

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДИМІСТА

(DYMISTA)

Склад:

діючі речовини: azelastine hydrochloride / fluticasone propionate;

1 доза (0,14 г) містить азеластину гідрохлориду 137 мкг та флютиказону пропіонату 50 мкг;

допоміжні речовини: динатрію едетат, гліцерин, натрію кармелоза-целюлоза мікрокристалічна, полісорбат 80, бензалконію хлорид, спирт фенілетиловий, вода очищена.

Лікарська форма. Спрей назальний, суспензія.

Основні фізико-хімічні властивості: біла, гомогенна суспензія, що редиспергується, без видимих сторонніх включень.

Фармакотерапевтична група. Протинабрякові та інші препарати для місцевого застосування при захворюваннях порожнини носа. Кортикостероїди. Флютиказон, комбінації.

Код АТХ R01A D58.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії та фармакодинамічні ефекти

Диміста містить азеластину гідрохлорид та флютиказону пропіонат, які мають різні механізми дії і проявляють синергізм стосовно полегшення симптомів алергічного риніту та ринокон'юнктивіту.

Флютиказону пропіонат

Флютиказону пропіонат є синтетичним трифторованим кортикостероїдом, який має дуже високу спорідненість з рецепторами глюкокортикоїдів і чинить потужну протизапальну дію, що в 3-5 разів перевищує силу дексаметазону в дослідженнях зв'язування клонованих рецепторів глюкокортикоїдів людини та експресії генів.

Азеластину гідрохлорид

Азеластин, похідна речовина фталазинону, відома як потужна протиалергійна сполука тривалої дії, яка є вибіркоvim антагоністом H_1 -рецепторів, стабілізує опасисті клітини і має протизапальні властивості. Дані досліджень *in vivo* (доклінічних) та *in vitro* показують, що азеластин пригнічує синтез або вивільнення хімічних медіаторів, які, як відомо, беруть участь у початковій і пізній стадії алергічних реакцій, наприклад лейкотрієнів, гістаміну, фактора активації тромбоцитів (ФАТ) та серотоніну.

Полегшення назальних алергічних симптомів спостерігається протягом 15 хвилин після введення.

Диміста

В 4 клінічних дослідженнях за участю дорослих та підлітків з алергічним ринітом застосування Димісти по одному впорскуванню в кожную ніздрю двічі на день значно полегшило назальні симптоми (включаючи ринорею, закладеність носа, чхання та свербіж у носі) в порівнянні із застосуванням плацебо, азеластину гідрохлориду окремо і флютиказону пропіонату окремо. Це також значно полегшило очні симптоми (включаючи свербіж, слъозотечу та почервоніння очей) та якість життя пацієнтів в усіх 4 дослідженнях.

В порівнянні з назальним спреєм флютиказону пропіонату значне полегшення симптому (на 50 % зниження тяжкості назального симптому) досягалось значно швидше (3 дні та більше) при застосуванні Димісти. Переваги дії Димісти порівняно з назальним спреєм флютиказону пропіонату зберігалися протягом одного року дослідження у пацієнтів з хронічним постійним алергічним ринітом і неалергічним чи вазомоторним ринітом.

У дослідженні експозиції алергену пилок амброзії у камері перше статистично значуще полегшення назальних симптомів спостерігалось через 5 хвилин після введення лікарського засобу Диміста, назального спрею (порівняно з плацебо). Через 15 хвилин після прийому лікарського засобу Диміста 60 % пацієнтів повідомили про клінічно відповідне зменшення симптомів щонайменше на 30 %.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Після інтраназального застосування двох впорскувань в кожную ніздрю Димісти (548 мкг азеластину гідрохлориду та 200 мкг флютиказону пропіонату) середнє значення ($\pm$ стандартне відхилення) максимальної концентрації (C_{max}) дорівнює $194,5 \pm 74,4$ пг/мл для азеластину і $10,3 \pm 3,9$ пг/мл для флютиказону пропіонату, а середнє значення AUC (площі під фармакокінетичною кривою) дорівнює 4217 ± 2618 пг/мл*год для азеластину і $97,7 \pm 43,1$ пг/мл*год для флютиказону пропіонату. Середній час піка впливу (t_{max}) однієї дози становить 0,5 год для азеластину і 1,0 год для флютиказону пропіонату.

Системний вплив флютиказону пропіонату при застосуванні Димісти був більшим приблизно на 50 % порівняно зі звичайним назальним спреєм флютиказону пропіонату. Диміста була еквівалентна назальному спрею азеластину щодо системного впливу азеластину. Не існує жодних доказів фармакокінетичної взаємодії між азеластином гідрохлоридом та флютиказоном пропіонатом.

Розподіл

Флютиказону пропіонат має широкий об'єм розподілу в рівноважному стані (приблизно 318 літрів). Зв'язування з білками плазми становить 91 %.

Об'єм розподілу азеластину вказує на переважний розподіл в периферичних тканинах. Рівень зв'язування з білками плазми становить 80–90 %. Окрім цього, обидві речовини мають широке терапевтичне вікно. Таким чином, реакції заміщення лікарських засобів малоімовірні.

Біотрансформація

Флютиказону пропіонат швидко виводиться з системної циркуляції, головним чином шляхом печінкового метаболізму, що перетворює його на неактивний метаболіт карбоксильної кислоти за допомогою ферменту CYP3A4 цитохрому P450. У разі проковтування флютиказону пропіонат також одразу значно метаболізується шляхом первинного проходження. Азеластин метаболізується до N-десметилазеластину за допомогою різних ізоферментів CYP, головним чином CYP3A4, CYP2D6 та CYP2C19.

Виведення

Швидкість виведення при внутрішньовенному введенні флютиказону пропіонату є лінійною при дозах від 250 мкг до 1000 мкг і характеризується швидким кліренсом плазми ($CL = 1,1$ л/хв). Пік концентрації в плазмі знижується приблизно на 98 % протягом 3–4 годин, і в період кінцевого напіввиведення через 7,8 год спостерігається лише низька концентрація в плазмі. Нирковий кліренс флютиказону пропіонату є незначним ($< 0,2$ %) і становить менше 5 % для його метаболіту – карбоксильної кислоти. Основним шляхом виведення є екскреція флютиказону пропіонату і його метаболітів з жовчю.

Період напіввиведення з плазми однієї дози азеластину становить приблизно 20–25 годин для азеластину та приблизно 45 годин для його терапевтично активного метаболіту N-десметилазеластину. Екскреція відбувається переважно з калом. Тривала екскреція невеликих кількостей з калом говорить про можливість існування деякої кишково-печінкової циркуляції.

Клінічні характеристики.

Показання. Полегшення симптомів помірної та тяжкої форми сезонного та цілорічного алергічного риніту, якщо монотерапія інтраназальними антигістамінними препаратами або глюкокортикоїдами виявилась недостатньою.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючих речовин або будь-якої з допоміжних речовин.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Флютиказону пропіонат

За звичайних умов спостерігаються низькі концентрації флютиказону пропіонату в плазмі після назального введення дози завдяки екстенсивному первинному метаболізму та високому загальному кліренсу, що опосередкований цитохромом P450 3A4 у кишечнику та печінці. Отже,

клінічно значущі лікарські взаємодії, опосередковані флютиказону пропіонатом, малоймовірні.

Дослідження взаємодії лікарських засобів у здорових пацієнтів показали, що ритонавір (сильнодіючий інгібітор цитохрому P450 3A4) може значно підвищити концентрації флютиказону пропіонату в плазмі, в результаті чого відзначається значне зменшення концентрації кортизолу в сироватці крові. Під час застосування препарату повідомлялося про випадки клінічних проявів взаємодії лікарського засобу у пацієнтів, які приймали інтраназально або інгаляційно флютиказону пропіонат та ритонавір, що призводило до системної дії кортикостероїдів.

Сумісна терапія з іншими інгібіторами CYP 3A4, включаючи препарати, що містять кобіцистат, підвищує ризик розвитку системних побічних ефектів. Тому таких комбінацій слід уникати, крім випадків, коли користь перевищує ризик системних побічних ефектів кортикостероїдів, в такому випадку у пацієнтів слід контролювати системні побічні ефекти кортикостероїдів.

Дослідження показали, що інші інгібітори цитохрому P450 3A4 викликають незначне (еритроміцин) та помірне (кетоконазол) збільшення загального впливу флютиказону пропіонату без помітних зменшень концентрацій кортизолу в сироватці крові. Необхідно з обережністю призначати одночасне лікування інгібіторами цитохрому P450 3A4 (наприклад кетоконазолом), оскільки існує можливість підвищення загального впливу флютиказону пропіонату.

Азеластину гідрохлорид

Дослідження взаємодії назального спрею азеластину гідрохлориду не проводились. Були проведені дослідження застосування високих пероральних доз. Однак вони не мають відношення до назального спрею азеластину, оскільки рекомендовані назальні дози чинять набагато меншу системну дію. Слід з обережністю призначати азеластину гідрохлорид пацієнтам, які одночасно приймають супутні седативні лікарські засоби або лікарські засоби для лікування центральної нервової системи, через те що седативна дія на центральну нервову систему може бути посилена. Алкоголь також може посилити цей ефект (див. розділ «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами»).

Особливості застосування.

Повідомлялося про клінічні прояви взаємодії з іншими лікарськими засобами у пацієнтів, які приймали флютиказону пропіонат та ритонавір, що призвели до системної дії кортикостероїдів і включали синдром Кушинга та пригнічення функції надниркових залоз. Тому слід уникати одночасного застосування флютиказону пропіонату та ритонавіру, крім випадків, коли очікувана користь переважає потенційний ризик виникнення побічних ефектів при застосуванні кортикостероїдів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Можливі прояви системної дії назальних кортикостероїдів, особливо при застосуванні високих доз та тривалому лікуванні. Імовірність таких проявів набагато менша, ніж при пероральному прийомі кортикостероїдів, і вони можуть відрізнятися у окремих пацієнтів залежно від виду кортикостероїдного препарату. Прояви системної дії можуть включати синдром Кушинга, кушингоподібні прояви, пригнічення функції надниркової залози, затримку росту у дітей та підлітків, катаракту, глаукому і значно рідше – вплив на психічний стан та поведінку, що проявляється психомоторною гіперактивністю, розладами сну, тривожністю, депресією або

агресією (особливо у дітей).

Диміста піддається швидкому метаболізму при первинному проходженні, тому системний вплив назального флютиказону пропіонату у пацієнтів з тяжкими захворюваннями печінки буде збільшений. Це може призвести до підвищення частоти системних побічних ефектів.

Рекомендується з обережністю застосовувати препарат цій групі пацієнтів.

Перевищення рекомендованих доз назальних кортикостероїдів може призвести до клінічно значущого пригнічення функції надниркових залоз.

Якщо застосовується лікування вищими дозами, ніж були рекомендовані, в періоди стресу або при планових операціях, необхідно розглянути необхідність додаткового лікування системними кортикостероїдами.

Загалом дозу назального флютиказону необхідно намагатися знизити до мінімальної, але при збереженні ефективності контролю симптомів риніту. Немає даних щодо випробувань більш високих доз Димісти, ніж рекомендовано (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Як і при застосуванні інших назальних кортикостероїдів, необхідно враховувати загальне системне навантаження кортикостероїдів кожного разу, коли одночасно призначають інші форми кортикостероїдів.

Повідомлялося про затримку росту у дітей, які отримували назальні кортикостероїди у рекомендованих дозах. Рекомендується регулярно перевіряти ріст підлітків, яким призначено тривалий курс лікування назальними кортикостероїдами. Якщо ріст сповільнюється, необхідно переглянути лікування та зменшити дозу назальних кортикостероїдів, якщо це можливо, до найнижчої дози, при якій підтримується ефективний контроль симптомів.

При системному і місцевому застосуванні кортикостероїдів можуть виникати порушення з боку органів зору. Якщо пацієнт має такі симптоми, як розмитість зору або інші порушення з боку органів зору, то його слід направити до офтальмолога для виявлення причин, якими можуть бути катаракта, глаукома або така рідкісна хвороба, як центральна серозна хоріоретинопатія, про які повідомлялося після застосування системних і місцевих кортикостероїдів.

Пацієнти зі змінами зору або з підвищенням очного тиску, глаукомою та/або катарактою в анамнезі потребують постійного нагляду.

Якщо існує підозра на ураження функції надниркової залози, переводити пацієнтів з системного лікування стероїдами на лікування Димістою слід з обережністю.

Для пацієнтів, хворих на туберкульоз, пацієнтів з будь-якою інфекцією, що не лікувалася, пацієнтів, які нещодавно перенесли хірургічне втручання або травму носа чи ротової порожнини, необхідно оцінити потенційну користь лікуванням Димістою та можливі ризики.

Оскільки інфекції носових шляхів лікують антибактеріальними або протигрибковими лікарськими засобами, одночасне лікування Димістою не протипоказано.

Диміста містить бензалконію хлорид. Тривале застосування може спричинити набряк слизової оболонки носа.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Фертильність. Існують лише обмежені дані щодо впливу на фертильність.

Вагітність. Дані щодо застосування азеластину гідрохлориду та флютиказону пропіонату вагітним жінкам відсутні або обмежені. Таким чином, Димісту можна застосовувати під час вагітності, тільки якщо очікувана користь перевищує можливий ризик для плода.

Період годування груддю. Невідомо, чи потрапляють у грудне молоко азеластину гідрохлорид чи його метаболіти і флютиказону пропіонат чи його метаболіти при назальному введенні. В період годування груддю Димісту призначають, якщо очікувана користь перевищує потенційний ризик для новонароджених/немовлят.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Диміста має незначний вплив на здатність керувати машинами та іншими механізмами.

В окремих випадках при застосуванні Димісти можуть спостерігатися підвищена втома, виснаження, запаморочення або слабкість, які самі по собі можуть бути проявами хвороби. В таких випадках здатність керувати машинами та іншими механізмами може бути порушена. Алкоголь може посилювати ці ефекти.

Спосіб застосування та дози.

1 г суспензії містить 1000 мкг азеластину гідрохлориду та 365 мкг флютиказону пропіонату.

1 доза (0,14 г) містить азеластину гідрохлориду 137 мкг та флютиказону пропіонату 50 мкг.

Дозування

Для досягнення стійкого терапевтичного ефекту рекомендується регулярне застосовування.

Уникайте контакту з очима.

Дорослі та підлітки віком від 12 років. Одне впорскування в кожную ніздрю двічі на день (вранці та ввечері).

Пацієнти літнього віку. Коригування дози не потрібне.

Хворі з ураженнями печінки та нирок. Дані щодо застосування відсутні.

Тривалість лікування

Диміста підходить для тривалого лікування. Тривалість лікування повинна відповідати періоду алергічного впливу.

Спосіб застосування

Тільки для назального застосування.

Інструкція щодо застосування

Підготовка спрею

Перед застосуванням спрею потрібно обережно збовтувати протягом 5 секунд, перевертаючи флакон догори дном та навпаки. Потім зняти захисну кришечку. Перед першим застосуванням розпилювач слід активувати, натискаючи на нього та відпускаючи 6 разів. Якщо спреєм не користувалися протягом 7 днів і більше, розпилювач слід активувати повторно, натиснувши на нього та відпустивши один раз.

Застосування спрею

Перед застосуванням спрею потрібно обережно збовтувати протягом 5 секунд, перевертаючи флакон догори дном та навпаки, а потім зняти захисну кришечку.

Після очищення носа суспензію слід впорснути один раз у кожную ніздрю, нахиливши голову вниз (див. зображення). Після застосування витерти наконечник флакона та одягти захисну кришечку.



-

-

-

-

-

-

-

-

-

У разі відсутності розпилювання спрею не проколюйте насадку. Промийте пристрій водою.

-

Діти. Не рекомендується дітям віком до 12 років, оскільки безпечність та ефективність засобу для цієї вікової групи не встановлена.

Передозування. Не слід очікувати реакцій від передозування при назальному шляху введення.

Немає даних щодо виникнення гострого або хронічного передозування при застосуванні флютиказону пропіонату інтраназально.

Внутрішньоназальне введення 2 мг флютиказону пропіонату (що в 10 разів перевищує рекомендовану добову дозу) двічі на день протягом 7 днів здоровим добровольцям не впливало на гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозну систему.

Тривале застосування у дозах, вищих, ніж рекомендовані, може призвести до тимчасового пригнічення функції надниркових залоз.

У таких випадках лікування Димістою слід продовжувати в дозі, достатній для контролю симптомів; функція надниркових залоз відновиться протягом кількох днів (її можна перевірити шляхом вимірювання кортизолу в плазмі).

За результатами експериментів на тваринах, у разі передозування внаслідок випадкового перорального прийому можливі порушення з боку центральної нервової системи (включаючи сонливість, сплутаність свідомості, кому, тахікардію або гіпотензію), спричинені азеластиною гідрохлоридом.

Лікування таких порушень симптоматичне. Залежно від кількості, яку було прийнято перорально, рекомендується промивання шлунка. Відомого антидоту не існує.

Побічні реакції.

Після застосування може спостерігатись порушення смаку, неприємний специфічний присмак, спричинений препаратом (це може виникнути в результаті неправильного способу введення, коли голова занадто відхилена назад).

Частота визначається таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (не можна встановити, ґрунтуючись на наявних даних).

З боку імунної системи: дуже рідко - гіперчутливість, включаючи анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк (набряк обличчя або язика і шкірний висип), бронхоспазм.

З боку нервової системи: часто - головний біль, порушення смаку (неприємний присмак), неприємний запах; дуже рідко - запаморочення, сонливість (дрімота, в'ялість).

З боку органів зору:* дуже рідко - глаукома, підвищення внутрішньоочного тиску, катаракта; частота невідома - розмитість зору (див. також розділ «Особливості застосування»).

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: дуже часто - носова кровотеча; нечасто - дискомфорт у носі (подразнення, печіння, свербіж), чхання, сухість у носі, кашель, сухість у горлі, подразнення горла; дуже рідко - перфорації носової перетинки**, ерозії слизової оболонки; частота невідома - виразки носа.

З боку травної системи: рідко - сухість у роті; дуже рідко - нудота.

З боку шкіри та підшкірних тканин: дуже рідко - висип, свербіж, кропив'янка.

Загальні розлади: дуже рідко – підвищена втомлюваність (втома, виснаження), слабкість (див. розділ «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами»).

*Було отримано дуже малу кількість спонтанних повідомлень протягом тривалого інтраназального лікування флютиказону пропіонатом.

**Повідомлялося про випадки виникнення перфорації носової перетинки при застосуванні інтраназальних кортикостероїдів.

Можуть спостерігатися системні ефекти, характерні для деяких назальних кортикостероїдів, зокрема, при введенні у високих дозах протягом тривалого періоду (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлялося про затримку росту у дітей, які застосовували назальні кортикостероїди. Також можлива затримка росту у підлітків (див. розділ «Особливості застосування»).

У рідких випадках спостерігається виникнення остеопорозу, якщо назальні глюкокортикоїди приймали протягом тривалого періоду.

Повідомлення щодо підозрюваних побічних реакцій

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності.

24 місяці (упаковка 23 г).

18 місяців (упаковка 6,4 г).

Термін придатності після першого застосування - 6 місяців.

Умови зберігання. Не заморожувати.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 6,4 г суспензії у скляному флаконі об'ємом 10 мл; по 1 флакону в картонній пачці.

По 23 г суспензії у скляному флаконі об'ємом 25 мл; по 1 флакону в картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Майлан Угорщина Кфт./Майлан Угорщина Лтд.

Mylan Hungary Kft./Mylan Hungary Ltd.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Майлан ютка 1., Комаром, 2900, Угорщина.

Mylan utca 1., Komarom, 2900, Hungary.

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДИМІСТА
(DYMISTA)

Склад:

діючі речовини: azelastine hydrochloride / fluticasone propionate;

1 доза (0,14 г) містить азеластину гідрохлориду 137 мкг та флютиказону пропіонату 50 мкг;

допоміжні речовини: динатрію едетат, гліцерин, натрію кармелоза-целюлоза мікрокристалічна, полісорбат 80, бензалконію хлорид, спирт фенілетиловий, вода очищена.

Лікарська форма. Спрей назальний, суспензія.

Основні фізико-хімічні властивості: біла, гомогенна суспензія, що редиспергується, без видимих сторонніх включень.

Фармакотерапевтична група. Протинабрякові та інші препарати для місцевого застосування при захворюваннях порожнини носа. Кортикостероїди. Флютиказон, комбінації.

Код АТХ R01A D58.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії та фармакодинамічні ефекти

Диміста містить азеластину гідрохлорид та флютиказону пропіонат, які мають різні механізми дії і проявляють синергізм стосовно полегшення симптомів алергічного риніту та ринокон'юнктивіту.

Флютиказону пропіонат

Флютиказону пропіонат є синтетичним трифторованим кортикостероїдом, який має дуже високу спорідненість з рецепторами глюкокортикоїдів і чинить потужну протизапальну дію, що в 3-5 разів перевищує силу дексаметазону в дослідженнях зв'язування клонованих рецепторів глюкокортикоїдів людини та експресії генів.

Азеластину гідрохлорид

Азеластин, похідна речовина фталазинону, відома як потужна протиалергійна сполука тривалої дії, яка є вибірковим антагоністом H_1 -рецепторів, стабілізує опасисті клітини і має протизапальні властивості. Дані досліджень *in vivo* (доклінічних) та *in vitro* показують, що азеластин пригнічує синтез або вивільнення хімічних медіаторів, які, як відомо, беруть участь у початковій і пізній стадії алергічних реакцій, наприклад лейкотрієнів, гістаміну, фактора активації тромбоцитів (ФАТ) та серотоніну.

Полегшення назальних алергічних симптомів спостерігається протягом 15 хвилин після введення.

Диміста

В 4 клінічних дослідженнях за участю дорослих та підлітків з алергічним ринітом застосування Димісти по одному впорскуванню в кожную ніздрю двічі на день значно полегшило назальні симптоми (включаючи ринорею, закладеність носа, чхання та свербіж у носі) в порівнянні із застосуванням плацебо, азеластину гідрохлориду окремо і флютиказону пропіонату окремо. Це також значно полегшило очні симптоми (включаючи свербіж, слъозотечу та почервоніння очей) та якість життя пацієнтів в усіх 4 дослідженнях.

В порівнянні з назальним спреєм флютиказону пропіонату значне полегшення симптому (на 50 % зниження тяжкості назального симптому) досягалось значно швидше (3 дні та більше) при застосуванні Димісти. Переваги дії Димісти порівняно з назальним спреєм флютиказону пропіонату зберігалися протягом одного року дослідження у пацієнтів з хронічним постійним алергічним ринітом і неалергічним чи вазомоторним ринітом.

У дослідженні експозиції алергену пилка амброзії у камері перше статистично значуще полегшення назальних симптомів спостерігалось через 5 хвилин після введення лікарського

засобу Диміста, назального спрею (порівняно з плацебо). Через 15 хвилин після прийому лікарського засобу Диміста 60 % пацієнтів повідомили про клінічно відповідне зменшення симптомів щонайменше на 30 %.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Після інтраназального застосування двох впорскувань в кожную ніздрю Димісти (548 мкг азеластину гідрохлориду та 200 мкг флютиказону пропіонату) середнє значення ($\pm$ стандартне відхилення) максимальної концентрації (C_{max}) дорівнює $194,5 \pm 74,4$ пг/мл для азеластину і $10,3 \pm 3,9$ пг/мл для флютиказону пропіонату, а середнє значення AUC (площі під фармакокінетичною кривою) дорівнює 4217 ± 2618 пг/мл*год для азеластину і $97,7 \pm 43,1$ пг/мл*год для флютиказону пропіонату. Середній час піка впливу (t_{max}) однієї дози становить 0,5 год для азеластину і 1,0 год для флютиказону пропіонату.

Системний вплив флютиказону пропіонату при застосуванні Димісти був більшим приблизно на 50 % порівняно зі звичайним назальним спреєм флютиказону пропіонату. Диміста була еквівалентна назальному спрею азеластину щодо системного впливу азеластину. Не існує жодних доказів фармакокінетичної взаємодії між азеластином гідрохлоридом та флютиказону пропіонатом.

Розподіл

Флютиказону пропіонат має широкий об'єм розподілу в рівноважному стані (приблизно 318 літрів). Зв'язування з білками плазми становить 91 %.

Об'єм розподілу азеластину вказує на переважний розподіл в периферичних тканинах. Рівень зв'язування з білками плазми становить 80–90 %. Окрім цього, обидві речовини мають широке терапевтичне вікно. Таким чином, реакції заміщення лікарських засобів малоімовірні.

Біотрансформація

Флютиказону пропіонат швидко виводиться з системної циркуляції, головним чином шляхом печінкового метаболізму, що перетворює його на неактивний метаболіт карбоксильної кислоти за допомогою ферменту CYP3A4 цитохрому P450. У разі проковтування флютиказону пропіонат також одразу значно метаболізується шляхом первинного проходження. Азеластин метаболізується до N-десметилазеластину за допомогою різних ізоферментів CYP, головним чином CYP3A4, CYP2D6 та CYP2C19.

Виведення

Швидкість виведення при внутрішньовенному введенні флютиказону пропіонату є лінійною при дозах від 250 мкг до 1000 мкг і характеризується швидким кліренсом плазми ($CL = 1,1$ л/хв). Пік концентрації в плазмі знижується приблизно на 98 % протягом 3–4 годин, і в період кінцевого напіввиведення через 7,8 год спостерігається лише низька концентрація в плазмі. Нирковий кліренс флютиказону пропіонату є незначним ($< 0,2$ %) і становить менше 5 % для його метаболіту – карбоксильної кислоти. Основним шляхом виведення є екскреція флютиказону пропіонату і його метаболітів з жовчю.

Період напіввиведення з плазми однієї дози азеластину становить приблизно 20–25 годин для азеластину та приблизно 45 годин для його терапевтично активного метаболіту N-десметилазеластину. Екскреція відбувається переважно з калом. Тривала екскреція невеликих

кількостей з калом говорить про можливість існування деякої кишково-печінкової циркуляції.

Клінічні характеристики.

Показання. Полегшення симптомів помірної та тяжкої форми сезонного та цілорічного алергічного риніту, якщо монотерапія інтраназальними антигістамінними препаратами або глюкокортикоїдами виявилась недостатньою.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючих речовин або будь-якої з допоміжних речовин.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Флютиказону пропіонат

За звичайних умов спостерігаються низькі концентрації флютиказону пропіонату в плазмі після назального введення дози завдяки екстенсивному первинному метаболізму та високому загальному кліренсу, що опосередкований цитохромом P450 3A4 у кишечнику та печінці. Отже, клінічно значущі лікарські взаємодії, опосередковані флютиказону пропіонатом, малоймовірні.

Дослідження взаємодії лікарських засобів у здорових пацієнтів показали, що ритонавір (сильнодіючий інгібітор цитохрому P450 3A4) може значно підвищити концентрації флютиказону пропіонату в плазмі, в результаті чого відзначається значне зменшення концентрації кортизолу в сироватці крові. Під час застосування препарату повідомлялося про випадки клінічних проявів взаємодії лікарського засобу у пацієнтів, які приймали інтраназально або інгаляційно флютиказону пропіонат та ритонавір, що призводило до системної дії кортикостероїдів.

Сумісна терапія з іншими інгібіторами CYP 3A4, включаючи препарати, що містять кобіцистат, підвищує ризик розвитку системних побічних ефектів. Тому таких комбінацій слід уникати, крім випадків, коли користь перевищує ризик системних побічних ефектів кортикостероїдів, в такому випадку у пацієнтів слід контролювати системні побічні ефекти кортикостероїдів.

Дослідження показали, що інші інгібітори цитохрому P450 3A4 викликають незначне (еритроміцин) та помірне (кетоконазол) збільшення загального впливу флютиказону пропіонату без помітних зменшень концентрацій кортизолу в сироватці крові. Необхідно з обережністю призначати одночасне лікування інгібіторами цитохрому P450 3A4 (наприклад кетоконазолом), оскільки існує можливість підвищення загального впливу флютиказону пропіонату.

Азеластину гідрохлорид

Дослідження взаємодії назального спрею азеластину гідрохлориду не проводились. Були проведені дослідження застосування високих пероральних доз. Однак вони не мають відношення до назального спрею азеластину, оскільки рекомендовані назальні дози чинять набагато меншу системну дію. Слід з обережністю призначати азеластину гідрохлорид пацієнтам, які одночасно приймають супутні седативні лікарські засоби або лікарські засоби

для лікування центральної нервової системи, через те що седативна дія на центральну нервову систему може бути посилена. Алкоголь також може посилити цей ефект (див. розділ «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами»).

Особливості застосування.

Повідомлялося про клінічні прояви взаємодії з іншими лікарськими засобами у пацієнтів, які приймали флютиказону пропіонат та ритонавір, що призвели до системної дії кортикостероїдів і включали синдром Кушинга та пригнічення функції надниркових залоз. Тому слід уникати одночасного застосування флютиказону пропіонату та ритонавіру, крім випадків, коли очікувана користь переважає потенційний ризик виникнення побічних ефектів при застосуванні кортикостероїдів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Можливі прояви системної дії назальних кортикостероїдів, особливо при застосуванні високих доз та тривалому лікуванні. Імовірність таких проявів набагато менша, ніж при пероральному прийомі кортикостероїдів, і вони можуть відрізнятися у окремих пацієнтів залежно від виду кортикостероїдного препарату. Прояви системної дії можуть включати синдром Кушинга, кушингоподібні прояви, пригнічення функції надниркової залози, затримку росту у дітей та підлітків, катаракту, глаукому і значно рідше – вплив на психічний стан та поведінку, що проявляється психомоторною гіперактивністю, розладами сну, тривожністю, депресією або агресією (особливо у дітей).

Диміста піддається швидкому метаболізму при первинному проходженні, тому системний вплив назального флютиказону пропіонату у пацієнтів з тяжкими захворюваннями печінки буде збільшений. Це може призвести до підвищення частоти системних побічних ефектів.

Рекомендується з обережністю застосовувати препарат цій групі пацієнтів.

Перевищення рекомендованих доз назальних кортикостероїдів може призвести до клінічно значущого пригнічення функції надниркових залоз.

Якщо застосовується лікування вищими дозами, ніж були рекомендовані, в періоди стресу або при планових операціях, необхідно розглянути необхідність додаткового лікування системними кортикостероїдами.

Загалом дозу назального флютиказону необхідно намагатися знизити до мінімальної, але при збереженні ефективності контролю симптомів риніту. Немає даних щодо випробувань більш високих доз Димісти, ніж рекомендовано (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Як і при застосуванні інших назальних кортикостероїдів, необхідно враховувати загальне системне навантаження кортикостероїдів кожного разу, коли одночасно призначають інші форми кортикостероїдів.

Повідомлялося про затримку росту у дітей, які отримували назальні кортикостероїди у рекомендованих дозах. Рекомендується регулярно перевіряти ріст підлітків, яким призначено тривалий курс лікування назальними кортикостероїдами. Якщо ріст сповільнюється, необхідно переглянути лікування та зменшити дозу назальних кортикостероїдів, якщо це можливо, до найнижчої дози, при якій підтримується ефективний контроль симптомів.

При системному і місцевому застосуванні кортикостероїдів можуть виникати порушення з боку органів зору. Якщо пацієнт має такі симптоми, як розмитість зору або інші порушення з боку

органів зору, то його слід направити до офтальмолога для виявлення причин, якими можуть бути катаракта, глаукома або така рідкісна хвороба, як центральна серозна хоріоретинопатія, про які повідомлялося після застосування системних і місцевих кортикостероїдів.

Пацієнти зі змінами зору або з підвищенням очного тиску, глаукомою та/або катарактою в анамнезі потребують постійного нагляду.

Якщо існує підозра на ураження функції надниркової залози, переводити пацієнтів з системного лікування стероїдами на лікування Димістою слід з обережністю.

Для пацієнтів, хворих на туберкульоз, пацієнтів з будь-якою інфекцією, що не лікувалася, пацієнтів, які нещодавно перенесли хірургічне втручання або травму носа чи ротової порожнини, необхідно оцінити потенційну користь лікуванням Димістою та можливі ризики.

Оскільки інфекції носових шляхів лікують антибактеріальними або протигрибковими лікарськими засобами, одночасне лікування Димістою не протипоказано.

Диміста містить бензалконію хлорид. Тривале застосування може спричинити набряк слизової оболонки носа.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Фертильність. Існують лише обмежені дані щодо впливу на фертильність.

Вагітність. Дані щодо застосування азеластину гідрохлориду та флютиказону пропіонату вагітним жінкам відсутні або обмежені. Таким чином, Димісту можна застосовувати під час вагітності, тільки якщо очікувана користь перевищує можливий ризик для плода.

Період годування груддю. Невідомо, чи потрапляють у грудне молоко азеластину гідрохлорид чи його метаболіти і флютиказону пропіонат чи його метаболіти при назальному введенні. В період годування груддю Димісту призначають, якщо очікувана користь перевищує потенційний ризик для новонароджених/немовлят.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Диміста має незначний вплив на здатність керувати машинами та іншими механізмами.

В окремих випадках при застосуванні Димісти можуть спостерігатися підвищена втома, виснаження, запаморочення або слабкість, які самі по собі можуть бути проявами хвороби. В таких випадках здатність керувати машинами та іншими механізмами може бути порушена. Алкоголь може посилювати ці ефекти.

Спосіб застосування та дози.

1 г суспензії містить 1000 мкг азеластину гідрохлориду та 365 мкг флютиказону пропіонату.

1 доза (0,14 г) містить азеластину гідрохлориду 137 мкг та флютиказону пропіонату 50 мкг.

Дозування

Для досягнення стійкого терапевтичного ефекту рекомендується регулярне застосування.

Уникайте контакту з очима.

Дорослі та підлітки віком від 12 років. Одне впорскування в кожную ніздрю двічі на день (вранці та ввечері).

Пацієнти літнього віку. Коригування дози не потрібне.

Хворі з ураженнями печінки та нирок. Дані щодо застосування відсутні.

Тривалість лікування

Диміста підходить для тривалого лікування. Тривалість лікування повинна відповідати періоду алергічного впливу.

Спосіб застосування

Тільки для назального застосування.

Інструкція щодо застосування

Підготовка спрею

Перед застосуванням спрею потрібно обережно збовтувати протягом 5 секунд, перевертаючи флакон догори дном та навпаки. Потім зняти захисну кришечку. Перед першим застосуванням розпилювач слід активувати, натискаючи на нього та відпускаючи 6 разів. Якщо спреєм не користувалися протягом 7 днів і більше, розпилювач слід активувати повторно, натиснувши на нього та відпустивши один раз.

Застосування спрею

Перед застосуванням спрею потрібно обережно збовтувати протягом 5 секунд, перевертаючи флакон догори дном та навпаки, а потім зняти захисну кришечку.

Після очищення носа суспензію слід впорснути один раз у кожную ніздрю, нахиливши голову вниз (див. зображення). Після застосування витерти наконечник флакона та одягти захисну кришечку.



-

-

-

-
-
-
-
-
-
-
У разі відсутності розпилювання спрею не проколюйте насадку. Промийте пристрій водою.

-
Діти. Не рекомендується дітям віком до 12 років, оскільки безпечність та ефективність засобу для цієї вікової групи не встановлена.

Передозування. Не слід очікувати реакцій від передозування при назальному шляху введення.

Немає даних щодо виникнення гострого або хронічного передозування при застосуванні флютиказону пропіонату інтраназально.

Внутрішньоназальне введення 2 мг флютиказону пропіонату (що в 10 разів перевищує рекомендовану добову дозу) двічі на день протягом 7 днів здоровим добровольцям не впливало на гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозну систему.

Тривале застосування у дозах, вищих, ніж рекомендовані, може призвести до тимчасового пригнічення функції надниркових залоз.

У таких випадках лікування Димістою слід продовжувати в дозі, достатній для контролю симптомів; функція надниркових залоз відновиться протягом кількох днів (її можна перевірити шляхом вимірювання кортизолу в плазмі).

За результатами експериментів на тваринах, у разі передозування внаслідок випадкового перорального прийому можливі порушення з боку центральної нервової системи (включаючи сонливість, сплутаність свідомості, кому, тахікардію або гіпотензію), спричинені азеластиною гідрохлоридом.

Лікування таких порушень симптоматичне. Залежно від кількості, яку було прийнято перорально, рекомендується промивання шлунка. Відомого антидоту не існує.

Побічні реакції.

Після застосування може спостерігатись порушення смаку, неприємний специфічний присмак, спричинений препаратом (це може виникнути в результаті неправильного способу введення,

коли голова занадто відхилена назад).

Частота визначається таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (не можна встановити, ґрунтуючись на наявних даних).

З боку імунної системи: дуже рідко - гіперчутливість, включаючи анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк (набряк обличчя або язика і шкірний висип), бронхоспазм.

З боку нервової системи: часто - головний біль, порушення смаку (неприємний присмак), неприємний запах; дуже рідко - запаморочення, сонливість (дрімота, в'ялість).

З боку органів зору:* дуже рідко - глаукома, підвищення внутрішньоочного тиску, катаракта; частота невідома - розмитість зору (див. також розділ «Особливості застосування»).

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: дуже часто - носова кровотеча; нечасто - дискомфорт у носі (подразнення, печіння, свербіж), чхання, сухість у носі, кашель, сухість у горлі, подразнення горла; дуже рідко - перфорації носової перетинки**, ерозії слизової оболонки; частота невідома - виразки носа.

З боку травної системи: рідко - сухість у роті; дуже рідко - нудота.

З боку шкіри та підшкірних тканин: дуже рідко - висип, свербіж, кропив'янка.

Загальні розлади: дуже рідко - підвищена втомлюваність (втома, виснаження), слабкість (див. розділ «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами»).

*Було отримано дуже малу кількість спонтанних повідомлень протягом тривалого інтраназального лікування флютиказону пропіонатом.

**Повідомлялося про випадки виникнення перфорації носової перетинки при застосуванні інтраназальних кортикостероїдів.

Можуть спостерігатися системні ефекти, характерні для деяких назальних кортикостероїдів, зокрема, при введенні у високих дозах протягом тривалого періоду (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлялося про затримку росту у дітей, які застосовували назальні кортикостероїди. Також можлива затримка росту у підлітків (див. розділ «Особливості застосування»).

У рідких випадках спостерігається виникнення остеопорозу, якщо назальні глюкокортикоїди приймали протягом тривалого періоду.

Повідомлення щодо підозрюваних побічних реакцій

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності.

24 місяці (упаковка 23 г).

18 місяців (упаковка 6,4 г).

Термін придатності після першого застосування - 6 місяців.

Умови зберігання. Не заморозувати.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 6,4 г суспензії у скляному флаконі об'ємом 10 мл; по 1 флакону в картонній пачці.

По 23 г суспензії у скляному флаконі об'ємом 25 мл; по 1 флакону в картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. МЕДА Фарма ГмбХ енд Ко. КГ, Німеччина / MEDA Pharma GmbH & Co. KG, Germany (виробник, відповідальний за випуск серії).

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Бенцштрассе 1, 61352 Бад Хомбург, Німеччина / Benzstrasse 1, 61352 Bad Homburg, Germany.