МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-002548-101215

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

АНОРО® ЭЛЛИПТА® / ANORO® ELLIPTA®

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

«Глаксо Оперэйшенс Великобритания Лимитед», Великобритания

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «___» _____ 20___ г.

Старая редакция	**Новая редакция**
Торговое наименование препарата: Аноро Эллипта® / Anoro Ellipta®.	**Торговое наименование препарата:** Аноро® Эллипта® / Anoro® Ellipta®.
СОСТАВ на 1 дозу	**СОСТАВ на 1 дозу**

Старая редакция

Наименование компонентов	**Количество в одной ячейке[1], мкг**	
	22 мкг + 55 мкг/доза	**22 мкг + 113 мкг/доза**
Стрип с вилантеролом		
Действующее вещество:		
Вилантерола трифенатат микронизированный (в пересчете на вилантерол)	40 25[2]	40 25[2]
Вспомогательные вещества:		
Магния стеарат	125	125
Лактозы моногидрат	до 12,5 мг	до 12,5 мг
Стрип с умеклидинием		
Действующее вещество:		
Умеклидиния	74,2	148,3

Новая редакция

Наименование компонентов	**Количество в одной ячейке[1], мкг**
	22 мкг + 55 мкг/доза
Стрип с вилантеролом	
Действующее вещество:	
Вилантерола трифенатат микронизированный (в пересчете на вилантерол)	40 25[2]
Вспомогательные вещества:	
Магния стеарат	125
Лактозы моногидрат	до 12,5 мг
Стрип с умеклидинием	
Действующее вещество:	
Умеклидиния бромид микронизированный (в пересчете на умеклидиний)	74,2 62,5[2]

Старая редакция	Новая редакция

бромид микронизированный (в пересчете на умеклидиний)	62,5[2]	125[2]
Вспомогательные вещества:		
Магния стеарат	75	75
Лактозы моногидрат	до 12,5 мг	до 12,5 мг

Примечания:

1. Для компенсации потерь при наполнении ячеек при производстве готового препарата смесь вилантерола и вспомогательных веществ может закладываться в готовый препарат с избытком до 8 %, смесь умеклидиния и вспомогательных веществ — с избытком до 6 %.

2. Указано номинальное количество действующего вещества, доставленное количество вилантерола составляет 22 мкг, умеклидиния — 55 мкг и 113 мкг, что соответствует указанным дозировкам.

Вспомогательные вещества:
Магния стеарат — 75
Лактозы моногидрат — до 12,5 мг

Примечания:

1. Для компенсации потерь при наполнении ячеек при производстве готового препарата смесь вилантерола и вспомогательных веществ может закладываться в готовый препарат с избытком до 8 %, смесь умеклидиния и вспомогательных веществ — с избытком до 6 %.

2. Указано номинальное количество действующего вещества, доставленное количество вилантерола составляет 22 мкг, умеклидиния — 55 мкг, что соответствует указанной дозировке.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Препарат Аноро Эллипта® представляет собой комбинацию ингаляционного антагониста мускариновых холинорецепторов длительного действия и ингаляционного бета$_2$-адреномиметика длительного действия (АХДД/ДДБА). После пероральной ингаляции оба соединения оказывают местное воздействие на дыхательные пути, вызывая бронходилатацию за счет различных механизмов действия.

Вилантерол относится к классу селективных агонистов бета$_2$-адренергических рецепторов длительного

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Препарат Аноро® Эллипта® представляет собой комбинацию ингаляционного антагониста мускариновых холинорецепторов длительного действия и ингаляционного бета$_2$-адреномиметика длительного действия (АХДД/ДДБА). После ингаляции оба соединения оказывают местное воздействие на дыхательные пути, вызывая бронходилатацию за счет различных механизмов действия.

Вилантерол относится к классу селективных агонистов бета$_2$-адренергических рецепторов длительного

Старая редакция	Новая редакция
действия (бета$_2$-агонистов).	действия (бета$_2$-агонистов).
Фармакологические эффекты агонистов бета$_2$-адренорецепторов, включая вилантерол, по крайней мере, частично связаны со стимуляцией внутриклеточной аденилатциклазы — фермента, который катализирует превращение аденозинтрифосфата (АТФ) в циклический 3',5'-аденозинмонофосфат (циклический АМФ). Повышение уровня циклического АМФ приводит к расслаблению гладкой мускулатуры бронхов и угнетению высвобождения из клеток (в первую очередь из тучных клеток) медиаторов реакций гиперчувствительности немедленного типа.	Фармакологические эффекты агонистов бета$_2$-адренорецепторов, включая вилантерол, по крайней мере, частично связаны со стимуляцией внутриклеточной аденилатциклазы — фермента, который катализирует превращение аденозинтрифосфата (АТФ) в циклический 3',5'-аденозинмонофосфат (циклический АМФ). Повышение уровня циклического АМФ приводит к расслаблению гладкой мускулатуры бронхов и угнетению высвобождения из клеток (в первую очередь из тучных клеток) медиаторов реакций гиперчувствительности немедленного типа.
Умеклидиний является антагонистом мускариновых рецепторов длительного действия (также называемый антихолинергиком). Он представляет собой производное хинуклидина, являющееся антагонистом мускариновых рецепторов, который действует на мускариновые холинергические рецепторы различных подтипов. Умеклидиний оказывает бронхорасширяющее действие путем конкурентного ингибирования связывания ацетилхолина с мускариновыми ацетилхолиновыми рецепторами гладкой мускулатуры дыхательных путей. При проведении доклинических исследований на моделях *in vitro* данное соединение демонстрирует медленную обратимость действия на человеческие мускариновые рецепторы подтипа M_3, а на моделях *in vivo* была продемонстрирована длительность воздействия препарата после введения непосредственно в легкие.	Умеклидиний является антагонистом мускариновых рецепторов длительного действия (также называемый антихолинергиком). Он представляет собой производное хинуклидина, являющееся антагонистом мускариновых рецепторов, который действует на мускариновые холинергические рецепторы различных подтипов. Умеклидиний оказывает бронхорасширяющее действие путем конкурентного ингибирования связывания ацетилхолина с мускариновыми ацетилхолиновыми рецепторами гладкой мускулатуры дыхательных путей. При проведении доклинических исследований на моделях *in vitro* данное соединение демонстрирует медленную обратимость действия на человеческие мускариновые рецепторы подтипа M_3, а на моделях *in vivo* была продемонстрирована длительность воздействия препарата после введения непосредственно в легкие.
Фармакодинамические эффекты	*Фармакодинамические эффекты*
В двух плацебо-контролируемых клинических исследованиях эффективности	В плацебо-контролируем**ом** клиническ**ом** исследовани**и** эффективности наблюдалось

Старая редакция	Новая редакция
наблюдалось увеличение объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) после первой дозы комбинации вилантерола и умеклидиния в первый день. Данный показатель увеличился на 0,11 и 0,13 л через 15 минут после применения препарата в дозировке 22 + 55 мкг/доза и 22 + 113 мкг/доза, соответственно, по сравнению с аналогичным показателем при применении плацебо (в обоих случаях $p<0,001$). Разница между исходным показателем и пиковым $ОФВ_1$, определяемая в течение 6 часов после применения препарата, в первый день и на 24-й неделе эксперимента составила 0,27 и 0,32 л, соответственно, при применении препарата в дозировке 22 + 55 мкг/доза, и 0,31 и 0,34 л, соответственно, при применении препарата в дозировке 22 + 113 мкг/доза. При применении плацебо аналогичные показатели составили 0,11 и 0,09 л (1-й день), и 0,10 и 0,06 л (24-я неделя). Влияние комбинации вилантерола и умеклидиния на длительность интервала QT оценивали в плацебо и моксифлоксацин-контролируемом исследовании. 103 здоровых добровольца применяли комбинацию вилантерола и умеклидиния на протяжении 10 дней один раз в сутки в дозировке 22 + 113 мкг/доза или 88 + 452 мкг/доза. После многократного применения данного препарата не наблюдалось клинически значимого влияния на длительность интервала QT (корригированного по методу Фредерика). Кроме того, не наблюдалось клинически значимого влияния комбинации вилантерола и умеклидиния на сердечный ритм при 24-часовом холтеровском мониторировании ЭКГ у 108 пациентов с	увеличение объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) после первой дозы комбинации вилантерола и умеклидиния в первый день. Данный показатель увеличился на 0,11 л через 15 минут после применения препарата по сравнению с аналогичным показателем при применении плацебо ($p < 0,001$). Разница между исходным показателем и пиковым $ОФВ_1$, определяемая в течение 6 часов после применения препарата, в первый день и на 24-й неделе эксперимента составила 0,27 л и 0,32 л **для комбинации вилантерола и умеклидиния** соответственно. При применении плацебо аналогичные показатели составили 0,11 л (1-й день) и 0,10 л (24-я неделя). Влияние комбинации вилантерола и умеклидиния на длительность интервала QT оценивали в плацебо- и моксифлоксацин-контролируемом исследовании. 103 здоровых добровольца применяли комбинацию вилантерола и умеклидиния на протяжении 10 дней один раз в сутки в дозировке 22 + 113 мкг/доза или 88 + 452 мкг/доза. **Максимальное среднее отличие в удлинении интервала QT (корригированного по методу Фредерика, QTcF) от плацебо с учетом исходных показателей составило 4,3 мс (90 % CI = 2,2–6,4) через 10 минут после применения препарата в дозировке 22 + 113 мкг/доза и 8,2 мс (90 % CI = 6,2–10,2) через 30 минут после применения препарата в дозировке 88 + 452 мкг/доза.** Не наблюдалось клинически значимого влияния на длительность интервала QT (корригированного по методу Фредерика). Кроме того, не наблюдалось клинически значимого влияния комбинации

Старая редакция	Новая редакция
ХОБЛ, получавших данный препарат на протяжении 6 месяцев (из них 53 пациента получали препарат в дозировке 22 + 55 мкг/доза и 55 — в дозировке 22 + 113 мкг/доза один раз в сутки), а также у 226 пациентов, получавших препарат в дозировке 22 + 113 мкг/доза один раз в сутки на протяжении 12 месяцев.	вилантерола и умеклидиния на сердечный ритм при 24-часовом холтеровском мониторировании ЭКГ у **281** пациента, получавш**его** препарат в дозировке 22 + 113 мкг/доза один раз в сутки на протяжении **до** 12 месяцев.
Фармакокинетика	**Фармакокинетика**
При ингаляционном применении комбинации умеклидиния и вилантерола фармакокинетика каждого соединения была сходна с таковой, наблюдаемой при применении каждого действующего вещества по отдельности. По этой причине фармакокинетика каждого вещества будет рассмотрена отдельно.	При ингаляционном применении комбинации умеклидиния и вилантерола фармакокинетика каждого соединения была сходна с таковой, наблюдаемой при применении каждого действующего вещества по отдельности **(см. подраздел «Метаболизм»)**. По этой причине фармакокинетика каждого вещества будет рассмотрена отдельно.
Всасывание	*Всасывание*
У здоровых добровольцев после ингаляции вилантерола средняя максимальная концентрация (C_{max}) достигалась через 5–15 минут. Абсолютная биодоступность ингаляционного вилантерола, в среднем, составляла 27 % с учетом весьма незначительного всасывания вещества в полости рта. После повторных ингаляций вилантерола через 6 дней достигалось равновесное состояние с 2,4-кратным накоплением.	У здоровых добровольцев после ингаляции вилантерола средняя максимальная концентрация (C_{max}) достигалась через 5–15 минут. Абсолютная биодоступность ингаляционного вилантерола составляла 27 % с учетом незначительного всасывания вещества в полости рта. После повторных ингаляций вилантерола через 6 дней достигалось равновесное состояние с 2,4-кратным накоплением.
У здоровых добровольцев после ингаляции умеклидиния C_{max} достигалась через 5–15 минут. Абсолютная биодоступность ингаляционного умеклидиния, в среднем, составляла 13 % с учетом весьма незначительного всасывания вещества в полости рта. После повторных ингаляций умеклидиния через 7–10 дней достигалось равновесное состояние с 1,5–2-кратным накоплением. После ингаляции 113 мкг умеклидиния его системная экспозиция	У здоровых добровольцев после ингаляции умеклидиния C_{max} достигалась через 5–15 минут. Абсолютная биодоступность ингаляционного умеклидиния, в среднем, составляла 13 % с учетом незначительного всасывания вещества в полости рта. После повторных ингаляций умеклидиния через 7–10 дней достигалось равновесное состояние с 1,5–2-кратным накоплением.
	Распределение
	После внутривенного введения вилантерола здоровым добровольцам средний объем

Старая редакция	Новая редакция
была приблизительно в два раза выше таковой, наблюдаемой после ингаляции препарата в дозировке 55 мкг.	распределения в равновесном состоянии составлял 165 л. Связывание с белками плазмы крови человека *in vitro*, в среднем, **составило** 94 %.
Распределение	
После внутривенного введения вилантерола здоровым добровольцам средний объем распределения в равновесном состоянии составлял 165 л. Связывание с белками плазмы крови человека *in vitro*, в среднем, равно 94 %.	После внутривенного введения умеклидиния здоровым добровольцам средний объем распределения составлял 86 л. Связывание с белками плазмы крови человека *in vitro,* в среднем, **составило** 89 %.
После внутривенного введения умеклидиния здоровым добровольцам средний объем распределения составлял 86 л. Связывание с белками плазмы крови человека *in vitro,* в среднем, равно 89 %.	*Метаболизм*
Метаболизм	Исследования *in vitro* показали, что вилантерол метаболизируется главным образом под действием изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450, и что он является субстратом переносчика P-гликопротеина (P-gp). Основным путем метаболизма является O-деалкилирование с образованием ряда метаболитов, обладающих существенно более низкой бета$_1$- и бета$_2$-адреномиметической активностью. Метаболический профиль плазмы крови, определенный в организме человека в ходе исследования с использованием радиоактивных изотопов после перорального приема вилантерола, согласуется с высоким метаболизмом первого прохождения. Системная экспозиция метаболитов **низкая**.
Исследования *in vitro* показали, что вилантерол метаболизируется главным образом под действием изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450, и что он является субстратом переносчика P-гликопротеина (P-gp). Основным путем метаболизма является O-деалкилирование с образованием ряда метаболитов, обладающих существенно более низкой бета$_1$- и бета$_2$-адреномиметической активностью. Метаболический профиль плазмы крови, определенный в организме человека в ходе исследования с использованием радиоактивных изотопов после перорального приема вилантерола, согласуется с высоким метаболизмом «первого прохождения». Системная экспозиция метаболитов незначительна.	Исследования *in vitro* показали, что умеклидиний метаболизируется главным образом под действием изофермента CYP2D6 системы цитохрома P450, и что он является субстратом переносчика P-gp. Основным путем метаболизма умеклидиния является окисление (гидроксилирование, O-деалкилирование) с последующей конъюгацией (глюкуронирование и т.д.), приводящей к образованию ряда метаболитов с более низкой
Исследования *in vitro* показали, что умеклидиний метаболизируется главным образом под действием изофермента CYP2D6 системы цитохрома P450, и что он является субстратом переносчика P-gp. Основным путем метаболизма умеклидиния	

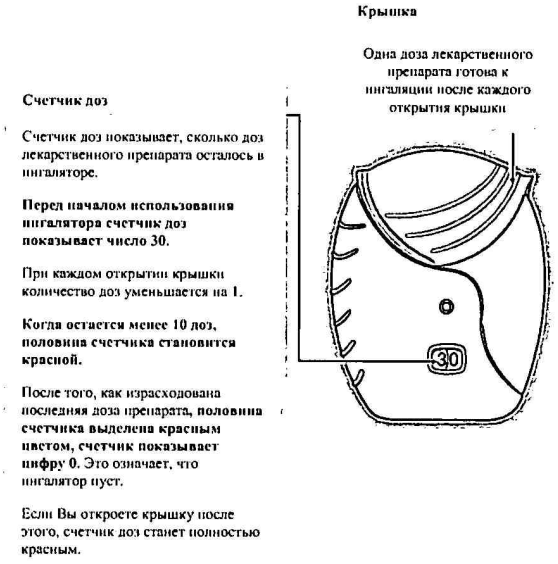
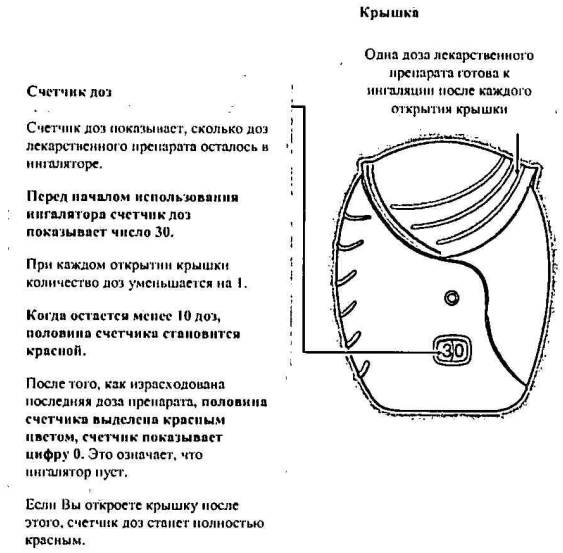
Старая редакция	Новая редакция
является окисление (гидроксилирование, О-деалкилирование) с последующей конъюгацией (глюкуронирование и т.д.), приводящей к образованию ряда метаболитов с более низкой фармакологической активностью, либо метаболитов, фармакологическая активность которых не установлена. Системная экспозиция таких метаболитов низкая.	фармакологической активностью, либо метаболитов, фармакологическая активность которых не установлена. Системная экспозиция таких метаболитов низкая.
Доступные фармакокинетические данные, полученные при исследовании на здоровых добровольцах и пациентах с ХОБЛ, указывают на отсутствие изменений системной экспозиции (C_{max} и средней площади под фармакокинетической кривой (AUC)) и прогнозируемой экспозиции при изучении популяционной фармакокинетики вилантерола и умеклидиния при их совместном применении по сравнению с аналогичными показателями, полученными при применении обоих компонентов по отдельности.	Доступные фармакокинетические данные, полученные при исследовании на здоровых добровольцах и пациентах с ХОБЛ, указывают на отсутствие изменений системной экспозиции (C_{max} и средней площади под фармакокинетической кривой (AUC)) и прогнозируемой экспозиции при изучении популяционной фармакокинетики вилантерола и умеклидиния при их совместном применении по сравнению с аналогичными показателями, полученными при применении обоих компонентов по отдельности.
При совместном применении сильного ингибитора изофермента CYP3A4 — кетоконазола (400 мг) наблюдалось повышение средних $AUC_{(0-t)}$ и C_{max} вилантерола на 65 и 22 %, соответственно. Увеличение экспозиции вилантерола не приводило к усилению системных эффектов, характерных для бета-агонистов: влияние на частоту сердечных сокращений, содержание калия в крови или интервал QT (корригированный по методу Фредерика).	При совместном применении сильного ингибитора изофермента CYP3A4 — кетоконазола (400 мг) наблюдалось повышение средних $AUC_{(0-t)}$ и C_{max} вилантерола на 65 и 22 %, соответственно. Увеличение экспозиции вилантерола не приводило к усилению системных эффектов, характерных для бета-агонистов: влияние на частоту сердечных сокращений, содержание калия в крови или интервал QT (корригированный по методу Фредерика).
Как умеклидиний, так и вилантерол являются субстратами P-gp. У здоровых добровольцев определяли влияние умеренного ингибитора переносчика P-gp верапамила (240 мг один раз в сутки) на фармакокинетику вилантерола и умеклидиния в равновесном состоянии.	Как умеклидиний, так и вилантерол являются субстратами P-gp. У здоровых добровольцев определяли влияние умеренного ингибитора переносчика P-gp верапамила (240 мг один раз в сутки) на фармакокинетику вилантерола и умеклидиния в равновесном состоянии. Влияния верапамила на C_{max} вилантерола или умеклидиния не наблюдалось. Отмечалось приблизительно 1,4-кратное повышение AUC умеклидиния, при этом

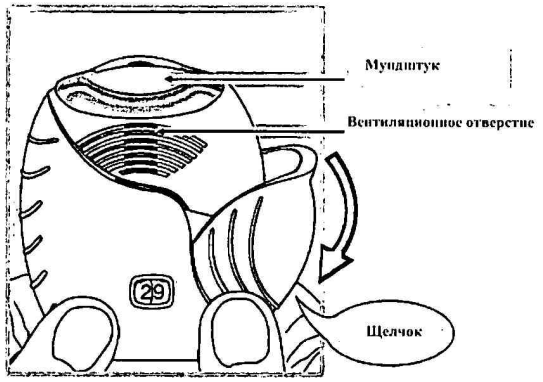
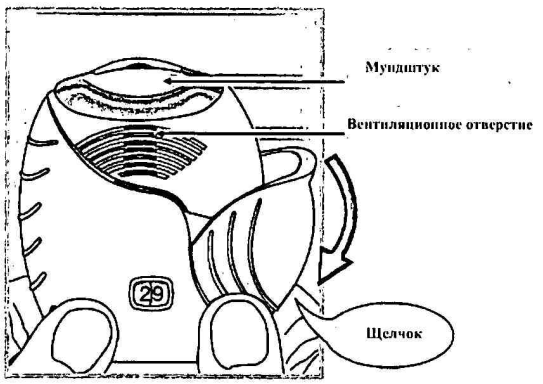
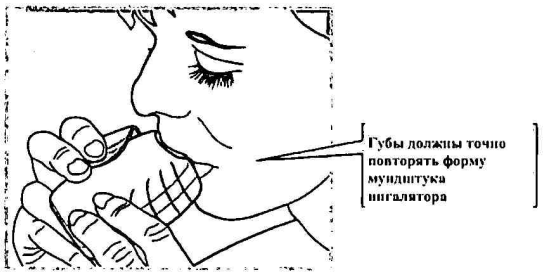
Старая редакция	Новая редакция
Влияния верапамила на C_{max} вилантерола или умеклидиния не наблюдалось. Отмечалось приблизительно 1,4-кратное повышение AUC умеклидиния, при этом AUC вилантерола не изменилась. *Выведение* Плазменный клиренс вилантерола после внутривенного введения составил 108 л/ч. После перорального приема вилантерола, меченного радиоактивным изотопом, баланс масс показал, что 70 % радиоактивного вещества выводилось почками и 30 % — кишечником. Выведение вилантерола главным образом происходило метаболическим путем с последующей экскрецией метаболитов почками и кишечником. После ингаляций вилантерола в течение 10 дней период полувыведения из плазмы составил, в среднем, 11 ч. Плазменный клиренс умеклидиния после внутривенного введения составил 151 л/ч. Через 192 часа после внутривенного введения около 58 % дозы вещества, меченного радиоактивным изотопом (или 73 % выделенного радиоактивного вещества) было выведено кишечником, что указывает на секрецию данного соединения в желчь. Почками было выведено 22 % дозы вещества, меченного радиоактивным изотопом (27 % выделенного радиоактивного вещества) через 168 часов. Через 168 часов после перорального приема препарата здоровыми мужчинами основная масса радиоактивного вещества была выведена главным образом кишечником (92 % принятой дозы вещества, меченного радиоактивным изотопом, или 99 % выделенного радиоактивного вещества). При пероральном приеме почками выводится менее 1 % дозы вещества (1 % выделенного радиоактивного вещества), что	AUC вилантерола не изменилась. *Выведение* Плазменный клиренс вилантерола после внутривенного введения составил 108 л/ч. После перорального приема вилантерола, меченного радиоактивным изотопом, баланс масс показал, что 70 % радиоактивного вещества выводилось почками и 30 % — кишечником. Выведение вилантерола главным образом происходило метаболическим путем с последующей экскрецией метаболитов почками и кишечником. После ингаляций вилантерола в течение 10 дней период полувыведения из плазмы составил, в среднем, 11 **часов**. Плазменный клиренс умеклидиния после внутривенного введения составил 151 л/ч. Через 192 часа после внутривенного введения около 58 % дозы вещества, меченного радиоактивным изотопом (или 73 % выделенного радиоактивного вещества) было выведено кишечником, что указывает на секрецию данного соединения в желчь. Почками было выведено 22 % дозы вещества, меченного радиоактивным изотопом (27 % выделенного радиоактивного вещества), через 168 часов. Через 168 часов после перорального приема препарата здоровыми мужчинами основная масса радиоактивного вещества была выведена главным образом кишечником (92 % принятой дозы вещества, меченного радиоактивным изотопом, или 99 % выделенного радиоактивного вещества). При пероральном приеме почками выводится менее 1 % дозы вещества (1 % выделенного радиоактивного вещества), что указывает на незначительное всасывание при данном пути введения препарата. После ингаляций умеклидиния в течение 10 дней период полувыведения из плазмы составил,

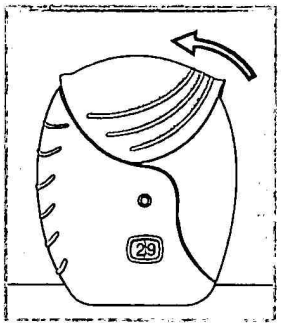
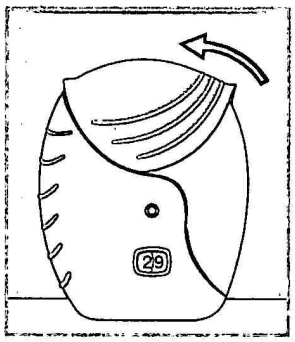
Старая редакция	Новая редакция
указывает на весьма незначительное всасывание при данном пути введения препарата. После повторных ингаляций умеклидиния в течение 10 дней период полувыведения из плазмы составил, в среднем, 19 ч, при этом от 3 до 4 % неизмененного вещества было выведено почками в равновесном состоянии. **Особые группы пациентов** *Пациенты пожилого возраста* Популяционный фармакокинетический анализ показал сходство фармакокинетики вилантерола и умеклидиния, определенной у пациентов с ХОБЛ в возрастной группе 65 лет и старше и в возрастной группе младше 65 лет. *Пациенты с нарушение функции почек* При исследовании пациентов с тяжелым нарушением функции почек не было получено данных, указывающих на увеличение системной экспозиции вилантерола или умеклидиния (C_{max} и AUC). Отсутствуют признаки изменений связывания с белками у пациентов с нарушением функции почек по сравнению со здоровыми добровольцами. *Нарушение функции печени* При исследовании пациентов с умеренным нарушением функции печени не было получено данных, указывающих на увеличение системной экспозиции вилантерола или умеклидиния (C_{max} и AUC). Отсутствуют признаки изменений связывания с белками у пациентов с нарушением функции печени по сравнению со здоровыми добровольцами. Исследований комбинации вилантерола и умеклидиния у пациентов с тяжелым нарушением функции печени не	в среднем, 19 **часов**, при этом от 3 до 4 % неизмененного вещества было выведено почками в равновесном состоянии. **Особые группы пациентов** *Пациенты пожилого возраста* Популяционный фармакокинетический анализ показал сходство фармакокинетики вилантерола и умеклидиния, определенной у пациентов с ХОБЛ в возрастной группе 65 лет и старше и в возрастной группе младше 65 лет. *Пациенты с нарушением функции почек* При исследовании пациентов с тяжелым нарушением функции почек не было получено данных, указывающих на увеличение системной экспозиции вилантерола или умеклидиния (C_{max} и AUC). Отсутствуют признаки изменений связывания с белками у пациентов с нарушением функции почек по сравнению со здоровыми добровольцами. ***Пациенты с нарушением** функции печени* При исследовании пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести не было получено данных, указывающих на увеличение системной экспозиции вилантерола или умеклидиния (C_{max} и AUC). Отсутствуют признаки изменений связывания с белками у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести по сравнению со здоровыми добровольцами. Исследований комбинации вилантерола и умеклидиния у пациентов с нарушением функции печени **тяжелой степени** не проводилось. *Другие группы пациентов* Данные популяционного анализа фармакокинетики показали отсутствие необходимости коррекции дозы

Старая редакция	Новая редакция
проводилось. *Другие группы пациентов* Данные популяционного анализа фармакокинетики показали отсутствие необходимости коррекции дозы вилантерола или умеклидиния в зависимости от возраста, расовой и половой принадлежности, применения ингаляционных глюкокортикостероидов или массы тела. При исследовании пациентов со слабой метаболической активностью изофермента CYP2D6 не было получено данных, указывающих на клинически значимое влияние генетического полиморфизма изофермента CYP2D6 на системную экспозицию умеклидиния.	вилантерола или умеклидиния в зависимости от возраста, расовой и половой принадлежности, применения ингаляционных глюкокортикостероидов или массы тела. При исследовании пациентов со слабой метаболической активностью изофермента CYP2D6 не было получено данных, указывающих на клинически значимое влияние генетического полиморфизма изофермента CYP2D6 на системную экспозицию умеклидиния.
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Препарат Аноро Эллипта® предназначен только для ингаляционного применения. Препарат Аноро Эллипта® следует применять ежедневно в одно и то же время один раз в сутки. Рекомендуемая доза препарата Аноро Эллипта®: одна ингаляция 22 мкг + 55 мкг/доза один раз в сутки. Было обнаружено, что у некоторых пациентов применение препарата Аноро Эллипта® в дозировке 22 мкг + 113 мкг/доза один раз в сутки оказывает дополнительное преимущество в отношении влияния на функцию легких и частоту применения препаратов неотложной помощи. Максимальная доза составляет одну ингаляцию препарата Аноро Эллипта® в дозировке 22 + 113 мкг/доза один раз в сутки. **Особые группы пациентов**	**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** Препарат Аноро® Эллипта® предназначен только для ингаляционного применения. Рекомендуемая **и максимальная** доза препарата Аноро® Эллипта® — одна ингаляция 22 мкг + 55 мкг/доза один раз в сутки **в одно и то же время**. **Особые группы пациентов** *Дети* Данный препарат не применяется для лечения пациентов младше 18 лет, принимая во внимания показания для его назначения. *Пациенты пожилого возраста* Пациентам старше 65 лет коррекции дозы не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства», **подраздел «Фармакокинетика»**). *Пациенты с нарушением функции почек* Пациентам с нарушением функции почек

Старая редакция	Новая редакция
Дети Данный препарат не применяется для лечения пациентов младше 18 лет, принимая во внимания показания для его назначения. *Пациенты пожилого возраста* Пациентам старше 65 лет коррекции дозы не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства»). *Пациенты с нарушением функции почек* Пациентам с нарушением функции почек коррекции дозы не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства»). *Пациенты с нарушением функции печени* Пациентам с нарушением функции печени легкой или умеренной степени тяжести коррекции дозы не требуется. Исследований по применению комбинации вилантерола и умеклидиния на пациентах с тяжелым нарушением функции печени не проводилось (см. раздел «Фармакологические свойства»).	коррекции дозы не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства», **подраздел «Фармакокинетика»**). *Пациенты с нарушением функции печени* Пациентам с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести коррекции дозы не требуется. Исследований по применению комбинации вилантерола и умеклидиния на пациентах с тяжелым нарушением функции печени не проводилось (см. раздел «Фармакологические свойства», **подраздел «Фармакокинетика»**).
Рекомендации по применению При первом использовании ингалятора Эллипта® нет необходимости в проверке правильности его работы или специальной подготовки ингалятора к эксплуатации. Просто последовательно соблюдайте рекомендации по применению, указанные ниже. Ингалятор Эллипта® упакован в контейнер, содержащий влагопоглощающий пакетик с силикагелем, который не предназначен для еды или ингаляций. Данный пакетик следует утилизировать. Когда Вы достаете ингалятор из контейнера, его крышка находится в закрытом положении. Не открывайте ее до тех пор,	**Рекомендации по применению** При первом использовании ингалятора Эллипта® нет необходимости в проверке правильности его работы или специальной подготовке ингалятора к эксплуатации. Просто последовательно соблюдайте рекомендации по применению, указанные ниже. Ингалятор Эллипта® упакован в контейнер, содержащий влагопоглощающий пакетик с силикагелем, который не предназначен для еды или ингаляций. Данный пакетик следует утилизировать. Когда Вы достаете ингалятор из контейнера, его крышка находится в закрытом положении. Не открывайте ее до тех пор,

Старая редакция	Новая редакция
пока Вы не будете готовы к приему препарата. Ниже приведены подробные инструкции использования ингалятора Эллипта®: **I. Прочитайте следующую информацию перед использованием** При открытии и закрытии крышки ингалятора Эллипта® без приема лекарственного препарата происходит потеря одной дозы. Эта доза остается закрытой внутри ингалятора, но она будет недоступна для приема. Невозможно случайно получить бóльшую дозу или двойную дозу за одну ингаляцию.  **II. Подготовка дозы** Не открывайте крышку, пока Вы не будете готовы к приему препарата. Не встряхивайте ингалятор. 1. Опустите крышку вниз до щелчка. 2. Доза препарата готова к ингаляции, и в подтверждение этого счетчик доз уменьшает число доз на единицу.	пока Вы не будете готовы к приему препарата. Ниже приведены подробные инструкции использования ингалятора Эллипта®: **I. Прочитайте следующую информацию перед использованием** При открытии и закрытии крышки ингалятора Эллипта® без приема лекарственного препарата происходит потеря одной дозы. Эта доза остается закрытой внутри ингалятора, но она будет недоступна для приема. Невозможно случайно получить бóльшую дозу или двойную дозу за одну ингаляцию.  **II. Подготовка дозы** Не открывайте крышку, пока Вы не будете готовы к приему препарата. Не встряхивайте ингалятор. 1. Опустите крышку вниз до щелчка. 2. Доза препарата готова к ингаляции, и в подтверждение этого счетчик доз уменьшает число доз на единицу.

Старая редакция	Новая редакция
3. Если счетчик доз не уменьшил число доз после того, как Вы услышали щелчок, то ингалятор не готов к подаче дозы лекарственного препарата. В этом случае следует обратиться по телефону или адресу, указанному в подразделе «За дополнительной информацией обращаться».	3. Если счетчик доз не уменьшил число доз после того, как Вы услышали щелчок, то ингалятор не готов к подаче дозы лекарственного препарата. В этом случае следует обратиться по телефону или адресу, указанному в подразделе «За дополнительной информацией обращаться».
4. Никогда не встряхивайте ингалятор.	4. Никогда не встряхивайте ингалятор.
	
III. Ингаляция лекарственного препарата	**III. Ингаляция лекарственного препарата**
1. Удерживая ингалятор на некотором расстоянии ото рта, сделайте выдох максимальной глубины. Не выдыхайте в ингалятор.	1. Удерживая ингалятор на некотором расстоянии ото рта, сделайте выдох максимальной глубины. Не выдыхайте в ингалятор.
2. Поместите мундштук между губами и плотно обхватите его губами. Не закрывайте пальцами вентиляционное отверстие.	2. Поместите мундштук между губами и плотно обхватите его губами. Не закрывайте пальцами вентиляционное отверстие.
	
3. Сделайте один глубокий, долгий,	3. Сделайте один долгий,

Старая редакция	Новая редакция
равномерный вдох. Задержите дыхание насколько возможно (по крайней мере, на 3–4 секунды). 4. Уберите ингалятор изо рта. 5. Медленно и спокойно выдохните. При правильном использовании ингалятора Вы можете не почувствовать вкус или не ощутить поступление лекарственного препарата. **IV. Закрытие ингалятора** Если Вы хотите протереть мундштук перед закрытием крышки, используйте сухую бумажную салфетку. Поднимите крышку до упора, добившись полного закрытия мундштука.  	равномерный, глубокий вдох **через рот**. Задержите дыхание насколько возможно (по крайней мере, на 3–4 секунды). 4. Уберите ингалятор изо рта. 5. Медленно и спокойно выдохните. **Даже** при правильном использовании ингалятора Вы можете не почувствовать вкус или не ощутить поступление лекарственного препарата. **IV. Закрытие ингалятора** Если Вы хотите протереть мундштук перед закрытием крышки, используйте сухую бумажную салфетку. Поднимите крышку до упора, добившись полного закрытия мундштука. 
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ Профиль безопасности комбинации вилантерола и умеклидиния основан на данных клинических исследований, в которых участвовали 2 454 пациента с ХОБЛ, получившие во время исследования не менее одной дозы комбинации вилантерола и умеклидиния. Все пациенты применяли препарат один раз в сутки; из них 1 124 получили препарат в дозировке 22 + 55 мкг/доза и 1 330 — в дозировке 22 + 113 мкг/доза. Нежелательные реакции,	**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** **Данные клинических исследований** Профиль безопасности комбинации вилантерола и умеклидиния основан на данных клинических исследований, в которых участвовали **приблизительно 3 000** пациентов с ХОБЛ, получавших **препарат в дозировке 22 + 55 мкг/доза или более на протяжении до 1 года** во время исследований. Из них **около 1 600 пациентов** получали препарат в дозировке 22 + 55 мкг/доза **один раз в сутки** и **около** 1 300 **пациентов** — в

Старая редакция	Новая редакция
представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* (≥ 1/10), *часто* (≥ 1/100 и < 1/10), *нечасто* (≥ 1/1 000 и < 1/100), *редко* (≥ 1/10 000 и < 1/1 000), *очень редко* (< 1/10 000, включая отдельные случаи). Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата. **Частота встречаемости нежелательных реакций** *Инфекционные и паразитарные заболевания* Часто: фарингит. *Нарушения со стороны сердца* Нечасто: фибрилляция предсердий, тахикардия. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения* Часто: кашель. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* Часто: запор, сухость во рту.	дозировке 22 + 113 мкг/доза **один раз в сутки**. Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* (≥ 1/10), *часто* (≥ 1/100 и < 1/10), *нечасто* (≥ 1/1 000 и < 1/100), *редко* (≥ 1/10 000 и < 1/1 000), *очень редко* (< 1/10 000, включая отдельные случаи). **Частота встречаемости нежелательных реакций** *Инфекционные и паразитарные заболевания* Часто: **инфекции мочевыводящих путей, синусит, назофарингит,** фарингит, **инфекции верхних дыхательных путей**. *Нарушения со стороны сердца* Нечасто: фибрилляция предсердий, **наджелудочковая тахикардия,** тахикардия. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения* Часто: кашель, **боль в ротоглотке**. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* Часто: запор, сухость во рту.
ПЕРЕДОЗИРОВКА При проведении клинических исследований не было получено данных о передозировке комбинацией вилантерола и умеклидиния. **Симптомы** Передозировка препаратом Аноро Эллипта® может вызывать развитие симптомов и	**ПЕРЕДОЗИРОВКА** **Симптомы** Передозировка препаратом Аноро® Эллипта® может вызывать развитие симптомов и признаков, обусловленных действием отдельных компонентов препарата, включая известные нежелательные реакции, развивающиеся

Старая редакция	Новая редакция
признаков, обусловленных действием отдельных компонентов препарата, включая известные нежелательные реакции, развивающиеся при воздействии антагонистов мускариновых рецепторов (например, сухость во рту, нарушения аккомодации и тахикардия) и признаки, наблюдаемые при передозировке другими бета$_2$-агонистами (например, тремор, головная боль и тахикардия). **Лечение** В случае передозировки требуется симптоматическая терапия и, при необходимости, за больным обеспечивается соответствующее наблюдение. Дальнейшее ведение больных в случае передозировки необходимо проводить в соответствии с клиническими показаниями.	при воздействии антагонистов мускариновых рецепторов (например, сухость во рту, нарушения аккомодации и тахикардия) и признаки, наблюдаемые при передозировке другими бета$_2$-агонистами (например, тремор, головная боль и тахикардия). **Лечение** В случае передозировки требуется симптоматическая терапия и, при необходимости, за больным обеспечивается соответствующее наблюдение. Дальнейшее ведение больных в случае передозировки необходимо проводить в соответствии с клиническими показаниями.
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ Бета-адреноблокаторы могут ослаблять эффекты бета$_2$-агонистов или действовать в качестве антагонистов препаратов этой группы, в том числе и вилантерола. Следует избегать одновременного применения неселективных и селективных бета-блокаторов, исключая случаи наличия веских оснований для их совместного применения. Вилантерол — компонент препарата Аноро Эллипта®, подвергается быстрому метаболизму главным образом в желудочно-кишечном тракте и печени с помощью изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450. При одновременном назначении препарата с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазолом) следует соблюдать осторожность, так как существует возможность увеличения	**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ** Бета-адреноблокаторы могут ослаблять эффекты бета$_2$-агонистов или действовать в качестве антагонистов препаратов этой группы, в том числе и вилантерола. Следует избегать одновременного применения неселективных **или** селективных бета-блокаторов, исключая случаи наличия веских оснований для их совместного применения. Вилантерол — компонент препарата Аноро® Эллипта®, подвергается быстрому метаболизму **первого прохождения** в желудочно-кишечном тракте и печени с помощью изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450. При одновременном назначении препарата с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазолом) следует соблюдать осторожность, так как существует возможность увеличения

Старая редакция	Новая редакция
системной экспозиции вилантерола, что в свою очередь может привести к повышению риска развития нежелательных реакций (см. раздел «Фармакологические свойства»).	системной экспозиции вилантерола, что в свою очередь может привести к повышению риска развития нежелательных реакций (см. раздел «Фармакологические свойства»).
ФОРМА ВЫПУСКА Порошок для ингаляций дозированный, 22 мкг + 55 мкг/доза, 22 мкг + 113 мкг/доза. По 30 доз в пластиковый ингалятор с корпусом светло-серого цвета, красной крышкой мундштука и счетчиком доз. Ингалятор содержит два алюминиевых ламинированных стрипа, каждый из которых состоит из 30 ячеек, которые содержат порошок белого цвета. Ингалятор помещен в многослойный контейнер из алюминиевой фольги, содержащий влагопоглощающий пакетик. Контейнер запечатан легко открывающейся фольгой. По 1 контейнеру вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.	**ФОРМА ВЫПУСКА** Порошок для ингаляций дозированный, 22 мкг + 55 мкг/доза. По 30 доз в пластиковый ингалятор с корпусом светло-серого цвета, красной крышкой мундштука и счетчиком доз. Ингалятор содержит два алюминиевых ламинированных стрипа **(один — с умеклидинием, другой — с вилантеролом)**, каждый из которых состоит из 30 ячеек. Ингалятор помещен в многослойный контейнер из алюминиевой фольги, содержащий влагопоглощающий пакетик. Контейнер запечатан легко открывающейся фольгой. По 1 контейнеру вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.
УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ Хранить при температуре не выше 25°С. Хранить в недоступном для детей месте.	**УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ** Хранить при температуре не выше **30**°С. Хранить в недоступном для детей месте.

Примечание:

по всему тексту инструкции торговое наименование препарата Аноро® Эллипта® указано с предупредительной маркировкой ®.

Менеджер отдела
регуляторных отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

Ярыгина Л. О.