МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-002818- 061016
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ИНКРУЗ ЭЛЛИПТА® / INCRUSE ELLIPTA®

Порошок для ингаляций дозированный, 55 мкг/доза

«Глаксо Оперэйшенс Великобритания Лимитед», Великобритания

Изменение № 3

Дата внесения Изменения «___» 061016 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
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	**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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.	*Фармакодинамические эффекты* В 24-недельном плацебо-контролируемом клиническом исследовании эффективности умеклидиния **в дозе** 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 **мин** по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). Разница между исходным показателем и пиковым **показателем** $ОФВ_1$, определяемая в течение первых 6 **ч** в 1-й день **приема препарата**, составляла 0,23 л при применении умеклидиния 55 мкг/доза **и** 0,11 л при применении плацебо. Разница между исходным показателем и пиковым **показателем** $ОФВ_1$, определяемая в течение первых 6 **ч** на 24-й неделе, составляла 0,23 л при применении умеклидиния 55 мкг/доза **и** 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	Влияние умеклидиния в дозе 500 **мкг** на длительность интервала QT оценивали в плацебо- и моксифлоксацин-контролируемом исследовании у 103 здоровых добровольцев. После многократного применения умеклидиния в

Старая редакция	Новая редакция
дозе 500 мг один раз в сутки в течение 10 дней не наблюдалось клинически значимого влияния на длительность интервала QT (корригированного по методу Фредерика).	дозе 500 мкг 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-	***Клинические исследования эффективности комбинированной терапии*** **В двух 12-недельных плацебо-контролируемых исследованиях применение умеклидиния совместно с комбинацией вилантерола и флутиказона фуроата (22 мкг + 92 мкг/доза) один раз в день у взрослых пациентов с ХОБЛ привело к статистически и клинически значимому улучшению первичной конечной точки — значения конечного $ОФВ_1$ — на 85-й день по сравнению с группой, где применялось плацебо совместно с комбинацией вилантерола и флутиказона фуроата (124 мл и 122 мл соответственно).** **В двух 12-недельных плацебо-контролируемых исследованиях применение умеклидиния совместно с комбинацией салметерола и флутиказона пропионата (50 мкг + 250 мкг/доза) два раза в день у взрослых пациентов с ХОБЛ привело к статистически и клинически значимому улучшению первичной конечной точки — значения конечного $ОФВ_1$ — на 85-й день по**

Старая редакция	Новая редакция
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	**сравнению с группой, получавшей плацебо совместно с комбинацией салметерола и флутиказона пропионата (147 мл и 127 мл соответственно).** **Фармакокинетика** *Всасывание* У здоровых добровольцев после ингаляции умеклидиния средняя максимальная концентрация (C_{max}) достигалась через 5–15 **мин**. Абсолютная биодоступность умеклидиния при ингаляционном введении в среднем составляла 13 % дозы с учетом весьма незначительного всасывания вещества в полости рта. После повторных ингаляций умеклидиния **в течение** 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). Основным путем

Старая редакция	Новая редакция
(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	метаболизма умеклидиния является окисление (гидроксилирование, О-деалкилирование) с последующей конъюгацией (глюкуронирование и т. д.), приводящей к образованию ряда метаболитов, обладающих **либо** более низкой фармакологической активностью, либо неустановленной фармакологической активностью. Системная экспозиция метаболитов низкая. *Лекарственные взаимодействия* Умеклидиний является субстратом переносчика **Р-гликопротеина** (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 **увеличение** 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

Старая редакция	Новая редакция
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 функции 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	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), **выводилось** кишечником. Почками **через 168 ч** было выведено 22 % дозы вещества, меченного радиоактивным изотопом (27 % выделенного радиоактивного вещества). Выведение связанного с препаратом вещества кишечником после внутривенного введения указывает на **то, что препарат выделяется** 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 **способе** введения препарата. После повторных ингаляций умеклидиния в течение 10 дней период полувыведения из плазмы составил в среднем 19 ч, при этом

Старая редакция	Новая редакция
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.	от 3 % до 4 % неизмененного вещества было **выделено** почками в равновесном состоянии. **Особые группы пациентов** *Пациенты пожилого возраста* Популяционный фармакокинетический анализ показал сходство фармакокинетики умеклидиния 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 функции 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 **крови** у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени по сравнению со здоровыми добровольцами. ***Пациенты** с нарушением функции печени* При исследовании пациентов с нарушением функции печени умеренной степени **тяжести** (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 **крови** у пациентов с нарушением функции печени умеренной степени **тяжести** по сравнению со здоровыми добровольцами.

Старая редакция	Новая редакция
	Исследований фармакокинетики 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).	**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ** Препарат Инкруз Эллипта® **показан для** поддерживающей бронхорасширяющей терапии, направленной на облегчение симптомов хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Менеджер отдела
регуляторных отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

Балакина Е.М.