МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-002818-130115
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ИНКРУЗ ЭЛЛИПТА® / INCRUSE ELLIPTA®

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Инкруз Эллипта® / Incruse Ellipta®.

Международное непатентованное наименование: умеклидиния бромид / umeclidinium bromide.

Лекарственная форма: порошок для ингаляций дозированный.

СОСТАВ на 1 дозу:

Наименование компонентов	**Количество в одной ячейке[1], мкг**
	55 мкг/доза
Действующее вещество	
Умеклидиния бромид микронизированный (в пересчете на умеклидиний)	74,2 62,5[2]
Вспомогательные вещества	
Магния стеарат	75
Лактозы моногидрат	до 12,5 мг

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

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

ОПИСАНИЕ

Пластиковый ингалятор с корпусом светло-серого цвета, светло-зеленой крышкой мундштука и счетчиком доз, упакованный в контейнер из фольги, содержащий влагопоглощающий пакетик. Контейнер запечатан легко открывающейся фольгой. Ингалятор содержит стрип, состоящий из 30 равномерно распределенных ячеек, каждая из которых содержит порошок белого цвета.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Препараты для лечения обструктивной болезни легких; антихолинергики. М-холиноблокирующее средство.

Код АТХ: R03BB07.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Умеклидиний является антагонистом мускариновых рецепторов длительного действия (также называемый антихолинергиком). Он представляет собой производное хинуклидина, являющееся антагонистом мускариновых рецепторов, который действует на мускариновые холинергические рецепторы различных подтипов. Умеклидиний оказывает бронхорасширяющее действие, конкурентно ингибируя связывание ацетилхолина с мускариновыми ацетилхолиновыми рецепторами гладкой мускулатуры дыхательных путей. При проведении доклинических исследований на моделях *in vitro* данное соединение демонстрирует медленную обратимость действия на человеческие мускариновые рецепторы подтипа M_3, а на моделях *in vivo* была продемонстрирована длительность воздействия препарата после введения непосредственно в легкие.

Фармакодинамические эффекты

В 24-недельном плацебо-контролируемом клиническом исследовании эффективности умеклидиния 55 мкг/доза наблюдалось увеличение объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) после первой дозы в 1-й день, при этом наблюдалось увеличение на 0,07 л через 15 минут по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). Разница между исходным показателем и пиковым $ОФВ_1$, определяемая в течение первых 6 часов после применения препарата в 1-й день, составляла 0,23 л при применении умеклидиния 55 мкг/доза по сравнению с 0,11 л при применении плацебо. Разница между исходным показателем и пиковым $ОФВ_1$, определяемая в течение первых 6 часов после применения препарата на 24-й неделе, составляла 0,23 л при применении умеклидиния 55 мкг/доза по сравнению с 0,10 л при применении плацебо.

Влияние умеклидиния в дозе 500 мг на длительность интервала QT оценивали в плацебо- и моксифлоксацин-контролируемом исследовании интервала QT у 103 здоровых добровольцев. После многократного применения умеклидиния в дозе 500 мг один раз в сутки в течение 10 дней не наблюдалось клинически значимого влияния на длительность интервала QT (корригированного по методу Фредерика).

Фармакокинетика

Всасывание

У здоровых добровольцев после ингаляции умеклидиния средняя максимальная концентрация (C_{max}) достигалась через 5–15 минут. Абсолютная биодоступность умеклидиния при ингаляционном введении, в среднем, составляла 13 % дозы с учетом весьма незначительного всасывания вещества в полости рта. После повторных ингаляций умеклидиния через 7–10 дней достигалось равновесное состояние с 1,5–2-кратным накоплением. После ингаляции умеклидиния его системная экспозиция была пропорциональна дозе.

Распределение

После внутривенного введения здоровым добровольцам средний объем распределения составлял 86 л. Связывание с белками плазмы крови человека *in vitro*, в среднем, составляло 89 %.

Метаболизм

Исследования *in vitro* показали, что умеклидиний метаболизируется, главным образом, под действием изофермента CYP2D6 системы цитохрома P450, и что он является субстратом переносчика P-гликопротеина (P-gp). Основными путем метаболизма умеклидиния является окисление (гидроксилирование, О-деалкилирование) с последующей конъюгацией (глюкуронирование и т.д.), приводящей к образованию ряда метаболитов, обладающих либо существенно более низкой фармакологической активностью, либо с неустановленной фармакологической активностью. Системная экспозиция метаболитов низкая.

Лекарственные взаимодействия

Умеклидиний является субстратом переносчика P-gp и изофермента CYP2D6. У здоровых добровольцев определяли влияние ингибитора переносчика P-gp верапамила (240 мг один раз в сутки) на фармакокинетику умеклидиния в равновесном состоянии. Влияния верапамила на C_{max} умеклидиния не наблюдалось. Отмечалось приблизительно 1,4-кратное повышение средней площади под фармакокинетической кривой (AUC) умеклидиния. Влияние генотипически медленного метаболизма изофермента CYP2D6 на фармакокинетику умеклидиния в равновесном состоянии оценивалось у здоровых добровольцев (нормальный метаболизм изофермента CYP2D6 и медленный метаболизм изофермента CYP2D6). Клинически значимого различия в системной экспозиции умеклидиния (500 мкг) после повторных ежедневных ингаляций доз у лиц с нормальным и медленным метаболизмом изофермента CYP2D6 не наблюдалось.

Выведение

Плазменный клиренс умеклидиния после внутривенного введения составил 151 л/ч. Через 192 ч после внутривенного введения около 58 % дозы вещества, меченного радиоактивным изотопом (или 73 % выделенного радиоактивного вещества), было выведено кишечником. Почками было выведено 22 % дозы вещества, меченного радиоактивным изотопом (27 % выделенного радиоактивного вещества), через 168 ч. Выведение связанного с препаратом вещества кишечником после внутривенного введения указывает на выведение его с желчью. Через 168 ч после перорального приема препарата здоровыми мужчинами основная масса радиоактивного вещества была выведена, главным образом, кишечником (92 % принятой дозы вещества, меченного радиоактивным изотопом, или 99 % выделенного радиоактивного вещества). При пероральном приеме почками выводится менее 1 % дозы вещества (1 % выделенного радиоактивного вещества), что указывает на весьма незначительное всасывание при данном пути введения препарата. После повторных ингаляций умеклидиния в течение 10 дней период полувыведения из плазмы составил, в среднем, 19 ч, при этом от 3 % до 4 % неизмененного вещества было выведено почками в равновесном состоянии.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Популяционный фармакокинетический анализ показал сходство фармакокинетики умеклидиния, определенной у пациентов с ХОБЛ в возрастной группе 65 лет и старше и в возрастной группе до 65 лет.

Пациенты с нарушением функции почек

При исследовании пациентов с нарушением функций почек тяжелой степени (клиренс креатинина < 30 мл/мин) не было получено данных, указывающих на увеличение системной экспозиции умеклидиния (C_{max} и AUC). Отсутствуют признаки изменений связывания с белками у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени по сравнению со здоровыми добровольцами.

Нарушение функции печени

При исследовании пациентов с нарушением функции печени умеренной степени (класс В по Чайлд-Пью) не было получено данных, указывающих на увеличение системной экспозиции умеклидиния (C_{max} и AUC). Отсутствуют признаки изменений связывания с белками у пациентов с нарушением функции печени умеренной степени по сравнению со здоровыми добровольцами. Исследований умеклидиния у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени не проводилось.

Другие группы пациентов

Данные популяционного анализа фармакокинетики показали, что коррекции дозы умеклидиния в зависимости от возраста, расовой и половой принадлежности, применения ингаляционных глюкокортикостероидов или массы тела не требуется. При исследовании пациентов со слабой метаболической активностью изофермента CYP2D6 не было получено данных, указывающих на клинически значимое влияние генетического полиморфизма изофермента CYP2D6 на системную экспозицию умеклидиния.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Препарат Инкруз Эллипта® применяется в качестве поддерживающей бронхорасширяющей терапии, направленной на облегчение симптомов хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Препарат Инкруз Эллипта® противопоказан пациентам с тяжелыми аллергическими реакциями на белок молока или повышенной чувствительностью к действующим веществам или любому другому компоненту, входящему в состав препарата.

Препарат Инкруз Эллипта® противопоказан детям до 18 лет.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Сердечно-сосудистые реакции, такие как сердечные аритмии, например фибрилляция предсердий и тахикардия, могут наблюдаться после применения антагонистов мускариновых рецепторов, в том числе умеклидиния. Поэтому препарат Инкруз Эллипта® следует с осторожностью применять у пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности, с сердечными аритмиями.

Учитывая антимускариновую активность умеклидиния, его следует с осторожностью назначать пациентам с закрытоугольной глаукомой или задержкой мочи.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ, ВЛИЯНИЕ НА ФЕРТИЛЬНОСТЬ

Фертильность

Данные по влиянию препарата Инкруз Эллипта® на фертильность человека отсутствуют. В доклинических исследованиях воздействия умеклидиния на фертильность не обнаружено.

Беременность

Данные по применению препарата Инкруз Эллипта® у беременных женщин ограничены. В доклинических исследованиях не было выявлено прямого или косвенного вредного воздействия, относящегося к репродуктивной токсичности.

Применение умеклидиния у беременных женщин допустимо только в том случае, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

Период грудного вскармливания

Данные о выделении умеклидиния в грудное молоко человека отсутствуют. Риск для детей, находящихся на грудном вскармливании, не может быть исключен.

Решение об отмене препарата или о прекращении грудного вскармливания должно быть принято в зависимости от соотношения пользы терапии для матери и грудного вскармливания для ребенка.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат Инкруз Эллипта® предназначен только для ингаляционного применения.

Препарат Инкруз Эллипта® следует применять ежедневно в одно и то же время один раз в сутки.

Рекомендуемая доза: одна ингаляция препарата Инкруз Эллипта® 55 мкг/доза один раз в сутки.

Особые группы пациентов

Дети

Данный препарат не применяется для лечения пациентов младше 18 лет, принимая во внимания показания для его назначения.

Пациенты пожилого возраста

Пациентам старше 65 лет коррекции дозы не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек коррекции дозы не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с нарушением функции печени легкой или умеренной степени коррекции дозы не требуется. Исследований по применению умеклидиния у пациентов с нарушением

функции печени тяжелой степени не проводилось (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Рекомендации по применению

При первом использовании ингалятора Эллипта® нет необходимости в проверке правильности его работы или специальной подготовке ингалятора к эксплуатации. Просто последовательно соблюдайте рекомендации по применению, указанные ниже.

Ингалятор Эллипта® упакован в контейнер, содержащий влагопоглощающий пакетик, который не предназначен для еды или ингаляций. Данный пакетик следует утилизировать.

Когда Вы достаете ингалятор из запечатанного контейнера, его крышка находится в закрытом положении. Не открывайте ее до тех пор, пока Вы не будете готовы к приему препарата.

Ниже приведены подробные инструкции по использованию ингалятора Эллипта®:

I. Прочитайте следующую информацию перед использованием

При открытии и закрытии крышки ингалятора Эллипта® без приема лекарственного препарата происходит потеря одной дозы. Эта доза остается закрытой внутри ингалятора, но она будет недоступна для приема. Невозможно случайно получить бóльшую дозу или двойную дозу за одну ингаляцию.

Счетчик доз

Счетчик доз показывает, сколько доз лекарственного препарата осталось в ингаляторе.

Перед началом использования ингалятора счетчик доз показывает число 30.

При каждом открытии крышки количество доз уменьшается на **1**.

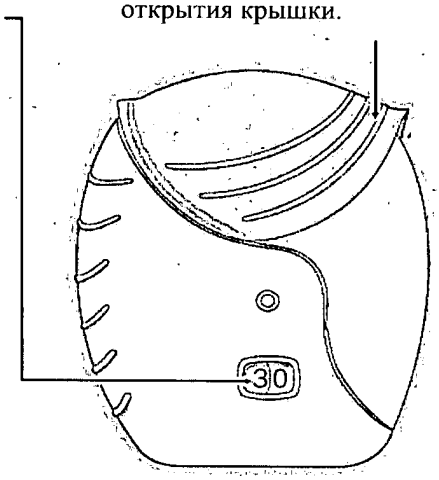
Когда остается менее 10 доз, половина счетчика становится красной.

После того, как израсходована последняя доза препарата, **половина счетчика выделена красным цветом, счетчик показывает цифру 0.** Это означает, что ингалятор пуст.

Если Вы откроете крышку после этого, счетчик доз станет полностью красным.

Крышка

Одна доза лекарственного препарата готова к ингаляции после каждого открытия крышки.

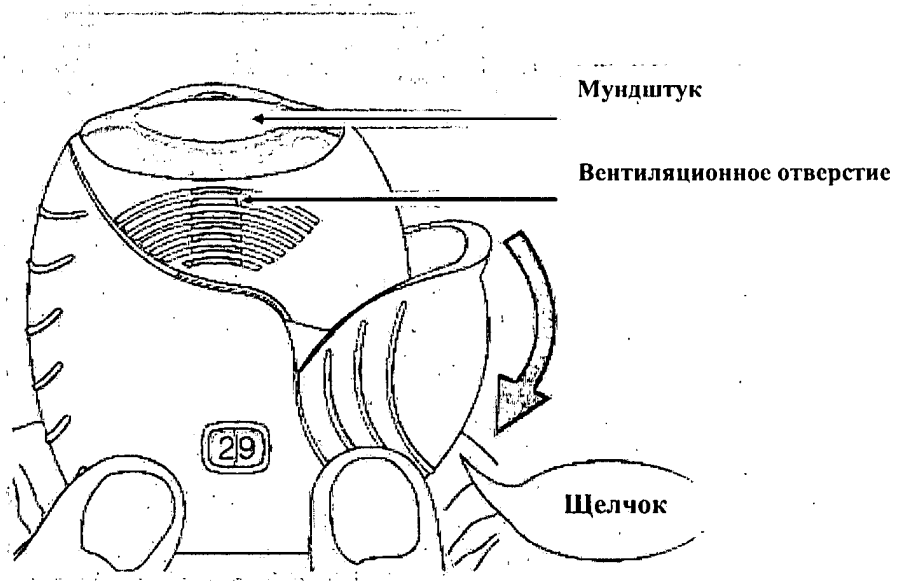


II. Подготовка дозы

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 подразделе «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.



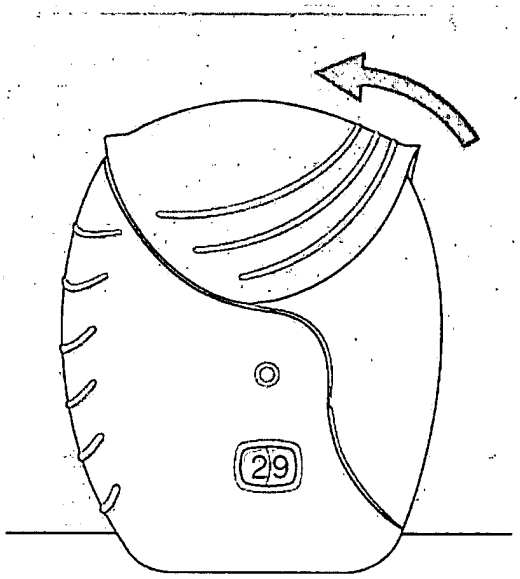
3. Сделайте один глубокий, долгий, равномерный вдох. Задержите дыхание насколько возможно (по крайней мере, на 3–4 секунды).
4. Уберите ингалятор изо рта.
5. Медленно и спокойно выдохните.

При правильном использовании ингалятора Вы можете не почувствовать вкус или не ощутить поступление лекарственного препарата.

IV. Закрытие ингалятора

Если Вы хотите протереть мундштук перед закрытием крышки, используйте сухую бумажную салфетку.

Поднимите крышку до упора, добившись полного закрытия мундштука.



При хранении в холодильнике ингалятор следует выдержать при комнатной температуре не менее часа перед использованием.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Профиль безопасности умеклидиния основан на данных, полученных при исследовании у 1663 пациентов с ХОБЛ, получавших дозы 55 мкг/доза или более в течение периода до одного года. Среди них было 576 пациентов, которые получали рекомендуемую дозу 55 мкг/доза один раз в сутки.

Нежелательные реакции, выявленные в четырех исследованиях эффективности и долгосрочном исследовании безопасности (в которых участвовали 1412 пациентов, получавших умеклидиний), представлены ниже.

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* (≥ 1/10), *часто* (≥ 1/100 и < 1/10), *нечасто* (≥ 1/1 000 и < 1/100), *редко* (≥ 1/10 000 и < 1/1 000), *очень редко* (< 1/10 000, включая отдельные случаи).

Частота встречаемости нежелательных реакций

Инфекционные и паразитарные заболевания

Часто: инфекция верхних дыхательных путей.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: фибрилляция предсердий, наджелудочковая тахикардия, тахикардия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: кашель.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При проведении клинических исследований не было получено данных о передозировке умеклидиния.

Симптомы

Передозировка умеклидиния может вызывать развитие симптомов и признаков, соответствующих нежелательным реакциям, развивающимся при ингаляционном введении известных антагонистов мускариновых рецепторов (например, сухость во рту, нарушения аккомодации и тахикардия).

Лечение

В случае передозировки требуется поддерживающая терапия и при необходимости за больным обеспечивается соответствующее наблюдение.

Дальнейшее лечение необходимо проводить в соответствии с клиническими показаниями.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Согласно имеющимся клиническим данным, клинически значимых лекарственных взаимодействий не выявлено.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препарат Инкруз Эллипта® предназначен для применения в качестве поддерживающей терапии ХОБЛ. Не следует применять данный препарат для купирования острых симптомов, то есть в качестве терапии неотложной помощи при остром эпизоде бронхоспазма. Для купирования острых симптомов необходимо использовать бронходилататор короткого действия. Увеличение частоты применения бронходилататоров короткого действия с целью купирования симптомов свидетельствует об ухудшении контроля над заболеванием, в этом случае пациенту требуется консультация врача.

Как и при других видах ингаляционной терапии, применение препарата Инкруз Эллипта® может вызвать парадоксальный бронхоспазм, который может быть опасным для жизни. При развитии парадоксального бронхоспазма необходимо прекратить применение препарата, и при необходимости может быть назначена альтернативная терапия.

Препарат Инкруз Эллипта® предназначен для поддерживающего лечения больных ХОБЛ. В связи с тем обстоятельством, что в общей популяции ХОБЛ существенно преобладают больные в возрасте старше 40 лет, при назначении препарата пациентам до 40 лет требуется спирометрическое подтверждение диагноза ХОБЛ.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Исследования по изучению влияния умеклидиния на способность к вождению автотранспорта и работе с механизмами не проводились. Не наблюдалось нежелательных реакций, связанных с приемом умеклидиния, которые могли бы повлиять на способность выполнять задачи, требующие принятия решений, двигательных или когнитивных навыков.

ФОРМА ВЫПУСКА

Порошок для ингаляций дозированный, 55 мкг/доза.

По 30 доз в пластиковый ингалятор с корпусом светло-серого цвета, светло-зеленой крышкой мундштука и счетчиком доз. Ингалятор содержит 1 алюминиевый ламинированный стрип, состоящий из 30 ячеек, каждая из которых содержит 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.

СРОК ГОДНОСТИ

Невскрытый алюминиевый контейнер: 2 года.

После вскрытия алюминиевого контейнера: 6 недель.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 25°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

«Глаксо Оперэйшенс Великобритания Лимитед» / Glaxo Operations UK Limited

SG12 0DJ, Хертфордшир, Вэа, Прайори стрит, Великобритания / Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, United Kingdom

НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

119180, г. Москва, Якиманская наб., д. 2

За дополнительной информацией обращаться:

ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 3, эт. 5

Бизнес-Парк «Крылатские холмы»

Тел.: (495) 777 89 00; факс: (495) 777 89 04

Менеджер отдела
регуляторных отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

Закрытое акционерное общество «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» GlaxoSmithKline Trading для документов МОСКВА

Ярыгина Л.О.