

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ТРЕЛЕДЖИ ЕЛЛІПТА
(TRELEGY ELLIPTA)

Склад:

діючі речовини: флютиказон, умеклідиніум, вілантерол;
1 доза, що доставляється, містить 92 мкг флютиказону фууроату, 55 мкг умеклідиніуму (у формі броміду) і 22 мкг вілантеролу (у формі трифенатату);
це відповідає попередньо розподіленій дозі 100 мкг флютиказону фууроату, 74,2 мкг умеклідиніуму броміду і 25 мкг вілантеролу (у формі трифенатату);
допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; магнію стеарат.

Лікарська форма. Порошок для інгаляцій.

Основні фізико-хімічні властивості: білий порошок у блистерних стрічках з алюмінієвої фольги по 14 або 30 доз, які містяться у пластиковому інгаляторі зі світло-сірим корпусом, бежевою кришкою мундштука та лічильником доз.

Фармакотерапевтична група. Лікарські засоби, що застосовуються при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів. Адренергічні препарати в комбінації з антихолінергічними препаратами, включно з трикомпонентними комбінаціями з кортикостероїдами.

Код АТХ R03A L08.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Флютиказону фууроат/умеклідиніум/вілантерол — це комбінація інгаляційного синтетичного глюкокортикостероїду, антагоніста мускаринових рецепторів тривалої дії та бета₂-адренергічного агоніста тривалої дії (ІГКС/МХТД/БАТД). Після пероральної інгаляції умеклідиніум і вілантерол діють місцево у дихальних шляхах, внаслідок чого відбувається розширення бронхів (бронходилатація) завдяки різним механізмам дії, а флютиказону фууроат зменшує запалення.

Флютиказону фууроат

Флютиказону фууроат — це кортикостероїд із потужною протизапальною дією. Точний механізм, за допомогою якого флютиказону фууроат впливає на симптоми 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 запального процесу.

Умеклідиніум

Умеклідиніум є антагоністом мускаринових рецепторів тривалої дії (антихолінергічним засобом). Умеклідиніум чинить бронхорозширювальну дію шляхом конкурентного пригнічення зв'язування ацетилхоліну з мускариновими рецепторами гладких м'язів

дихальних шляхів. Виявлена повільна оборотність на підтипі М3 мускаринових рецепторів людини *in vitro* і тривала дія *in vivo* при безпосередньому введенні в легені в доклінічних моделях.

Вілантерол

Вілантерол є селективним агоністом бета₂-адренорецепторів тривалої дії (БАТД). Фармакологічний вплив агоністів бета₂-адренорецепторів, включно з вілантеролом, принаймні частково пояснюється стимуляцією внутрішньоклітинної аденілатциклази, ферменту, який каталізує перетворення аденозинтрифосфату (АТФ) на циклічний-3',5'-аденозинмонофосфат (цАМФ). Підвищені рівні цАМФ зумовлюють розслаблення гладких м'язів бронхів і пригнічують вивільнення медіаторів гіперчутливості негайного типу з клітин, особливо з опасистих клітин.

Фармакодинамічні ефекти

Кардіоелектрофізіологія

Спеціального дослідження для оцінки впливу флютиказону фууроату/умеклідініуму/вілантеролу на QT-інтервал не проводили. Дослідження QT-інтервалу із застосуванням флютиказону фууроату/вілантеролу (ФФ/ВІ) та умеклідініуму/вілантеролу (УМЕК/ВІ) не продемонстрували клінічно значущого впливу клінічних доз ФФ, УМЕК та ВІ на інтервал QT. Не спостерігалось клінічно значущого впливу на скорегований QT-інтервал під час аналізу проведених у центральній лабораторії електрокардіограм 911 пацієнтів із ХОЗЛ, які отримували флютиказону фууроат/умеклідініум/вілантерол протягом 24 тижнів, або підгрупи з 210 пацієнтів, які отримували цю комбінацію протягом 52 тижнів.

Клінічна ефективність та безпека

Ефективність препарату Треледжи Елліпта (92/55/22 мкг), який застосовували один раз на добу, оцінювали у пацієнтів із клінічним діагнозом ХОЗЛ у двох дослідженнях із активним контролем і в одному дослідженні не меншої ефективності. Усі три дослідження були багатоцентровими рандомізованими подвійними сліпими. Критеріями включення в дослідження була наявність у пацієнтів симптомів ХОЗЛ, підтверджена оцінкою в ≥ 10 балів за тестом з оцінки ХОЗЛ (САТ), а також щоденний прийом підтримуючої терапії ХОЗЛ протягом принаймні трьох місяців до початку дослідження.

FULFIL (СТТ116853) — це 24-тижневе дослідження (N = 1810), протягом якого порівнювали препарат Треледжи Елліпта (92/55/22 мкг) з комбінацією будесоніду/формотеролу 400/12 мкг (БУД/ФОР), яку застосовували двічі на добу. Підгрупа пацієнтів (n = 430) продовжувала участь у додатковому сліпому періоді дослідження до 52 тижнів. На момент скринінгу середнє відсоткове значення постбронходилатаційного ОФВ₁ становило 45 % від прогнозованого, а 65 % пацієнтів повідомили про одне або кілька загострень помірнього/тяжкого ступеня протягом останніх 12 місяців.

IMPACT (СТТ116855) — це 52-тижневе дослідження (N = 10 355), під час якого порівнювали препарат Треледжи Елліпта (92/55/22 мкг) з комбінаціями флютиказону фууроату/вілантеролу 92/22 мкг (ФФ/ВІ) і умеклідініуму/вілантеролу 55/22 мкг (УМЕК/ВІ). На момент скринінгу середнє відсоткове значення постбронходилатаційного ОФВ₁ становило 46 % від прогнозованого, а більше ніж 99 % пацієнтів повідомили про одне або більше загострень помірнього/тяжкого ступеня протягом останніх 12 місяців.

На момент включення в дослідження лікарськими засобами, що найчастіше застосовували для лікування ХОЗЛ, про які повідомлялося в дослідженнях FULFIL та IMPACT, були ІГКС + БАТД + МХТД (28 %, 34 % відповідно), ІГКС + БАТД (29 %, 26 %, відповідно), МХТД + БАТД (10 %, 8 %, відповідно) та МХТД (9 %, 7 % відповідно). Учасники дослідження також могли застосовувати інші лікарські засоби для лікування ХОЗЛ (наприклад муколітики або антагоністи лейкотрієнових рецепторів).

Дослідження 200812 — це 24-тижневе дослідження не меншої ефективності (N = 1055), у якому препарат Треледжи Елліпта (92/55/22 мкг) порівнювали з комбінацією ФФ/ВІ (92/22 мкг) та УМЕК (55 мкг), які застосовувалися один раз на добу у двох окремих інгаляторах пацієнтами із загостреннями помірнього й тяжкого ступеня в анамнезі протягом попередніх 12 місяців.

Вплив на легеневу функцію

У дослідженні FULFIL бронходилатаційний ефект препарату Треледжи Елліпта проявлявся у перший день лікування та зберігався протягом 24 тижнів лікування (середні зміни показника ОФВ₁ порівняно з вихідним рівнем становили 90–222 мл в день 1 і 160–339 мл на 24 тижні). Препарат Треледжи Елліпта достовірно покращив ($p < 0,001$) легеневу функцію (що визначається за середньою зміною пребронходилатаційного показника ОФВ₁ порівняно з вихідним рівнем на 24 тижні) (див. таблицю 1), і це покращення зберігалось в підгрупі пацієнтів, які продовжували лікування до 52 тижня.

Таблиця 1. Кінцева точка функції легень у дослідженні FULFIL

Показник	Треледжи Елліпта (N = 911)	БУД/ФОР (N = 899)	Різниця між препаратами (95 % ДІ)
			Порівняння з БУД/ФОР
Зміна пребронходилатаційного ОФВ ₁ (л) від початкового рівня на 24 тижні, визначена за МНК (СП) ^a .	0,142 (0,0083)	-0,029 (0,0085)	0,171 0,148, 0,194

ОФВ₁ — об'єм форсованого видиху за 1 секунду; л — літри; МНК — метод найменших квадратів; СП — стандартна помилка, N — кількість осіб у вибірці «усі рандомізовані пацієнти відповідно до призначеного лікування» (ІТТ-популяція); ДІ — довірчий інтервал.

^a Статистично значуща різниця між терапією ФФ/УМЕК/ВІ та БУД/ФОР також фіксувалася в інших часових точках оцінки (тижні 2, 4 і 12).

У дослідженні ІМРАСТ препарат Треледжи Елліпта значно покращив ($p < 0,001$) легеневу функцію протягом 52 тижнів лікування порівняно з ФФ/ВІ та УМЕК/ВІ (див. таблицю 2).

Таблиця 2. Кінцева точка функції легень у дослідженні ІМРАСТ

Показник	Треледжи Елліпта (N = 4151)	ФФ/ВІ (N = 4134)	УМЕК/ВІ (N = 2070)	Різниця між препаратами 95 % ДІ	
				Порівняння Треледжи та ФФ/ВІ	Порівняння Треледжи та УМЕК/ВІ
Зміна пребронходилатаційного ОФВ ₁ (л) від початкового рівня на 52 тижні, визначена за МНК (СП) ^a .	0,094 (0,004)	-0,003 (0,004)	0,040 (0,006)	0,097 0,085, 0,109	0,054 0,039, 0,069

ОФВ₁ — об'єм форсованого видиху за 1 секунду; л — літри; МНК — метод найменших квадратів; СП — стандартна помилка, N — кількість осіб у вибірці «усі рандомізовані пацієнти відповідно до призначеного лікування» (ІТТ-популяція); ДІ — довірчий інтервал.

^a Статистично значуща різниця між терапією препаратами ФФ/УМЕК/ВІ та ФФ/ВІ і препаратами ФФ/УМЕК/ВІ та УМЕК/ВІ також фіксувалася в інших часових точках оцінки (тижні 4, 16, 28 і 40).

У дослідженні 200812 препарат Треледжи Елліпта не поступався ефективністю комбінації ФФ/ВІ та УМЕК, яку застосовували одночасно за допомогою двох різних інгаляторів, щодо покращення пребронходилатаційного показника ОФВ₁ на 24 тижні. Заздалегідь задана межа не меншої ефективності становила 50 мл.

Загострення

У дослідженні IMPACT протягом 52 тижнів застосування препарату Треледжи Елліпта достовірно знизило ($p < 0,001$) щорічну частоту виникнення загострень помірнього/тяжкого ступеня на 15 % (95 % ДІ: 10, 20) порівняно з ФФ/ВІ (частота; 0,91 та 1,07 події на один пацієнто-рік) і на 25% (95 % ДІ: 19, 30) порівняно з УМЕК/ВІ (частота; 0,91 та 1,21 події на один пацієнто-рік). Відповідно до даних, зібраних протягом 24 тижнів дослідження FULFIL, застосування препарату Треледжи Елліпта достовірно знизило ($p = 0,002$) щорічну частоту виникнення загострень помірнього/тяжкого ступеня на 35 % (95 % ДІ: 14, 51) порівняно з БУД/ФОР.

У дослідженні IMPACT застосування препарату Треледжи Елліпта подовжило час до виникнення першого загострення помірнього/тяжкого ступеня, що визначається за часом до виникнення першого загострення та достовірно знизило ($p < 0,001$) ризик його розвитку, порівняно з ФФ/ВІ (14,8 %; 95 % ДІ: 9,3, 19,9) та УМЕК/ВІ (16,0 %; 95 % ДІ: 9,4, 22,1). У дослідженні FULFIL застосування препарату Треледжи Елліпта значно знизило ризик розвитку загострення помірнього/тяжкого ступеня протягом 24 тижнів порівняно з БУД/ФОР (33 %; 95 % ДІ: 12, 48; $p = 0,004$).

У дослідженні IMPACT застосування препарату Треледжи Елліпта зменшило річну частоту загострень тяжкого ступеня (тобто таких, що вимагали госпіталізації або мали летальний наслідок) на 13 % порівняно з ФФ/ВІ (95 % ДІ: -1, 24; $p = 0,064$). Застосування препарату Треледжи Елліпта суттєво зменшило річну частоту загострень тяжкого ступеня на 34 % порівняно з УМЕК/ВІ (95 % ДІ: 22, 44; $p < 0,001$).

Якість життя, пов'язана зі здоров'ям

Застосування препарату Треледжи Елліпта суттєво покращило ($p < 0,001$) якість життя, пов'язану зі здоров'ям (що визначалося за загальною кількістю балів за Респіраторним опитувальником госпіталю Святого Георгія [SGRQ]), як у дослідженні FULFIL (24 тиждень) порівняно з БУД/ФОР (-2,2 бала; 95 % ДІ: -3,5, -1,0), так і у дослідженні IMPACT (52 тиждень) порівняно з ФФ/ВІ (-1,8 бала; 95 % ДІ: -2,4, -1,1) та УМЕК/ВІ (-1,8 бала; 95 % ДІ: -2,6, -1,0).

Клінічно значущим покращенням загальної оцінки за SGRQ відповіла більша частка пацієнтів, які отримували препарат Треледжи Елліпта, як у дослідженні FULFIL на 24 тижні порівняно з БУД/ФОР (50 % та 41 % відповідно), відношення шансів відповіді та відсутності відповіді (ВШ) (1,41; 95 % ДІ: 1,16, 1,70), так і у дослідженні IMPACT на 52 тижні порівняно з ФФ/ВІ та УМЕК/ВІ (42 %, 34 % та 34 %, відповідно), ВШ та ФФ/ВІ (1,41; 95 % ДІ: 1,29, 1,55) ВШ та УМЕК/ВІ (1,41; 95 % ДІ: 1,26, 1,57). Усі порівняння препаратів були статистично значущими ($p < 0,001$).

У дослідженні FULFIL частка пацієнтів, які відповіли на лікування за результатом САТ (визначається як зниження оцінки на вихідному рівні на 2 і більше балів) на 24 тижні, була достовірно вищою ($p < 0,001$) у групі застосування препарату Треледжи Елліпта порівняно з БУД/ФОР (53 % та 45 %; ВШ 1,44; 95 % ДІ: 1,19, 1,75). У дослідженні IMPACT частка пацієнтів, які відповіли на лікування за результатом САТ на 52 тижні, була достовірно вищою ($p < 0,001$) у групі застосування препарату Треледжи Елліпта (42 %) порівняно з ФФ/ВІ (37 %; ВШ 1,24; 95 % ДІ: 1,14, 1,36) та УМЕК/ВІ (36 %; ВШ 1,28; 95 % ДІ: 1,15, 1,43).

Вплив на симптоми

Тяжкість задишки визначали за допомогою динамічного індексу задишки (TDI) на 24 тижні у дослідженні FULFIL та на 52 тижні у дослідженні IMPACT (підгрупа пацієнтів, $n = 5058$). У дослідженні FULFIL частка пацієнтів, які відповіли на лікування за результатом TDI (визначається як оцінка не менше ніж 1 бал), була достовірно вищою ($p < 0,001$) у групі препарату Треледжи Елліпта порівняно з БУД/ФОР (61 % та 51 %; ВШ 1,61; 95 % ДІ: 1,33, 1,95). У дослідженні IMPACT частка таких пацієнтів також була достовірно вищою ($p < 0,001$) у групі препарату Треледжи Елліпта (36 %) порівняно з ФФ/ВІ (29 %; ВШ 1,36; 95 % ДІ: 1,19, 1,55) та УМЕК/ВІ (30 %; ВШ 1,33; 95 % ДІ: 1,13, 1,57).

У дослідженні FULFIL застосування препарату Треледжи Елліпта полегшило щоденні симптоми ХОЗЛ за оцінкою E-RS: Загальна оцінка ХОЗЛ, порівняно з БУД/ФОР (зниження оцінки на вихідному рівні на ≥ 2 бали). Частка пацієнтів, які відповіли на лікування протягом

21–24 тижнів, була достовірно вищою ($p < 0,001$) у групі застосування препарату Треледжи Елліпта порівняно з БУД/ФОР (47 % і 37 % відповідно; ВШ 1,59; 95 % ДІ: 1,30, 1,94).

Використання препаратів для полегшення симптомів

У дослідженні FULFIL застосування препарату Треледжи Елліпта давало змогу достовірно зменшити ($p < 0,001$) використання препаратів швидкопомічної терапії у період між 1 і 24 тижнями порівняно з БУД/ФОР (різниця між препаратами: -0,2 випадки на добу; 95 % ДІ: -0,3, -0,1).

У дослідженні IMPACT застосування препарату Треледжи Елліпта достовірно зменшувало ($p < 0,001$) необхідність використання препаратів швидкопомічної терапії (кількість разів на добу) кожні 4 тижні порівняно з ФФ/ВІ та УМЕК/ВІ. На 49–52 тижнях різниця між препаратами становила -0,28 (95 % ДІ: -0,37, -0,19) порівняно з ФФ/ВІ і -0,30 (95 % ДІ: -0,41, -0,19) з УМЕК/ВІ.

Нічні пробудження

У дослідженні IMPACT за допомогою застосування препарату Треледжи Елліпта було досягнуто статистично значущого зменшення середньої кількості нічних пробуджень через ХОЗЛ порівняно з ФФ/ВІ (-0,05; 95 % ДІ: -0,08, -0,01; $p = 0,005$) і з УМЕК/ВІ (-0,10; 95 % ДІ: -0,14, -0,05; $p < 0,001$) у період з 49 тижня по 52 тиждень. Значні зниження спостерігалися в усіх інших часових точках при застосуванні УМЕК/ВІ ($p < 0,001$) і в усіх часових точках, крім двох, при застосуванні ФФ/ВІ ($p \leq 0,021$).

Діти

Європейське агентство з лікарських засобів відмовилось від зобов'язання щодо надання результатів досліджень препарату Треледжи Елліпта в усіх підгрупах дітей (інформацію щодо застосування дітям див. у розділі «Спосіб застосування та дози»).

Фармакокінетика.

При інгаляційному застосуванні комбінації флютиказону фуurato, умеклідініуму та вілантеролу в одному інгаляторі здоровими добровольцями фармакокінетика кожного компонента була зіставною з фармакокінетикою, що спостерігається під час застосування діючих речовин у вигляді комбінації флютиказону фуurato/вілантеролу або комбінації умеклідініуму/вілантеролу або монотерапії умеклідініумом.

Популяційний аналіз фармакокінетики ФФ/УМЕК/ВІ проводили з використанням об'єднаного набору фармакокінетичних даних із трьох досліджень III фази за участю 821 пацієнта з ХОЗЛ. Системні концентрації (показник C_{\max} у рівноважному стані та AUC) ФФ, УМЕК і ВІ після застосування їх в комбінації за допомогою одного інгалятора (потрійна комбінація) були в діапазоні значень, що спостерігалися після застосування комбінації ФФ/ВІ + УМЕК за допомогою двох інгаляторів, після застосування подвійних комбінацій (ФФ/ВІ та УМЕК/ВІ), а також після застосування цих діючих речовин в окремих інгаляторах (ФФ, УМЕК, ВІ). Коваріаційний аналіз показав вищий уявний кліренс ФФ (42 %) при порівнянні ФФ/ВІ з ФФ/УМЕК/ВІ, однак це явище не вважається клінічно значущим.

Абсорбція

Флютиказону фуороат

Після застосування флютиказону фуороату/умеклідініуму/вілантеролу шляхом інгаляції здоровим добровольцям C_{\max} флютиказону фуороату досягалося через 15 хвилин. Абсолютна біодоступність флютиказону фуороату після інгаляційного застосування у вигляді флютиказону фуороату/вілантеролу становила в середньому 15,2 %, що переважно пов'язано із всмоктуванням інгальованої частки дози, яка потрапила до легень, з незначним внеском пероральної абсорбції. Після повторної дози флютиказону фуороату/вілантеролу, введеної шляхом інгаляції, рівноважний стан досягався протягом 6 днів із 1,6-разовим накопиченням.

Умеклідініум

Після застосування флютиказону фуороату/умеклідініуму/вілантеролу шляхом інгаляції здоровим добровольцям C_{\max} умеклідініуму досягалося через 5 хвилин. Абсолютна біодоступність умеклідініуму, введеного шляхом інгаляції, становила в середньому 13 % з незначним внеском пероральної абсорбції. Після повторної дози умеклідініуму, введеної шляхом інгаляції, рівноважний стан досягався протягом 7–10 днів із 1,5–2-разовим накопиченням.

Вілантерол

Після застосування флютиказону фууроату/умеклідиніуму/вілантеролу шляхом інгаляції здоровим добровольцям C_{max} вілантеролу досягався через 7 хвилин. Абсолютна біодоступність вілантеролу, введеного шляхом інгаляції, становила в середньому 27 % з незначним внеском пероральної абсорбції. Після повторної дози умеклідиніуму/вілантеролу, введеної шляхом інгаляції, рівноважний стан досягався протягом 6 днів із 1,5-разовим накопиченням.

Розподіл

Флютиказону фууроат

Після внутрішньовенного введення флютиказону фууроату здоровим добровольцям середній об'єм розподілу в рівноважному стані становив 661 л. Флютиказону фууроат має слабкий зв'язок з еритроцитами. Зв'язування флютиказону фууроату з білками плазми крові людини *in vitro* було високим, в середньому > 99,6 %.

Умеклідиніум

Після внутрішньовенного введення умеклідиніуму здоровим добровольцям середній об'єм розподілу становив 86 л. Зв'язування умеклідиніуму з білками плазми крові людини *in vitro* становило в середньому 89 %.

Вілантерол

Після внутрішньовенного введення вілантеролу здоровим добровольцям середній об'єм розподілу в рівноважному стані становив 165 л. Вілантерол має слабкий зв'язок з еритроцитами. Зв'язування вілантеролу з білками плазми крові людини *in vitro* становило в середньому 94 %.

Біотрансформація

Флютиказону фууроат

За даними досліджень *in vitro*, флютиказону фууроат переважно метаболізується цитохромом P450 3A4 (CYP3A4) і є субстратом для транспортера P-гр. Флютиказону фууроат переважно метаболізується шляхом гідролізу S-фторметил-карботіоатної групи до метаболітів із суттєво меншою кортикостероїдною активністю. Системний вплив метаболітів є низьким.

Умеклідиніум

За даними досліджень *in vitro*, умеклідиніум переважно метаболізується цитохромом P450 2D6 (CYP2D6) і є субстратом для транспортера P-гр. Основні метаболічні шляхи умеклідиніуму є окисними (гідроксилування, O-деалкілування) з подальшою кон'югацією (глюкуронізація тощо), що призводить до утворення низки метаболітів зі зниженою або з невстановленою фармакологічною активністю. Системний вплив метаболітів є низьким.

Вілантерол

За даними досліджень *in vitro*, вілантерол переважно метаболізується цитохромом P450 3A4 (CYP3A4) і є субстратом для транспортера P-гр. Основними метаболічними шляхами для вілантеролу є O-деалкілування з подальшим утворенням ряду метаболітів зі значно зменшеною агоністичною активністю щодо бета₁- і бета₂-адренорецепторів. Плазмовий метаболічний профіль після перорального застосування вілантеролу в радіоізотопному дослідженні в організмі людини відповідає високому метаболізму першого проходження. Системний вплив метаболітів є низьким.

Виведення

Флютиказону фууроат

Уявний період напіввиведення флютиказону фууроату з плазми крові після інгаляційного застосування флютиказону фууроату/вілантеролу становив у середньому 24 год. Після внутрішньовенного введення період напіввиведення становив у середньому 15,1 год. Плазмовий кліренс після внутрішньовенного введення становив 65,4 л/год. Виділення нирками становило приблизно 2 % від введеної внутрішньовенно дози. Після перорального застосування флютиказону фууроат в організмі людини метаболізувався переважно з утворенням метаболітів, які майже повністю виводились через кишечник, за винятком відновленої дози радіоактивної речовини < 1 %, виведеної із сечею.

Умеклідиніум

Після інгаляційного застосування умеклідініуму протягом 10 діб період напіввиведення з плазми становив у середньому 19 год, водночас в рівноважному стані від 3 до 4 % незміненої речовини виводилося із сечею. Плазмовий кліренс після внутрішньовенного введення становив 151 л/год. Після внутрішньовенного введення близько 58 % введеної дози речовини, міченої радіоактивним ізотопом, виділялося з калом, приблизно 22 % введеної дози речовини, міченої радіоактивним ізотопом, виділялося із сечею. Виділення з калом пов'язаних з умеклідініумом сполук після внутрішньовенного введення вказує на їх секрецію в жовч. Після перорального застосування 92 % від застосованої дози речовини, міченої радіоактивним ізотопом, виділялося з калом. Із сечею виводився менше ніж 1 % дози, що застосовувалась (1 % виділеної радіоактивної речовини), що вказує на незначну абсорбцію при пероральному застосуванні.

Вілантерол

Після інгаляційного застосування вілантеролу протягом 10 діб період напіввиведення з плазми становив у середньому 11 год. Плазмовий кліренс після внутрішньовенного введення вілантеролу становив 108 л/год. Після перорального застосування вілантеролу, міченого радіоактивним ізотопом, 70 % радіоактивної речовини виводилося із сечею та 30 % — з калом. Виведення вілантеролу головним чином відбувалося метаболічним шляхом з подальшою екскрецією метаболітів із сечею та калом.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Вплив віку на фармакокінетику флютиказону фуurato, умеклідініуму та вілантеролу оцінювали у популяційному фармакокінетичному аналізі. Не спостерігалось жодного клінічно значущого впливу, який свідчив би про необхідність коригування дози.

Порушення функції нирок

Застосування флютиказону фуurato/умеклідініуму/вілантеролу пацієнтам із порушенням функції нирок не вивчалось. Проте було проведено дослідження із застосуванням комбінацій флютиказону фуurato/вілантеролу та умеклідініуму/вілантеролу, під час яких не було виявлено жодних ознак збільшення системного впливу флютиказону фуurato, умеклідініуму або вілантеролу. Було проведено дослідження *in vitro* для оцінювання ступеня зв'язування з білками за участю пацієнтів із нирковою недостатністю тяжкого ступеня та здорових добровольців, і не було виявлено жодного клінічно значущого підтвердження змін у процесі зв'язування з білками.

Вплив гемодіалізу не досліджувався.

Порушення функції печінки

Застосування флютиказону фуurato/умеклідініуму/вілантеролу пацієнтам із порушенням функції печінки не вивчалось. Проте було проведено дослідження із застосуванням комбінацій флютиказону фуurato/вілантеролу та умеклідініуму/вілантеролу.

Вплив компонентів препарату Треледжи Елліпта флютиказону фуurato/вілантеролу оцінювали у клінічних дослідженнях за участі пацієнтів з порушенням функції печінки усіх ступенів тяжкості (класи А, В або С за класифікацією Чайлд – П'ю). У пацієнтів із порушенням функції печінки помірного ступеня флютиказону фуurato чинив до трьох разів більший системний вплив (ФФ 184 мкг), тому пацієнтам із порушенням функції печінки тяжкого ступеня призначали половину дози (ФФ 92 мкг). При застосуванні менших доз системний вплив не змінювався. Тому пацієнтам із порушенням функції печінки помірного й тяжкого ступеня рекомендується з обережністю застосовувати цей препарат, але конкретні рекомендації щодо коригування дози залежно від функції печінки відсутні. Не спостерігалось значного збільшення системного впливу вілантеролу.

У пацієнтів із порушенням функції печінки помірного ступеня не відзначалось жодних ознак збільшення системного впливу умеклідініуму чи вілантеролу (C_{max} і AUC). Застосування умеклідініуму пацієнтам із порушенням функції печінки тяжкого ступеня не вивчалось.

Інші особливі групи пацієнтів

Вплив раси, статі та маси тіла на фармакокінетику флютиказону фуurato, умеклідініуму та вілантеролу також оцінювали у популяційному фармакокінетичному аналізі.

У 113 пацієнтів з ХОЗЛ східноазійського походження (японської та східноазійської етнічної приналежності), які отримували ФФ/УМЕК/ВІ у єдиному інгаляторі (27 % пацієнтів), показник AUC(ss) флютиказону фууроату був в середньому на 30 % вищим порівняно з відповідним показником у представників європеїдної раси. Однак такий більш високий системний вплив не призводив до перевищення порогового значення зниження рівня кортизолу в сироватці крові та сечі, спричинене дією ФФ, і не вважається клінічно значущим. Раса не впливала на фармакокінетику умеклідиніуму чи вілантеролу в пацієнтів із ХОЗЛ. Системний вплив флютиказону фууроату, умеклідиніуму чи вілантеролу не продемонстрував жодних клінічно значущих відмінностей, які вимагали б коригування дози залежно від раси, статі чи маси тіла пацієнта.

Щодо інших характеристик пацієнтів, дослідження, проведене за участю суб'єктів з низьким рівнем метаболізму CYP2D6, не виявило жодних ознак клінічно значущого ефекту генетичного поліморфізму CYP2D6 щодо системного впливу умеклідиніуму.

Доклінічні дані з безпеки

На тлі застосування флютиказону фууроату, умеклідиніуму або вілантеролу у доклінічних дослідженнях виникали фармакологічні та токсикологічні ефекти, які, зазвичай, пов'язують із застосуванням глюкокортикоїдів, антагоністів мускаринових рецепторів або агоністів бета₂-адренорецепторів. Застосування комбінації флютиказону фууроату, умеклідиніуму та вілантеролу у собак не призвело до виникнення будь-якого нового значущого рівня токсичності або будь-якого серйозного загострення очікуваних явищ, пов'язаних з окремим застосуванням флютиказону фууроату, умеклідиніуму та вілантеролу.

Генотоксичність і канцерогенність

Флютиказону фууроат

При проведенні стандартного комплексу досліджень застосування флютиказону фууроату не продемонструвало генотоксичності, а також не виявляло ознак канцерогенності у дослідженнях з використанням інгаляцій у щурів та мишей протягом усього їхнього життєвого циклу, які отримували дози, відповідно у 1,4 або 2,9 раза більше за добову дозу 92 мкг флютиказону фууроату для людини (з урахуванням показника AUC).

Умеклідиніум

При проведенні стандартного комплексу досліджень застосування умеклідиніуму не демонструвало генотоксичності, а також не виявляло ознак канцерогенності у дослідженнях з використанням інгаляцій у щурів та мишей протягом усього їхнього життєвого циклу, які отримували дози, відповідно у ≥ 20 або ≥ 17 разів більше за клінічну добову дозу для людини (55 мкг умеклідиніуму, з урахуванням показника AUC).

Вілантерол

Застосування вілантеролу (у формі альфа-фенілцинамату) і трифенілоцтової кислоти не демонструвало ознак генотоксичності, що свідчить про те, що вілантерол (у формі трифенатату) не спричиняє генотоксичного впливу на організм людини. Аналогічно результатам, про які повідомлялося раніше, щодо інших агоністів бета₂-адренорецепторів, у дослідженнях з використанням інгаляцій у щурів та мишей протягом усього їхнього життєвого циклу вілантеролу трифенатат чинив проліферативний ефект у репродуктивному тракті самиць щурів і мишей, а також у гіпофізі щурів. На тлі застосування доз, що відповідно в 0,9 раза або 22 рази перевищували клінічну добову дозу для людини (22 мкг вілантеролу, з урахуванням показника AUC), не спостерігалось збільшення частоти випадків розвитку новоутворень у щурів та мишей.

Репродуктивна та онтогенетична токсичність

Флютиказону фууроат, умеклідиніум і вілантерол не чинили жодного негативного впливу на фертильність самців і самиць щурів.

Флютиказону фууроат

Флютиказону фууроат не чинив тератогенної дії на організм щурів та кролів, проте спричиняв затримку розвитку у щурів і викидні у кролів у дозах, токсичних для організму матері. На тлі застосування доз, що в 6,6 раза перевищували клінічну добову дозу для людини (92 мкг флютиказону фууроату, з урахуванням показника AUC), не спостерігалось ознак

онтогенетичної токсичності у щурів. Флютиказону фууроат не чинив негативного впливу на пре- або постнатальний розвиток у щурів.

Умеклідиніум

Умеклідиніум не чинив тератогенної дії на організм щурів і кролів. У дослідженні перинатального та постнатального розвитку підшкірне введення умеклідиніуму шурам призвело до зниження приросту маси тіла матері та її апетиту, а також дещо знизило масу тіла потомства перед відлученням від грудей у самиць, які отримували дозу 180 мкг/кг/добу (що приблизно в 61 раз більше за клінічну добову дозу 55 мкг умеклідиніуму для людини, з урахуванням показника AUC).

Вілантерол

Вілантерол не чинив тератогенної дії на організм щурів. У дослідженнях інгаляції у кролів вілантерол чинив ефекти, подібні до тих, що спостерігалися на тлі застосування інших агоністів бета₂-адренорецепторів (розщільна піднебіння, відкриті повіки, зрощення сегментів груднини та згинання/мальботація кінцівок). На тлі підшкірного введення доз, що в 62 рази перевищували клінічну добову дозу для людини (22 мкг вілантеролу, з урахуванням показника AUC), не спостерігалось ознак негативного впливу. Вілантерол не чинив негативного впливу на пре- або постнатальний розвиток у щурів.

Клінічні характеристики

Показання

Препарат Треледжи Елліпта показаний для підтримуючої терапії дорослих пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) помірного та важкого ступеня, які не отримують належного ефекту від застосування комбінації інгаляційного кортикостероїда та бета₂-агоніста тривалої дії або комбінації бета₂-агоніста тривалої дії та антагоніста мускаринових рецепторів тривалої дії (інформацію про вплив на контроль симптомів та профілактику загострень див. у розділі «Фармакодинаміка»).

Протипоказання

Підвищена чутливість до активних речовин або до будь-якої з допоміжних речовин.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

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

Бета-адреноблокатори

Бета₂-адреноблокатори можуть послаблювати або чинити антагоністичну дію щодо агоністів бета₂-адренорецепторів, таких як вілантерол. Якщо застосування бета-адреноблокаторів є обов'язковим, слід розглянути можливість застосування кардіоселективних бета-адреноблокаторів, проте одночасне застосування неселективних і селективних бета-адреноблокаторів вимагає обережності.

Інгібітори СYP3A4

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

Одночасне застосування цього препарату з сильними інгібіторами СYP3A4 (наприклад кетоконазолом, ритонавіром, кобіцистатовмісними препаратами) вимагає обережності, оскільки існує можливість підвищеного системного впливу флютиказону фууроату та вілантеролу, що збільшує вірогідність розвитку побічних реакцій. Слід уникати такої комбінації, за винятком випадків, коли користь її застосування перевищує ризик розвитку системних побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням кортикостероїдів. У такому випадку стан пацієнтів слід контролювати щодо виникнення системних побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням кортикостероїдів. Було проведено дослідження з повторним дозуванням за участю здорових добровольців із застосуванням комбінації флютиказону фууроату/вілантеролу (184/22 мкг) та кетоконазолу (сильного інгібітора СYP3A4, 400 мг). Одночасне застосування

підвищувало середні показники $AUC_{(0-24)}$ та C_{max} флютиказону фууроату на 36 % та 33 % відповідно. Підвищення впливу флютиказону фууроату пов'язували зі зменшенням на 27 % зваженого середнього рівня кортизолу в сироватці крові за 0–24 години. Одночасне застосування підвищувало середні показники $AUC_{(0-t)}$ та C_{max} вілантеролу на 65 % та 22 % відповідно.

Посилення дії вілантеролу не асоціювалося зі збільшенням системних впливів, пов'язаних із бета₂-агоністами, на частоту серцевих скорочень або рівень калію в крові.

Інгібітори CYP2D6 / поліморфізм CYP2D6

Умеклідініум є субстратом цитохрому P450 2D6 (CYP2D6). Фармакокінетику умеклідініуму у рівноважному стані оцінювали у здорових добровольців, які мають дефіцит CYP2D6 (суб'єкти з низьким рівнем метаболізму). Не спостерігалось жодного впливу на показники AUC або C_{max} умеклідініуму в дозі, що перевищує норму у 8 разів. Приблизно 1,3-разове збільшення показника AUC умеклідініуму спостерігалось на тлі застосування дози, що перевищує норму у 16 разів, без впливу на показник C_{max} умеклідініуму. З огляду на величину цих змін не очікується клінічно значущих лікарських взаємодій на тлі одночасного застосування умеклідініуму/вілантеролу з інгібіторами CYP2D6 або застосування пацієнтами з генетично дефіцитною активністю CYP2D6 (суб'єкти з низьким рівнем метаболізму).

Інгібітори P-глікопротеїну

Флютиказону фууроат, умеклідініум і вілантерол є субстратами транспортера P-глікопротеїну (P-gp). Вплив помірного P-gp інгібітора верапамілу (240 мг один раз на добу) на фармакокінетику умеклідініуму і вілантеролу у рівноважному стані оцінювали у здорових добровольців. Не спостерігалось жодного впливу верапамілу на показники C_{max} умеклідініуму або вілантеролу. Спостерігалось приблизно 1,4-разове збільшення AUC умеклідініуму без впливу на показник AUC вілантеролу. З огляду на величину цих змін не очікується клінічно значущих лікарських взаємодій на тлі одночасного застосування флютиказону фууроату/умеклідініуму/вілантеролу з інгібіторами P-gp. Клінічні фармакологічні дослідження зі специфічним інгібітором P-gp та флютиказону фууроатом не проводилися.

Інші антимукаринові засоби тривалої дії та бета₂-агоністи тривалої дії

Одночасне застосування препарату Треледжи Елліпта з іншими мукариновими антагоністами тривалої дії, бета₂-адренергічними агоністами тривалої дії або лікарськими засобами, що містять будь-який з цих засобів, не досліджували. Таке застосування не рекомендується, оскільки воно може посилити відомі побічні реакції, пов'язані з застосуванням інгаляційних мукаринових антагоністів або бета₂-адренергічних агоністів (див. розділи «Побічні реакції» та «Передозування»).

Гіпокаліємія

Одночасна гіпокаліємічна терапія із застосуванням похідних метилксантину, стероїдів або калійнезберігаючих діуретиків може посилювати потенційний гіпокаліємічний ефект бета₂-адренергічних агоністів, тому препарат Треледжи Елліпта слід застосовувати з обережністю (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування

Бронхіальна астма

Цей лікарський засіб не слід застосовувати пацієнтам з астмою, оскільки він не досліджувався для цієї групи пацієнтів.

Не для застосування під час гострого стану

Відсутні клінічні дані, які свідчили б про користь застосування препарату Треледжи Елліпта для лікування гострих епізодів бронхоспазму або загострення ХОЗЛ (тобто як препарату швидкопомічної терапії).

Погіршення перебігу захворювання

Збільшення частоти застосування бронхолітиків короткої дії для полегшення симптомів може свідчити про погіршення контролю захворювання. У разі погіршення перебігу ХОЗЛ на тлі

лікування препаратом Треледжи Елліпта необхідно повторно оцінити стан пацієнта і тактику лікування.

Пацієнти не повинні припиняти терапію препаратом Треледжи Елліпта без консультації з лікарем, оскільки після припинення лікування симптоми можуть повернутися.

Парадоксальний бронхоспазм

Застосування флютиказону фуuratoу/умеклідініуму/вілантеролу може спричинити парадоксальний бронхоспазм з раптовим швидким збільшенням свистячих хрипів після застосування дози. Цей стан може бути небезпечним для життя. У разі розвитку парадоксального бронхоспазму лікування препаратом слід негайно припинити. Пацієнта, в якого виник парадоксальний бронхоспазм, потрібно обстежити та у разі потреби призначити альтернативну терапію.

Вплив на серцево-судинну систему

На тлі застосування антагоністів мускаринових рецепторів і симпатоміметиків, включно з умеклідініумом/вілантеролом, можливі порушення з боку серцево-судинної системи, як-от серцеві аритмії, наприклад фібриляція передсердь і тахікардія (див. розділ «Побічні реакції»). Тому препарат Треледжи Елліпта слід з обережністю призначати пацієнтам із нестабільними або небезпечними для життя серцево-судинними захворюваннями.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Слід спостерігати за станом пацієнтів із печінковою недостатністю помірного й тяжкого ступенів, які отримують препарат Треледжи Елліпта, для виявлення можливих системних побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням кортикостероїдів (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Системні ефекти кортикостероїдів

Системні ефекти можуть виникати на тлі застосування будь-якого інгаляційного глюкокортикостероїда, особливо у високих дозах, призначених на тривалий час. Ці ефекти є значно менш імовірними, ніж на тлі застосування пероральних глюкокортикостероїдів.

Порушення зору

Під час системного та місцевого застосування кортикостероїдів можуть бути зареєстровані випадки порушення зору. У разі виникнення в пацієнта таких симптомів, як розмитість зору або інших порушень зору, 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 під час застосування топічних та системних кортикостероїдів.

Супутні захворювання

Препарат Треледжи Елліпта слід з обережністю застосовувати пацієнтам із судомними розладами або з тиреотоксикозом, а також пацієнтам, які незвично реагують на бета-адренергічні агоністи.

Препарат Треледжи Елліпта також необхідно з обережністю застосовувати пацієнтам із туберкульозом легень та пацієнтам із хронічними або нелікованими інфекціями.

Антихолінергічна активність

Препарат Треледжи Елліпта слід з обережністю застосовувати пацієнтам із закритокутовою глаукомою. Пацієнтів необхідно поінформувати про ознаки та симптоми гострої закритокутової глаукоми, а також про необхідність припинення застосування препарату Треледжи Елліпта та негайного звернення до лікаря в разі появи будь-яких із таких ознак чи симптомів.

Препарат Треледжи Елліпта слід з обережністю призначати пацієнтам із затримкою сечі або факторами ризику розвитку затримки сечі, наприклад доброякісною гіперплазією передміхурової залози. В умовах післяреєстраційного застосування повідомлялося про випадки гострої затримки сечі (див. розділ «Побічні реакції»).

Пневмонія у пацієнтів з ХОЗЛ

У пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), які отримують інгаляційні кортикостероїди, спостерігалось підвищення частоти випадків пневмонії, включно

з пневмонією, що потребує госпіталізації. Існує низка доказів підвищеного ризику виникнення пневмонії в разі підвищення дози кортикостероїда, проте це не було остаточно продемонстровано в жодному з досліджень.

Немає переконливих клінічних доказів внутрішньокласових відмінностей стосовно величини ризику розвитку пневмонії між препаратами, що містять інгаляційні глюкокортикостероїди.

Лікарям слід бути пильними щодо можливого розвитку пневмонії у пацієнтів з ХОЗЛ, оскільки клінічні ознаки такої хвороби частково збігаються із симптомами загострення ХОЗЛ.

Фактори ризику розвитку пневмонії у пацієнтів з ХОЗЛ включають куріння, літній вік, низький індекс маси тіла (ІМТ) та тяжке ХОЗЛ.

Гіпокаліємія

Бета₂-адренергічні агоністи можуть спричиняти значну гіпокаліємію у деяких пацієнтів, що може обумовити розвиток побічних реакцій з боку серцево-судинної системи. Зниження рівня калію в сироватці крові, зазвичай, є транзиторним і не потребує призначення препаратів калію.

У клінічних дослідженнях із застосуванням препарату Треледжи Елліпта у рекомендованій терапевтичній дозі не спостерігалось жодних клінічно значущих ефектів гіпокаліємії. Препарат Треледжи Елліпта слід з обережністю застосовувати разом з іншими лікарськими засобами, які також можуть сприяти розвитку гіпокаліємії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Гіперглікемія

У деяких пацієнтів бета₂-адренергічні агоністи можуть спричиняти транзиторну гіперглікемію. У клінічних дослідженнях із застосуванням флютиказону фуuratoу/умеклідініуму/вілантеролу у рекомендованій терапевтичній дозі не спостерігалось жодного клінічно значущого впливу на рівень глюкози в плазмі. При застосуванні флютиказону фуuratoу/умеклідініуму/вілантеролу повідомлялося про підвищення рівня глюкози крові у пацієнтів із цукровим діабетом, що необхідно враховувати у разі призначення препарату пацієнтам із цукровим діабетом в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»). Після початку лікування препаратом Треледжи Елліпта необхідно більш ретельно контролювати рівень глюкози в плазмі крові у пацієнтів, хворих на цукровий діабет.

Допоміжні речовини

Цей лікарський засіб містить лактозу. Пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід застосовувати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність

Наявні обмежені дані щодо застосування флютиказону фуuratoу/умеклідініуму/вілантеролу вагітним жінкам. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність на тлі застосування доз, які не є клінічно відповідними (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Можливість призначення препарату Треледжи Елліпта вагітній жінці має розглядатись лише у разі, коли очікувана користь для жінки переважає будь-який можливий ризик для плода.

Годування груддю

Невідомо, чи проникає флютиказону фуuratoу, умеклідініум, вілантерол та їхні метаболіти у грудне молоко. Проте інші агоністи бета₂-адренорецепторів виявляються у грудному молоці. Неможливо виключити ризик для новонароджених/немовлят. Рішення щодо припинення годування груддю або припинення/відмови від лікування препаратом Треледжи Елліпта необхідно ухвалювати з урахуванням користі грудного вигодування для дитини та користі терапії для жінки.

Фертильність

Дані щодо впливу флютиказону фуuratoу/умеклідініуму/вілантеролу на фертильність людини відсутні. Дослідження на тваринах не показали впливу флютиказону фуuratoу, умеклідініуму

або вілантеролу на репродуктивну функцію самців і самиць (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Флютиказону фуроат/умеклідиніум/вілантерол не впливає або має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими автоматизованими системами.

Спосіб застосування та дози

Дози

Рекомендована та максимальна доза становить одну інгаляцію один раз на добу (щодня в один і той самий час).

У разі пропуску дози наступну інгаляцію слід робити наступного дня у звичайний час.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Пацієнтам віком від 65 років коригування дози не потрібне (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Ниркова недостатність

Немає потреби в корекції дози пацієнтам з нирковою недостатністю (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Печінкова недостатність

Пацієнтам із печінковою недостатністю легкого, помірного або важкого ступеня коригування дози не потрібне. Препарат Треледжи Елліпта слід з обережністю застосовувати пацієнтам із порушенням функції печінки помірного та важкого ступеня (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

Спосіб застосування

Лікарський засіб Треледжи Елліпта призначений тільки для інгаляцій.

Інструкція для застосування

Якщо інгалятор Треледжи Елліпта застосовується вперше, немає потреби перевіряти правильність його роботи. Інгалятор містить попередньо відміряні дози та одразу готовий до використання.

Упаковка лікарського засобу Треледжи Елліпта та її вміст (рис.1):



Рис.1

Інгалятор упакований у лоток. **Не відкривайте лоток, поки не будете готові до інгаляції дози лікарського засобу.** Коли будете готові до використання інгалятора, відкрийте лоток, відірвавши кришку. Лоток містить пакетик з вологопоглиначем для поглинання зайвої вологи (рис.2). Цей пакетик з вологопоглиначем слід викинути — його **не** можна відкривати, а його вміст **не** можна їсти чи вдихати.

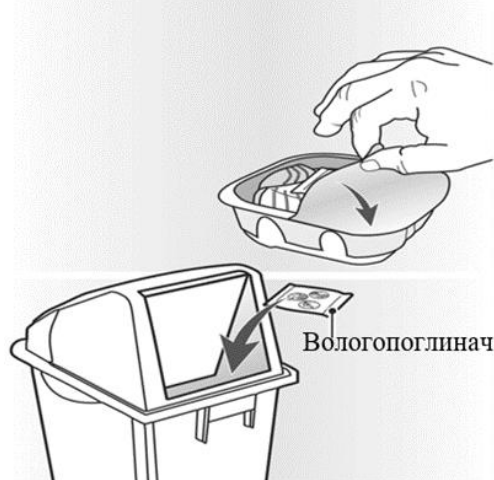


Рис.2

Інгалятор в лотку перебуває в положенні «закрито». **Не діставайте інгалятор з лотка, поки не будете готові до інгаляції дози лікарського засобу.** Впишіть дату кінцевого застосування на інгаляторі та картонній упаковці у спеціально відведеному місці, позначеному «Не використовувати після:». Дата кінцевого застосування інгалятора становить 6 тижнів з дати відкриття лотка. **Не слід застосовувати інгалятор після дати кінцевого застосування.** Після першого відкриття лоток можна викинути.

У разі зберігання препарату у холодильнику необхідно, щоб інгалятор перебував за кімнатної температури протягом щонайменше однієї години перед застосуванням.

Наведена нижче покрокова інструкція для інгалятора, що містить 30 доз (30-денний запас), також застосовується для інгалятора, що містить 14 доз (14-денний запас).

Інструкції з використання інгалятора

1. Прочитайте перед початком застосування.

Якщо кришку інгалятора відкрити й закрити без інгаляції препарату, то дозу буде втрачено.

Втрачена доза буде надійно зберігатися в інгаляторі, але вже не буде доступна для інгаляції.

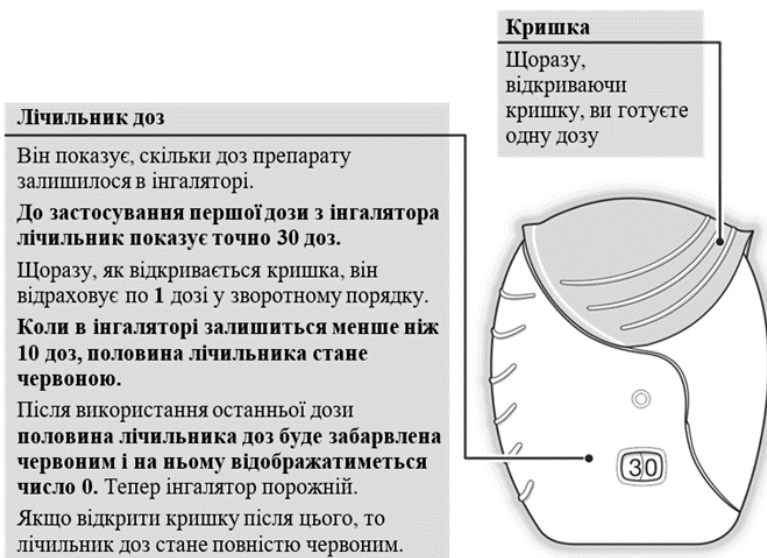


Рис.3

Лічильник доз 14-дозового інгалятора працює так само. Коли в інгаляторі залишиться менше ніж 10 доз, половина лічильника стане червоною, а після використання останньої дози половина лічильника доз буде забарвлена червоним і на ньому відобразиться число 0. Якщо знову відкрити кришку, лічильник доз стане повністю червоним (рис.3).

2. Як підготувати дозу.

**Не відкривайте кришку, доки не будете готові застосувати дозу.
Не струшуйте інгалятор.**

- **Потягніть кришку вниз, доки не почуєте «клац» (рис.4).**

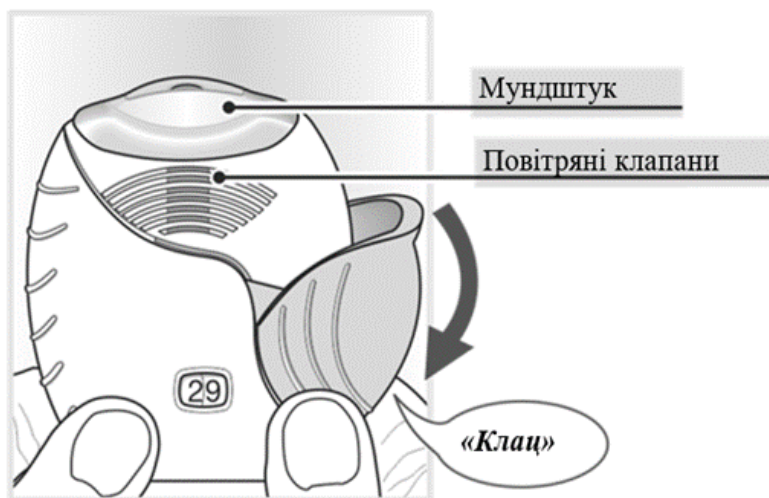


Рис.4

Тепер препарат готовий до інгаляції.

Лічильник доз відраховує у зворотному порядку на **одну одиницю**, що підтверджує готовність інгалятора до використання.

- **Якщо після того, як Ви почули «клац», лічильник доз не відрахував дозу у зворотному порядку, то інгалятор не працює. Необхідно звернутися з інгалятором в аптеку за порадою.**
- **У будь-якому разі трусити інгалятор не слід.**

3. Як виконати інгаляцію препарату.

- Утримуйте інгалятор на відстані від рота і зробіть видих настільки глибокий, наскільки це для Вас комфортно.
Не видихайте в інгалятор.
- Розмістіть мундштук між губами і щільно притисніть їх навколо мундштука (рис.5).



Рис.5

Не перекривайте пальцями повітряні клапани.

Зробіть один довгий, рівний, глибокий вдих, після чого затримайте дихання якомога довше (щонайменше 3–4 секунди).

Вийміть інгалятор з рота.

Повільно і обережно видихніть.

Навіть при правильному використанні інгалятора Ви можете не відчувати препарат, зокрема його смак.

У разі потреби очистьте мундштук до закриття кришки, використовуючи суху тканину.

4. Закрийте інгалятор і прополощіть рот.

Щоб накрити мундштук, поверніть кришку на місце, рухаючи її вгору до упору (рис.6).

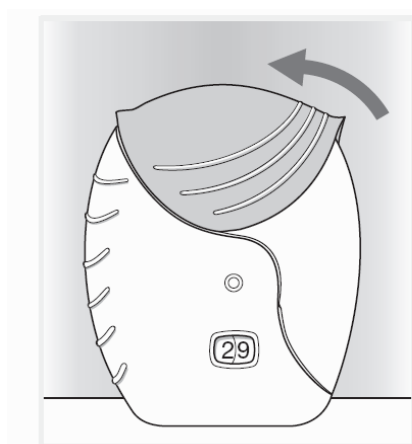


Рис.6

Після використання інгалятора прополощіть рот водою, не ковтаючи її.

Це зменшить вірогідність появи побічної дії у вигляді больових відчуттів у роті та горлі.

Діти

Препарат Треледжи Елліпта не призначений для застосування дітям (віком до 18 років).

Передозування

Симптоми

Передозування препаратом Треледжи Елліпта, ймовірно, матиме ознаки, симптоми або побічні реакції, пов'язані з фармакологічною дією його окремих компонентів (синдром Кушинга, кушингоїдні ознаки, пригнічення функції надниркових залоз, зниження мінеральної щільності кісток, сухість у роті, порушення зорової акомодатції, тахікардія, аритмія, тремор, головний біль, посилене серцебиття, нудота, гіперглікемія та гіпокаліємія).

Лікування

Специфічне лікування в разі передозування препарату Треледжи Елліпта відсутнє. У разі передозування пацієнту слід надавати симптоматичну терапію з відповідним моніторингом стану, якщо це необхідно.

Кардіоселективну бета-блокаду слід розглядати лише у разі сильного передозування вілантеролом, яке є клінічно значущим і не відповідає на симптоматичні заходи. Кардіоселективні бета-блокатори слід з обережністю застосовувати пацієнтам з бронхоспазмом в анамнезі.

Подальше лікування пацієнта має відповідати клінічним показанням або рекомендаціям національного токсикологічного центру (у разі їх наявності).

Побічні реакції

Огляд профілю безпеки

Побічними реакціями, про які найчастіше повідомлялося під час лікування, були назофарингіт (7 %), головний біль (5 %) та інфекції верхніх дихальних шляхів (2 %).

Табличний перелік побічних реакцій

Профіль безпеки препарату Треледжи Елліпта ґрунтується на даних трьох клінічних досліджень III фази та добровільних повідомленнях.

Якщо в різних дослідженнях частота виникнення побічних реакцій відрізнялася, в таблиці зазначено вищу частоту.

Побічні реакції представлено за класами органів та систем згідно з класифікацією MedDRA.

Частота побічних реакцій визначається за таким умовним поділом: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ і $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10\ 000$ і $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10\ 000$); невідомо (неможливо оцінити за наявними даними).

Системи та органи	Побічні реакції	Частота
Інфекції та інвазії	Пневмонія Інфекція верхніх дихальних шляхів Бронхіт Фарингіт Риніт Синусит Грип Назофарингіт Кандидоз ротової порожнини та горла Інфекція сечовивідних шляхів	Часто
	Вірусна інфекція дихальних шляхів	Нечасто
З боку імунної системи	Реакції гіперчутливості, включно з анафілаксією, ангіоневротичним набряком, кропив'янкою, висипанням	Рідко
З боку обміну речовин і харчування	Гіперглікемія	Рідко
Психічні розлади	Тривожність	Рідко
З боку нервової системи	Головний біль	Часто
	Дисгевзія	Нечасто
	Тремор	Рідко

Системи та органи	Побічні реакції	Частота
З боку органів зору	Затуманений зір (див. розділ «Особливості застосування») Глаукома Біль в очах	Нечасто
	Підвищення внутрішньоочного тиску	Рідко
З боку серця	Суправентрикулярна тахіаритмія Тахікардія Фібриляція передсердь	Нечасто
	Посилене серцебиття	Рідко
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Кашель Біль у горлі/глотці	Часто
	Дисфонія	Нечасто
З боку шлунково-кишкового тракту	Запор	Часто
	Сухість у роті	Нечасто
З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини	Артралгія Біль у спині	Часто
	Переломи	Нечасто
	М'язові спазми	Рідко
З боку нирок та сечовивідних шляхів	Затримка сечі Дизурія	Рідко

Опис окремих побічних реакцій

Пневмонія

Загалом серед 1810 пацієнтів із ХОЗЛ на пізніх стадіях (середній показник ОФВ₁ після застосування бронхолітиків 45 % від прогнозованого, стандартне відхилення (СВ) 13 %), у 65 % із яких в анамнезі було загострення ХОЗЛ помірного/тяжкого ступеня протягом 12 місяців до дослідження (дослідження СТТ116853), у пацієнтів, які отримували препарат Треледжи Елліпта (20 пацієнтів, 2 %), відзначалася вища частота випадків пневмонії, про які повідомлялося протягом 24 тижнів, ніж у пацієнтів, які отримували будесонід/формотерол (7 пацієнтів, < 1 %). Пневмонія, яка потребувала госпіталізації, розвинулася в 1 % пацієнтів, які отримували препарат Треледжи Елліпта, і в < 1 % пацієнтів, які отримували будесонід/формотерол протягом 24 тижнів. Було зафіксовано один випадок пневмонії з летальним наслідком у пацієнта, який отримував препарат Треледжи Елліпта. У підгрупі з 430 пацієнтів, які отримували лікування протягом 52 тижнів, сумарна частота випадків пневмонії у групі пацієнтів, що застосовували препарат Треледжи Елліпта, і в групі пацієнтів, що застосовували комбінацію будесоніду/формотеролу, становила 2 %. Частота випадків пневмонії, яка розвивалася на тлі застосування препарату Треледжи Елліпта, зіставна з показником, зафіксованим у групі флютиказону фуuratoу/вілантеролу 100/25 у клінічних дослідженнях ФФ/ВІ за участю пацієнтів із ХОЗЛ.

У 52-тижневому дослідженні за участю 10 355 пацієнтів із ХОЗЛ та помірними або тяжкими загостреннями в анамнезі протягом попередніх 12 місяців (середній показник ОФВ₁ після застосування бронхолітиків 46 % від прогнозованого, СВ 15 %) (дослідження СТТ116855) частота розвитку пневмонії становила 8 % (317 пацієнтів) у групі застосування препарату Треледжи Елліпта (n = 4151), 7 % (292 пацієнти) у групі застосування флютиказону фуuratoу/вілантеролу (n = 4134) і 5 % (97 пацієнтів) у групі застосування умеклідиніуму/вілантеролу (n = 2070). Пневмонія зі смертельним наслідком розвинулась у 12 з 4151 пацієнта (3,5 на 1000 пацієнто-років) у групі застосування препарату Треледжи Елліпта, у 5 з 4134 пацієнтів (1,7 на 1000 пацієнто-років) у групі застосування флютиказону фуuratoу/вілантеролу і у 5 з 2070 пацієнтів (2,9 на 1000 пацієнто-років) у групі застосування умеклідиніуму/вілантеролу.

Звітування про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 2 роки.

Термін придатності після відкриття лотка – 6 тижнів.

Умови зберігання

Зберігати при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

До першого використання зберігати інгалятор у лотку, запаяному відривною кришкою з фольги, для захисту від вологи. Після відкриття лотка зберігати при температурі не вище 30 °С і застосувати протягом 6 тижнів.

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

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

Упаковка

Порошок для інгаляцій, дозований, по 92 мкг/55 мкг/22 мкг/дозу, по 14 або 30 доз у порошковому інгаляторі № 1.

Інгалятор містить дві блістерні стрічки з алюмінієвої фольги по 14 або 30 доз (запас на 14 або 30 днів). В одній стрічці кожна чарунка містить флютиказону фураат, в іншій стрічці кожна чарунка містить суміш умеклідиніуму (у формі броміду) і вілантеролу (у формі трифенатату). Інгалятор Еліпта складається зі світло-сірого корпусу, бежевої кришки мундштука та лічильника доз. Інгалятор упакований у лоток з фольги, що містить пакетик із вологопоглиначем із силікагелю. Лоток запаяний відривною кришкою з фольги і поміщений у картонну коробку.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, що веде діяльність як Глаксо Веллком Оперейшнс/ Glaxo Operations UK Ltd trading as Glaxo Wellcome Operations.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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

Представник заявника.

ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна».

Місцезнаходження представника заявника.

02152, м. Київ, проспект Павла Тичини, буд. 1-В, тел: (044) 585-51-85, факс: (044) 585-51-92.

Також про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу можна повідомляти ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна» за цілодобовим телефоном (044) 585-51-85 або на email oax70065@gsk.com.

Дата останнього перегляду