю.

Вплив гемодіалізу не досліджувався.

Порушення функції печінки. Після застосування протягом 7 днів повторних доз флютиказону фууроату/вілантеролу відмічалось збільшення системного впливу флютиказону фууроату (до трьох разів, що визначено за показником $AUC_{(0-24)}$) у пацієнтів з печінковою недостатністю (класифікація за Чайлдом – П'ю, клас А, В або С) у порівнянні зі здоровими добровольцями. Таке збільшення системного впливу флютиказону фууроату у пацієнтів з печінковою недостатністю середнього ступеня тяжкості (класифікація за Чайлдом – П'ю, клас В; флютиказону фууроат/вілантерол, 184/22 мкг) пов'язувалося зі зменшенням сироваткового кортизолу в середньому на 34% у порівнянні зі здоровими добровольцями. Нормалізований за дозою системний вплив флютиказону фууроату був аналогічним у пацієнтів з печінковою недостатністю середнього та тяжкого ступеня (класифікація за Чайлдом – П'ю, клас В або С).

Після застосування протягом 7 днів повторних доз флютиказону фууроату/вілантеролу не відмічалось суттєвого збільшення системного впливу вілантеролу (C_{max} та AUC) у пацієнтів з печінковою недостатністю легкого, середнього або тяжкого ступеня (класифікація за Чайлдом – П'ю, клас А, В або С).

Не було клінічно значимих впливів комбінації флютиказону фууроату/вілантеролу на системні бета-адренергічні ефекти (частота серцевих скорочень або рівень калію в сироватці крові) у пацієнтів з печінковою недостатністю легкого або середнього ступеня (вілантерол, 22 мкг) або з тяжкою печінковою недостатністю (вілантерол, 12,5 мкг) у порівнянні зі здоровими добровольцями.

Інші особливі групи

У разі захворювання на астму показник $AUC_{(0-24)}$ флютиказону фууроату у пацієнтів-вихідців зі Східної Азії, Японії та Південно-Східної Азії (12–13% пацієнтів) був в середньому на 33–53% вищим у порівнянні з іншими групами пацієнтів. Однак не було доказів більшого системного впливу в цій популяції, асоційованого з більшим впливом на добове виділення кортизолу з сечею. В середньому C_{max} вілантеролу прогнозується на рівні вище 220–287%, а $AUC_{(0-24)}$ порівнянна для пацієнтів азіатського походження та пацієнтів інших груп за походженням. При цьому не було доказів того, що це більш високе значення C_{max} вілантеролу призводило до клінічно суттєвих впливів на частоту серцевих скорочень.

У разі ХОЗЛ показник $AUC_{(0-24)}$ флютиказону фууроату у пацієнтів-вихідців зі Східної Азії, Японії та Південно-Східної Азії (13–14% пацієнтів) був в середньому на 23–30% вищим у порівнянні з представниками європеїдної раси. Однак не було доказів більшого системного впливу в цій популяції, асоційованого з більшим впливом на добове виділення кортизолу з сечею. Не було відмічено впливу раси на фармакокінетичні параметри вілантеролу у пацієнтів з ХОЗЛ.

Стать, маса тіла та ІМТ

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Не було доказів впливу статі, маси тіла та індексу маси тіла (ІМТ) на фармакокінетику флютиказону фуurato на основі даних фармакокінетичного аналізу у фазі ІІІ у 1213 пацієнтів з астмою (712 жінок) та 1225 пацієнтів з ХОЗЛ (392 жінки).

Не було доказів впливу статі, маси тіла та ІМТ на фармакокінетику вілантеролу на основі даних популяційного фармакокінетичного аналізу у 856 пацієнтів з астмою (500 жінок) та 1091 пацієнта з ХОЗЛ (340 жінок).

Немає необхідності у корекції дози залежно від статі, маси тіла або ІМТ.

Клінічні характеристики.

Показання.

Астма

Регулярне лікування астми у дорослих та дітей віком від 12 років, якщо необхідне застосування комбінованого лікарського засобу (бета₂-агоніст тривалої дії та інгаляційний кортикостероїд):

- пацієнти, захворювання яких недостатньо контролюється інгаляційними кортикостероїдами та інгаляційними бета₂-агоністами короткої дії, у разі потреби;
- пацієнти, у яких вже досягнуто адекватного контролю захворювання інгаляційним кортикостероїдом та інгаляційним бета₂-агоністом тривалої дії.

ХОЗЛ (хронічне обструктивне захворювання легень)

Симптоматичне лікування дорослих з ХОЗЛ з ОФВ₁ < 70% від належних величин (після застосування бронходилататора) із загостреннями в анамнезі незважаючи на регулярну терапію бронходилататорами.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючих речовин або будь-яких допоміжних речовин препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Клінічно суттєві взаємодії препаратів, опосередковані флютиказону фуuratoм/вілантеролом в клінічних дозах, вважаються малоімовірними у зв'язку з низькими плазмовими концентраціями, які досягаються після інгаляції.

Бета-блокатори

Блокатори бета₂-адренергічних рецепторів можуть ослаблювати або чинити антагоністичну дію до агоністів бета₂-адренергічних рецепторів. Необхідно уникати одночасного застосування неселективних та селективних блокаторів бета₂-адренергічних рецепторів, якщо не буде переконливих причин їх застосування.

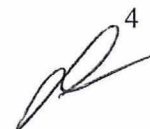
Інгібітори СYP3A4

Флютиказону фуurato та вілантерол швидко виводяться внаслідок розширеного ефекту першого проходження, опосередкованого ферментом печінки СYP3A4.

Необхідна обережність при одночасному застосуванні з сильними інгібіторами СYP3A4 (наприклад кетоконазолом, ритонавіром), оскільки існує можливість підвищеного системного впливу флютиказону фуurato та вілантеролу, тому необхідно уникати одночасного застосування. Дослідження взаємодії повторної дози інгібітору СYP3A4 було проведено за участю здорових добровольців із застосуванням комбінації флютиказону фуurato/вілантеролу (184/22 мкг) та сильного інгібітору СYP3A4 кетоконазолу (400 мг). Одночасне застосування підвищувало середню АUC₍₀₋₂₄₎ та С_{max} флютиказону фуurato на 36% та 33% відповідно. Підвищення впливу флютиказону фуurato пов'язувалося з 27% зменшенням зваженого середнього значення сироваткового кортизолу за 0-24 години. Одночасне застосування підвищувало середню АUC_(0-t) та С_{max} вілантеролу на 65% та 22% відповідно. Підвищення впливу вілантеролу не пов'язувалося з підвищенням системного впливу на частоту серцевих скорочень, рівень калію в крові або тривалість інтервалу QTcF, пов'язаного з бета₂-агоністом.

Інгібітори Р-глікопротеїну

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



Флютиказону фууроат та вілантерол є субстратами Р-глікопротеїну (Р-рр). Дослідження клінічної фармакології серед здорових добровольців з одночасним застосуванням вілантеролу та сильнодіючого інгібітору Р-рр, а також інгібітору СУР3А4 середньої дії верапамілу не показало будь-якого суттєвого впливу на фармакокінетику вілантеролу. Дослідження клінічної фармакології зі специфічним інгібітором Р-рр та флютиказону фууроатом не проводилося.

Симпатоїметики

Одночасне застосування з іншими симпатоїметиками (як монотерапія або у складі комбінованої терапії) може спричинити виникнення небажаних реакцій на флютиказону фууроат/вілантерол. Препарат Релвар™ Елліпта не можна застосовувати одночасно з іншими агоністами бета₂-адренергічних рецепторів тривалої дії або препаратами, які містять агоністи бета₂-адренергічних рецепторів тривалої дії.

Педіатрична популяція

Досліджувалась взаємодія тільки у дорослих пацієнтів.

Особливості застосування.

Погіршення захворювання

Флютиказону фууроат/вілантерол не можна застосовувати для лікування гострих симптомів астми або гострого нападу при ХОЗЛ, коли необхідні бронходилататори короткої дії.

Підвищена частота застосування бронходилататорів короткої дії для полегшення симптомів вказує на погіршення контролю, і в такому разі пацієнта повинен оглянути лікар.

Пацієнти не повинні припинити лікування флютиказону фууроатом/вілантеролом при астмі або ХОЗЛ без консультації з лікарем, оскільки симптоми можуть повернутися після припинення лікування.

Під час лікування флютиказону фууроатом/вілантеролом можуть виникнути небажані явища та загострення, пов'язані з астмою. Пацієнтам необхідно рекомендувати продовжити лікування, але звернутися за консультацією до лікаря, якщо симптоми астми не контролюються або погіршуються після інгаляції препаратом Релвар™ Елліпта.

Парадоксальний бронхоспазм

Парадоксальний бронхоспазм може виникати з раптовим швидким збільшенням свистячих хрипів після застосування дози. Це потребує термінового лікування інгаляційними бронходилататорами короткої дії. Слід негайно відмінити препарат Релвар Елліпта, оцінити стан пацієнта і за необхідності призначити альтернативне лікування.

Вплив на серцево-судинну систему

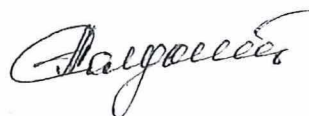
При застосуванні симпатоїметиків, включаючи препарат Релвар™ Елліпта, можливі порушення з боку серцево-судинної системи, такі як серцеві аритмії, наприклад суправентрикулярна тахікардія та екстрасистолія. У плацебо-контрольованому дослідженні за участю пацієнтів з помірно вираженим ХОЗЛ або підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань в анамнезі не спостерігалось збільшення ризику виникнення серцево-судинних захворювань при застосуванні флютиказону фууроату/вілантеролу порівняно з плацебо. Проте флютиказону фууроат/вілантерол необхідно з обережністю застосовувати пацієнтам з тяжкими захворюваннями серцево-судинної системи або порушеннями серцевого ритму, тиреотоксикозом, нескоректованими станами гіпокаліємії або пацієнтам, схильним до низького рівня калію в сироватці.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Пацієнтам з печінковою недостатністю середнього та тяжкого ступеня необхідно застосовувати дозу 92/22 мкг, проводячи при цьому контроль за виникненням системних небажаних реакцій, пов'язаних з кортикостероїдами (див. розділ «Фармакокінетика»).

Системні ефекти кортикостероїдів

Системні ефекти можуть виникати при застосуванні будь-якого інгаляційного кортикостероїда, особливо у високих дозах, призначених на тривалий час. Ці ефекти виникають з набагато меншою вірогідністю, ніж при застосуванні пероральних кортикостероїдів. Можливі системні ефекти включають синдром Кушинга, кушингоїдні



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

5


ознаки, пригнічення надниркових залоз, зменшення мінеральної щільності кісток, сповільнення росту у дітей та підлітків, катаракту та глаукому і рідше – ряд фізіологічних та поведінкових реакцій, включаючи психомоторну гіперактивність, порушення сну, тривожність, депресію або агресію (зокрема у дітей).

Флютиказону фуроат/вілантерол необхідно з обережністю застосовувати пацієнтам з туберкульозом легень та пацієнтам з хронічними або нелікованими інфекціями.

Порушення зору

Повідомлялося про порушення зору при системному та місцевому застосуванні кортикостероїдів. Якщо спостерігаються такі симптоми, як помутніння чи інші порушення зору, пацієнту слід звернутися за консультацією до офтальмолога для оцінки можливих причин, що можуть включати катаракту, глаукому чи рідкісні захворювання, такі як центральна серозна хоріоретинопатія (ЦСХР), про яку повідомлялося після застосування кортикостероїдів системно та місцево.

Гіперглікемія

Повідомлялося про підвищення рівня глюкози крові у пацієнтів з цукровим діабетом, що необхідно враховувати при призначенні препарату пацієнтам з цукровим діабетом в анамнезі.

Пневмонія у пацієнтів з ХОЗЛ

Підвищення частоти виникнення пневмонії спостерігалось у пацієнтів з ХОЗЛ, які отримують флютиказону фуроат/вілантерол. Також була підвищена частота пневмоній, які призводили до госпіталізації. В деяких випадках ці пневмонії мали летальний наслідок (див. розділ «Побічні реакції»). Лікарі повинні брати до уваги можливість розвитку пневмонії у пацієнтів з ХОЗЛ, оскільки клінічні ознаки таких інфекцій частково збігаються із симптомами загострення ХОЗЛ. Фактори ризику виникнення пневмонії у пацієнтів з ХОЗЛ, які отримують флютиказону фуроат/вілантерол, включають куріння, наявність пневмонії в анамнезі, індекс маси тіла $< 25 \text{ кг/м}^2$ та прогнозований об'єм форсованого видиху (ОФВ₁) $< 50\%$. Ці фактори повинні братися до уваги при призначенні флютиказону фуроату/вілантеролу; необхідно переглянути лікування у разі виникнення пневмонії.

Релвар™ Елліпта, 184/22 мкг, не показаний пацієнтам з ХОЗЛ. Немає додаткової користі від дози 184/22 мкг у порівнянні з дозою 92/22 мкг, а також існує потенційно підвищений ризик виникнення пневмонії та системних побічних реакцій, обумовлених кортикостероїдами (див. розділ «Побічні реакції»).

Пневмонії у пацієнтів з астмою спостерігалися частіше при більш високих дозах. Частота виникнення пневмонії у пацієнтів з астмою, які приймають флютиказону фуроат/вілантерол 184/22 мкг, була вищою у порівнянні з пацієнтами, які приймають флютиказону фуроат/вілантерол 92/22 мкг або плацебо (див. розділ «Побічні реакції»). Факторів ризику визначено не було.

Допоміжні речовини

Пацієнти з рідкісними спадковими станами, такими як непереносимість галактози, недостатність лактази або порушення всмоктування глюкози та галактози, не повинні застосовувати цей препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

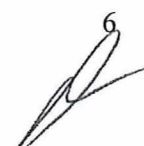
Вагітність. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність при застосуванні доз, які не відповідають клінічно значущим. Недостатньо даних щодо застосування флютиказону фуроату та вілантеролу трифенатату вагітним жінкам.

Застосування флютиказону фуроату/вілантеролу вагітним можна розглядати лише у разі, коли очікувана користь для жінки переважає будь-який можливий ризик для плода.

Період годування груддю. Існує недостатньо інформації стосовно виділення флютиказону фуроату або вілантеролу трифенатату та/або їхніх метаболітів з грудним молоком. Однак інші кортикостероїди та бета₂-агоністи визначалися в грудному молоці людини. Ризик для дітей, що перебувають на грудному вигодовуванні, не може бути виключений.



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



Необхідно приймати рішення стосовно припинення грудного вигодовування або терапії флютиказону фууроатом/вілантеролом, зважаючи на користь грудного вигодовування для дитини та користь терапії для жінки.

Фертильність. Відсутні дані стосовно впливу препарату на репродуктивну функцію у людини. Дослідження на тваринах не показали впливу флютиказону фууроату/вілантеролу трифенатату на репродуктивну функцію.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Флютиказону фууроат і вілантерол не мають впливу на здатність керувати транспортним засобом та працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дози

Астма

Дорослі та діти віком від 12 років

Одна інгаляція препарату Релвар™ Елліпта 92/22 мкг один раз на добу.

Зазвичай пацієнти відчують покращення функції легень протягом 15 хвилин після інгаляції.

Пацієнта слід проінформувати про те, що необхідне регулярне щоденне застосування для підтримання контролю симптомів астми і що застосування необхідно продовжити навіть у разі відсутності симптомів.

Якщо в період між інгаляціями виникають симптоми, для негайного їх купірування необхідно застосувати бета₂-агоніст короткої дії.

Початкову дозу препарату Релвар™ Елліпта 92/22 мкг слід розглядати для дорослих та дітей віком від 12 років, яким необхідна низька або середня доза інгаляційних кортикостероїдів в комбінації з бета₂-агоністами тривалої дії. Якщо стан пацієнта недостатньо контрольований препаратом Релвар™ Елліпта, 92/22 мкг, дозу можна збільшити до 184/22 мкг, що може забезпечити додаткове покращення контролю астми.

Пацієнти повинні проходити регулярне медичне обстеження для того, щоб доза флютиказону фууроату/вілантеролу, яку вони отримують, залишалася оптимальною і змінювалася лише за рекомендацією лікаря. Дозу необхідно коригувати до найнижчої дози, при якій підтримується ефективний контроль симптомів.

Пацієнти з астмою повинні отримувати дозування препарату Релвар™ Елліпта, яке містить дозу флютиказону фууроату (ФФ) відповідно до ступеня тяжкості їхнього захворювання. Медичні працівники, що призначають препарат, повинні знати про те, що для пацієнтів з астмою флютиказону фууроат (ФФ) 100 мкг один раз на добу приблизно еквівалентний флютиказону пропіонату (ФП) 250 мкг два рази на добу, а ФФ 200 мкг один раз на добу приблизно еквівалентний 500 мкг ФП два рази на добу.

Діти віком до 12 років

Не вивчалися безпека та ефективність застосування препарату Релвар™ Елліпта дітям віком до 12 років для лікування бронхіальної астми.

Дані відсутні.

ХОЗЛ

Одна інгаляція препарату Релвар™ Елліпта, 92/22 мкг, один раз на добу.

Релвар™ Елліпта, 184/22 мкг, не показаний пацієнтам з ХОЗЛ. Немає додаткової користі від дози 182/22 мкг у порівнянні з дозою 92/22 мкг, а також існує потенційно підвищений ризик розвитку пневмонії та системних побічних реакцій, обумовлених кортикостероїдами (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Зазвичай пацієнти відчують покращення функції легень протягом 16–17 хвилин після інгаляції препаратом Релвар™ Елліпта.

Діти



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



Немає відповідних даних щодо застосування препарату Релвар™ Елліпта дітям для лікування ХОЗЛ.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку (> 65 років)

Немає необхідності у корекції дози для цієї популяції (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти з порушенням функції нирок

Немає необхідності у корекції дози для цієї популяції (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти з порушенням функції печінки

Дослідження за участю пацієнтів з печінковою недостатністю легкого, середнього та важкого ступеня показали підвищення системного впливу флютиказону фууроату (C_{max} та AUC) (див. розділ «Фармакокінетика»).

Необхідно з обережністю застосовувати препарат пацієнтам з печінковою недостатністю, оскільки вони можуть піддаватися більшому ризику системних небажаних реакцій, пов'язаних з кортикостероїдами.

Для пацієнтів з печінковою недостатністю середнього або важкого ступеня максимальна доза становить 92/22 мкг (див. розділ «Особливості застосування»).

Спосіб застосування

Релвар™ Елліпта призначений лише для інгаляцій.

Його необхідно застосовувати в один і той самий час кожного дня.

Остаточне рішення стосовно вечірнього або ранкового застосування необхідно залишити на розгляд лікаря.

Якщо доза пропущена, наступну необхідно застосувати в звичайний час наступного дня.

У разі зберігання препарату у холодильнику необхідно, щоб інгалятор перебував при кімнатній температурі протягом щонайменше однієї години перед застосуванням.

Після інгаляції пацієнти повинні прополоскати рот водою, не ковтаючи її.

Якщо інгалятор застосовується вперше, немає необхідності перевіряти правильність його роботи і будь-яким особливим чином готувати його до застосування. Необхідно дотримуватися поетапної інструкції.

Інгалятор Елліпта запакований в лоток, який містить саше з десикантом для зменшення вмісту вологи. Після відкриття саше з десикантом необхідно утилізувати.

Коли інгалятор виймається з лотка, він буде знаходитися в закритому положенні. Пацієнта слід проінформувати, що не можна відкривати лоток з інгалятором, поки пацієнт не буде готовий до інгаляції дози.

Дата кінцевого застосування повинна бути вписана пацієнтом у спеціально відведеному місці, позначеному «Не використовувати після:». Дата кінцевого застосування становить 6 тижнів з дати відкриття лотка з інгалятором. Не застосовувати інгалятор після дати кінцевого застосування. Після першого відкриття лоток можна викинути.

Поетапні інструкції, наведені нижче для інгалятора Елліпта, що містить 30 доз, також застосовуються для інгалятора Елліпта, що містить 14 доз.

Інструкції з використання інгалятора (рис. 1)

1. Прочитати перед початком застосування

Якщо кришка інгалятора відкривається і закривається без інгаляції препарату, доза буде втрачена. Втрачена доза буде надійно зберігатися у інгаляторі, але вже не буде доступна для інгаляції.

Не можна випадково застосувати надлишкову або подвійну дозу препарату за одну інгаляцію.



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Лічильник доз
 Він показує, скільки доз препарату залишилося в інгаляторі.
 До застосування першої дози з інгалятора лічильник показує точно 30 доз.
 Він відраховує по 1 дозі в зворотному порядку кожного разу, коли відкривається кришка.
 Коли залишається менше 10 доз, половина лічильника доз забарвлена у червоний колір.
 Після використання останньої дози половина лічильника доз забарвлена червоним і відображається число 0. Тепер інгалятор порожній.
 Якщо відкривати кришку після цього, лічильник доз, забарвлений червоним наполовину, стане червоним повністю.

Кришка
 Кожного разу при відкритті ви готуєте одну дозу препарату

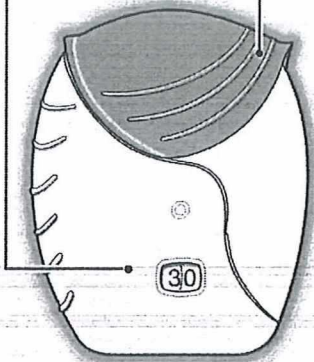


Рис. 1

2. Як підготувати дозу

Відкрити кришку, коли буде готовність до застосування дози. **Не струшувати інгалятор.**

Потягнути кришку вниз, доки не почуєте **клацання** (рис. 2).

Тепер препарат готовий до інгаляції. Лічильник доз відраховує в зворотному порядку на 1 для підтвердження використання.

Якщо лічильник доз не відраховує дози в зворотному порядку після того, як ви почули **клацання**, інгалятор не працює. Необхідно повернути його фармацевту для отримання поради.

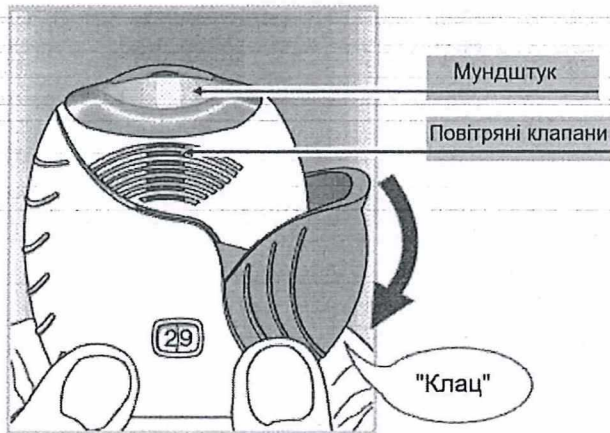


Рис. 2

3. Як робити інгаляцію препарату

Утримувати інгалятор на відстані від рота і зробити видих без зайвого зусилля.

Не видихати в інгалятор.

Розмістити мундштук між губами і щільно стиснути їх навколо мундштука (рис. 3).

Не перекривати повітряні клапани пальцями.

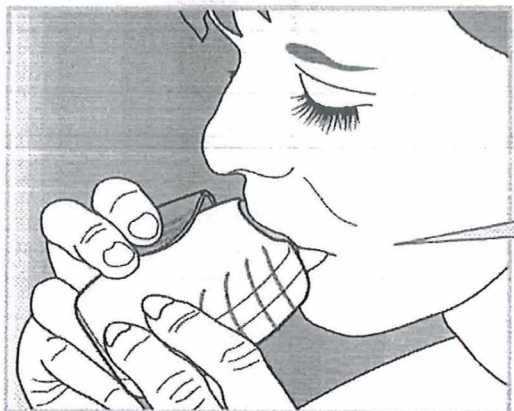
Зробити один довгий, рівний, глибокий вдих. Утримувати вдих якомога довше (щонайменше 3–4 секунди).

- Вийняти інгалятор з рота.
- Повільно і обережно видихнути.

Узгоджено з матеріалами
 реєстраційного досьє

Валерія

9



Розмістити губи по контуру мундштука для інгаляції.
Не перекривати повітряні клапани пальцями

Рис. 3

Можливо, не буде відчуватися смак або відчуття препарату, навіть у разі правильного застосування інгалятора.

4. Закрити інгалятор і прополоскати рот

Якщо є необхідність в очистці мундштука, використовуйте **суху тканину перед** закриттям кришки.

Підтягнути кришку догори, доки вона буде рухатися, щоб закрити мундштук (рис. 4).

Прополоскати рот водою після застосування інгалятора. Це зменшить вірогідність болювих відчуттів в роті та горлі як проявів побічної дії.

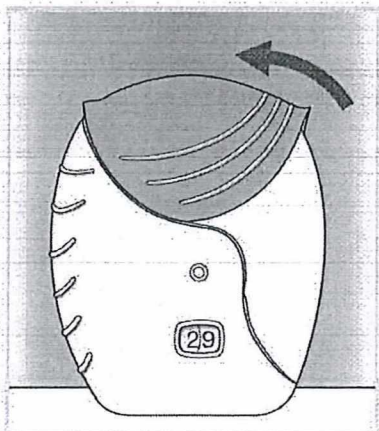


Рис. 4

Діти.

Не вивчалися безпека та ефективність застосування препарату Релвар™ Еліпта дітям віком до 12 років для лікування бронхіальної астми. Дані відсутні.

Препарат не призначений для застосування дітям (віком до 18 років) для лікування ХОЗЛ.

Передозування.

Симптоми та ознаки

Передозування флутиказону фуuratoу/вілантеролу може викликати симптоми у зв'язку з дією окремих компонентів, включаючи ті, які відмічаються при передозуванні бета₂-агоністами та відповідають відомим ефектам класу інгаляційних препаратів (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікування

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Валерія Себа

PO

Специфічне лікування при передозуванні флютиказону фууроатом/вілантеролом відсутнє. У разі передозування пацієнту слід надавати підтримуючу терапію з відповідним моніторингом, якщо це необхідно.

Кардіоселективна бета-блокада повинна розглядатися лише у разі сильного передозування вілантеролом, яке викликає клінічне занепокоєння і не відповідає на підтримуючі заходи. Кардіоселективні бета-блокатори необхідно застосовувати з обережністю пацієнтам з бронхоспазмом в анамнезі.

Подальше ведення пацієнта повинно відповідати клінічним показанням.

Побічні реакції.

Огляд профілю безпеки

Для визначення частоти виникнення небажаних реакцій, пов'язаних з флютиказону фууроатом/вілантеролом, використовувалися дані великих клінічних досліджень астми та ХОЗЛ. У програму клінічного дослідження астми щодо інтегрованої оцінки небажаних реакцій загалом було включено 7034 пацієнти. У програму клінічного дослідження ХОЗЛ щодо інтегрованої оцінки небажаних реакцій загалом було включено 6237 пацієнтів.

Небажаними реакціями, про які найчастіше повідомлялося при застосуванні флютиказону фууроату та вілантеролу, були головний біль та назофарингіт. За винятком пневмонії та переломів, профіль безпеки був однаковим у пацієнтів з астмою та ХОЗЛ. Під час клінічних досліджень пневмонія та переломи спостерігалися частіше у пацієнтів з ХОЗЛ.

У таблиці нижче системні реакції подано за системно-органним класом та частотою.

Класифікація частоти виникнення побічних ефектів:

дуже часто $\geq 1/10$;

часто $\geq 1/100$ та $< 1/10$;

нечасто $\geq 1/1000$ та $< 1/100$;

рідко $\geq 1/10000$ та $< 1/1000$;

дуже рідко $< 1/10000$.

В кожній групі частоти небажані реакції представлено в порядку зменшення серйозності.

Класи систем органів	Небажана реакція	Частота
Інфекції та інвазії	Пневмонія*, інфекція верхніх дихальних шляхів, бронхіт, грип, кандидоз ротової порожнини та горла	Часто
З боку імунної системи	Реакції гіперчутливості, включаючи анафілаксію, ангіоневротичний набряк, висипання, кропив'янка	Рідко
З боку метаболізму та розлади харчування	Гіперглікемія	Нечасто
З боку психіки	Тривога	Рідко
З боку нервової системи	Головний біль Тремор	Дуже часто Рідко
З боку органів зору	Помутніння зору	Нечасто
З боку серцевої системи	Екстрасистолія Серцебиття Тахікардія	Нечасто Рідко Рідко
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Назофарингіт Парадоксальний бронхоспазм Орофарингеальний біль, синусит, фарингіт, риніт, кашель, дисфонія	Дуже часто Рідко Часто
З боку шлунково-кишкового тракту	Біль у животі	Часто
З боку скелетно-м'язової та	Біль у суглобах, біль у спині, переломи**,	Часто

Валерія

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

11
[Підпис]

сполучної тканини	м'язові спазми	
Загальні розлади та порушення в місці введення	Лихоманка	Часто

*, ** Див. нижче «Окремі побічні реакції»

Окремі побічні реакції

Пневмонія

В інтегрованому аналізі двох дубльованих однорічних досліджень у пацієнтів з ХОЗЛ із загостренням за минулий рік (n = 3255) кількість випадків пневмонії на 1000 пацієнто-років становила 97,9 при застосуванні флютиказону фуuratoу/вілантеролу 184/22, 85,7 при застосуванні флютиказону фуuratoу/вілантеролу 92/22 та 42,3 при застосуванні вілантеролу 22. Кількість випадків пневмонії тяжкого ступеня на 1000 пацієнто-років становила 33,6; 35,5 та 7,6 відповідно, тоді як випадки серйозної пневмонії на 1000 пацієнто-років становили 35,1 при застосуванні флютиказону фуuratoу/вілантеролу 184/22, 42,9 при застосуванні флютиказону фуuratoу/вілантеролу 92/22 та 12,1 при застосуванні вілантеролу 22. Кількість летальних випадків пневмонії, скоригованих за експозицією препарату, становила 8,8 при застосуванні флютиказону фуuratoу/вілантеролу 184/22 у порівнянні з 1,5 при застосуванні флютиказону фуuratoу/вілантеролу 92/22 та 0 при застосуванні вілантеролу 22.

В інтегрованому аналізі 11 досліджень у пацієнтів з астмою (7034 пацієнти) частота виникнення пневмонії на 1000 пацієнто-років становила 18,4 при застосуванні флютиказону фуuratoу/вілантеролу 184/22 у порівнянні з 9,6 при застосуванні флютиказону фуuratoу/вілантеролу 92/22 та 8,0 в групі плацебо.

Переломи

У двох дубльованих 12-місячних дослідженнях за участю загалом 3255 пацієнтів з ХОЗЛ частота переломів кісток загалом була низькою в усіх групах лікування з більш високою частотою в групах застосування препарату Релвар™ Елліпта (2%) у порівнянні з групою застосування вілантеролу в дозі 22 мкг (< 1%). Хоча в групах препарату Релвар™ Елліпта було більше переломів у порівнянні з групою вілантеролу в дозі 22 мкг, переломи, які зазвичай пов'язувалися із застосуванням кортикостероїдів (наприклад компресійні переломи хребта/переломи хребта в попереково-грудному відділі, переломи стегнової кістки та вертлюжної впадини), виникали у < 1% в групах лікування препаратом Релвар™ Елліпта та вілантеролу.

В інтегрованому аналізі 11 досліджень у пацієнтів з астмою (7034 пацієнти) частота виникнення переломів становила < 1% і вони зазвичай пов'язувалися з травмою.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Звітування про підозрювані побічні реакції на лікарський засіб у післяреєстраційний період має важливе значення. Це забезпечує безперервний моніторинг співвідношення ризик/користь даного лікарського засобу. Фахівці у сфері охорони здоров'я, а також пацієнти можуть повідомляти про підозрювані побічні реакції до ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна» за цілодобовим телефоном (044) 585-51-85 або на email oaх70065@gsk.com.

Термін придатності. 2 роки.

Термін придатності після відкриття лотка – 6 тижнів.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25°C. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від вологи.

Застосовувати протягом 6 тижнів після відкриття лотка.



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



У спеціально відведеному місці пацієнту необхідно зазначити кінцеву дату, після якої інгалятор необхідно викинути. Дата має бути зазначена одразу ж після вилучення інгалятора з лотка.

Упаковка.

По 14 або 30 доз у порошковому інгаляторі, по 1 інгалятору у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, Велика Британія /Glaxo Operations UK Ltd, United Kingdom.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Прайорі Стріт, Веа, SG12 0DJ, Велика Британія/ Priorsy Street, Ware, SG12 0DJ, United Kingdom.

Дата останнього перегляду.

W *Александр*

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Анна Узгориско
Директор 13
28.12.2010 *А*