МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-002451- 07 02 17
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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 № 3

Дата внесения Изменения «___» 07 02 17 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
ОПИСАНИЕ Пластиковый ингалятор с корпусом светло-серого цвета, бледно-голубой крышкой мундштука и счетчиком доз, упакованный в контейнер из фольги, содержащий влагопоглощающий пакетик. Контейнер запечатан легко открывающейся фольгой. Ингалятор содержит два стрипа, каждый стрип состоит из 30 равномерно распределенных ячеек, каждая из которых содержит порошок белого цвета.	**ОПИСАНИЕ** Пластиковый ингалятор с корпусом светло-серого цвета, бледно-голубой крышкой мундштука и счетчиком доз, упакованный в контейнер из фольги, содержащий пакетик **с осушителем**. Контейнер запечатан легко открывающейся фольгой. Ингалятор содержит два стрипа, каждый стрип состоит из 30 равномерно распределенных ячеек, каждая из которых содержит порошок белого цвета.
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА **Фармакодинамика** *Механизм действия* Вилантерол и флутиказона фуроат относятся к двум классам лекарственных препаратов — синтетический глюкокортикостероид и селективный бета$_2$-адреномиметик длительного	**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА** **Фармакодинамика** *Механизм действия* Вилантерол и флутиказона фуроат относятся к двум классам лекарственных средств — синтетический глюкокортикостероид и селективный бета$_2$-адреномиметик

Старая редакция	Новая редакция
действия.	длительного действия.
Фармакодинамические эффекты	***Фармакодинамические эффекты***
Вилантерола трифенатат относится к классу селективных бета$_2$-адреномиметиков длительного действия (ДДБА).	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 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 вилантерола трифенатат, 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.
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).	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	Между глюкокортикостероидами и ДДБА происходят молекулярные взаимодействия, в результате которых стероидные гормоны активируют ген бета$_2$-адренорецептора, повышая количество восприимчивых адренорецепторов. ДДБА связываются с глюкокортикостероидным рецептором,

Старая редакция	Новая редакция
стероидные гормоны активируют ген бета$_2$-адренорецептора, повышая число восприимчивых адренорецепторов. ДДБА связываются с глюкокортикостероидным рецептором, 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 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 приема в первую очередь обусловлено всасыванием части ингаляционной дозы, поступившей в	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. **В мононуклеарных клетках периферической крови у пациентов с ХОБЛ наблюдалось более выраженное противовоспалительное действие в присутствии комбинации вилантерола с флутиказона фуроатом по сравнению с одним флутиказона фуроатом в концентрациях, достигаемых при применении в клинических дозах.** **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 приема в первую очередь обусловлено всасыванием части ингаляционной дозы, поступившей в легкие. ***Распределение*** После внутривенного введения вилантерол и флутиказона фуроат активно распределяются в организме, при этом средние объемы распределения в равновесном состоянии

Старая редакция	Новая редакция
легкие. ***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. 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 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 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 О-деалкилирования с образованием ряда	составляют 165 л и 661 л, соответственно. Оба вещества — вилантерол и флутиказона фуроат — обладают низкой способностью связываться с эритроцитами. В исследованиях *in vitro* связывание вилантерола и флутиказона фуроата с белками плазмы крови человека было высоким и достигало в среднем 93,9 % и > 99,6 %, соответственно. Степень связывания с белками плазмы крови *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 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 данных экспериментов *in vitro* можно заключить, что основные пути метаболизма вилантерола и флутиказона фуроата в организме человека в первую очередь опосредованы изоферментом CYP3A4. Вилантерол преимущественно метаболизируется путем О-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.

Старая редакция	Новая редакция
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. 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 (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. 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	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) здоровым добровольцам. Введение комбинации вилантерола и флутиказона фуроата привело к увеличению 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 сопровождалось снижением средней концентрации сывороточного кортизола на 27 %, измеренной за период 0–24 часа. 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*** 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 крови для флутиказона фуроата после ингаляционного приема препарата составлял в среднем 24 часа.

Старая редакция	Новая редакция
(QTcF). ***Выведение*** 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 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** 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.	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 радиоактивного вещества, соответственно. Период полувыведения из плазмы крови для вилантерола после ингаляционного приема комбинации вилантерола и флутиказона фуроата составлял в среднем 2,5 часа. **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 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*** 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 на экскрецию кортизола с мочой за 24-часовой период. У пациентов, страдающих ХОБЛ, влияние расовой принадлежности на фармакокинетические параметры вилантерола не выявлено.

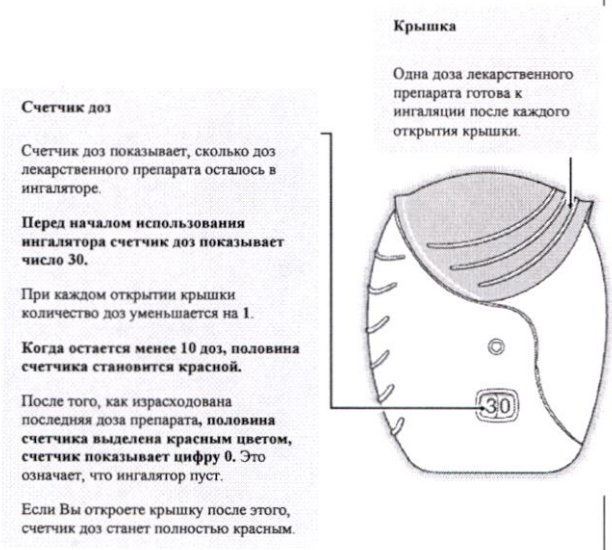
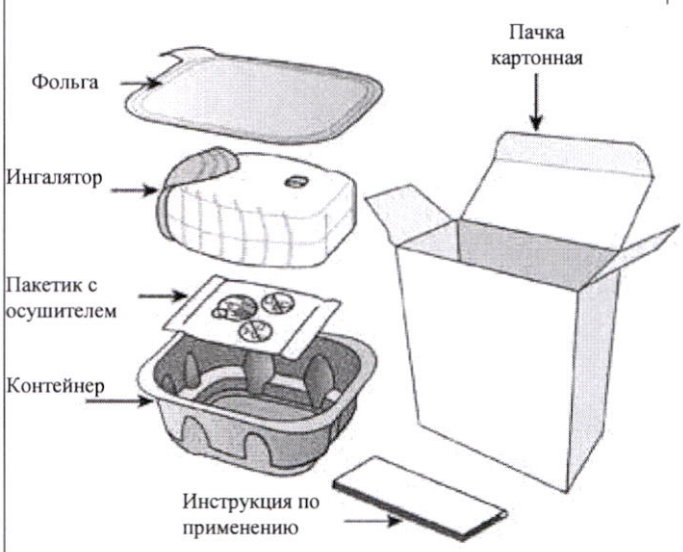
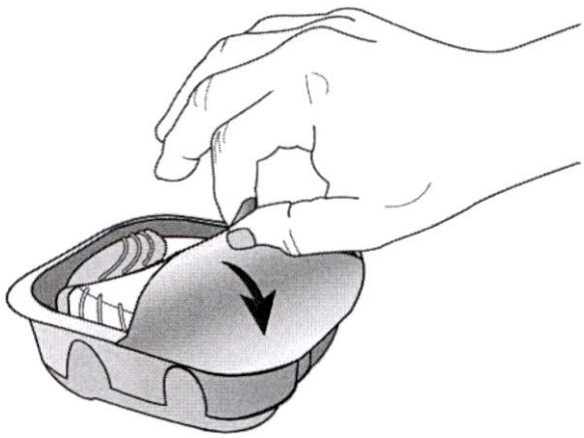
Старая редакция	Новая редакция
Раса Пациенты с бронхиальной астмой и ХОБЛ восточноазиатской, японской и юго-восточноазиатской рас (12–14 % пациентов) имели в среднем более высокие показатели $AUC_{(0–24)}$ (выше не более чем на 53 %) в сравнении с пациентами европеоидной расы. Тем не менее, в этих популяциях не обнаружено признаков более высокой системной экспозиции, связанной с более выраженным влиянием 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	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 оказывала 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 флутиказона фуроата и вилантерола. Несмотря на увеличение (37 %) $AUC_{(0–24)}$ вилантерола у пациентов с ХОБЛ **в** возрастн**ом** диапазон**е** 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) **прогнозируется, что** $AUC_{(0–24)}$ вилантерола **будет** на 35 % выше результата, рассчитанного для популяции (в среднем, пациент с ХОБЛ в возрасте 60 лет и массой

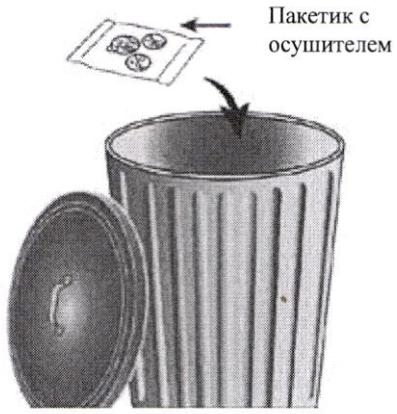
Старая редакция	Новая редакция
вилантерола и флутиказона фуроата изучалось в третьей фазе клинических исследований, включавших пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой. У пациентов с бронхиальной астмой не было обнаружено признаков влияния возраста (12–84 лет) на фармакокинетический профиль флутиказона 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	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 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 тяжести (стадия B по классификации Чайлд-Пью) сопровождалось 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-

Старая редакция	Новая редакция
не 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 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 A, B и C по	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 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 A, B и C по классификации Чайлд-Пью) не отмечалось значительного увеличения системной экспозиции вилантерола (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 фармакокинетики с участием 856 пациентов с бронхиальной астмой (500 женщин) и 1091 пациента с ХОБЛ (340 женщин)

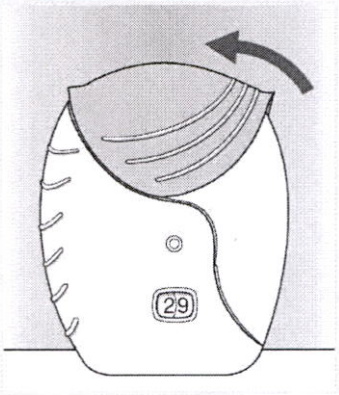
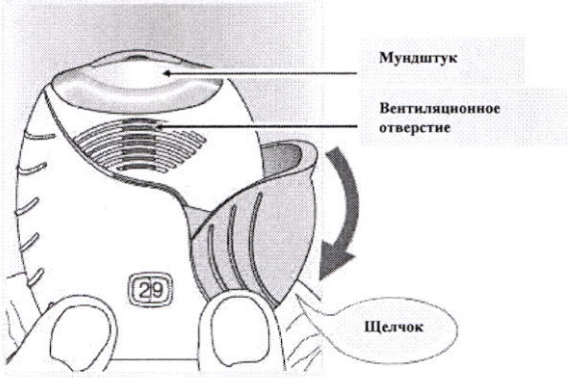
Старая редакция	Новая редакция
классификации Чайлд-Пью) не отмечалось значительного увеличения системной экспозиции вилантерола (по C_{max} и AUC). В сравнении со здоровыми добровольцами у пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени (принимавших вилантерол в дозе 22 мкг) или тяжелой 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 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.	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.

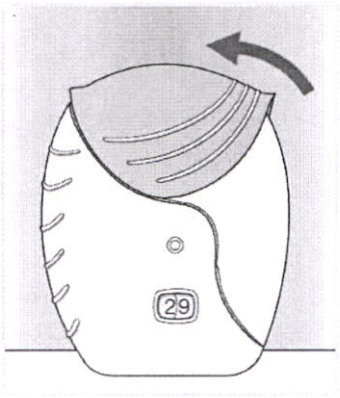
Старая редакция	Новая редакция
С ОСТОРОЖНОСТЬЮ При приеме симпатомиметиков, включая препарат Релвар Эллипта®, со стороны сердечно-сосудистой системы могут наблюдаться такие нежелательные явления, как аритмия (например, наджелудочковая тахикардия и экстрасистолия). В связи с этим пациентам, страдающим тяжелыми формами сердечно-сосудистых заболеваний, препарат Релвар Эллипта® следует назначать с осторожностью. Как и другие лекарственные средства, в состав которых входят глюкокортикостероиды, препарат Релвар Эллипта® следует с осторожностью назначать пациентам с туберкулезом легких, а также пациентам с хроническими или невылеченными инфекциями.	**С ОСТОРОЖНОСТЬЮ** При приеме симпатомиметиков, включая препарат Релвар Эллипта®, со стороны сердечно-сосудистой системы могут наблюдаться такие нежелательные явления, как аритмия (например, наджелудочковая тахикардия и экстрасистолия). **В плацебо-контролируемом клиническом исследовании у пациентов с ХОБЛ и повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний или с сердечно-сосудистым заболеванием, принимающих препарат Релвар Эллипта®, не отмечалось повышения риска развития сердечно-сосудистых явлений, серьезных сердечно-сосудистых явлений или летального исхода по причине сердечно-сосудистой патологии по сравнению с пациентами, принимающими плацебо. Однако** пациентам, страдающим тяжелыми формами сердечно-сосудистых заболеваний, препарат Релвар Эллипта® следует назначать с осторожностью. Как и другие лекарственные средства, в состав которых входят глюкокортикостероиды, препарат Релвар Эллипта® следует с осторожностью назначать пациентам с туберкулезом легких, а также пациентам с хроническими или невылеченными инфекциями.
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	**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**. **В пачке картонной ингалятора Эллипта®**

Старая редакция	Новая редакция
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. Ниже приведены пошаговые 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 большую дозу или двойную дозу за одну ингаляцию.  **II. Подготовка дозы** Не открывайте крышку, пока Вы не	**содержатся**  Ингалятор Эллипта® упакован в контейнер. **Не открывайте контейнер до тех пор, пока не будете готовы осуществить ингаляцию лекарственного препарата. Когда Вы будете готовы использовать ингалятор, снимите фольгу с контейнера. Контейнер** содержит пакетик с **осушителем для снижения влажности. Не вскрывайте данный пакетик, он не предназначен для еды или ингаляций, его следует выбросить.** 

Старая редакция	Новая редакция
будете готовы к приему препарата. Не встряхивайте ингалятор. 1. Опустите крышку вниз до щелчка. 2. Доза препарата готова к ингаляции, и в подтверждение этого счетчик доз уменьшает число доз на единицу. 3. Если счетчик доз не уменьшил число доз после того, как Вы услышали щелчок, то ингалятор не готов к подаче дозы лекарственного препарата. В этом случае следует обратиться по телефону или адресу, указанному в разделе «За дополнительной информацией обращаться». 4. Никогда не встряхивайте ингалятор.  **III. Ингаляция лекарственного препарата** 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.	 Когда Вы достаете ингалятор из контейнера, его крышка находится в закрытом положении. Не открывайте ее до тех пор, пока Вы не будете готовы **осуществить ингаляцию лекарственного препарата. В специально отведенном поле «Использовать до» на этикетке ингалятора напишите дату, которая будет соответствовать дате вскрытия плюс 6 недель. Не следует использовать ингалятор после этой даты.** Ниже приведены пошаговые 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 большую дозу или двойную дозу за одну ингаляцию.

Старая редакция	Новая редакция
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 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.	 **II. Подготовка дозы** Не открывайте крышку, пока Вы не будете готовы к приему препарата. Не встряхивайте ингалятор. 1. Опустите крышку вниз до щелчка. 2. Доза препарата готова к ингаляции, и в подтверждение этого счетчик доз уменьшает число доз на единицу. 3. Если счетчик доз не уменьшил число доз после того, как Вы услышали щелчок, то ингалятор не готов к подаче дозы лекарственного препарата. В этом случае следует обратиться по телефону или адресу, указанному в разделе «За дополнительной информацией обращаться». 4. Никогда не встряхивайте ингалятор.

Старая редакция	Новая редакция
 При хранении в холодильнике ингалятор следует выдержать при комнатной температуре не менее часа перед использованием.	 **III. Ингаляция лекарственного препарата** 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.  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. Если Вы хотите протереть мундштук, **сделайте это до закрытия крышки,**

Старая редакция	Новая редакция
	используя сухую салфетку. **IV. Закрытие ингалятора и полоскание ротовой полости** 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.  При хранении в холодильнике ингалятор следует выдержать при комнатной температуре не менее часа перед использованием.
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	**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

Старая редакция	Новая редакция
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. Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется согласно классификации Всемирной организации здравоохранения 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: пневмония, инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, грипп, кандидоз полости рта и глотки. *Нарушения со стороны нервной системы* Очень часто: головная боль. *Нарушения со стороны сердца* Нечасто: экстрасистолия. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и*	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. Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется согласно классификации Всемирной организации здравоохранения 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: пневмония, инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, грипп, кандидоз полости рта и глотки. *Нарушения со стороны нервной системы* Очень часто: головная боль. *Нарушения со стороны сердца* Нечасто: экстрасистолия. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*

Старая редакция	Новая редакция
средостения Очень часто: назофарингит. Часто: орофарингеальная боль, синусит, фарингит, ринит, кашель, дисфония. *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: тревога. *Нарушения со стороны нервной системы* Редко: тремор. *Нарушения со стороны сердца* Редко: учащенное сердцебиение, тахикардия. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*	Очень часто: назофарингит. Часто: орофарингеальная боль, синусит, фарингит, ринит, кашель, дисфония. *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: тревога. *Нарушения со стороны нервной системы* Редко: тремор. *Нарушения со стороны сердца* Редко: учащенное сердцебиение, тахикардия. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани* Часто: мышечный спазм. ***Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и***

Старая редакция	Новая редакция
Часто: мышечный спазм.	***средостения*** **Редко: парадоксальный бронхоспазм.**
ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ Препарат Релвар Эллипта® не предназначен для купирования острых симптомов бронхиальной астмы или обострения ХОБЛ, в таких случаях требуется назначение 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 наблюдения врача, так как отмена терапии может привести к возобновлению симптомов. 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. 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	**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ** ***Обострения*** Препарат Релвар Эллипта® не предназначен для купирования острых симптомов бронхиальной астмы или обострения ХОБЛ, в таких случаях требуется назначение 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 наблюдения врача, так как отмена терапии может привести к возобновлению симптомов. 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. ***Парадоксальный бронхоспазм*** 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

Старая редакция	Новая редакция
короткого действия и немедленная отмена препарата Релвар Эллипта®. Пациент должен быть осмотрен врачом, и ему, при необходимости, может быть назначена альтернативная терапия.	бронходилататора короткого действия и немедленная отмена препарата Релвар Эллипта®. Пациент должен быть осмотрен 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»).	***Пациенты с нарушением функции печени*** 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.
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.	***Системные эффекты глюкокортикостероидов*** 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 клинические эпизоды пневмонии имели летальный исход. Врачам следует помнить о возможности развития пневмонии у пациентов с ХОБЛ, не забывая о том, что клинические признаки	***Пневмония*** 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

Старая редакция	Новая редакция
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 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 %).	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 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 %).
ФОРМА ВЫПУСКА	**ФОРМА ВЫПУСКА**
Порошок для ингаляций дозированный,	Порошок для ингаляций дозированный,

Старая редакция	Новая редакция
22 мкг + 92 мкг/доза, 22 мкг + 184 мкг/доза. По 30 доз в пластиковый ингалятор с корпусом светло-серого цвета, бледно-голубой крышкой мундштука и счетчиком доз. Ингалятор содержит два алюминиевых ламинированных стрипа, каждый из которых состоит из 30 ячеек, которые содержат порошок белого цвета. Ингалятор помещен в многослойный контейнер из алюминиевой фольги, содержащий влагопоглощающий пакетик. Контейнер запечатан легко открывающейся фольгой. По 1 контейнеру вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.	22 мкг + 92 мкг/доза, 22 мкг + 184 мкг/доза. По 30 доз в пластиковый ингалятор с корпусом светло-серого цвета, бледно-голубой крышкой мундштука и счетчиком доз. Ингалятор содержит два алюминиевых ламинированных стрипа, каждый из которых состоит из 30 ячеек, которые содержат порошок белого цвета. Ингалятор помещен в многослойный контейнер из алюминиевой фольги, содержащий пакетик **с осушителем**. Контейнер запечатан легко открывающейся фольгой. По 1 контейнеру вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.
СРОК ГОДНОСТИ Не вскрытый алюминиевый контейнер: 2 года. Вскрытый алюминиевый контейнер: 6 недель. Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.	**СРОК ГОДНОСТИ** Не вскрытый алюминиевый контейнер: 2 года. Вскрытый алюминиевый контейнер: 6 недель. **В специально отведенном поле «Использовать до» на этикетке ингалятора напишите дату. Дату следует указать сразу после того, как ингалятор был извлечен из контейнера.** Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Менеджер отдела
регуляторных отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

Балакина Е.М.