МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 002451- 180915
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

РЕЛВАР ЭЛЛИПТА® / RELVAR ELLIPTA®

Порошок для ингаляций дозированный,

22 мкг + 92 мкг/доза, 22 мкг + 184 мкг/доза

«Глаксо Оперэйшенс Великобритания Лимитед», Великобритания

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «___» 180915 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА **Фармакодинамика** *Механизм действия* Вилантерол и флутиказона фуроат относятся к двум различным классам лекарственных препаратов — синтетический глюкокортикостероид и селективный бета$_2$-адреномиметик длительного действия. *Фармакодинамические эффекты* Вилантерол относится к классу селективных бета$_2$-адреномиметиков длительного действия (ДДБА). Фармакологические эффекты агонистов бета$_2$-адренорецепторов, включая вилантерол, по крайней мере, частично	**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА** **Фармакодинамика** *Механизм действия* Вилантерол и флутиказона фуроат относятся к двум классам лекарственных препаратов — синтетический глюкокортикостероид и селективный бета$_2$-адреномиметик длительного действия. *Фармакодинамические эффекты* Вилантерола **трифенатат** относится к классу селективных бета$_2$-адреномиметиков длительного действия (ДДБА). Фармакологические эффекты агонистов бета$_2$-адренорецепторов, включая вилантерола **трифенатат**, по крайней мере, частично связаны со стимуляцией

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.
Флутиказона фуроат является синтетическим трехфтористым глюкокортикостероидом с выраженным противовоспалительным действием. Точный механизм действия, позволяющий купировать симптомы бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), не известен. Глюкокортикостероиды продемонстрировали широкий спектр действия на различные типы клеток (например, эозинофилы, макрофаги, лимфоциты) и медиаторы (например, цитокины и химокины, участвующие в процессе воспаления).	Флутиказона фуроат является синтетическим трехфтористым глюкокортикостероидом с выраженным противовоспалительным действием. Точный механизм действия, позволяющий купировать симптомы бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), неизвестен. Глюкокортикостероиды продемонстрировали широкий спектр действия на различные типы клеток (например, эозинофилы, макрофаги, лимфоциты) и медиаторы (например, цитокины и хемокины, участвующие в процессе воспаления).
Между глюкокортикостероидами и ДДБА происходят молекулярные взаимодействия, в результате которых стероидные гормоны активируют ген бета$_2$-адренорецептора, повышая число восприимчивых адренорецепторов. ДДБА связываются с глюкокортикостероидным рецептором,	Между глюкокортикостероидами и ДДБА происходят молекулярные взаимодействия, в результате которых стероидные гормоны активируют ген бета$_2$-адренорецептора, повышая число восприимчивых адренорецепторов. ДДБА связываются с глюкокортикостероидным рецептором,

Старая редакция	Новая редакция
обеспечивая его стероидо-зависимую активацию и стимулируя транслокацию в ядро клетки. Эти синергические взаимодействия приводят к усилению противовоспалительной активности, что выявляется в экспериментах *in vitro* и *in vivo* с различными клетками воспаления, участвующими в патофизиологических процессах развития бронхиальной астмы и ХОБЛ. Результаты клинических исследований с использованием биоптатов дыхательных путей также продемонстрировали синергию глюкокортикостероидов и ДДБА, возникающую при назначении этих препаратов пациентам с ХОБЛ в терапевтических дозах.	обеспечивая его стероидозависимую активацию и стимулируя транслокацию в ядро клетки. Эти синергические взаимодействия приводят к усилению противовоспалительной активности, что **было продемонстрировано** в экспериментах *in vitro* и *in vivo* с различными клетками воспаления, участвующими в патофизиологических процессах развития бронхиальной астмы и ХОБЛ. Результаты клинических исследований с использованием биоптатов дыхательных путей также продемонстрировали синергию глюкокортикостероидов и ДДБА, возникающую при назначении этих препаратов пациентам с ХОБЛ в терапевтических дозах.
Фармакокинетика *Всасывание* Абсолютная биодоступность вилантерола и флутиказона фуроата при ингаляционном введении комбинации вилантерола и флутиказона фуроата составила в среднем 15,2 % и 27,3 %, соответственно. Пероральная биодоступность обоих веществ была низкой, и в среднем составляла 1,26 % и < 2 %, соответственно. Принимая во внимание низкую пероральную биодоступность, системное действие вилантерола и флутиказона фуроата после ингаляционного приема в первую очередь обусловлено всасыванием	**Фармакокинетика** *Всасывание* Абсолютная биодоступность вилантерола и флутиказона фуроата при ингаляционном введении комбинации вилантерола и флутиказона фуроата составила в среднем **27,3 % и 15,2 %,** соответственно. Пероральная биодоступность **вилантерола и флутиказона фуроата** была низкой, и в среднем составляла **< 2 % и 1,26 %,** соответственно. Принимая во внимание низкую пероральную биодоступность, системное действие вилантерола и флутиказона фуроата после ингаляционного

Старая редакция	Новая редакция
части ингаляционной дозы, поступившей в легкие.	приема в первую очередь обусловлено всасыванием части ингаляционной дозы, поступившей в легкие.
Распределение	*Распределение*
После внутривенного введения вилантерол и флутиказона фуроат активно распределяются в организме, при этом средние объемы распределения в равновесном состоянии составляют 165 л и 661 л, соответственно.	После внутривенного введения вилантерол и флутиказона фуроат активно распределяются в организме, при этом средние объемы распределения в равновесном состоянии составляют 165 л и 661 л, соответственно.
Оба вещества обладают низкой способностью связываться с эритроцитами. В исследованиях *in vitro* связывание вилантерола и флутиказона фуроата с белками плазмы человека было высоким и достигало в среднем ≥ 93,9 % и 99,6 %, соответственно. Степень связывания с белками плазмы *in vitro* не уменьшалась у пациентов с нарушениями функции печени и почек.	Оба вещества — **вилантерол и флутиказона фуроат** — обладают низкой способностью связываться с эритроцитами. В исследованиях *in vitro* связывание вилантерола и флутиказона фуроата с белками плазмы человека было высоким и достигало в среднем 93,9 % и > 99,6 %, соответственно. Степень связывания с белками плазмы *in vitro* не уменьшалась у пациентов с нарушениями функции печени **или** почек.
Несмотря на то, что вилантерол и флутиказона фуроат являются субстратами Р-гликопротеина (P-gp), при одновременном назначении комбинации вилантерола и флутиказона фуроата с ингибиторами P-gp изменение системной экспозиции вилантерола или флутиказона фуроата считается маловероятным, так как оба вещества обладают хорошей абсорбционной способностью.	Несмотря на то, что вилантерол и флутиказона фуроат являются субстратами Р-гликопротеина (P-gp), при одновременном **введении** комбинации вилантерола и флутиказона фуроата с ингибиторами P-gp изменение системной экспозиции вилантерола или флутиказона фуроата считается маловероятным, так как оба вещества обладают хорошей абсорбционной способностью.
Метаболизм	
На основании *in vitro* экспериментов можно	

Старая редакция	Новая редакция
заключить, что ключевые пути метаболизма вилантерола и флутиказона фуроата в организме человека в первую очередь опосредуются через изофермент цитохрома CYP3A4.	*Метаболизм* На основании **данных** экспериментов *in vitro* можно заключить, что **основные** пути метаболизма вилантерола и флутиказона фуроата в организме человека в первую очередь **опосредованы изоферментом CYP3A4 системы цитохрома P450.**
Вилантерол преимущественно метаболизируется путем O-деалкилирования с образованием целого ряда метаболитов, обладающих существенно более низкой бета$_1$- и бета$_2$-адреномиметической активностью.	Вилантерол преимущественно метаболизируется путем O-деалкилирования с образованием ряда метаболитов, обладающих существенно более низкой бета$_1$- и бета$_2$-адреномиметической активностью.
Флутиказона фуроат преимущественно метаболизируется путем гидролиза S-фторметилкарботиоатной группы с образованием метаболитов, имеющих значительно более низкую глюкокортикостероидную активность.	Флутиказона фуроат преимущественно метаболизируется путем гидролиза S-фторметилкарботиоатной группы с образованием метаболитов, имеющих значительно более низкую глюкокортикостероидную активность.
Было проведено клиническое исследование лекарственных взаимодействий препарата с изоферментом цитохрома CYP3A4 при длительном введении комбинации вилантерола и флутиказона фуроата (22 мкг + 184 мкг/доза) и сильного ингибитора изофермента цитохрома CYP3A4 — кетоконазола (400 мг) на примере здоровых добровольцев. Совместное введение препаратов привело к повышению средней площади под фармакокинетической кривой ($AUC_{(0-24)}$) и средней максимальной концентрации (C_{max}) флутиказона фуроата на 36 % и 33 %, соответственно. Увеличение экспозиции флутиказона фуроата было	Было проведено клиническое исследование лекарственных взаимодействий препарата с изоферментом CYP3A4 при **непрерывном** введении комбинации вилантерола и флутиказона фуроата (22 мкг + 184 мкг/доза) и сильного ингибитора изофермента CYP3A4 — кетоконазола (400 мг) на примере здоровых добровольцев. **Введение комбинации вилантерола и флутиказона фуроата** привело к **увеличению** средней площади под фармакокинетической кривой ($AUC_{(0-24)}$) и средней максимальной концентрации

Старая редакция	Новая редакция
ассоциировано со снижением средней концентрации сывороточного кортизола на 27 %, измеренного за период 0–24 часа.	(C_{max}) флутиказона фуроата на 36 % и 33 %, соответственно. Увеличение экспозиции флутиказона фуроата было ассоциировано со снижением средней концентрации сывороточного кортизола на 27 %, измеренной за период 0–24 часа.
Совместное введение комбинации вилантерола и флутиказона фуроата и кетоконазола привело к повышению средних $AUC_{(0-t)}$ и C_{max} вилантерола на 65 и 22 %, соответственно. Увеличение экспозиции вилантерола не приводило к усилению характерных для бета-агонистов системных эффектов — влияние на частоту сердечных сокращений, содержание калия в крови или корригированный интервал QT (QTcF).	Введение комбинации вилантерола и флутиказона фуроата и кетоконазола привело к **увеличению** средних **значений** $AUC_{(0-t)}$ и C_{max} вилантерола на 65 **%** и 22 %, соответственно. Увеличение экспозиции вилантерола не приводило к усилению характерных для бета-агонистов системных эффектов **в отношении** частоты сердечных сокращений, содержания калия в крови или корригированного интервала QT (QTcF).
Выведение	*Выведение*
После перорального приема флутиказона фуроат в организме человека, главным образом, метаболизировался с образованием метаболитов, которые преимущественно выводились через желудочно-кишечный тракт, за исключением дозы радиоактивного вещества < 1 %, выведенной с мочой. Предполагаемый период полувыведения из плазмы флутиказона фуроата после ингаляционного приема препарата составлял в среднем 24 часа.	После перорального приема флутиказона фуроат в организме человека метаболизировался главным образом с образованием метаболитов, которые преимущественно выводились через желудочно-кишечный тракт, за исключением дозы радиоактивного вещества < 1 %, выведенной с мочой. Период полувыведения из плазмы флутиказона фуроата после ингаляционного приема препарата составлял в среднем 24 часа.
После перорального приема вилантерол в организме человека, главным образом, метаболизировался с образованием метаболитов, которые экскретировались с мочой и фекалиями, в соотношении приблизительно 70 % и 30 % дозы	После перорального приема вилантерол в организме человека главным образом метаболизировался с образованием

Старая редакция	Новая редакция
радиоактивного вещества, соответственно. Период полувыведения из плазмы вилантерола после ингаляционного приема препарата составлял в среднем 2,5 часа.	метаболитов, которые экскретировались с мочой и фекалиями в соотношении приблизительно 70 % и 30 % дозы радиоактивного вещества, соответственно. Период полувыведения из плазмы вилантерола после ингаляционного приема **комбинации вилантерола и флутиказона фуроата** составлял в среднем 2,5 часа.
Особые группы пациентов	**Особые группы пациентов**
В ходе третьей фазы клинических исследований проводился популяционный мета-анализ фармакокинетики вилантерола и флутиказона фуроата у пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ. В рамках данного анализа оценивалось влияние демографических ковариат (возраст, пол, вес, индекс массы тела (ИМТ), расовая и этническая принадлежность) на фармакокинетику вилантерола и флутиказона фуроата.	В ходе третьей фазы клинических исследований проводился популяционный мета-анализ фармакокинетики вилантерола и флутиказона фуроата у пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ. В рамках **популяционного фармакокинетического** анализа оценивалось влияние демографических ковариат (возраст, пол, вес, индекс массы тела (ИМТ), расовая и этническая принадлежность) на фармакокинетику вилантерола и флутиказона фуроата.
Раса	*Раса*
У пожилых пациентов с бронхиальной астмой или ХОБЛ оценивалась $AUC_{(0-24)}$ флутиказона фуроата. Согласно полученным данным пациенты восточно-азиатской, японской и южно-азиатской расы (12–14 % пациентов) имели в среднем более высокие показатели $AUC_{(0-24)}$ (выше не более чем на 53 %) в сравнении с пациентами европеоидной расы. Тем не менее, в этих популяциях признаков более высокой системной экспозиции, проявляющейся более выраженным влиянием на экскрецию кортизола с мочой за 24- часовой период, не обнаружено. У пациентов, страдающих ХОБЛ, влияние	Пациенты **с бронхиальной астмой и ХОБЛ** восточноазиатской, японской и **юго-восточноазиатской** рас (12–14 % пациентов) имели в среднем более высокие показатели $AUC_{(0-24)}$ (выше не более чем на 53 %) в сравнении с пациентами европеоидной расы. Тем не менее, в этих популяциях **не обнаружено** признаков более высокой системной экспозиции, **связанной с** более выраженным влиянием

Старая редакция	Новая редакция
расовой принадлежности на фармакокинетические параметры вилантерола не выявлено. В среднем, по результатам оценки C_{max} вилантерола была на 220–287 % выше, а $AUC_{(0-24)}$ была сопоставима у пациентов азиатского происхождения по сравнению с показателями у других расовых групп. Тем не менее, более высокая C_{max} вилантерола не имела клинически значимого влияния на частоту сердечных сокращений. *Дети* Для подростков (12 лет или старше) рекомендации по изменению режима дозирования отсутствуют. Фармакокинетика комбинации вилантерола и флутиказона фуроата у пациентов младше 12 лет не изучалась. Безопасность и эффективность применения комбинации вилантерола и флутиказона фуроата у детей младше 12 лет пока не установлена. *Пациенты пожилого возраста* Влияние возраста на фармакокинетику вилантерола и флутиказона фуроата изучалось в третьей фазе клинических исследований, включавших пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой. У пациентов с бронхиальной астмой, не было обнаружено признаков влияния возраста (12–84 лет) на фармакокинетический профиль	на экскрецию кортизола с мочой за 24-часовой период. У пациентов, страдающих ХОБЛ, влияние расовой принадлежности на фармакокинетические параметры вилантерола не выявлено. В среднем, по результатам оценки C_{max} вилантерола была на 220–287 % выше, а $AUC_{(0-24)}$ была сопоставима у пациентов азиатского происхождения по сравнению с показателями у других расовых групп. Тем не менее, более высокая C_{max} вилантерола не имела клинически значимого влияния на частоту сердечных сокращений. *Дети* Для подростков (12 лет или старше) рекомендации по изменению режима дозирования отсутствуют. Фармакокинетика комбинации вилантерола и флутиказона фуроата у пациентов младше 12 лет не изучалась. Безопасность и эффективность применения комбинации вилантерола и флутиказона фуроата у детей младше 12 лет пока не установлена. *Пациенты пожилого возраста* Влияние возраста на фармакокинетику вилантерола и флутиказона фуроата изучалось в третьей фазе клинических исследований, включавших пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой. У пациентов с бронхиальной астмой не было обнаружено признаков влияния

Старая редакция	Новая редакция
флутиказона фуроата и вилантерола. Несмотря на увеличение (37 %) AUC(0–24) вилантерола у пациентов с ХОБЛ на протяжении всего наблюдаемого возрастного диапазона от 41 до 84 лет, признаков влияния возраста пациентов на фармакокинетический профиль флутиказона фуроата не выявлено. У пожилого пациента (в возрасте 84 года) с низкой массой тела (35 кг) AUC(0–24) вилантерола будет на 35 % выше результата, рассчитанного для популяции (в среднем, пациент с ХОБЛ в возрасте 60 лет и массой тела 70 кг), в то время как Cmax вилантерола останется неизмененной. Маловероятно, что эти различия являются клинически релевантными. *Пациенты с нарушением функции почек* По данным клинико-фармакологического исследования тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) не приводит к значительному увеличению системной экспозиции вилантерола или флутиказона фуроата или к развитию более выраженных системных эффектов глюкокортикостероидов или бета$_2$-агонистов в сравнении со здоровыми добровольцами. Индивидуальный подбор дозы для пациентов с нарушением функции почек не требуется. Влияние гемодиализа не изучалось.	возраста (12–84 лет) на фармакокинетический профиль флутиказона фуроата и вилантерола. Несмотря на увеличение (37 %) AUC$_{(0–24)}$ вилантерола у пациентов с ХОБЛ на протяжении всего наблюдаемого возрастного диапазона от 41 до 84 лет, признаков влияния возраста пациентов на фармакокинетический профиль флутиказона фуроата не выявлено. У пожилого пациента (в возрасте 84 **лет**) с низкой массой тела (35 кг) AUC$_{(0–24)}$ вилантерола **ожидается** на 35 % выше результата, рассчитанного для популяции (в среднем, пациент с ХОБЛ в возрасте 60 лет и массой тела 70 кг), в то время как C_{max} вилантерола останется неизмененной. Маловероятно, что эти различия являются клинически релевантными. *Пациенты с нарушением функции почек* По данным клинико-фармакологического исследования **для вилантерола и флутиказона фуроата** тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) не приводит к значительному увеличению системной экспозиции вилантерола или флутиказона фуроата или к развитию более выраженных системных эффектов глюкокортикостероидов или бета$_2$-агонистов в сравнении со здоровыми добровольцами. **Коррекции** дозы для пациентов с нарушением функции почек не

Старая редакция	Новая редакция
Пациенты с нарушением функции печени После непрерывного приема комбинации вилантерола и флутиказона фуроата в течение 7 дней у пациентов с нарушением функции печени наблюдалось увеличение системной экспозиции флутиказона фуроата (по измеренной $AUC_{(0-24)}$ до трех раз) в сравнении со здоровыми добровольцами (согласно классификации цирроза печени по Чайлд-Пью: стадии цирроза A, B или C). Повышение системной экспозиции флутиказона фуроата (при назначении комбинации вилантерола и флутиказона фуроата в дозировке 22 мкг + 184 мкг/доза) у пациентов с нарушением функции печени средней тяжести (стадия B по классификации Чайлд-Пью) было ассоциировано со снижением концентрации сывороточного кортизола в среднем на 34 % в сравнении со здоровыми добровольцами. Показатели нормализованной по дозе системной экспозиции флутиказона фуроата у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени (стадии B и C по классификации Чайлд-Пью) были сходными. Следовательно, хотя больным с нарушением функции печени не требуется индивидуальный подбор дозы, следует соблюдать осторожность при назначении им данного лекарственного препарата. После непрерывного приема комбинации вилантерола и флутиказона фуроата в течение 7 дней у пациентов с нарушением	требуется. Влияние гемодиализа не изучалось. *Пациенты с нарушением функции печени* После непрерывного приема комбинации вилантерола и флутиказона фуроата в течение 7 дней у пациентов с нарушением функции печени (согласно классификации цирроза печени по Чайлд-Пью: стадии цирроза A, B или C) наблюдалось увеличение системной экспозиции флутиказона фуроата (по измеренной $AUC_{(0-24)}$ до трех раз) в сравнении со здоровыми добровольцами. Повышение системной экспозиции флутиказона фуроата (при назначении комбинации вилантерола и флутиказона фуроата в дозировке 22 мкг + 184 мкг/доза) у пациентов с нарушением функции печени средней **степени** (стадия B по классификации Чайлд-Пью) было ассоциировано со снижением концентрации сывороточного кортизола в среднем на 34 % в сравнении со здоровыми добровольцами. **У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (стадия C по классификации Чайлд-Пью), получавших более низкую дозу 11 мкг + 92 мкг, не наблюдалось снижения концентрации сывороточного кортизола. Для пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени максимальная доза составляет 22 мкг + 92 мкг (см. раздел «Способ**

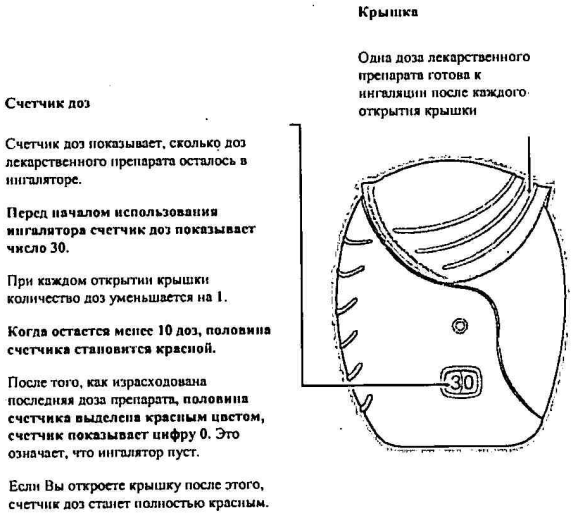
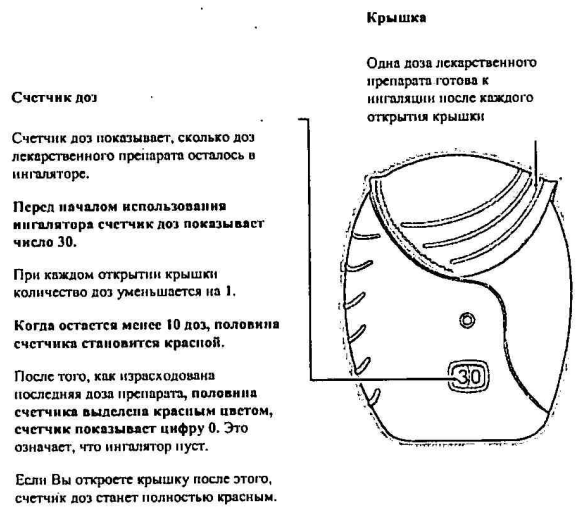
Старая редакция	Новая редакция
функции печени легкой, средней или тяжелой степени (стадии А, В и С по классификации Чайлд-Пью) не отмечалось значительного увеличения системной экспозиции вилантерола (по C_{max} и $AUC_{(0-24)}$). В сравнении со здоровыми добровольцами у пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени (принимавших вилантерол в дозе 22 мкг) или тяжелой степени (принимавших вилантерол в дозе 11 мкг) не наблюдалось клинически значимых бета-адренергических системных эффектов (изменение частоты сердечных сокращений или концентрации сывороточного калия), вызванных приемом комбинации вилантерола и флутиказона фуроата. *Пол, масса тела, индекс массы тела (ИМТ)* По данным третьей фазы популяционного анализа фармакокинетики, включавшего 1213 пациентов с бронхиальной астмой (712 женщин) и 1225 пациентов с ХОБЛ (392 женщины), признаков влияния пола, массы тела или ИМТ на фармакокинетический профиль флутиказона фуроата не обнаружено. По данным популяционного анализа фармакокинетики с участием 856 пациентов с бронхиальной астмой (500 женщин) и 1091 пациента с ХОБЛ (340 женщин) признаков влияния пола, массы тела или	**применения и дозы»).** После непрерывного приема комбинации вилантерола и флутиказона фуроата в течение 7 дней у пациентов с нарушением функции печени легкой, средней или тяжелой степени (стадии А, В и С по классификации Чайлд-Пью) не отмечалось значительного увеличения системной экспозиции вилантерола (по C_{max} и AUC). В сравнении со здоровыми добровольцами у пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени (принимавших вилантерол в дозе 22 мкг) или тяжелой степени (принимавших вилантерол в дозе 11 мкг) не наблюдалось клинически значимых бета-адренергических системных эффектов (изменение частоты сердечных сокращений или концентрации сывороточного калия), вызванных приемом комбинации вилантерола и флутиказона фуроата. *Пол, масса тела, индекс массы тела (ИМТ)* **Согласно результатам** популяционного **фармакокинетического** анализа **данных третьей фазы клинических исследований**, включавшей 1213 пациентов с бронхиальной астмой (712 женщин) и 1225 пациентов с ХОБЛ (392 женщины), признаков влияния пола, массы тела или ИМТ на фармакокинетический профиль флутиказона фуроата не обнаружено. По данным популяционного анализа

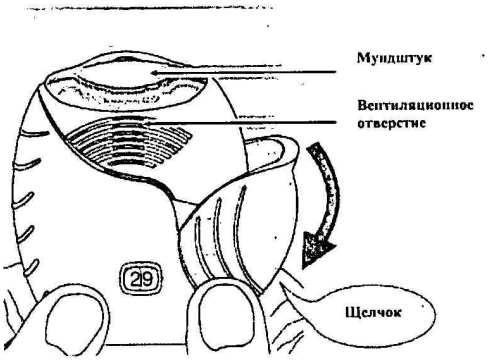
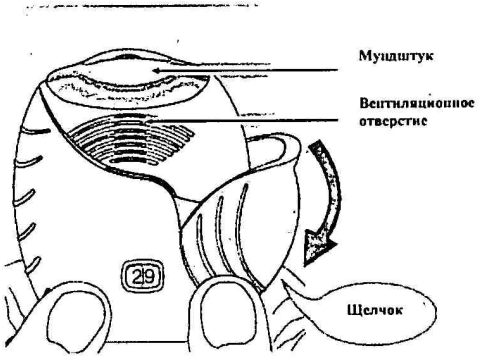
Старая редакция	Новая редакция
ИМТ на фармакокинетический профиль вилантерола не обнаружено. Не требуется индивидуальный подбор дозы на основании данных о половой принадлежности, массы тела или ИМТ.	фармакокинетики с участием 856 пациентов с бронхиальной астмой (500 женщин) и 1091 пациента с ХОБЛ (340 женщин) признаков влияния пола, массы тела или ИМТ на фармакокинетический профиль вилантерола не обнаружено. Не требуется **коррекции** дозы на основании данных о половой принадлежности, массе тела или ИМТ.
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Препарат Релвар Эллипта® предназначен только для ингаляционного применения. Препарат Релвар Эллипта® следует применять один раз в сутки в одно и то же время, утром или вечером. После ингаляции следует прополоскать рот водой, не проглатывая. **Бронхиальная астма** Пациент должен быть проинформирован о необходимости регулярного применения препарата Релвар Эллипта® даже в случае бессимптомного течения заболевания. При возникновении симптомов заболевания в период между приемами препарата в качестве неотложной терапии следует применять ингаляционные формы бета$_2$-агонистов короткого действия. Врач должен регулярно оценивать состояние пациента, чтобы обеспечить своевременное назначение оптимальной дозировки препарата Релвар Эллипта®.	**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** Препарат Релвар Эллипта® предназначен только для ингаляционного применения. Препарат Релвар Эллипта® следует применять один раз в сутки в одно и то же время, утром или вечером. После ингаляции следует прополоскать рот водой, не проглатывая. **Бронхиальная астма** Пациент должен быть проинформирован о необходимости регулярного применения препарата Релвар Эллипта® даже в случае бессимптомного течения заболевания. При возникновении симптомов заболевания в период между приемами препарата в качестве неотложной терапии следует применять ингаляционные формы бета$_2$-агонистов короткого действия. Врач должен регулярно оценивать состояние пациента, чтобы обеспечить своевременное назначение оптимальной дозировки препарата Релвар Эллипта®.

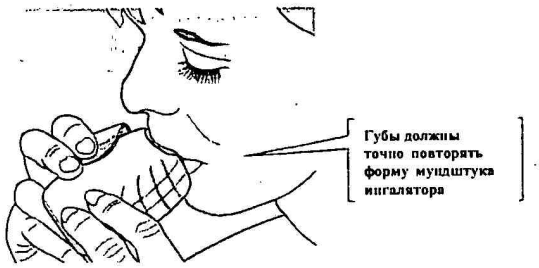
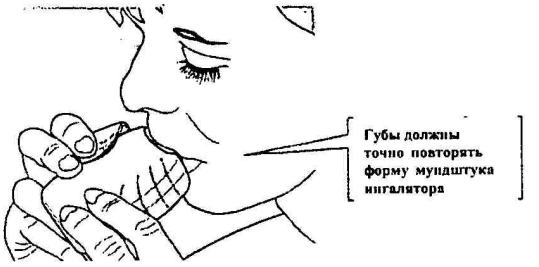
Старая редакция	Новая редакция
Дозировка может быть изменена только по рекомендации врача.	Дозировка может быть изменена только по рекомендации врача.
Взрослые и подростки 12 лет и старше	*Взрослые и подростки 12 лет и старше*
Рекомендуемая доза препарата Релвар Эллипта®:	Рекомендуемая доза препарата Релвар Эллипта®:
одна ингаляция 22 мкг вилантерола и 92 мкг флутиказона фуроата один раз в сутки или одна ингаляция 22 мкг вилантерола и 184 мкг флутиказона фуроата один раз в сутки.	одна ингаляция **22 мкг + 92 мкг** один раз в сутки или одна ингаляция **22 мкг + 184 мкг** один раз в сутки.
Начальная доза препарата Релвар Эллипта® 22 мкг вилантерола и 92 мкг флутиказона фуроата назначается пациентам, которым требуются низкие или средние дозы ингаляционных глюкокортикостероидов, применяемых в комбинации с бета$_2$-агонистами длительного действия.	Начальная доза препарата Релвар Эллипта® **22 мкг + 92 мкг** назначается пациентам, которым требуются низкие или средние дозы ингаляционных глюкокортикостероидов, применяемых в комбинации с бета$_2$-агонистами длительного действия.
Препарат Релвар Эллипта® в дозировке 22 мкг вилантерола и 184 мкг флутиказона фуроата следует назначать пациентам, которым требуется более высокая доза ингаляционных глюкокортикостероидов, применяемых в комбинации с бета$_2$-агонистами длительного действия.	Препарат Релвар Эллипта® в дозировке **22 мкг + 184 мкг** следует назначать пациентам, которым требуется более высокая доза ингаляционных глюкокортикостероидов, применяемых в комбинации с бета$_2$-агонистами длительного действия.
Если препарат Релвар Эллипта® в дозировке 22 мкг вилантерола и 92 мкг флутиказона фуроата не обеспечивает адекватного контроля заболевания, рассматривается вопрос об увеличении дозы до 22 мкг вилантерола и 184 мкг флутиказона фуроата, что может улучшить уровень контроля над течением бронхиальной	Если препарат Релвар Эллипта® в дозировке **22 мкг + 92 мкг** не обеспечивает адекватного контроля заболевания, рассматривается вопрос об увеличении дозы до **22 мкг + 184 мкг**, что может улучшить уровень контроля над течением бронхиальной астмы.
	Дети

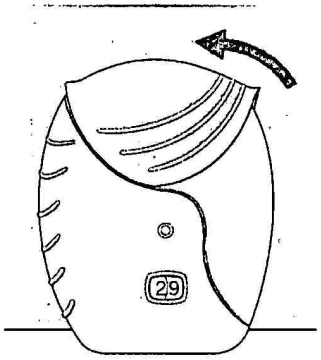
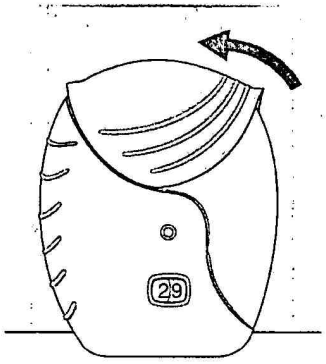
Старая редакция	Новая редакция
астмы. *Дети* Безопасность и эффективность применения препарата Релвар Эллипта® у детей младше 12 лет не установлена. **ХОБЛ** *Взрослые* Рекомендуемая доза препарата Релвар Эллипта®: одна ингаляция 22 мкг вилантерола и 92 мкг флутиказона фуроата один раз в сутки. Препарат Релвар Эллипта® в дозировке 22 мкг вилантерола и 184 мкг флутиказона фуроата не показан для лечения пациентов с ХОБЛ. *Дети* Препарат по показанию ХОБЛ у детей не применяется. **Особые группы пациентов** *Пациенты пожилого возраста* Пациентам старше 65 лет не требуется индивидуальный подбор дозы препарата (см. раздел «Фармакокинетика», подраздел «Особые группы пациентов»). *Пациенты с нарушением функции почек* Пациентам с нарушением функции почек не требуется индивидуальный подбор дозы препарата (см. раздел «Фармакокинетика»). *Пациенты с нарушением функции печени*	Безопасность и эффективность применения препарата Релвар Эллипта® у детей младше 12 лет не установлена. **ХОБЛ** *Взрослые* Рекомендуемая доза препарата Релвар Эллипта®: одна ингаляция **22 мкг + 92 мкг** один раз в сутки. Препарат Релвар Эллипта® в дозировке **22 мкг + 184 мкг** не показан для лечения пациентов с ХОБЛ. *Дети* Препарат по показанию ХОБЛ у детей не применяется. **Особые группы пациентов** *Пациенты пожилого возраста* Пациентам старше 65 лет не требуется **коррекция** дозы препарата (см. раздел «Фармакокинетика», подраздел «Особые группы пациентов»). *Пациенты с нарушением функции почек* Пациентам с нарушением функции почек не требуется **коррекция** дозы препарата (см. раздел «Фармакокинетика»). *Пациенты с нарушением функции печени* По данным клинико-фармакологического исследования у пациентов с нарушениями функции печени легкой, средней и тяжелой

Старая редакция	Новая редакция
По данным клинико-фармакологического исследования у пациентов с нарушениями функции печени легкой, средней и тяжелой степени наблюдается трехкратное возрастание степени системной экспозиции флутиказона фуроата (с увеличением таких показателей как C_{max} и AUC) (см. раздел «Фармакокинетика»). Пациентам с нарушениями функции печени следует назначать препарат с осторожностью, так как эта группа больных имеет более высокий риск развития системных нежелательных реакций, вызванных приемом глюкокортикостероидов.	степени наблюдается трехкратное возрастание степени системной экспозиции флутиказона фуроата (AUC) (см. раздел «Фармакокинетика»). **Препарат** следует назначать с осторожностью **пациентам с нарушениями функции печени, у которых** риск развития системных нежелательных реакций, вызванных приемом глюкокортикостероидов, **более высок. Для пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени максимальная доза составляет 22 мкг + 92 мкг (см. раздел «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. 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, пока Вы не будете готовы к приему препарата.	**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. 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, пока Вы не будете готовы к приему препарата.

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

Старая редакция	Новая редакция
и в подтверждение этого счетчик доз уменьшает число доз на единицу.	и в подтверждение этого счетчик доз уменьшает число доз на единицу.
3. Если счетчик доз не уменьшил число доз после того, как Вы услышали щелчок, то ингалятор не готов к подаче дозы лекарственного препарата. В этом случае следует обратиться по телефону или адресу, указанному в разделе «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 разделе «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.

Старая редакция	Новая редакция
3. Сделайте один глубокий, долгий, равномерный вдох. Задержите дыхание насколько возможно (по крайней мере, на 3–4 секунды). 4. Уберите ингалятор изо рта. 5. Медленно и спокойно выдохните.  Вы можете не почувствовать вкус или не ощутить поступление лекарственного препарата даже при правильном использовании ингалятора. **IV. Закрытие ингалятора и полоскание ротовой полости** Если Вы хотите протереть мундштук, используйте сухую бумажную салфетку перед закрытием крышки. 1. Поднимите крышку до упора, добившись полного закрытия мундштука. 2. После ингаляции следует прополоскать рот водой. Это снизит вероятность развития таких побочных явлений, как боль в горле и полости рта.	3. Сделайте один долгий, 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.  Вы можете не почувствовать вкус или не ощутить поступление лекарственного препарата даже при правильном использовании ингалятора. **IV. Закрытие ингалятора и полоскание ротовой полости** Если Вы хотите протереть мундштук, используйте сухую бумажную салфетку перед закрытием крышки. 1. Поднимите крышку до упора, добившись полного закрытия мундштука. 2. После ингаляции следует прополоскать рот водой. Это снизит вероятность развития таких побочных явлений, как боль в горле и полости рта.

Старая редакция	Новая редакция
	
ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ Для определения частоты развития нежелательных явлений, связанных с приемом препарата Релвар Эллипта®, использовались данные крупных клинических исследований среди пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой. Программа клинической разработки препарата для лечения бронхиальной астмы включала 7 034 пациента, у которых проводилась комплексная оценка нежелательных явлений. В программе клинической разработки препарата для лечения ХОБЛ принимали участие 6 237 пациентов, у которых также проводилась комплексная оценка нежелательных явлений. Исключая такие нежелательные явления, как пневмония и переломы, профили безопасности препарата у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой были схожи. По данным клинических исследований пневмония и переломы более часто наблюдались у пациентов, страдающих ХОБЛ.	**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** **Данные клинических исследований** Для определения частоты развития нежелательных **реакций**, связанных с приемом препарата Релвар Эллипта®, использовались данные крупных клинических исследований среди пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой. Программа клинической разработки препарата для лечения бронхиальной астмы включала 7 034 пациента, у которых проводилась комплексная оценка нежелательных **реакций**. В программе клинической разработки препарата для лечения ХОБЛ принимали участие 6 237 пациентов, у которых проводилась комплексная оценка нежелательных **реакций**. **Исключая пневмонию и переломы,** профили безопасности препарата у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой были схожи. По данным клинических исследований пневмония и переломы более часто наблюдались у пациентов, страдающих ХОБЛ.

Старая редакция	Новая редакция
Нежелательные явления, 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).	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 явлений	**Частота встречаемости нежелательных реакций**
Инфекционные и паразитарные заболевания	*Инфекционные и паразитарные заболевания*
Часто: пневмония, инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, грипп, кандидоз полости рта и глотки.	Часто: пневмония, инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, грипп, кандидоз полости рта и глотки.
Нарушения со стороны нервной системы	*Нарушения со стороны нервной системы*
Очень часто: головная боль.	Очень часто: головная боль.
Нарушения со стороны сердца	*Нарушения со стороны сердца*
Нечасто: экстрасистолия.	Нечасто: экстрасистолия.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*
Очень часто: назофарингит.	Очень часто: назофарингит.
Часто: орофарингеальная боль, синусит, фарингит, ринит, кашель, дисфония.	Часто: орофарингеальная боль, синусит, фарингит, ринит, кашель, дисфония.

Старая редакция	Новая редакция
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта Часто: боль в животе. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани* Часто: артралгия, боль в спине, переломы. *Общие расстройства и нарушения в месте введения* Часто: лихорадка.	*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* Часто: боль в животе. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани* Часто: артралгия, боль в спине, переломы. *Общие расстройства и нарушения в месте введения* Часто: лихорадка. **Данные пострегистрационного наблюдения** ***Нарушения со стороны иммунной системы*** **Редко: реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия, ангионевротический отек, сыпь, крапивница.** ***Нарушения психики*** **Редко: тревожность.** ***Нарушения со стороны нервной системы*** **Редко: тремор.** ***Нарушения со стороны сердца*** **Редко: учащенное сердцебиение, тахикардия.**
ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ Препарат Релвар Эллипта® не предназначен для купирования острых симптомов бронхиальной астмы или обострения ХОБЛ, в таких случаях требуется назначение	**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ** Препарат Релвар Эллипта® не предназначен для купирования острых симптомов бронхиальной астмы или обострения ХОБЛ, в таких случаях требуется назначение

Старая редакция	Новая редакция
бронходилататоров короткого действия. Увеличение частоты приема бронходилататоров короткого действия с целью купирования симптомов свидетельствует об ухудшении контроля над заболеванием и необходимости консультации врача.	бронходилататоров короткого действия. Увеличение частоты приема бронходилататоров короткого действия с целью купирования симптомов свидетельствует об ухудшении контроля над заболеванием и необходимости консультации врача.
Пациентам с бронхиальной астмой или ХОБЛ не следует прекращать лечение препаратом Релвар Эллипта® без наблюдений врача, так как отмена терапии может привести к обострению заболевания.	Пациентам с бронхиальной астмой или ХОБЛ не следует прекращать лечение препаратом Релвар Эллипта® без наблюдения врача, так как отмена терапии может привести к **возобновлению симптомов**.
Как и при других видах ингаляционной терапии, после приема препарата может развиваться парадоксальный бронхоспазм, сопровождающийся быстрым нарастанием свистящих хрипов. В этом случае показаны неотложное назначение ингаляционного бронходилататора короткого действия и немедленная отмена препарата Релвар Эллипта®. Пациент должен быть осмотрен врачом, и ему, при необходимости, может быть назначена альтернативная терапия.	На фоне лечения препаратом Релвар Эллипта® могут развиваться нежелательные явления, связанные с течением бронхиальной астмы или обострением заболевания. Пациентам следует рекомендовать продолжить лечение. В случае отсутствия контроля над заболеванием или ухудшения состояния после начала терапии препаратом Релвар Эллипта® необходима консультация врача.
На фоне лечения препаратом Релвар Эллипта® могут развиваться нежелательные явления, связанные с течением бронхиальной астмы или обострением заболевания. Пациентам следует рекомендовать продолжить лечение. В случае отсутствия контроля над заболеванием или ухудшения состояния после начала терапии препаратом Релвар	Как и при других видах ингаляционной терапии, после приема препарата может развиваться парадоксальный бронхоспазм, сопровождающийся быстрым нарастанием свистящих хрипов. В этом случае показаны неотложное назначение ингаляционного бронходилататора короткого действия и немедленная отмена препарата Релвар Эллипта®. Пациент должен быть осмотрен

Старая редакция	Новая редакция
Эллипта® необходима консультация врача. При применении ингаляционных глюкокортикостероидов (особенно при длительном приеме в высоких дозах) могут развиваться системные побочные эффекты. Такие побочные эффекты развиваются значительно реже, чем при пероральном приеме глюкокортикостероидов. К проявлениям возможного неблагоприятного системного действия относятся: подавление функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, снижение минеральной плотности костей, замедление скорости роста у детей и подростков, катаракта и глаукома. У пациентов с ХОБЛ, получающих препарат Релвар Эллипта®, наблюдалось повышение частоты развития пневмонии, а также частоты возникновения тяжелых форм пневмонии, требующих госпитализации пациента. В некоторых случаях клинические эпизоды пневмонии имели летальный исход. Врачам следует помнить о возможности развития пневмонии у пациентов с ХОБЛ, не забывая о том, что клинические признаки такого инфекционного заболевания маскируются симптомами обострения ХОБЛ. Наиболее высокий риск развития пневмонии на фоне приема препарата Релвар Эллипта® имеют следующие группы пациентов с ХОБЛ: курящие пациенты, пациенты, ранее перенесшие пневмонию, пациенты с	врачом, и ему, при необходимости, может быть назначена альтернативная терапия. **Пациентам с нарушением функции печени средней и тяжелой степени следует назначать дозу 22 мкг + 92 мкг, таким пациентам следует находиться под наблюдением врача для контроля над системными побочными реакциями, связанными с применением глюкокортикостероидов (см. разделы «Фармакокинетика», «Способ применения и дозы»).** При применении ингаляционных глюкокортикостероидов (особенно при длительном приеме в высоких дозах) могут развиваться системные побочные **реакции**. Такие побочные **реакции** развиваются значительно реже, чем при пероральном приеме глюкокортикостероидов. К проявлениям возможного неблагоприятного системного действия относятся: подавление функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, снижение минеральной плотности костей, замедление скорости роста у детей и подростков, катаракта и глаукома. У пациентов с ХОБЛ, получающих препарат Релвар Эллипта®, наблюдалось повышение частоты развития пневмонии, а также частоты возникновения тяжелых форм пневмонии, требующих госпитализации пациента. В некоторых случаях

Старая редакция	Новая редакция
индексом массы тела < 25 кг/м^2 и пациенты с объемом форсированного выдоха ($ОФВ_1$) < 50 % от должных величин. При назначении терапии препаратом Релвар Эллипта® следует учитывать вышеуказанные факторы, в случае возникновения пневмонии лечение должно быть пересмотрено. У пациентов с бронхиальной астмой случаи развития пневмонии наблюдались нечасто. Пациенты с бронхиальной астмой, получавшие препарат Релвар Эллипта® в дозировке 22 мкг + 184 мкг/доза, возможно, имели более высокий риск развития пневмонии в сравнении с пациентами, получавшими более низкую дозу препарата Релвар Эллипта® (22 мкг + 92 мкг/доза), или с группой плацебо. Факторы риска не установлены. В ходе проведения клинических исследований у пациентов, страдающих ХОБЛ, была выявлена низкая частота возникновения переломов костей во всех лечебных группах, но при этом во всех группах, получавших комбинацию вилантерола и флутиказона фуроата, она была несколько выше (2 %), чем в группе, получавших монотерапию вилантеролом 22 мкг (< 1 %).	клинические эпизоды пневмонии имели летальный исход. Врачам следует помнить о возможности развития пневмонии у пациентов с ХОБЛ, не забывая о том, что клинические признаки такого инфекционного заболевания маскируются симптомами обострения ХОБЛ. Более высокий риск развития пневмонии на фоне приема препарата Релвар Эллипта® имеют следующие группы пациентов с ХОБЛ: курящие пациенты, пациенты, ранее перенесшие пневмонию, пациенты с индексом массы тела < 25 кг/м^2 и пациенты с объемом форсированного выдоха ($ОФВ_1$) < 50 % от должных величин. При назначении терапии препаратом Релвар Эллипта® следует учитывать вышеуказанные факторы, в случае возникновения пневмонии лечение должно быть пересмотрено. У пациентов с бронхиальной астмой случаи развития пневмонии наблюдались нечасто. Пациенты с бронхиальной астмой, получавшие препарат Релвар Эллипта® в дозировке 22 мкг + 184 мкг/доза, возможно, имели более высокий риск развития пневмонии в сравнении с пациентами, получавшими более низкую дозу препарата Релвар Эллипта® (22 мкг + 92 мкг/доза), или с группой плацебо. Факторы риска не установлены. В ходе проведения клинических исследований у пациентов, страдающих

Старая редакция	Новая редакция
	ХОБЛ, была выявлена низкая частота возникновения переломов костей во всех лечебных группах, но при этом во всех группах, получавших комбинацию вилантерола и флутиказона фуроата, она была несколько выше (2 %), чем в группе, получавших монотерапию вилантеролом 22 мкг (< 1 %).

Менеджер отдела
регуляторных отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

Закрытое акционерное общество "ГлаксоСмитКляйнТрейдинг" ОГРН 1027739011486
GlaxoSmithKline Trading
для документов
Москва

Ярыгина Л.О.