ЛП-№(002411)-(РГ-RU) от 25.12.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.12.2024 № 28449
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Треледжи Эллипта, 22 мкг + 55 мкг + 92 мкг/доза, порошок для ингаляций дозированный.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: вилантерол + умеклидиния бромид + флутиказона фуроат.

Стрип с вилантеролом и умеклидиния бромидом

1 доза содержит: 40 мкг вилантерола трифенатата микронизированного* (в пересчете на вилантерол 25 мкг) и 74,2 мкг умеклидиния бромида микронизированного* (в пересчете на умеклидиний 62,5 мкг).

Стрип с флутиказона фуроатом

1 доза содержит: 100 мкг флутиказона фуроата микронизированного*.

*Указано номинальное количество действующего вещества, доставляемое количество вилантерола составляет 22 мкг, умеклидиния — 55 мкг, флутиказона фуроата — 92 мкг, что соответствует указанной дозировке.

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (в виде моногидрата) (см. разделы 4.3, 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для ингаляций дозированный.

Пластиковый ингалятор с корпусом светло-серого цвета, бежевой крышкой мундштука и счетчиком доз, упакованный в многослойный контейнер из фольги, содержащий пакетик с осушителем. Контейнер запечатан отрывной крышкой. Ингалятор содержит два стрипа, каждый стрип состоит из 14 или 30 равномерно распределенных ячеек, каждая из которых содержит порошок белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Треледжи Эллипта показан к применению у взрослых.

Бронхиальная астма

Поддерживающая терапия бронхиальной астмы.

ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь легких)

Поддерживающая терапия у взрослых с ХОБЛ средней и тяжелой степени, не отвечающей в достаточной степени на терапию комбинированными ингаляционными

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.12.2024 № 28449
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

глюкокортикостероидами и длительно действующими бета$_2$-агонистами или комбинированными длительно действующими бета$_2$-агонистами и длительно действующими антагонистами мускариновых рецепторов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Бронхиальная астма

Пациенты должны быть проинформированы о необходимости регулярного применения препарата Треледжи 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.

Рекомендуемая доза – одна ингаляция препарата Треледжи Эллипта один раз в сутки.

Доза препарата Треледжи Эллипта 22 мкг + 55 мкг + 92 мкг назначается пациентам, которым требуются низкие или средние дозы ингаляционных глюкокортикостероидов, применяемых в комбинации с длительно действующими антагонистами мускариновых рецепторов и бета$_2$-агонистами длительного действия.

ХОБЛ

Рекомендуемая и максимальная доза – одна ингаляция препарата Треледжи Эллипта один раз в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Пациентам старше 65 лет коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с нарушением функции печени, у которых может существовать повышенный риск развития системных нежелательных реакций, связанных с применением глюкокортикостероидов. У пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции печени максимальная доза составляет 22 мкг + 55 мкг + 92 мкг.

Дети

Бронхиальная астма

Безопасность и эффективность применения препарата Треледжи Эллипта у детей и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.12.2024 № 28449
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

подростков младше 18 лет не установлена.

ХОБЛ

Данный препарат не применяется для лечения пациентов младше 18 лет, принимая во внимание показание к применению (ХОБЛ).

Способ применения

Препарат Треледжи Эллипта предназначен только для ингаляционного применения.

Препарат Треледжи Эллипта следует применять один раз в сутки в одно и то же время утром или вечером.

После ингаляции пациенту следует прополоскать рот водой, не проглатывая ее.

Инструкция по применению ингалятора представлена в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к вилантеролу, умеклидинию, флутиказона фуроату или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- в качестве основного средства терапии при обострении бронхиальной астмы, приступе бронхоспазма, астматическом статусе, обострении ХОБЛ в случае необходимости применения интенсивных мер терапии;
- тяжелые аллергические реакции на белок молока в анамнезе;
- возраст до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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

Препарат Треледжи Эллипта следует назначать с осторожностью пациентам с судорожным синдромом или тиреотоксикозом и пациентам с нетипичной реакцией на агонисты бета$_2$-адренорецепторов.

Препарат Треледжи Эллипта следует назначать с осторожностью пациентам с нарушением функции печени умеренной или тяжелой степени.

Препарат Треледжи Эллипта следует назначать с осторожностью при применении ингибиторов моноаминооксидазы (МАО) и трициклических антидепрессантов, включая период 14 дней после их отмены, при одновременном применении ингаляционных бета$_2$-адреномиметиков длительного действия, при долгосрочной терапии системными глюкокортикостероидами. Также следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам при следующих состояниях: чувствительность к симпатомиметическим аминам, ишемическая болезнь сердца, остеопороз, катаракта,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.12.2024 № 28449
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

гиперплазия предстательной железы, обструкция шейки мочевого пузыря, грибковые, вирусные и бактериальные инфекции.

Особые указания

Обострение заболевания

Треледжи Эллипта не следует применять для лечения острых симптомов бронхиальной астмы или обострения ХОБЛ, для которых требуется 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 для повторной оценки состояния пациента и режима терапии ХОБЛ.

Пациентам не следует прекращать лечение препаратом Треледжи Эллипта при бронхиальной астме или ХОБЛ без рекомендаций и наблюдения врача, так как прекращение лечения может привести к возобновлению симптомов. При лечении препаратом Треледжи Эллипта возможно возникновение нежелательных явлений, связанных с бронхиальной астмой, и обострений. Пациентам следует продолжать лечение, но обратиться к врачу, если симптомы бронхиальной астмы остаются неконтролируемыми или ухудшаются после начала лечения препаратом Треледжи Эллипта.

Парадоксальный бронхоспазм

Как и при других видах ингаляционной терапии, применение препарата Треледжи Эллипта может вызывать парадоксальный бронхоспазм, сопровождающийся быстрым нарастанием свистящих хрипов и появлением одышки, который может представлять угрозу для жизни. Лечение препаратом Треледжи Эллипта следует немедленно прекратить, пациент должен быть осмотрен врачом, и, при необходимости, должна быть назначена альтернативная терапия.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

После применения симпатомиметиков или антагонистов мускариновых рецепторов, в том числе вилантерола или умеклидиния, со стороны сердечно-сосудистой системы могут наблюдаться такие нежелательные реакции, как аритмия (например, фибрилляция предсердий и тахикардия). В связи с этим пациентам с тяжелыми формами сердечно-сосудистых заболеваний препарат Треледжи Эллипта следует назначать с осторожностью.

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с нарушением функции печени средней и тяжелой степени, применяющим препарат Треледжи Эллипта, необходим контроль в отношении развития системных нежелательных реакций, связанных с применением глюкокортикостероидов.

Системные эффекты глюкокортикостероидов

При применении ингаляционных глюкокортикостероидов (особенно при длительном приеме в высоких дозах) могут развиваться системные побочные реакции. Такие реакции

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.12.2024 № 28449
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

развиваются значительно реже, чем при пероральном приеме глюкокортикостероидов. К проявлениям возможного неблагоприятного системного воздействия относятся: подавление функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, снижение минеральной плотности костей, нарушение зрения.

Как и другие лекарственные препараты, в состав которых входят глюкокортикостероиды, препарат Треледжи Эллипта следует с осторожностью назначать пациентам с туберкулезом легких, а также пациентам с хроническими или нелеченными инфекциями.

Местные эффекты ингаляционных глюкокортикостероидов и подавление иммунного ответа

При применении ингаляционных глюкокортикостероидов возможно развитие кандидоза слизистой рта и глотки, потенциальное ухудшение течения инфекций, в том числе туберкулеза, паразитарных инфекций, простого герпеса, ветряной оспы и кори.

Нарушение зрения

При системном и местном применении глюкокортикостероидов может отмечаться нарушение зрения. При наличии у пациента таких симптомов, как нечеткость зрения или другие нарушения зрения, следует рассмотреть возможность направления пациента на консультацию к офтальмологу для оценки возможных причин нарушения зрения, которые могут включать катаракту, глаукому или редкие заболевания (например, центральная серозная хориоретинопатия [ЦСХР]). Данные заболевания были отмечены у пациентов после системного и местного применения глюкокортикостероидов.

Антимускариновая активность

Препарат Треледжи Эллипта следует с осторожностью применять у пациентов, страдающих задержкой мочи или закрытоугольной глаукомой. Пациенты должны быть проинформированы о субъективных и объективных симптомах острой закрытоугольной глаукомы и необходимости прекратить применение препарата Треледжи Эллипта и немедленно обратиться к лечащему врачу при появлении любых из этих симптомов.

Пневмония у пациентов с ХОБЛ

У пациентов с ХОБЛ, применяющих ингаляционные глюкокортикостероиды, было отмечено повышение частоты развития пневмонии, в том числе пневмонии, требующей госпитализации. Существуют некоторые доказательства повышенного риска развития пневмонии при увеличении дозы стероидов, однако он не был продемонстрирован убедительно во всех исследованиях.

Не существует убедительных клинических доказательств внутриклассовых различий по величине риска развития пневмонии между различными ингаляционными глюкокортикостероидными препаратами.

В некоторых случаях при применении ингаляционных препаратов, содержащих глюкокортикостероид флутиказона фуроат, включая препарат Треледжи Эллипта,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.12.2024 № 28449
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

отмечались случаи пневмонии с летальным исходом. Врачам следует учитывать возможность развития пневмонии у пациентов с ХОБЛ, поскольку клинические признаки этого инфекционного заболевания совпадают с симптомами обострения ХОБЛ. К факторам риска развития пневмонии у пациентов с ХОБЛ, применяющих ингаляционные препараты, содержащие глюкокортикостероид, относятся курение, пожилой возраст, пневмония в анамнезе, низкий индекс массы тела и тяжелое течение ХОБЛ. При назначении терапии препаратом Треледжи Эллипта следует учитывать эти факторы, и в случае возникновения пневмонии лечение должно быть пересмотрено.

Гипокалиемия

Агонисты бета$_2$-адренорецепторов могут вызывать значимую гипокалиемию у некоторых пациентов, которая может приводить к нежелательным эффектам со стороны сердечно-сосудистой системы. Уменьшение сывороточной концентрации калия обычно является транзиторным и не требует заместительной терапии.

В клинических исследованиях с применением препарата Треледжи Эллипта в рекомендуемой терапевтической дозе не были отмечены клинически значимые эффекты гипокалиемии. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Треледжи Эллипта с другими лекарственными препаратами, которые также потенциально могут вызывать развитие гипокалиемии.

Гипергликемия

Агонисты бета$_2$-адренорецепторов могут вызывать транзиторную гипергликемию у некоторых пациентов. В клинических исследованиях с применением препарата Треледжи Эллипта в рекомендуемой терапевтической дозе не было отмечено клинически значимое влияние на концентрацию глюкозы в плазме крови. Имеются сообщения о повышении концентрации глюкозы в плазме крови у пациентов с сахарным диабетом, получавших лечение препаратом Треледжи Эллипта, что следует учитывать при назначении препарата пациентам с сахарным диабетом в анамнезе. После начала терапии препаратом Треледжи Эллипта у пациентов с сахарным диабетом следует более тщательно контролировать концентрацию глюкозы в плазме крови.

Одновременное применение с другими агонистами бета$_2$-адренорецепторов длительного действия

Препарат Треледжи Эллипта не следует применять совместно с другими лекарственными препаратами, содержащими агонисты бета$_2$-адренорецепторов длительного действия (например, салметерол, формотерол, арформотерол, индакатерол), поскольку это может привести к передозировке.

Перевод пациентов с терапии системными глюкокортикостероидами

Особое внимание необходимо уделять пациентам, которые были переведены с терапии системными глюкокортикостероидами на ингаляционные глюкокортикостероиды, поскольку для пациентов с бронхиальной астмой во время и после перевода с системных

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.12.2024 № 28449
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

глюкокортикостероидов на ингаляционные глюкокортикостероиды, обладающие меньшим системным действием, описаны случаи смерти по причине развития надпочечниковой недостаточности. После отмены системных глюкокортикостероидов требуется несколько месяцев для восстановления функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС).

Пациенты, ранее получавшие лечение преднизолоном (или его эквивалентом) в дозе 20 мг или более, могут быть наиболее восприимчивыми, особенно в момент полной отмены системных глюкокортикостероидов. В течение этого периода подавления ГГНС у пациентов могут наблюдаться признаки и симптомы надпочечниковой недостаточности при получении травмы, при хирургическом вмешательстве, инфекции (особенно при гастроэнтерите) или других состояниях, связанных с тяжелой потерей электролитов. Хотя препарат Треледжи Эллипта способен контролировать симптомы ХОБЛ во время этих эпизодов, в рекомендуемых дозах препарат обеспечивает уровень системных глюкокортикоидов ниже нормальных физиологических значений и НЕ обеспечивает минералокортикоидную активность, необходимую для купирования неотложных состояний.

Пациентам, которым требуются глюкокортикостероиды для приема внутрь, следует постепенно снижать дозу системных глюкокортикостероидов после перехода на препарат Треледжи Эллипта. Во время терапии препаратом Треледжи Эллипта уменьшение дозы преднизолона может быть достигнуто путем снижения суточной дозы преднизолона на 2,5 мг еженедельно. Во время отмены глюкокортикостероидов для приема внутрь следует тщательно контролировать функцию легких ($ОФВ_1$), применение бета-агонистов и симптомы ХОБЛ. Кроме того, следует тщательно наблюдать за пациентами на предмет выявления признаков и симптомов надпочечниковой недостаточности, таких как утомляемость, вялость, слабость, тошнота и рвота, а также артериальная гипотензия.

При переводе пациентов с терапии системными глюкокортикостероидами на ингаляционные глюкокортикостероиды могут проявляться аллергические заболевания, ранее имевшие скрытое течение вследствие терапии системными глюкокортикостероидами (например, ринит, конъюнктивит, экзема, артрит, эозинофильные заболевания).

Во время отмены глюкокортикостероидов для приема внутрь у некоторых пациентов могут проявляться симптомы отмены системных глюкокортикостероидов (например, суставная и/или мышечная боль, утомляемость, депрессия), несмотря на сохранение или даже улучшение дыхательной функции.

Сопутствующие заболевания

При применении ингаляционных глюкокортикостероидов, в том числе препарата Треледжи Эллипта, необходимо соблюдать осторожность у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, судорожными расстройствами, тиреотоксикозом, сахарным диабетом, кетоацидозом, иммунодефицитными состояниями и у пациентов с нетипичной реакцией на агонисты $бета_2$-адренорецепторов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.12.2024 № 28449
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

Вспомогательные вещества

Препарат Треледжи Эллипта содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует применять этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

При назначении препарата в терапевтических дозах клинически значимые лекарственные взаимодействия вилантерола, умеклидиния или флутиказона фуроата считаются маловероятными вследствие низких концентраций данных веществ в плазме крови при ингаляционном введении.

Взаимодействие с бета-адреноблокаторами

Бета-адреноблокаторы могут ослаблять или препятствовать действию агонистов бета$_2$-адренорецепторов, таких как вилантерол. При необходимости применения бета-адреноблокаторов следует рассмотреть возможность применения кардиоселективных бета-адреноблокаторов; однако следует соблюдать осторожность при одновременном применении как неселективных, так и селективных бета-адреноблокаторов.

Взаимодействие с ингибиторами изофермента CYP3A4

Вилантерол и флутиказона фуроат — компоненты препарата Треледжи Эллипта — подвергаются быстрому первичному метаболизму в печени с участием изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, ритонавир, препараты, содержащие кобицистат), поскольку возможно повышение системного воздействия вилантерола и флутиказона фуроата, что в свою очередь может привести к повышению риска развития нежелательных реакций. Следует избегать одновременного применения препаратов, за исключением случаев, когда польза превышает повышенный риск развития системных нежелательных реакций на глюкокортикостероид; в такой ситуации следует проводить мониторинг состояния пациентов в отношении системных нежелательных реакций на глюкокортикостероид. Проведено клиническое исследование с участием здоровых добровольцев по изучению многократного применения комбинации вилантерола и флутиказона фуроата (22 мкг + 184 мкг/доза) и кетоконазола (400 мг) — сильного ингибитора изофермента CYP3A4 и ингибитора P-gp. Одновременное применение препаратов привело к увеличению средних значений площади под фармакокинетической кривой ($AUC_{(0–24)}$) и C_{max} флутиказона фуроата на 36 % и 33 % соответственно. Увеличение экспозиции флутиказона фуроата сопровождалось снижением на 27 % средней концентрации сывороточного кортизола, измеренной за период 0–24 часа. Одновременное применение комбинации вилантерола с флутиказона фуроатом и кетоконазола привело к повышению средних значений $AUC_{(0-t)}$ и C_{max} вилантерола на 65 % и 22 % соответственно.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.12.2024 № 28449
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

Увеличение экспозиции вилантерола не приводило к усилению характерных для бета$_2$-агонистов системных эффектов, таких как влияние на частоту сердечных сокращений или концентрацию калия в плазме крови.

Взаимодействие с ингибиторами изофермента CYP2D6/полиморфизм CYP2D6

Умеклидиний является субстратом изофермента 2D6 цитохрома P450 (CYP2D6). Фармакокинетику умеклидиния в равновесном состоянии оценивали у здоровых добровольцев с недостаточностью CYP2D6 (лица с замедленным метаболизмом). При применении умеклидиния в дозе, превышающей терапевтическую в 8 раз, не наблюдалось влияния на его AUC или C_{max}. При применении умеклидиния в дозе, превышающей терапевтическую в 16 раз, наблюдалось приблизительно 1,3-кратное повышение AUC умеклидиния без влияния на его C_{max}. На основании величины этих изменений не ожидается клинически значимых лекарственных взаимодействий при одновременном применении препарата Треледжи Эллипта с ингибиторами изофермента CYP2D6 или при его применении для лечения пациентов с генетически обусловленным дефицитом активности изофермента CYP2D6 (лица с замедленным метаболизмом).

Взаимодействие с ингибиторами Р-гликопротеина

Вилантерол, умеклидиний и флутиказона фуроат являются субстратами переносчика P-gp. Влияние умеренного ингибитора P-gp верапамила (240 мг один раз в сутки) на фармакокинетику вилантерола и умеклидиния в равновесном состоянии оценивали у здоровых добровольцев. Не наблюдали влияния верапамила на C_{max} вилантерола или умеклидиния. Было отмечено увеличение AUC умеклидиния примерно в 1,4 раза при отсутствии влияния на AUC вилантерола. На основании величины этих изменений не ожидается клинически значимого лекарственного взаимодействия при одновременном применении препарата Треледжи Эллипта и ингибиторов P-gp. Клинико-фармакологических исследований с применением специфического ингибитора P-gp и флутиказона фуроата не проводили.

Другие антимускариновые препараты длительного действия и агонисты бета$_2$-адренорецепторов длительного действия

Одновременное применение препарата Треледжи Эллипта и других антимускариновых препаратов длительного действия или агонистов бета$_2$-адренорецепторов длительного действия не изучалось и не рекомендуется, поскольку может усилить нежелательные реакции.

Гипокалиемия

Одновременная гипокалиемическая терапия производными метилксантина, стероидами или диуретиками, не входящими в группу калийсберегающих, может усиливать возможное гипокалиемическое действие агонистов бета$_2$-адренорецепторов, поэтому одновременную терапию вышеперечисленными лекарственными препаратами у пациентов с гипокалиемией следует проводить с осторожностью.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.12.2024 № 28449
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

Взаимодействие с ингибиторами МАО и трициклическими антидепрессантами

Вилантерол, как и другие агонисты бета$_2$-адренорецепторов, следует назначать с особой осторожностью пациентам, получающим лечение ингибиторами МАО, трициклическими антидепрессантами или другими препаратами с известным влиянием на увеличение интервала QTc или в течение 2 недель после прекращения применения данных препаратов, в связи с тем, что влияние агонистов адренорецепторов на сердечно-сосудистую систему может усиливаться перечисленными группами препаратов. Лекарственные препараты с известным влиянием на увеличение интервала QTc характеризуются повышенным риском возникновения желудочковой аритмии при их применении.

Взаимодействие с диуретиками, не относящимися к калийсберегающим

Изменения параметров электрокардиограммы и/или гипокалиемия, которые могут возникнуть в результате приема диуретиков, не относящихся к калийсберегающим (таких как петлевые или тиазидные диуретики), могут резко усугубляться под действием бета-агонистов, особенно при превышении их рекомендованной дозы. Несмотря на то, что клиническое значение этих эффектов неизвестно, рекомендуется с осторожностью назначать бета-агонисты одновременно с диуретиками, не относящимися к калийсберегающим.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные по применению препарата Треледжи Эллипта у беременных женщин ограничены. В доклинических исследованиях выявлена репродуктивная токсичность при экспозициях, которые не являются клинически значимыми.

Применение препарата Треледжи Эллипта у беременных женщин допустимо только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Неизвестно, выделяются ли вилантерол, умеклидиний, флутиказона фуроат или их метаболиты с грудным молоком у человека. Однако другие глюкокортикостероиды, антагонисты мускариновых рецепторов и бета$_2$-агонисты обнаруживаются в грудном молоке у человека. Риск для новорожденных/младенцев, находящихся на грудном вскармливании, не может быть исключен.

Необходимо принять решение либо об отмене препарата Треледжи Эллипта, либо о прекращении грудного вскармливания, принимая во внимание соотношение пользы терапии для матери и грудного вскармливания для ребенка.

Фертильность

Данные по влиянию препарата Треледжи Эллипта на фертильность человека отсутствуют. В доклинических исследованиях воздействие на фертильность самцов или самок не обнаружено.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.12.2024 № 28449
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Треледжи Эллипта не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Данные, полученные в клинических исследованиях

Краткий обзор профиля безопасности

Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями при применении препарата Треледжи Эллипта были назофарингит (7 %), головная боль (5 %) и инфекция верхних дыхательных путей (2 %).

Резюме нежелательных реакций

Данные одного клинического исследования при применении по показанию бронхиальная астма фазы III и трех клинических исследований при применении по показанию ХОБЛ фазы III были использованы для определения частоты встречаемости нежелательных реакций, связанных с применением препарата Треледжи Эллипта. В программе клинических исследований при применении по показанию бронхиальная астма развитие нежелательных реакций изучалось в общей сложности у 1 623 взрослых пациентов. В программе клинических исследований по показанию ХОБЛ в комплексную оценку нежелательных реакций было включено 5 589 взрослых пациентов.

Если частота развития нежелательной реакции отличалась между исследованиями и популяциями, для таких реакций в таблице ниже указана наиболее высокая частота.

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, но < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, но < 1/100), редко (≥ 1/10000, но < 1/1000), очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекции и инвазии

Очень часто: назофарингит.

Часто: пневмония*, инфекция верхних дыхательных путей, бронхит, фарингит, ринит, синусит, грипп, кандидоз полости рта и горла, инфекция мочевыводящих путей, вирусная инфекция дыхательных путей.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль.

Нечасто: дисгевзия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.12.2024 № 28449
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: наджелудочковая тахиаритмия, тахикардия, фибрилляция предсердий.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: кашель, боль в ротоглотке, дисфония.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: запор.

Нечасто: сухость слизистой оболочки полости рта.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Часто: артралгия, боль в спине.

Нечасто: переломы.

*См. далее «Описание отдельных нежелательных реакций».

Данные, полученные при пострегистрационном применении

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию, ангионевротический отек, крапивницу и сыпь.

Нарушения метаболизма и питания

Редко: гипергликемия.

Психические нарушения

Редко: тревожность.

Нарушения со стороны нервной системы

Редко: тремор.

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто: нечеткость зрения, глаукома, боль в глазах.

Редко: повышение внутриглазного давления.

Нарушения со стороны сердца

Редко: усиленное или нерегулярное сердцебиение.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Редко: мышечные спазмы.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Редко: задержка мочи, дизурия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.12.2024 № 28449
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

Описание отдельных нежелательных реакций

Пневмония у пациентов с ХОБЛ

Из 1 810 пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ (средний $ОФВ_1$ при скрининге после применения бронходилататора составил 45 % от должного значения, стандартное отклонение (СО) 13 %), из которых у 65 % пациентов отмечалось среднее/тяжелое обострение ХОБЛ в течение года, предшествовавшего включению в исследование (исследование CTT116853), частота случаев пневмонии была выше у пациентов, применявших препарат Треледжи Эллипта (20 пациентов, 2 %), чем у пациентов, применявших комбинацию будесонида с формотеролом (7 пациентов, < 1 %). Пневмония, потребовавшая госпитализации, развилась у 1 % пациентов, применявших препарат Треледжи Эллипта, и у менее 1 % пациентов, применявших комбинацию будесонида с формотеролом, в течение периода до 24 недель. Один случай пневмонии с летальным исходом зарегистрирован у пациента, применявшего препарат Треледжи Эллипта. В подгруппе из 430 пациентов, получавших терапию в течение периода до 52 недель, частота случаев пневмонии, зарегистрированная в группах, получавших препарат Треледжи Эллипта и комбинацию будесонида с формотеролом, была одинаковой и составляла 2 %. В 52-недельном исследовании с участием в общей сложности 10 355 пациентов с ХОБЛ с 1 или более обострениями средней или тяжелой степени в анамнезе в течение последних 12 месяцев (средний $ОФВ_1$ при скрининге после применения бронходилататора составлял 46 % от должного значения, СО 15 %) (исследование CTT116855) частота встречаемости пневмонии составляла 8 % при применении препарата Треледжи Эллипта (n = 4151), 7 % при применении комбинации вилантерола и флутиказона фуроата (n = 4134) и 5 % при применении комбинации вилантерола и умеклидиния (n = 2070). Случаи пневмонии со смертельным исходом были зарегистрированы у 12 из 4 151 пациентов (3,5 на 1000 пациенто-лет), применявших препарат Треледжи Эллипта, у 5 из 4 134 пациентов (1,7 на 1000 пациенто-лет), применявших комбинацию вилантерола и флутиказона фуроата, и у 5 из 2 070 пациентов (2,9 на 1000 пациенто-лет), принимавших комбинацию вилантерола и умеклидиния бромида. Частота случаев пневмонии при применении препарата Треледжи Эллипта сопоставима с частотой, наблюдавшейся при применении комбинации вилантерола и флутиказона фуроата в дозировке 22 мкг + 92 мкг в клинических исследованиях по показанию ХОБЛ.

Пневмония у пациентов с бронхиальной астмой

У пациентов с бронхиальной астмой (исследование 205715, CAPTAIN), получавших терапию на протяжении периода до 52 недель, частота развития пневмонии составила 1 % (5 из 406 пациентов) в группе пациентов, получавших препарат Треледжи Эллипта в дозировке 22 мкг + 55 мкг + 92 мкг, и < 1 % (4 из 408 пациентов) в группе пациентов, получавших препарат Треледжи Эллипта в дозировке 22 мкг + 55 мкг + 184 мкг. Частота развития пневмонии составила 2 % в группах пациентов, получавших комбинацию вилантерола и флутиказона фуроата в дозировке 22 мкг + 92 мкг (7 из 407 пациентов) и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.12.2024 № 28449
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

комбинацию вилантерола и флутиказона фуроата в дозировке 22 мкг + 184 мкг (7 из 406 пациентов). Частота развития случаев пневмонии, потребовавших госпитализации, была сходной в группах пациентов, получавших препарат Треледжи Эллипта и комбинацию вилантерола и флутиказона фуроата (< 1 % во всех группах). Случаи пневмонии со смертельным исходом не выявлены.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств — членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)
Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Тел.: +7 800 550-99-03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

При проведении клинических исследований не выявлены данные о передозировке препаратом Треледжи Эллипта.

Симптомы

Передозировка препаратом Треледжи Эллипта может вызывать развитие признаков, симптомов или нежелательных эффектов, обусловленных фармакологическим действием отдельных компонентов препарата (например, синдром Кушинга, кушингоидные черты, подавление функции надпочечников, уменьшение минеральной плотности костной ткани, сухость во рту, нарушения зрительной аккомодации, тахикардия, аритмии, тремор, головная боль, ощущение сердцебиения, тошнота, гипергликемия и гипокалиемия).

Лечение

Специфическое лечение передозировки препаратом Треледжи Эллипта отсутствует. В случае передозировки, при необходимости, следует проводить поддерживающее лечение с надлежащим наблюдением.

Возможность применения кардиоселективных бета-адреноблокаторов следует рассматривать только в случае выраженных эффектов передозировки вилантерола, которые имеют клиническое значение и не отвечают на меры поддерживающей терапии. Кардиоселективные бета-адреноблокаторы следует с осторожностью назначать пациентам с эпизодами бронхоспазма в анамнезе.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.12.2024 № 28449
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

Дальнейшее ведение пациента должно осуществляться в соответствии с клиническими показаниями.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей, адренергические средства в комбинации с антихолинергическими средствами.

Код АТХ: R03AL08.

Механизм действия

Вилантерол, умеклидиний и флутиказона фуроат относятся к трем различным классам лекарственных препаратов: селективный бета$_2$-адреномиметик длительного действия (ДДБА), антагонист мускариновых рецепторов длительного действия (также обозначаемый как ДДАХ или антихолинергическое средство) и синтетический глюкокортикостероид соответственно. После пероральной ингаляции вилантерол и умеклидиний действуют местно в дыхательных путях и вызывают бронходилатацию посредством отдельных механизмов, флутиказона фуроат уменьшает воспаление.

Вилантерол

Вилантерол является селективным ДДБА. Фармакологические эффекты агонистов бета$_2$-адренорецепторов, включая вилантерол, по крайней мере частично связаны со стимуляцией внутриклеточной аденилатциклазы — фермента, который катализирует превращение аденозинтрифосфата (АТФ) в циклический-3’,5’-аденозинмонофосфат (циклический АМФ). Повышение концентрации циклического АМФ приводит к расслаблению гладкой мускулатуры бронхов и угнетению высвобождения из клеток (в первую очередь из тучных клеток) медиаторов реакций гиперчувствительности немедленного типа.

Умеклидиний

Умеклидиний является антагонистом мускариновых рецепторов длительного действия (также называемый антихолинергиком). Умеклидиний оказывает бронхорасширяющее действие путем конкурентного ингибирования связывания ацетилхолина с мускариновыми ацетилхолиновыми рецепторами гладкой мускулатуры дыхательных путей. При проведении доклинических исследований на моделях *in vitro* данное соединение демонстрирует медленную обратимость действия на человеческие мускариновые рецепторы подтипа M_3, а на моделях *in vivo* была показана длительность воздействия препарата после введения непосредственно в дыхательные пути.

Флутиказона фуроат

Флутиказона фуроат является глюкокортикостероидом с выраженным

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.12.2024 № 28449
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

противовоспалительным действием. Точный механизм влияния флутиказона фуроата на симптомы бронхиальной астмы и 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.

Фармакодинамические эффекты

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Влияние препарата Треледжи Эллипта на длительность интервала QT не оценивалось в подробном исследовании влияния на интервал QT (TQT). В исследованиях TQT с применением комбинации вилантерола с флутиказона фуроатом и вилантерола с умеклидинием не выявлено клинически значимое влияние на интервал QT при применении препарата Треледжи Эллипта в терапевтических дозах.

Не выявлено клинически значимое влияние на интервал QTc при оценке ЭКГ централизованным способом у 1 504 пациентов с бронхиальной астмой, применявших препарат Треледжи Эллипта в течение периода до 24 недель, и в подгруппе из 360 пациентов, применявших препарат в течение периода до 52 недель.

Не выявлено клинически значимое влияние на интервал QTc при оценке ЭКГ централизованным способом у 911 пациентов с ХОБЛ, применявших препарат Треледжи Эллипта в течение периода до 24 недель, и в подгруппе из 210 пациентов, применявших препарат в течение периода до 52 недель.

Клиническая эффективность и безопасность

Бронхиальная астма

Безопасность и эффективность препарата Треледжи Эллипта были оценены у 2 436 взрослых пациентов с неэффективно контролируемой бронхиальной астмой на фоне текущей комбинированной терапии (ингаляционные глюкокортикостероиды плюс ДДБА) в рандомизированном многоцентровом, двойном слепом клиническом исследовании с активным контролем продолжительностью от 24 до 52 недель (исследование 205715, CAPTAIN). В исследовании была оценена эффективность препарата Треледжи Эллипта в отношении функции легких, годовой частоты развития среднетяжелых и тяжелых обострений бронхиальной астмы, контроля симптомов бронхиальной астмы и качества жизни пациента, связанного с состоянием здоровья, по сравнению с применением комбинации вилантерола и флутиказона фуроата. Первичной конечной точкой являлось изменение минимального объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) от исходного уровня на 24 неделе. Ключевой вторичной конечной точкой являлась годовая частота среднетяжелых/тяжелых обострений бронхиальной астмы.

Изменение минимального $ОФВ_1$ относительно исходного уровня на 24-й неделе показало статистически значимое улучшение функции легких при применении препарата Треледжи Эллипта в дозировке 22 мкг + 55 мкг + 92 мкг по сравнению с комбинацией вилантерола и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.12.2024 № 28449
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

флутиказона фуроата в дозировке 22 мкг + 92 мкг и при применении препарата Треледжи Эллипта в дозировке 22 мкг + 55 мкг + 184 мкг по сравнению с комбинацией вилантерола и флутиказона фуроата в дозировке 22 мкг + 184 мкг.

Среднетяжелые/тяжелые обострения бронхиальной астмы оценивали на протяжении 52-недельного периода терапии. В сводном анализе годовая частота среднетяжелых/тяжелых обострений была ниже при применении препарата Треледжи Эллипта в дозировках 22 мкг + 55 мкг + 92 мкг и 22 мкг + 55 мкг + 184 мкг по сравнению с применением комбинации вилантерола и флутиказона фуроата в дозировках 22 мкг + 92 мкг и 22 мкг + 184 мкг (снижение частоты на 13 %; 95 % ДИ: от -5,2 до 28,1).

ХОБЛ

Эффективность препарата Треледжи Эллипта в дозировке 22 мкг + 55 мкг + 92 мкг, применявшейся один раз в сутки у пациентов с клиническим диагнозом ХОБЛ, была оценена в 24-недельном исследовании с активным контролем, которое продолжалось до 52 недель в подгруппе пациентов (исследование CTT116853, FULFIL).

При применении препарата Треледжи Эллипта в дозировке 22 мкг + 55 мкг + 92 мкг один раз в сутки было продемонстрировано статистически значимое улучшение функции легких (определенное по изменению значения минимального $ОФВ_1$ на 24 неделе относительно исходного) по сравнению с применением комбинации будесонида и формотерола в дозировке 400 мкг + 12 мкг два раза в сутки. Бронхорасширяющее действие препарата Треледжи Эллипта проявлялось в первый день лечения и сохранялось в течение 24-недельного периода терапии.

При применении препарата Треледжи Эллипта по сравнению с комбинацией будесонида и формотерола было продемонстрировано статистически значимое уменьшение на 35 % частоты развития среднетяжелых/тяжелых обострений за год (т.е. требующих терапии антибиотиками или глюкокортикостероидами или госпитализации). При применении препарата Треледжи Эллипта было отмечено снижение риска развития среднетяжелого/тяжелого обострения по сравнению с комбинацией будесонида и формотерола на 33 % (на основании анализа времени до первого обострения).

Долгосрочная эффективность препарата Треледжи Эллипта в дозировке 22 мкг + 55 мкг + 92 мкг, применявшейся один раз в сутки у пациентов с ХОБЛ с обострениями средней или тяжелой степени в анамнезе в течение последних 12 месяцев, была оценена в 52-недельном исследовании с активным контролем, в котором сравнивали фиксированную комбинацию вилантерола и флутиказона фуроата в дозировке 22 мкг + 92 мкг, а также вилантерола и умеклидиния в дозировке 22 мкг + 55 мкг (исследование CTT116855, IMPACT).

У пациентов, получавших лечение препаратом Треледжи Эллипта, было продемонстрировано статистически значимое снижение годовой частоты развития обострений средней/тяжелой степени во время лечения на 15 % по сравнению с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.12.2024 № 28449
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

применением комбинации вилантерола и флутиказона фуроата и на 25 % по сравнению с применением комбинации вилантерола и умеклидиния.

Также проведен анализ общей летальности во время лечения препаратом Треледжи Эллипта, результаты которого показали значимое снижение риска общей летальности на фоне лечения на 42,1 % (95 % ДИ: 11,9, 61,9; p = 0,011) по сравнению с комбинацией вилантерола и умеклидиния.

У пациентов, применявших препарат Треледжи Эллипта, уменьшение количества ночных пробуждений по причине симптомов ХОБЛ было статистически значимым по сравнению с пациентами, применявшими комбинацию вилантерола и флутиказона фуроата или комбинацию вилантерола и умеклидиния, с 49 по 52 неделю, и эти различия наблюдались на протяжении 52-недельного исследования при применении комбинации вилантерола и умеклидиния и в большинстве временных точек при терапии комбинацией вилантерола и флутиказона фуроата.

Дополнительные исследования по оценке эффективности

В двух рандомизированных, двойных слепых исследованиях с параллельными группами продолжительностью 52 недели (HZC102970 и HZC102871) было проведено сравнение годовой частоты развития обострений средней и тяжелой степени у взрослых пациентов с диагнозом ХОБЛ, применявших комбинацию вилантерола и флутиказона фуроата или вилантерол один раз в сутки. Результаты объединенного анализа данных обоих исследований показали, что лечение комбинацией вилантерола и флутиказона фуроата в дозировке 22 мкг + 92 мкг один раз в сутки в сравнении с терапией вилантеролом обеспечивало снижение годовой частоты развития обострений ХОБЛ средней и тяжелой степени на 27 % (95 % ДИ: 16, 37; p < 0,001). При применении комбинации вилантерола и флутиказона фуроата в дозировке 22 мкг + 92 мкг один раз в сутки также наблюдалось уменьшение риска развития обострений средней и тяжелой степени (на основании анализа времени до первого обострения) и частоты обострений, требующих применения глюкокортикостероидов, по сравнению с вилантеролом.

5.2. Фармакокинетические свойства

При ингаляционном применении препарата Треледжи Эллипта фармакокинетика каждого компонента у здоровых добровольцев была сопоставима с таковой, наблюдаемой при применении действующих веществ в виде комбинации вилантерола с флутиказона фуроатом, комбинации вилантерола с умеклидинием или каждого компонента в виде монотерапии.

Популяционный анализ фармакокинетики для препарата Треледжи Эллипта был проведен с использованием комбинированного набора данных по фармакокинетике из трех исследований фазы III с участием 821 пациента с ХОБЛ. Системные концентрации (C_{max} и AUC в равновесном состоянии) вилантерола, умеклидиния и флутиказона фуроата после применения препарата Треледжи Эллипта находились в диапазоне значений,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.12.2024 № 28449
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

наблюдавшихся после применения вилантерола с флутиказона фуроатом и умеклидинием, вводимых через два ингалятора, в виде двойных комбинаций (вилантерола с флутиказона фуроатом и вилантерола с умеклидинием) и при применении действующих веществ в отдельных ингаляторах (вилантерол, умеклидиний и флутиказона фуроат).

Абсорбция

Вилантерол

У здоровых добровольцев после ингаляции препарата Треледжи Эллипта максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) вилантерола достигалась через 7 минут. Абсолютная биодоступность вилантерола при ингаляционном введении в среднем составляла 27 % с учетом незначительного всасывания вещества из полости рта. После повторных ингаляций комбинации вилантерола и флутиказона фуроата равновесное состояние достигалось в течение 6 дней, при этом отмечалось не более чем 1,5-кратное накопление.

Умеклидиний

У здоровых добровольцев после ингаляции препарата Треледжи Эллипта C_{max} умеклидиния достигалась через 5 минут. Абсолютная биодоступность умеклидиния при ингаляционном введении в среднем составляла 13 % с учетом незначительного всасывания вещества из полости рта. После повторных ингаляций умеклидиния равновесное состояние достигалось в течение 7–10 дней с 1,5–2-кратным накоплением.

Флутиказона фуроат

У здоровых добровольцев после ингаляции препарата Треледжи Эллипта C_{max} флутиказона фуроата достигалась через 15 минут. Абсолютная биодоступность флутиказона фуроата при ингаляционном введении комбинации вилантерола и флутиказона фуроата составляла в среднем 15,2 %, что обусловлено главным образом всасыванием части дозы, поступившей в легкие, с учетом незначительного всасывания из полости рта. После повторных ингаляций комбинации вилантерола с флутиказона фуроатом равновесное состояние достигалось в течение 6 дней, при этом отмечалось не более чем 1,6-кратное накопление.

Распределение

Вилантерол

После внутривенного введения вилантерола здоровым добровольцам средний объем распределения в равновесном состоянии составлял 165 литров. Вилантерол обладает низкой способностью связываться с эритроцитами. Связывание с белками плазмы крови человека *in vitro* в среднем составило 94 %.

Умеклидиний

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.12.2024 № 28449
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

Флутиказона фуроат

После внутривенного введения флутиказона фуроата здоровым добровольцам средний объем распределения составлял 661 литр. Флутиказона фуроат обладает низкой способностью связываться с эритроцитами. Связывание с белками плазмы крови человека *in vitro* в среднем составило более 99,6 %.

Биотрансформация

Вилантерол

Исследования *in vitro* показали, что вилантерол метаболизируется главным образом под действием изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450 и является субстратом переносчика P-гликопротеина (P-gp). Основным путем метаболизма является O-деалкилирование с образованием ряда метаболитов, обладающих существенно более низкой бета$_1$- и бета$_2$-адреномиметической активностью. Метаболический профиль для плазмы крови, определенный в организме человека в ходе исследования с использованием радиоактивных изотопов после перорального приема вилантерола, согласуется с высоким уровнем пресистемного метаболизма. Системная экспозиция метаболитов низкая.

Умеклидиний

Исследования *in vitro* показали, что умеклидиний метаболизируется главным образом под действием изофермента CYP2D6 системы цитохрома P450 и является субстратом переносчика P-gp. Основным путем метаболизма умеклидиния является окисление (гидроксилирование, O-деалкилирование) с последующей конъюгацией (глюкуронизация и т.д.), приводящей к образованию ряда метаболитов с более низкой фармакологической активностью либо метаболитов, фармакологическая активность которых не установлена. Системная экспозиция таких метаболитов низкая.

Флутиказона фуроат

Исследования *in vitro* показали, что флутиказона фуроат метаболизируется главным образом под действием изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450 и является субстратом переносчика P-gp. Флутиказона фуроат преимущественно метаболизируется путем гидролиза S-фторметилкарботиоатной группы с образованием метаболитов, характеризующихся значительно более низкой глюкокортикостероидной активностью. Системная экспозиция метаболитов низкая.

Элиминация

Вилантерол

После ингаляций вилантерола в течение 10 суток период полувыведения из плазмы крови составил в среднем 11 часов. Плазменный клиренс вилантерола после внутривенного введения составил 108 л/ч. После перорального приема вилантерола, меченного радиоактивным изотопом, 70 % радиоактивного вещества выводилось почками и 30 % — через кишечник. Выведение вилантерола главным образом происходило метаболическим

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.12.2024 № 28449
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

путем с последующей экскрецией метаболитов почками и через кишечник.

Умеклидиний

После ингаляций умеклидиния в течение 10 суток период полувыведения из плазмы крови составил в среднем 19 часов, при этом в равновесном состоянии от 3 до 4 % неизмененного вещества выводилось почками. Плазменный клиренс умеклидиния после внутривенного введения составил 151 л/ч. После внутривенного введения около 58 % от введенной дозы вещества, меченного радиоактивным изотопом, выделялось через кишечник и приблизительно 22 % — почками. Выделение через кишечник связанных с препаратом соединений после внутривенного введения указывает на их секрецию в желчь. После приема внутрь 92 % от принятой дозы вещества, меченного радиоактивным изотопом, выделялось через кишечник. Почками выводилось менее 1 % от принятой внутрь дозы (1 % от выделенного радиоактивного вещества), что указывает на незначительное всасывание после перорального приема.

Флутиказона фуроат

Кажущийся период полувыведения из плазмы крови для флутиказона фуроата после ингаляционного приема вилантерола и флутиказона фуроата составлял в среднем 24 ч. После внутривенного введения период полувыведения из плазмы крови в среднем составлял 15,1 ч. Плазменный клиренс после внутривенного введения составил 65,4 л/ч. Выделение почками составляло приблизительно 2 % от внутривенно введенной дозы. После перорального приема флутиказона фуроат в организме человека метаболизировался, главным образом, с образованием метаболитов, которые преимущественно выводились через кишечник, за исключением дозы радиоактивного вещества < 1 %, выведенной почками.

Особые группы пациентов

Расовая принадлежность

Не наблюдались клинически значимые различия в системной экспозиции вилантерола, умеклидиния или флутиказона фуроата, требующие коррекции дозы при бронхиальной астме или ХОБЛ в зависимости от расовой принадлежности.

У пациентов из Восточной Азии с бронхиальной астмой (восточноазиатского, японского и юго-восточноазиатского происхождения) (n = 92), для которых были получены популяционные данные по фармакокинетике препарата Треледжи Эллипта (22 мкг + 55 мкг + 92 мкг/доза и 22 мкг + 55 мкг + 184 мкг/доза), расчетная C_{max} вилантерола в равновесном состоянии была приблизительно в 3 раза выше, чем у пациентов не восточноазиатского происхождения. Не наблюдалось влияние расовой принадлежности на фармакокинетику умеклидиния или флутиказона фуроата у пациентов с бронхиальной астмой.

У пациентов из Восточной Азии с ХОБЛ (восточноазиатского и японского происхождения) (n = 113), получавших препарат Треледжи Эллипта в дозировке 22 мкг + 55 мкг + 92 мкг,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.12.2024 № 28449
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

значения $AUC_{(SS)}$ флутиказона фуроата были в среднем на 30 % выше в сравнении с пациентами европеоидной расы. Тем не менее, в этой популяции не установлены признаки влияния более высокой системной экспозиции на увеличение экскреции кортизола почками за 24-часовой период. У пациентов с ХОБЛ влияние расовой принадлежности на фармакокинетические параметры умеклидиния или вилантерола не выявлено.

Пациенты пожилого возраста

Влияние возраста на фармакокинетику вилантерола, умеклидиния и флутиказона фуроата оценивалось в популяционном фармакокинетическом анализе. Не выявлено клинически значимое влияние, требующее корректировки дозы для пациентов пожилого возраста с бронхиальной астмой и ХОБЛ.

Пациенты с нарушением функции печени

Применение препарата Треледжи Эллипта у пациентов с нарушением функции печени не оценивали. Однако были проведены исследования с применением комбинаций вилантерола с флутиказона фуроатом и вилантерола с умеклидинием.

Проведена оценка влияния применения комбинации вилантерола с флутиказона фуроатом у пациентов с нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степени (классы А, В и С по шкале Чайлд-Пью). У пациентов с нарушением функции печени легкой степени (класса А по шкале Чайлд-Пью) не наблюдалось клинически значимое влияние на средневзвешенный уровень кортизола в сыворотке крови. Было отмечено трехкратное увеличение системной экспозиции флутиказона фуроата у пациентов с нарушением функции печени средней степени (получавших флутиказона фуроат в дозировке 184 мкг), в связи с чем пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени назначалась вдвое меньшая доза флутиказона фуроата (92 мкг), при применении которой не было обнаружено влияние на системную экспозицию флутиказона фуроата. Следовательно, необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Треледжи Эллипта пациентам с нарушением функции печени средней и тяжелой степени, однако коррекция дозы для пациентов с нарушением функции печени не требуется. Не было обнаружено значительное увеличение системной экспозиции вилантерола.

Не были получены данные, подтверждающие увеличение системной экспозиции умеклидиния или вилантерола (C_{max} или AUC) у пациентов с нарушением функции печени средней степени. Влияние применения умеклидиния у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени не оценивалось.

Пациенты с нарушением функции почек

Применение комбинации вилантерола, умеклидиния и флутиказона фуроата у пациентов с нарушением функции почек не оценивали. Однако были проведены исследования с применением комбинаций вилантерола с флутиказона фуроатом и вилантерола с умеклидинием, по результатам которых было продемонстрировано отсутствие признаков увеличения системной экспозиции вилантерола, умеклидиния или флутиказона фуроата.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.12.2024 № 28449
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

Проведены *in vitro* исследования связывания с белками плазмы крови у пациентов с тяжелым нарушением функции почек и здоровых добровольцев, в которых не выявлено клинически значимое изменение связывания с белками плазмы крови.

Влияние гемодиализа не изучалось.

Другие характеристики пациентов

У пациентов с бронхиальной астмой или ХОБЛ не наблюдались клинически значимые отличия, требующие коррекции дозы в зависимости от пола, массы тела или индекса массы тела пациента.

В исследовании с участием лиц со слабой метаболической активностью изофермента CYP2D6 не были получены данные, указывающие на клинически значимое влияние генетического полиморфизма изофермента CYP2D6 на системную экспозицию умеклидиния.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Стрип с вилантеролом и умеклидиния бромидом

Магния стеарат
Лактозы моногидрат

Стрип с флутиказона фуроатом

Лактозы моногидрат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый алюминиевый контейнер: 2 года.

Вскрытый алюминиевый контейнер: 6 недель.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 или 30 доз в пластиковый ингалятор с корпусом светло-серого цвета, бежевой крышкой мундштука и счетчиком доз. Ингалятор содержит два алюминиевых ламинированных стрипа, каждый из которых состоит из 14 или 30 ячеек, которые содержат порошок белого цвета. Ингалятор помещен в многослойный контейнер из алюминиевой фольги, содержащий пакетик с осушителем. Контейнер запечатан отрывной крышкой. Обе стороны ингалятора и крышка алюминиевого контейнера оснащены этикетками. По

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.12.2024 № 28449
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

1 контейнеру вместе с листком-вкладышем в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

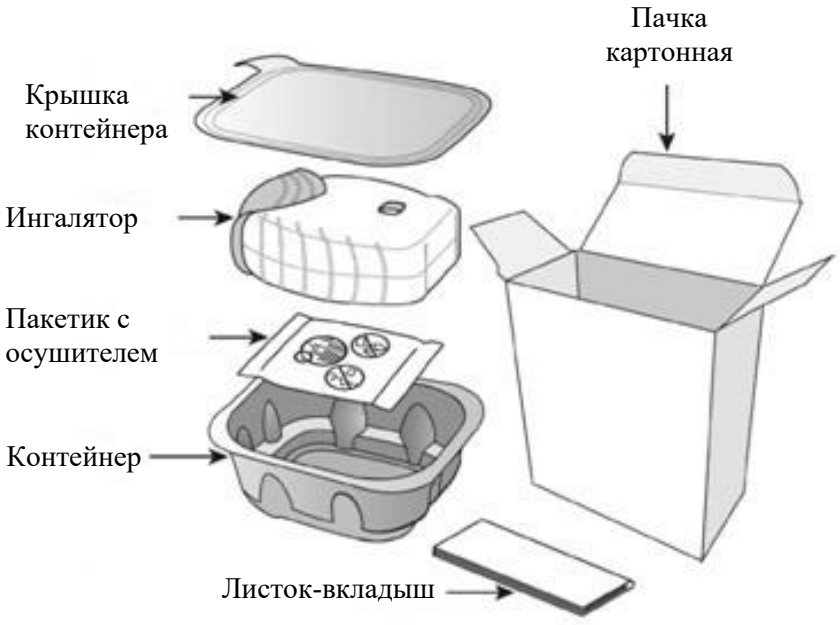
Инструкция по применению ингалятора

Рекомендации по применению

Пошаговые инструкции по использованию ингалятора, представленные ниже, могут быть использованы для 30-дозового (30 дней терапии) или 14-дозового (14 дней терапии) ингалятора Эллипта.

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 содержатся:



Ингалятор упакован в контейнер. Не открывайте контейнер до тех пор, пока не будете готовы осуществить ингаляцию лекарственного препарата. Когда Вы будете готовы использовать ингалятор, снимите крышку с контейнера. Контейнер содержит пакетик с осушителем для снижения влажности. Не вскрывайте данный пакетик, он не предназначен для еды или ингаляций, его следует выбросить.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.12.2024 № 28449
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)



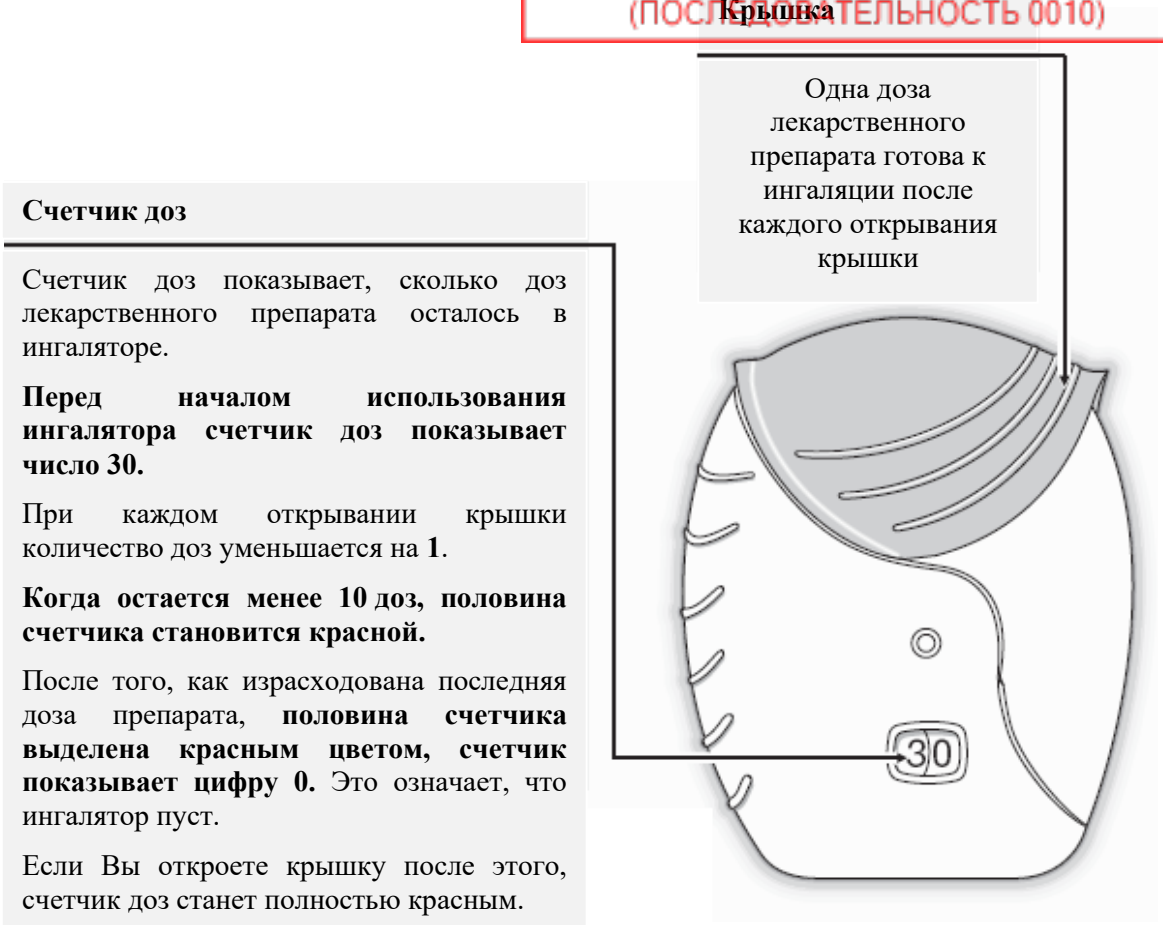
Когда Вы достаете ингалятор из контейнера, его крышка находится в закрытом положении. Не открывайте ее до тех пор, пока Вы не будете готовы осуществить ингаляцию лекарственного препарата. В специально отведенном поле «Использовать до» на этикетке ингалятора напишите дату, которая будет соответствовать дате вскрытия плюс 6 недель. Не следует использовать ингалятор после этой даты.

Ниже приведены пошаговые инструкции по использованию ингалятора Эллипта.

I. Прочитайте следующую информацию перед использованием

При открывании и закрывании 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.12.2024 № 28449
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)



В случае ингалятора на 14 доз половина счетчика доз также будет выделена красным цветом, когда останется менее 10 доз. После использования последней дозы половина счетчика доз будет выделена красным цветом и на счетчике будет отражаться число 0. При открывании крышки после этого счетчик доз станет полностью красного цвета.

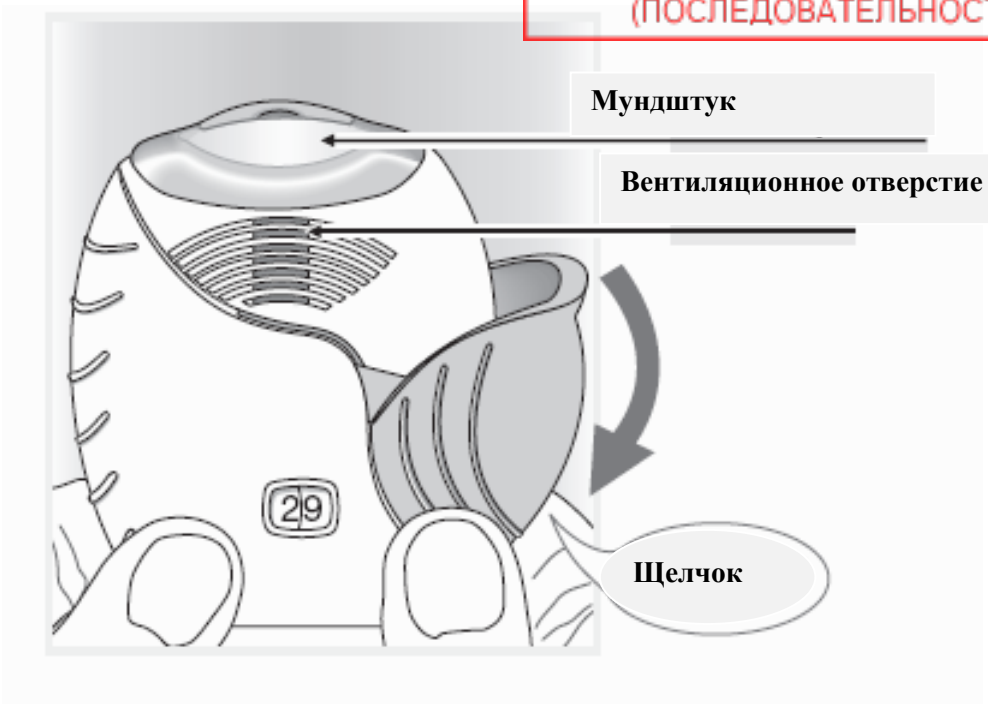
II. Подготовка дозы

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. Если Вы считаете, что ингалятор неисправен, Вам следует обратиться по телефону или адресу, указанному в разделе 7.1.
4. Никогда не встряхивайте ингалятор.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.12.2024 № 28449
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)



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 ото рта.
5. Медленно и спокойно выдохните.

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

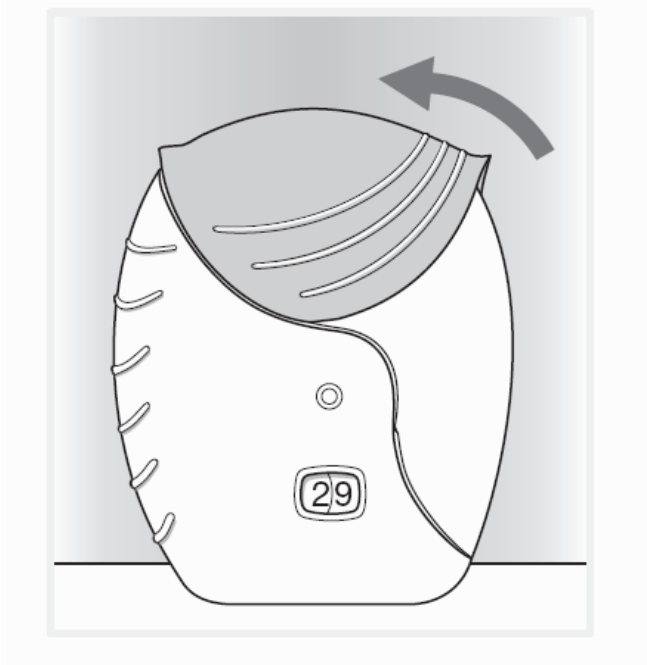
Если Вы хотите протереть мундштук, сделайте это до закрывания крышки, используя

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.12.2024 № 28449
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

сухую салфетку.

IV. Закрывание ингалятора и полоскание ротовой полости

1. Поднимите крышку до упора, добившись полного закрывания мундштука.
2. После ингаляции следует прополоскать рот водой, не проглатывая ее. Это снизит вероятность развития таких побочных явлений, как воспаление в полости рта или горле.



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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»
Адрес: 125167, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 37А, корпус 4, этаж 3, помещение XV, комната 1
Тел.: +7 495 777-89-00
Факс: +7 495 777-89-01

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»
Адрес: 125167, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 37А, корпус 4, этаж 3, помещение XV, комната 1
Тел.: +7 495 777-89-00

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.12.2024 № 28449
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

Факс: +7 495 777-89-01

Жалобы на качество лекарственного препарата необходимо направлять на адрес электронной почты: oax81701@gsk.com

Сообщения о нежелательных реакциях необходимо направлять на адрес электронной почты: ru.safety@gsk.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002411)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 25 мая 2023 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Треледжи Эллипта доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org.