

Состав

действующие вещества: умеклидиниум, вилантерол;

1 доза, что доставляется, содержит 55 мкг умеклидиниума (в форме бромида) и 22 мкг вилантерола (в форме трифенатата)

это соответствует Предварительно распределенной дозе 74,2 мкг умеклидиниума бромида и 25 мкг вилантерола (в форме трифенатата)

вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, магния стеарат.

Лекарственная форма

Порошок для ингаляций.

Основные физико-химические свойства: пластиковый ингалятор со светло-серым корпусом, красным колпачком распылитель и счетчиком доз, упакованные в лоток из фольги, что содержит пакетик с влагопоглотителем. Лоток запаянные от уровня крышкой. Ингалятор содержит две ленты по 30 равномерно распределенных блистеров, каждый из которых содержит белый порошок.

Фармакотерапевтическая группа

Лекарственные средства, что применяются при обструктивных заболеваниях дыхательных путей. Адренергические препараты с антихолинергичными препаратами. Вилантерол и умеклидиниума бромид.

Код АТС R03A L03.

Фармакодинамика

Механизм действия

Умеклидиниум / вилантерол является комбинацией ингаляционного антагониста мускариновых рецепторов длительного действия и бета 2 адренергического агониста длительного действия. После пероральной ингаляции оба соединения действуют местно на дыхательные пути, в результате чего происходит расширение бронхов в результате различных механизмов действия.

Умеклидиниум

Умеклидиниум является антагонистом мускариновых рецепторов длительного действия (антихолинергическим средство). Он является производным

хинуклидина с активностью в отношении многочисленных подтипов мускариновых рецепторов. Умеклидиниум оказывает бронхорасширяющего действие путем конкурентного подавления связывания ацетилхолина с мускариновыми рецепторами гладких мышц дыхательных путей. Обнаружена медленная оборачиваемость на подтипы М3 мускариновых рецепторов человека *in vitro* и длительное действие *in vivo* при непосредственном введении в легкие в доклинических моделях.

Вилантерол

Вилантерол является селективным агонистом бета 2 адренорецепторов длительного действия (бета 2 адренергический агонист). Фармакологическое воздействие бета2-адренорецепторов агонистов, включая вилантерол, по крайней мере частично объясняется стимуляцией внутриклеточной аденилатциклазы, фермента, который катализирует превращение аденозинтрифосфата (АТФ) на циклический-3', 5'-аденозинмонофосфат (цАМФ). Повышенные уровни цАМФ вызывают расслабление гладких мышц бронхов и подавляют высвобождение медиаторов гиперчувствительности немедленного типа из клеток, особенно из тучных клеток.

Фармакодинамические эффекты

В 6-месячных исследованиях III фазы комбинация умеклидиниум / вилантерол продемонстрировала клинически значимое улучшение функции легких по сравнению с плацебо (измерялся объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1)) в течение 24 часов после приема один раз в день, что было зафиксировано через 15 минут после применения первой дозы (улучшение по сравнению с плацебо составило 112 мл ($p < 0,001$ *). Максимальное улучшение ОФВ1 в течение первых 6 часов после приема плацебо в среднем составил 224 мл ($p < 0,001$ *) на 24 неделе исследования. Не получены доказательства развития тахифилаксии вследствие приема препарата Анора™ Еллипта™ за время исследований.

Кардиоэлектрофизиология

Влияние умеклидиниума / вилантерола на QT-интервал оценивали в плацебо и моксифлоксацин- контролируемом исследовании с участием 103 здоровых добровольцев, которые в течение 10 дней принимали умеклидиниум / вилантерол один раз в сутки в дозе 113/22 мкг или 500/100 мкг (предварительно отмерено доза умеклидиниума в восемь раз выше рекомендованную дозу и вилантерола в четыре раза выше рекомендованную дозу). Максимальная средняя разница в пролонгации интервала QT (скорректированная по методу Фредерика, QTcF) по сравнению с плацебо после поправки на исходный уровень составила 4,3 (90%

ДИ 2,2-6,4) миллисекунды через 10 минут после ингаляции умеклидиниума / вилантерола в дозе 113/22 мкг и 8,2 (90% ДИ 6,2-10,2) миллисекунды через 30 минут после ингаляции умеклидиниума / вилантерола в дозе 500/100 мкг. Следовательно, при ингаляции умеклидиниума / вилантерола в дозе 113/22 мкг ни клинически значимого проаритмогенного эффекта, связанного с пролонгацией интервала QT, не наблюдалось.

Наблюдалось также дозозависимое увеличение частоты сердечных сокращений. Максимальная средняя разница частоты сердечных сокращений отмечалась через 10 минут после ингаляции по сравнению с группой плацебо и после поправки на исходный уровень составила 8,4 (90% ДИ 7,0-9,8) уд / мин и 20,3 (90% ДИ 18,9-21,7) уд / мин для умеклидиниума / вилантерола в дозе 113/22 мкг и 500/100 мкг соответственно.

Кроме того, не наблюдалось клинически значимого влияния на сердечный ритм при круглосуточном мониторингировании в 53 пациентов с ХОБЛ, получавших умеклидиниум / вилантерол в дозе 55/22 мкг один раз в сутки в одном 6-месячном исследовании, как и в 55 пациентов, получали умеклидиниум / вилантерол в дозе 113/22 мкг один раз в день в другом 6-месячном исследовании, и 226 пациентов, получавших дозу 113/22 мкг один раз в день в 12-месячном исследовании.

Клиническая эффективность и безопасность

Клиническая эффективность комбинации умеклидиниума / вилантерола, что применяется один раз в сутки, оценивалась в восьми клинических исследованиях III фазы в 6835 взрослых пациентов с клиническим диагнозом ХОБЛ: 5618 пациентов - в пяти 6-месячных исследованиях (два плацебо-контролируемые и три с Тиотропией как активным препаратом сравнения), 655 пациентов - в двух трехмесячных исследованиях на выносливость / функцию легких и 562 пациентов - в 12-месячном подтверждающем исследовании.

Влияние легочной функции

В нескольких исследованиях препарат Анора™ Еллипта™ продемонстрировал улучшение функции легких (оцениваемой по изменению ОФВ1 от начального уровня). В одном 6-месячном исследовании III фазы в группе применения препарата Анора™ Еллипта™ продемонстрировано статистически значимое улучшение ОФВ1 (первичная конечная точка) на 24-й неделе по сравнению с группой плацебо и каждой группой монотерапии. Кроме того, препарат Анора™ Еллипта™ продемонстрировал клинически значимый и статистически достоверный прирост ОФВ1 по сравнению с Тиотропией в двух из трех 6-месячных исследований (см. Таблицу 1). Не наблюдалось ослабление

бронхолитического эффекта в динамике.

Влияние на симптомы

Одышка

Препарат Анора[™] Еллипта[™] продемонстрировал статистически достоверное и клинически значимое уменьшение одышки, которое оценивали с помощью транзиторного индекса одышки (TDI) на 24-й неделе (ключевая вторичная конечная точка) по сравнению с плацебо (см. Таблицу 1). Улучшение показателя TDI по сравнению с группами монотерапии и группой, принимавшей тиотропий, не было статистически значимым (см. Таблицу 1).

Доля пациентов, у которых изменение показателя TDI составляла менее 1 единицу (минимальная клинически значимая разница (МККЗР) для TDI) на 24-й неделе, была больше в группе препарата Анора[™] Еллипта[™] (58%) по сравнению с плацебо (41%) и монотерапии (53% для умеклидиниума и 51% для вилантерола).

Качество жизни, связанное со здоровьем

Препарат Анора[™] Еллипта[™] также продемонстрировал улучшение качества жизни, измеряемое с помощью респираторного опросника госпиталя Святого Георгия (SGRQ), о чем свидетельствует уменьшение количества баллов SGRQ на 24-й неделе по сравнению с плацебо и монотерапии (см. Таблицу 1). Препарат Анора[™] Еллипта[™] продемонстрировал статистически значимое снижение показателя SGRQ сравнению с Тиотропия в одном из трех исследований с активным препаратом сравнения (см. Таблицу 1).

Доля пациентов, у которых показатель SGRQ снизился по крайней мере на 4 единицы (4 единицы - МКЗР для опросника SGRQ) на 24-й неделе, была больше в группе препарата Анора[™] Еллипта[™] (49%) по сравнению с плацебо (34%) и монотерапии (44% для умеклидиниумр и 48% для вилантеролр). В одном исследовании с активным препаратом сравнения больший процент пациентов, получавших препарат Анора[™] Еллипта[™], ответил клинически значимым улучшением показателя SGRQ на 24-й неделе (53%) по сравнению с пациентами, получавшими тиотропий (46%). В других двух исследованиях с активным препаратом сравнения аналогичная доля пациентов достигла крайней мере МККЗР с препаратом Анора[™] Еллипта[™] и Тиотропия: 49% и 54% - с препаратом Анора[™] Еллипта[™] в дозе 55/22 мкг, 52% и 55% - с Тиотропия .

Использование препаратов для облегчения симптомов

При применении препарата Анора[™] Еллипта[™] уменьшилось использование препаратов для облегчения симптомов (сальбутамол) в течение 1-24 недель исследования по сравнению с плацебо и умеклидиниумом (см. Таблицу 1) и было продемонстрировано увеличение количества дней, когда не нужно было применять препараты для облегчения симптомов (в среднем на 11,1%) по сравнению с группой плацебо, в которой уменьшилось количество таких дней в среднем на 0,9%.

В трех 6-месячных исследованиях, контролируемых при активном препаратом сравнения, применение препарата Анора[™] Еллипта[™] уменьшило использование препаратов для облегчения симптомов по сравнению с Тиотропия со статистически значимым снижением в двух исследованиях (см. Таблицу 1). Препарат Анора[™] Еллипта[™] также продемонстрировал увеличение доли дней, когда не нужно было использовать препараты для облегчения симптомов, во всех трех исследованиях (средний показатель в пределах от 17,6% до 21,5%) по сравнению с Тиотропия (средний показатель в пределах от 11,7% до 13,4%).

Таблица 1. Легочная функция, симптомы и качество жизни, связанные со здоровьем, на 24-й неделе

Сравнение лечения Анора[™] Еллипта[™] в дозе 55/22 мкг	Разница между показателями лечения¹ (95% доверительный интервал, значение p)			
	Исходное значение ОФВ1 (мл)	показатель TDI	показатель SGRQ	Использование препаратов для облегчения симптомов³
Анора [™] Еллипта [™] (N = 413) по сравнению с плацебо (N = 280)	167 (128, 207) <0,001	1,2 (0,7, 1,7) <0,001	-5,51 (-7,88, -3,13) <0,001 *	0,8 (-1,3, -0,3) 0,001 *

<p>Анора™ Еллипта™ (N = 413) по сравнению с умеклидиниумом в дозе 55 мкг (N = 418)</p>	<p>52 (17, 87) 0,004</p>	<p>0,3 (-0,2, 0,7) 0,244</p>	<p>0,82 (-2,90, 1,27) 0,441</p>	<p>-0,6 (-1,0, -0,1) 0,014 *</p>
<p>Анора™ Еллипта™ (N = 413) по сравнению с вилантеролом в дозе 22 мкг (N = 421)</p>	<p>95 (60, 130) <0,001</p>	<p>0,4 (-0,1, 0,8) 0,117</p>	<p>-0,32 (-2,41, 1,78) 0,767</p>	<p>0,1 (-0,3, 0,5) 0,675</p>
<p>Анора™ Еллипта™ (N = 454) по сравнению с Тиотропией в дозе 18 мкг (N = 451 (Исследование ZEP117115)</p>	<p>112 (81, 144) <0,001</p>	<p>н / в</p>	<p>-2,10 (-3,61, -0,59) 0,006</p>	<p>0,5 (-0,7, -0,2) <0,001</p>
<p>Анора™ Еллипта™ (N = 207) по сравнению с Тиотропией в дозе 18 мкг (N = 203) (Исследование DB2113360)</p>	<p>90 (39, 141) <0,001</p>	<p>0,1² (-0,4, 0,5) 0,817</p>	<p>0,75 (-2,12, 3,63) 0,607</p>	<p>-0,7 (-1,2, -0,1) 0,022</p>

Анора [™] Еллипта [™] (N = 217) по сравнению с	60	-0,17	-0,6
Тиотропия в дозе 18 мкг (N = 215)	(10 109) 0,018 *	(-2,85, 2,52) 0,904	(-1,2, 0,0) 0,069
(Исследование DB2113374)			

N - численность популяции ИВС (ИВС - популяция всех пациентов, рандомизированных для лечения), мкг - микрограмм, н / в - не оценивали.

1 Середньоквадратичне среднее.

2 Объединены данные исследования DB2113360 и исследования DB2113374.

3 Разница среднего количества применения препарата в день в течение недели 1-24.

Более высокую дозу умеклидинума / вилантерола (113/22 мкг) также изучали в 24-недельном плацебо-контролируемом клиническом исследовании и в двух из трех 24-недельных исследованиях, контролируемых при активном препаратом. Результаты были аналогичны результатам для препарата Анора™ Еллипта™ в дозе 55/22 мкг и дополнительно подтвердили эффективность препарата Анора™ Еллипта™.

Обострения ХОБЛ

В 24-недельном плацебо-контролируемом исследовании пациентов с рецидивирующим течением ХОБЛ применения препарата Анора™ Еллипта™ снижало риск умеренного / тяжелого обострения ХОБЛ на 50% по сравнению с плацебо (на основе анализа времени до развития первого обострения: отношение рисков (ОР) 0,5 ; 95% ДИ 0,3, 0,8; $p = 0,004$ *) на 20% по сравнению с умеклидинумом (ВР 0,8; 95% ДИ 0,5, 1,3; $p = 0,391$) и на 30% по сравнению с вилантеролом (ВР 0,7; 95% ДИ 0,4, 1,1 ; $p = 0,121$).

В одном из трех исследований у пациентов с рецидивирующим течением ХОБЛ применения препарата Анора™ Еллипта™ по сравнению с Тиотропия снижало риск умеренного / тяжелого обострения ХОБЛ на 50% (ВР 0,5; 95% ДИ 0,3, 1,0; $p = 0,044$). В двух других исследованиях риск умеренного / тяжелого обострения ХОБЛ у пациентов с рецидивирующим течением ХОБЛ был соответственно на 20% и 90% выше (ВР 1,2; 95% ДИ 0,5, 2,6; $p = 0,709$ и ВР 1,9 ; 95% ДИ 1,0, 3,6; $p = 0,062$ соответственно). Дизайн этих исследований не был разработан для оценки влияния лечения на обострение ХОБЛ, и пациенты после развития обострения исключались из исследования.

Исследования, подтверждающие эффективность

В рандомизированном двойном слепом 52-недельном исследовании (СТТ116855, IMPACT) в 10355 взрослых пациентов с рецидивирующим течением ХОБЛ,

перенесших 1 или несколько умеренных или тяжелых обострений в течение предыдущих 12 месяцев, сравнивалось лечение умеклидиниумом / вилантеролом (УМЕК / ВИ 55/22 мкг) , флутиказона фууроатом / умеклидиниумом / вилантеролом (ФФ / УМЕК / ВИ 99/55/22 мкг) или флутиказона фууроатом / вилантеролом (ФФ / ВИ 99/22 мкг) один раз в сутки в одном ингаляторе.

Первичной конечной точкой в исследовании была ежегодная частота умеренных или тяжелых обострений у тех, кто принимал ФФ / УМЕК / ВИ по сравнению с ФФ / ВИ или УМЕК / ОРВИ. Средняя годовая частота обострений составила 0,91; 1,07 и 1,21 для ФФ / УМЕК / ВИ, ФФ / ВИ и УМЕК / ВИ соответственно.

Сравнение ФФ / УМЕК / ВИ с ФФ / ВИ и УМЕК / ВИ показало статистически значимое снижение риска умеренного / тяжелого обострения на 14,8% (на основе анализа времени до развития первого обострения) (ВР 0,85; 95% ДИ 0,80 , 0,91; $p < 0,001$) и на 16% соответственно (на основе анализа времени до развития первого обострения) (ВР 0,84; 95% ДИ 0,78, 0,91; $p < 0,001$).

Выносливость и объем легких

В одном из двух исследований препарата Анора [™] Еллипта [™] в дозе 55/22 мкг улучшилось время выносливости по сравнению с таковым при применении плацебо, что оценивалось с помощью ступенчатого теста челночной ходьбы (шаттл-теста). В обоих исследованиях наблюдалось увеличение показателей объема легких по сравнению с плацебо у взрослых пациентов с ХОБЛ с гиперинфляцией (функциональная остаточная емкость (ФЗЕ) > 120%). В первом исследовании препарат Анора [™] Еллипта [™] в дозе 55/22 мкг продемонстрировал статистически достоверное и клинически значимое улучшение времени выносливости при физической нагрузке (69,4 секунды, $p = 0,003$) по сравнению с плацебо, что оценивалось на 12 неделе исследования через 3 часа после применения препарата (минимальная клинически значимая разница (МККЗР) для шаттл-теста составляет 45-85 с). Улучшение времени выносливости при физической нагрузке по сравнению с таковым при применении плацебо наблюдалось на 2 день и сохранялось на 6-м и 12-й неделях исследования. Во втором исследовании разница между показателями времени выносливости при физической нагрузке для препарата Анора [™] Еллипта [™] в дозе 55/22 мкг и плацебо на 12 неделе составляла 21,9 секунды ($p = 0,234$).

Препарат Анора [™] Еллипта [™] в дозе 55/22 мкг также показал статистически значимое улучшение исходных показателей объема легких по сравнению с плацебо. В первом исследовании измерения проводили на 12-й неделе перед применением препарата и через 3 часа после ингаляции: емкость вдоха составляла 237 мл и 316 мл соответственно, остаточный объем - 466 мл и 643 мл соответственно и функциональная остаточная емкость - 351 мл и 522 мл

соответственно (все $p < 0,001$). Во втором исследовании измерения также проводили на 12-й неделе к ингаляции препарата и через 3 часа после ингаляции: емкость вдоха составляла 198 мл и 238 мл соответственно, остаточный объем - 295 мл и 351 мл соответственно и функциональная остаточная емкость - 238 мл и 302 мл соответственно (все $p < 0,001$).

Фармакокинетика

Когда комбинацию умеклидиниума и вилантерола вводили ингаляционно, фармакокинетика каждого компонента была подобная фармакокинетики, что наблюдалась при применении каждой активного вещества врозь. И так, с фармакокинетической целью каждый компонент можно рассматривать отдельно.

Абсорбция

Умеклидиниум

После введения умеклидиниума в виде ингаляций здоровым добровольцам $С_{max}$ достигалась через 5-15 минут. Биодоступность умеклидиниума, введенного в виде ингаляций, составляла в среднем 13% от дозы, где доля, связанная с пероральной абсорбцией, незначительна. После повторной дозы умеклидиниума, введенного в виде ингаляций, равновесное состояние достигалось в течение 7-10 дней с 1,5-1,8-кратным накоплением.

Вилантерол

После введения вилантерола в виде ингаляций здоровым добровольцам $С_{max}$ достигалась через 5-15 минут. Биодоступность вилантерола, введенного в виде ингаляций, составляла 27%, где доля, связанная с пероральной абсорбцией, незначительна. После повторной дозы вилантерола, введенного в виде ингаляций, равновесное состояние достигалось в течение 6 дней с 2,4-кратным накоплением.

Распределение

Умеклидиниум

После введения здоровым добровольцам средний объем распределения составлял 86 литров. *In vitro* связывание с белками плазмы крови человека составило в среднем 89%.

Вилантерол

После введения здоровым добровольцам средний объем распределения в равновесном состоянии составлял 165 литров. *In vitro* связывание с белками

плазмы крови человека составило в среднем 94%.

Метаболизм

Умеклидиниум

In vitro исследования показали, что умеклидиниум главным образом метаболизируется цитохромом P450 2D6 (CYP2D6) и является субстратом для переносчика Р-гликопротеина (P-gp). Первичные метаболические пути для умеклидиниума являются окислительным (гидроксилирования, О-деалкилирования) с последующей конъюгацией (глюкуронизация и т.д.), что приводит к образованию ряда метаболитов или с пониженной фармакологической активностью, или с неустановленной фармакологической активностью. Системное воздействие метаболитов является низким.

Вилантерол

In vitro исследования показали, что вилантерол главным образом метаболизируется цитохромом P450 3A4 (CYP3A4) и является субстратом для переносчика Р-gp. Основными метаболическими путями для вилантерола является О-деалкилирования с последующим образованием ряда метаболитов со значительно уменьшенной активностью в отношении бета1- и бета2-адренорецепторов. Плазменный метаболический профиль после перорального применения вилантерола в радиоизотопного исследования у человека соответствует высокому метаболизма первого прохождения. Системное воздействие метаболитов является низким.

Вывод

Умеклидиниум

Клиренс после введения составлял 151 литр / час. После введения примерно 58% введенной меченой дозы (или 73% от установленной радиоактивности) выводились из организма с калом через 192 часов после введения дозы. С мочой выводится 22% введенной меченой дозы через 168 часов (27% от установленной радиоактивности). Вывод вещества, связанной с лекарственным средством, с фекалиями после введения свидетельствует о секрецию в желчь. В случае перорального применения у здоровых мужчин-добровольцев общая радиоактивность выводилась из организма преимущественно с фекалиями (92% введенной меченой дозы или 99% от установленной радиоактивности) через 168 часов после приема. Менее 1% перорально введенной дозы (1% от установленной радиоактивности) выводилось из организма с мочой, что свидетельствует о незначительной абсорбцию после перорального применения. Период полувыведения умеклидиниума после введения в виде ингаляции в течение 10

дней составлял в среднем 19 часов у здоровых добровольцев, причем 3-4% выводилось из организма в неизмененном виде с мочой в равновесном состоянии.

Вилантерол

Клиренс вилантерола после введения составлял 108 литров / час. После перорального введения меченого вилантерола было обнаружено 70% меченой дозы в моче и 30% - в кале. Первичным выводом вилантерола является метаболизм с последующим выделением метаболитов и калом. Период полувыведения вилантерола после введения в виде ингаляции в течение 10 дней составлял в среднем 11 часов.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (> 65 лет)

Фармакокинетический анализ популяции показал, что фармакокинетика умеклидиниума и вилантерола была похожа у пациентов с ХОБЛ в возрасте от 65 лет и пациентов в возрасте до 65 лет.

Нарушение функции почек. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью не было обнаружено никаких признаков увеличения системного влияния умеклидиниума или вилантерола (C_{max} и AUC) после введения умеклидиниума / вилантерола, где доза умеклидиниума превышает рекомендуемую дозу в два раза, а вилантерол применяли в рекомендуемой дозе, без признаков измененного связывания с белками плазмы по сравнению со здоровыми добровольцами.

Нарушение функции печени. У пациентов с умеренными нарушениями функции печени (класс В по классификации Чайлд - Пью) не наблюдалось никаких признаков увеличения системного влияния умеклидиниума или вилантерола (C_{max} и AUC) после введения умеклидиниума / вилантерола, где доза умеклидиниума превышает рекомендуемую дозу в два раза, а вилантерол применяли в рекомендуемой дозе, без признаков измененного связывания с белками плазмы по сравнению со здоровыми добровольцами. Применение умеклидиниума / вилантерола не оценивали у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

Другие особые группы

Фармакокинетический анализ популяции показал, что не нужно никакой корректировки дозы умеклидиниума или вилантерола в зависимости от возраста, расы, пола, использование ингаляционных кортикостероидов или массы тела

пациента. Исследование, проведенное для медленных метаболизаторов CYP2D6, не выявило никаких признаков клинически значимого эффекта генетического полиморфизма CYP2D6 относительно системного влияния умеклидинума.

Показания

Для поддерживающей бронхолитической терапии с целью облегчения симптомов у взрослых пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОБЛ).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к активным веществам или к любому из вспомогательных веществ.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Бета-адреноблокаторы

Лекарственные средства, содержащие бета-адреноблокаторы, могут ослабить или антагонизировать эффект бета 2 адренергических агонистов, таких как вилантерол. Следует избегать одновременного применения как неселективных, так и селективных бета-адреноблокаторов, если только нет веских причин для их применения.

Взаимодействия на основе метаболизма и транспортировки

Вилантерол является субстратом цитохрома P450 3A4 (CYP3A4). Одновременное применение сильнодействующих ингибиторов CYP3A4 (таких как кетоконазол, кларитромицин, итраконазол, ритонавир, телитромицин) может подавлять метаболизм и увеличивать системное влияние вилантерола. Одновременное применение с кетоконазолом (400 мг) у здоровых добровольцев увеличивало средние показатели AUC (0-t) и C_{max} вилантерола на 65% и 22% соответственно. Усиление действия вилантерола НЕ ассоциировалось с увеличением системных действий, связанных с бета-адреноблокаторами, не влияло на частоту сердечных сокращений, уровень калия в крови или интервал QT (корректируемый интервал рассчитан по формуле Фредерика). Следует соблюдать осторожность при одновременном применении умеклидинума / вилантерола с кетоконазолом и другими известными ингибиторами CYP3A4, поскольку есть потенциал для увеличения системного влияния вилантерола, что может привести к повышению риска развития нежелательных реакций. Верапамил, умеренный ингибитор CYP3A4, существенно не влияет на фармакокинетику вилантерола.

Умеклидиниум является субстратом цитохрома P450 2D6 (CYP2D6). Фармакокинетику умеклидиниума в равновесном состоянии оценивали у здоровых добровольцев, которые имеют дефицит CYP2D6 (медленные метаболизаторы). Не наблюдалось никакого влияния на AUC или C_{max} умеклидиниума при дозе, превышающей норму в 8 раз. Примерно 1,3-кратное увеличение AUC умеклидиниума наблюдалось при дозе, превышающей норму в 16 раз, без влияния на C_{max} умеклидиниума. Учитывая величину этих изменений не ожидается клинически значимых лекарственных взаимодействий при одновременном введении умеклидиниума / вилантерола с ингибиторами CYP2D6 или при введении пациентам с генетически дефицитной активностью CYP2D6 (медленные метаболизаторы).

Как умеклидиниум, так и вилантерол являются субстратами переносчика P-гликопротеина (P-gp). Влияние умеренного P-gp ингибитора верапамила (240 мг один раз в сутки) на фармакокинетику умеклидиниума и вилантерола в равновесном состоянии оценивали у здоровых добровольцев. Не было отмечено какого-либо влияния верапамила на C_{max} умеклидиниума или вилантерола. Наблюдалось примерно 1,4-кратное увеличение AUC умеклидиниума при отсутствии влияния на AUC вилантерола. Учитывая величину этих изменений не ожидается клинически значимых лекарственных взаимодействий при одновременном введении умеклидиниума / вилантерола с ингибиторами P-gp.

Другие антimusкаринoви средства и симпатомиметики

Одновременное применение умеклидиниума / вилантерола с другими мускаринoвыми антагонистами длительного действия, бета 2 адренорецепторами агонистами длительного действия или лекарственными средствами, содержащими любой из этих средств, не исследовалась. Такое применение не рекомендуется, поскольку это может усилить известные побочные реакции ингаляционных мускаринoвых антагонистов или бета2-адренергических агонистов (см. Разделы «Особенности применения» и «Передозировка»).

Гипокалиемия

Сопутствующее гипокалиемический лечения с применением производных метилксантина, стероидов либо не калийсберегающих диуретиков может усиливать возможен гипокалиемический эффект бета 2 адренергических агонистов, так умеклидиниум / вилантерол следует применять с осторожностью (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Другие лекарственные средства для лечения ХОБЛ

Хотя никаких традиционных *in vivo* исследований взаимодействия лекарственных средств не было проведено, ингаляционный способ умеклидиниум / вилантерол применяли одновременно с другими лекарственными средствами против ХОБЛ, включая симпатомиметики бронхолитики короткого действия и ингаляционные кортикостероиды, без клинических проявлений лекарственного взаимодействия.

Особенности применения

Астма

Умеклидиниум / вилантерол не следует применять пациентам с астмой, поскольку это лекарственное средство не исследовалось этой группы пациентов.

Парадоксальный бронхоспазм

Как и при применении других видов ингаляционной терапии, применение умеклидиниума / вилантерола может привести к парадоксальному бронхоспазма, который может быть опасным для жизни. Терапию умеклидиниумом / вилантеролом следует немедленно прекратить в случае развития парадоксального бронхоспазма и начать альтернативную терапию, если это нужно.

Не для использования во время острого состояния

Умеклидиниум / вилантерол не показан для лечения острых эпизодов бронхоспазма.

Ухудшение течения заболевания

Повышение частоты использования короткого бронхолитиков для облегчения симптомов указывает на ухудшение контроля заболевания. В случае ухудшения течения ХОБЛ на фоне лечения умеклидиниумом / вилантеролом необходимо повторно оценить состояние пациента и тактику лечения.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Влияние на сердечно-сосудистую систему, так как нарушения сердечного ритма, например мерцательная аритмия и тахикардия, возможен после введения антагонистов мускариновых рецепторов и симпатомиметиков, включая умеклидиниум / вилантерол. Пациенты с клинически значимым неконтролируемым сердечно-сосудистым заболеваниями были исключены из клинических исследований. Поэтому умеклидиниум / вилантерол следует назначать с осторожностью пациентам с тяжелым сердечно-сосудистым заболеваниями.

Антимускариновая активность

Учитывая антимускариновую активность умеклидиниум / вилантерол следует применять с осторожностью пациентам с задержкой мочи или закрытоугольной глаукомой.

Гипокалиемия

Бета2-адренергические агонисты могут вызвать значительную гипокалиемию в некоторых пациентов, может обусловить развитие побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы. Уменьшение калия в сыворотке крови, как правило, преходящим.

Никаких клинически значимых эффектов гипокалиемии не наблюдалось в клинических исследованиях с применением умеклидиниума / вилантерола в рекомендованной терапевтической дозе. Следует проявлять осторожность, когда умеклидиниум / вилантерол применяют с другими лекарственными средствами, которые также могут способствовать развитию гипокалиемии (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Гипергликемия

Бета2-адренергические агонисты могут вызывать транзиторную гипергликемию у некоторых пациентов.

Никаких клинически значимых воздействий на уровень глюкозы в плазме не наблюдалось в клинических исследованиях с применением умеклидиниума/вилантерола в рекомендованной терапевтической дозе. После начала лечения умеклидиниумом / вилантеролом необходимо более тщательно контролировать уровень глюкозы в плазме крови у пациентов, больных сахарным диабетом.

Сопутствующие заболевания

Умеклидиниум / вилантерол следует применять с осторожностью пациентам с судорожными расстройствами или с тиреотоксикозом, а также пациентам, которые необычно реагируют на бета2-адренорецепторы агонисты.

Вспомогательные вещества

Это лекарственное средство содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует применять этот препарат.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Умеклидиниум / вилантерол не влияет или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность. Сейчас отсутствуют данные о применении умеклидиниума / вилантерола беременным женщинам.

Умеклидиниум / вилантерол следует применять во время беременности, только если ожидаемая польза для беременной превышает потенциальный риск для плода.

Период кормления грудью. Неизвестно, попадает умеклидиниум или вилантерол в грудное молоко. Однако другие бета2-адренергические агонисты оказываются в грудном молоке. Риск для новорожденных / младенцев нельзя исключать. Решение должно быть принято о прекращении кормления грудью или прекращения терапии умеклидиниумом / вилантеролом с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины.

Фертильность

Отсутствуют данные о влиянии умеклидиниума / вилантерола на репродуктивную функцию человека.

Способ применения и дозы

Дозы

Взрослые

Рекомендуемая доза - одна ингаляция Анора [™] Еллипта [™] 55/22 мкг один раз в сутки.

Лекарственное средство Анора [™] Еллипта [™] следует применять один раз в сутки в одно и то же время каждый день, чтобы поддерживать расширение бронхов. Максимальная доза составляет одну ингаляцию препарата Анора [™] Еллипта [™] 55/22 мкг один раз в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Корректировка дозы не требуется для пациентов старше 65 лет.

Пациенты с нарушением функции почек

Корректировка дозы не требуется для пациентов с нарушением функции почек.

Пациенты с нарушением функции печени

Корректировка дозы не требуется для пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени. Не исследовался применения лекарственного средства Анора [™] Еллипта [™] пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью, поэтому его следует применять с осторожностью.

Дети

Лекарственное средство Анора [™] Еллипта [™] не применялись детям (в возрасте до 18 лет) для лечения ХОБЛ.

Способ применения

Лекарственное средство Анора [™] Еллипта [™] предназначен только для ингаляций.

Инструкция по применению

Ингалятор Еллипта содержит предварительно распределены дозы и готов к использованию.

Ингалятор упакован в лоток, содержащий влагопоглощающий пакетик. Влагопоглощающий пакетик следует выбросить, его содержание нельзя глотать или вдыхать. Пациента следует предупредить, что лоток с ингалятором следует открывать тогда, когда он будет готов к ингаляции дозы.

Ингалятор в лотке находится в положении «закрыто». После того, как лоток будет открыт, его можно выбросить. Дата конечного применения ингалятора составляет 6 недель с даты открытия лотка. Дата конечного применения следует вписать в специально отведенном месте, обозначенном «Не использовать после:». Не следует применять ингалятор после даты конечного применения.

Упаковка лекарственного средства Анора [™] Еллипта [™] и ее содержание:

Инструкции по использованию ингалятора:

1. Прочитать перед началом применения

Если крышку ингалятора будет открыто и закрыто без ингаляции препарата, дозу будет потеряно. Потерянная доза надежно хранится в ингаляторе, но уже не доступна для ингаляции.

Невозможно случайно принять избыточную или двойную дозу препарата за одну ингаляцию.

Счетчик доз

Он показывает, сколько доз осталось в ингаляторе.

К применению первой дозы из ингалятора счетчик показывает точно 30 доз.

Он отсчитывает по 1 дозе в обратном порядке каждый раз, как открывается крышка.

Когда остается менее 10 доз, половина счетчика становится красного цвета.

После использования последней дозы половина счетчика доз окрашена красным и отображается число 0. Теперь ингалятор пуст.

Если открыть крышку после этого, то счетчик доз станет полностью красным.

Крышка

Каждый раз при открытии вы готовите одну дозу препарата

2. Как подготовить дозу

Не открывайте крышку, пока не будете готовы принять дозу. Не трясите ингалятор.

Потяните крышку вниз, пока не услышите «щелк».

Теперь препарат готов к ингаляции. Счетчик доз отчисляет в обратном порядке на 1, что подтверждает готовность.

Если после того, как вы услышали «щелк», счетчик доз НЕ отсчитал дозу в обратном порядке, то ингалятор не работает. Необходимо обратиться с ингалятором в аптеку за советом. В любом случае встряхивать ингалятор не следует.

3. Как выполнить ингаляцию препарата

Удерживайте ингалятор на расстоянии от рта и сделайте выдох настолько глубокий, насколько это для вас комфортно.

НЕ выдыхайте в ингалятор.

Разместите мундштук между губами и плотно прижмите их вокруг мундштука.

Не закрывайте пальцами воздушные клапаны.

Сделайте один длинный, ровный, глубокий вдох, после чего задержите дыхание как можно дольше (не менее 3-4 секунды).

Выньте ингалятор изо рта.

Медленно и осторожно выдохните.

Даже при правильном использовании ингалятора Вы можете не почувствовать препарат, в частности его вкус.

4. Закройте ингалятор

Если есть необходимость в очистке мундштука, используйте сухую ткань к закрытию крышки.

Чтобы накрыть мундштук, верните крышку на место, двигая ее вверх до упора.

Дети

Лекарственное средство Анора [™] Еллипта [™] не применялись детям (в возрасте до 18 лет) для лечения ХОБЛ.

Передозировка

Передозировка умеклидиниумом / вилантеролом, вероятно, будет иметь признаки и симптомы, связанные с действиями отдельных компонентов, согласуются с известными побочными реакциями ингаляционных мускариновых антагонистов (например, сухость во рту, нарушения зрительной аккомодации и тахикардия) или реакциями, которые наблюдались при передозировке другими бета2-адренорецепторами агонистами (например, аритмия, тремор, головная боль, тахикардия, тошнота, гипергликемия и гипокалиемия).

В случае передозировки лечение пациента должно быть симптоматическим с соответствующим мониторингом в случае необходимости.

Побочные реакции

Обзор профиля безопасности

Наиболее часто зарегистрированной побочной реакцией при применении умеклидинума / вилантерола был назофарингит (9%).

Табличный перечень побочных реакций

Профиль безопасности лекарственного средства Анора™ Еллипта™ основывается на опыте безопасности применения комбинации умеклидинума / вилантерола и отдельных ее компонентов на основе программы клинических исследований, включающей 6855 пациентов с ХОБЛ, и данных постмаркетингового наблюдения. Программа клинических исследований включала 2354 пациентов, получавших умеклидинум / вилантерол один раз в сутки в клинических исследованиях на этапе фазы 3 продолжительностью 24 недели и более, из которых 1296 пациентов получали рекомендованную дозу 55/22 мкг в 24-недельном исследовании, 832 пациентов получали высокую дозу 113/22 мкг в 24-недельном исследовании и 226 пациентов получали 113/22 мкг в течение 12-месячного исследования.

Частота побочных реакций, определенных в таблице 2, включая показатели общего коэффициента заболеваемости, определенные при объединении пяти 24-недельных исследований и 12-месячного исследования безопасности.

Применяется такая классификация частоты возникновения побочных эффектов:

очень часто ³ 1/10;

часто ³ 1/100 и <1/10;

нечасто ³ 1/1000 и <1/100;

редко ³ 1/10000 и <1/1000;

очень редко <1/10000;

неизвестно (нельзя определить по имеющимся данным).

Таблица 2

Системы и органы	нежелательная реакция	частота
------------------	-----------------------	---------

Инфекции и инвазии	инфекция мочевыводящих путей синусит назофарингит фарингит инфекция верхних дыхательных путей	часто
Со стороны иммунной системы	реакции гиперчувствительности, включая сыпь, анафилаксии	нечасто
	ангионевротический отек, крапивницу	редко
Со стороны нервной системы	головная боль	часто
	дисгевзия тремор	нечасто
	головокружение	неизвестно
Со стороны психики	тревога	нечасто
Со стороны органов зрения	нарушение четкости зрения глаукома повышение внутриглазного давления	редко

Со стороны сердечно-сосудистой системы	мерцательная аритмия суправентрикулярная тахикардия идиовентрикулярный ритм тахикардия суправентрикулярные экстрасистолы усиленное сердцебиение	нечасто
Со стороны органов дыхательной системы, грудной клетки и средостения	кашель ротоглоточный боль	часто
	парадоксальный бронхоспазм дисфония	редко
Со стороны желудочно-кишечного тракта	запор сухость во рту	часто
Со стороны кожи и подкожных тканей	сыпь	нечасто
Со стороны костно-мышечной и соединительной ткани	спазм мышц	нечасто

Со стороны почек и мочевыделительной системы	задержка мочи дизурия обструкция выходного отверстия мочевого пузыря	редко
--	--	-------

Сообщение о подозреваемых побочных реакции

Отчет о подозреваемых побочных реакции на лекарственное средство в послерегистрационный период имеет важное значение. Это обеспечивает непрерывный мониторинг соотношения риск / польза применения лекарственного средства. Специалисты в сфере здравоохранения, а также пациенты могут сообщать о подозреваемых побочных реакции в ООО «ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалс Украина» по круглосуточному телефону (044) 585-51-85 или на email oax70065@gsk.com.

Срок годности

2 года.

Срок годности после открытия лотка - 6 недель.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 ° С. В условиях хранения в холодильнике ингалятор следует вернуть до комнатной температуры менее чем за час до использования.

Хранить в недоступном для детей месте.

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги.

Применять в течение 6 недель после открытия лотка.

В специально отведенном месте пациенту необходимо отметить дату, после которой ингалятор необходимо выбросить. Дата должна быть указана сразу же после получения ингалятора с лотка.

Упаковка

Порошок для ингаляций, дозированный, по 55 мкг / 22 мкг / доза, по 30 доз в порошковом ингаляторе № 1.

Ингалятор содержит две блистерные ленты по 30 равномерно распределенных ячеек, каждая из которых содержит по 1 дозе каждой действующего вещества, доставляемые одновременно.

Пластиковый ингалятор со светло-серым корпусом, красным колпачком распылителя и счетчиком доз упаковано в лоток из фольги, содержащий пакетик

с влагопоглотителем с силикагеля. Лоток, запаянный отрывной крышкой, помещен в картонную коробку.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Глаксо Оперейшнс ЮК Лимитед.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Глаксо Оперейшнс ЮК Лимитед, Прайори Стрит, Веа, SG12 0DJ, Великобритания

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).