МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004072-100117
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата
ДИМИСТА

Регистрационный номер:

Торговое наименование: ДИМИСТА

Международное непатентованное или группировочное наименование: азеластин + флутиказон

Лекарственная форма: спрей назальный дозированный

Состав: одна доза спрея содержит:

Активные вещества:

Азеластина гидрохлорид 0,137 мг

Флутиказона пропионат 0,050 мг

Вспомогательные вещества:

глицерол 3,151 мг; авицел CL-611 [целлюлоза микрокристаллическая, кармеллоза натрия] 2,740 мг; полисорбат - 80 0,007 мг; динатрия эдетата дигидрат 0,014 мг; бензалкония хлорид 0,014 мг; фенилэтанол 0,343 мг; вода очищенная 130,545 мг

Описание: Белая однородная редиспергируемая суспензия.

Фармакотерапевтическая группа: противоаллергическое средство комбинированное (Н1- гистаминовых рецепторов блокатор + глюкокортикостероид для местного применения).

Код АТХ: R01AD58

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Препарат Димиста содержит азеластина гидрохлорид и флутиказона пропионат, которые обладают различным механизмом действия и проявляют синергизм в отношении облегчения симптомов аллергического ринита и риноконъюнктивита.

Флутиказона пропионат является синтетическим трифторированным глюкокортикостероидом, обладающим высоким сродством к рецепторам глюкокортикоидов, проявляет мощное противовоспалительное действие, которое в 3-5 раз превышает силу дексаметазона.

Азеластина гидрохлорид, производное фталазинона, известен как противоаллергическое соединение длительного действия, являющееся избирательным блокатором Н1-гистаминовых рецепторов, стабилизирует тучные клетки и обладает

противовоспалительными свойствами. Данные исследований *in vivo* и *in vitro* показывают, что азеластин угнетает синтез и/или высвобождение химических медиаторов, которые принимают участие в ранней и поздней стадии аллергических реакций, например, лейкотриены, гистамин, фактор активации тромбоцитов (ФАТ) и серотонин. Азеластин в виде назального спрея отличается быстрым началом действия в сравнении с пероральным приемом антигистаминных препаратов и глюкокортикостероидов. Облегчение назальных аллергических симптомов наблюдается уже через 15 минут после введения.

Препарат Димиста

В сравнении с плацебо и отдельно применяемыми азеластина гидрохлоридом и флутиказона пропионатом, применение препарата Димиста по одной дозе в каждую каждый носовой ход дважды в день значительно облегчает назальные симптомы (включая ринорею, заложенность носа, чихание и зуд в носу). Также отмечалось значительное облегчение глазных симптомов, таких как зуд, слезотечение и покраснение глаз.

В сравнении с препаратом флутиказона пропионата значительное облегчение основных симптомов (50% снижение тяжести симптомов) достигалось значительно быстрее (на 3 дня и больше) при применении препарата Димиста.

Фармакокинетика

Всасывание

После интраназального введения флутиказона пропионата (200 мкг в сутки) максимальная концентрация (C_{max}) составляла 0,017 нг/мл. Всасывание со слизистой оболочки носовой полости незначительно из-за низкой растворимости препарата в воде, а большая часть дозы, вероятно, проглатывается. При пероральном введении всасывается менее 1 % от введенной дозы препарата, что связано с медленным всасыванием и активным метаболизмом сразу после проглатывания. Таким образом, общее системное всасывание, представляющее совокупность всасывания со слизистой оболочки носовой полости и всасывания при проглатывании препарата, является незначительным.

После повторного введения суточной дозы 0,56 мг азеластина гидрохлорида (соответствующей введению одной дозы в каждый носовой ход дважды в день) C_{max} в плазме составляла 0,027 нг/мл у здоровых добровольцев. Уровень активного метаболита N-десметилазеластина находился на уровне нижнего порога определения или ниже (0,12 нг/мл).

У пациентов с аллергическим ринитом после введения суточной дозы 0,56 мг азеластина гидрохлорида (две дозы в носовой ход один раз в день) концентрация азеластина в плазме через 2 часа после введения составляла около 0,65 нг/мл. Удвоение суточной дозы до 0,12 мг азеластина гидрохлорида (два впрыскивания в каждый носовой ход дважды в день)

приводило к повышению концентрации азеластина в плазме до 1,09 нг/мл, что свидетельствует о пропорциональном увеличении концентрации в зависимости от дозы.

Распределение

Флутиказона пропионат обладает большим объемом распределения в стабильном состоянии (приблизительно 318 литров). Связывание с белками плазмы составляет 91 %. Объем распределения азеластина указывает на преимущественное распределение в периферических тканях. Уровень связывания с белками плазмы составляет 80-90 %. Оба вещества имеют широкое терапевтическое окно.

Метаболизм

Флутиказона пропионат быстро выводится из системного кровотока, преимущественно за счет метаболизма в печени с образованием неактивного метаболита - карбоновой кислоты посредством изофермента CYP3A4 цитохрома P450. Метаболизм проглоченной фракции флутиказона пропионата при первом прохождении через печень происходит таким же образом. Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении мощных ингибиторов CYP3A4, таких как кетоконазол и ритонавир, так как существует возможность повышения концентрации флутиказона пропионата в крови.

Азеластин метаболизируется до *N*-дезметилазеластина с помощью различных изоферментов CYP, главным образом CYP3A4, CYP2D6 и CYP2C19.

Выведение

Выведение флутиказона пропионата носит линейный характер в диапазоне доз от 250 до 1000 мкг и характеризуется высоким значением плазменного клиренса (1,1 л/мин). Максимальная концентрация в плазме снижается приблизительно на 98% в течение 3-4 часов, и только при очень низких концентрациях в плазме наблюдается конечный период полувыведения 7,8 часов. Почечный клиренс флутиказона пропионата незначителен (менее 0,2 %), а неактивного метаболита – карбоновой кислоты - менее 5 %. Флутиказона пропионат и его метаболиты в основном выводятся с желчью через кишечник.

После однократного применения период полувыведения азеластина из плазмы крови составляет приблизительно 20- 25 часов и около 45 часов для его терапевтически активного метаболита N- дезметилазеластина. Выведение происходит преимущественно через кишечник. Длительное выведение небольших количеств через кишечник свидетельствует о возможности существования кишечно-печеночной циркуляции.

Показания к применению

Симптоматическое лечение аллергического ринита/риноконъюнктивита средней и тяжелой степени тяжести.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных компонентов препарата. Детский возраст до 12 лет.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данные о применении азеластина гидрохлорида и флутиказона пропионата у беременных отсутствуют или ограничены. Таким образом, препарат Димиста может применяться во время беременности, только если ожидаемая польза превышает возможный риск.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, проникают ли при назальном введении азеластина гидрохлорид или его метаболиты и флутиказона пропионат или его метаболиты в грудное молоко, поэтому следует назначать препарат Димиста кормящим женщинам только в том случае, если ожидаемая польза превышает возможный риск для ребенка.

Влияние на фертильность

Исследований влияния препарата Димиста на фертильность не проводилось.

Не было отмечено влияния азеластина гидрохлорида на фертильность самцов и самок крыс при пероральном введении в дозах до 30 мг/кг (приблизительно в 530 раз выше максимальной рекомендуемой суточной дозы для взрослого человека). При введении лекарственного средства в дозе 68,6 мг/кг было зарегистрировано увеличение продолжительности эстрального цикла со снижением копулятивной активности животных и уменьшением числа беременностей. Количество желтых тел в яичниках и имплантаций снизилось, однако без повышения уровня предимплантационных потерь.

В исследованиях репродуктивной токсичности флутиказона пропионата, проводимых на самцах и самках крыс с подкожным введением лекарственного средства в дозах до 50 мкг/кг (приблизительно в 2 раза выше рекомендуемой суточной дозы для взрослого человека), не было зарегистрировано влияния на фертильность животных. При подкожном введении лекарственного средства в дозе 50 мкг/кг было зарегистрировано значимое снижение массы предстательной железы.

Способ применения и дозы

Интраназально.

Взрослые и подростки (12 лет и старше) - по одной дозе в каждый носовой ход два раза в день (утром и вечером).

Пациенты пожилого возраста

У данной возрастной группы коррекции дозы не требуется.

Подготовка и использование спрея

1. Встряхнуть флакон несколько раз.

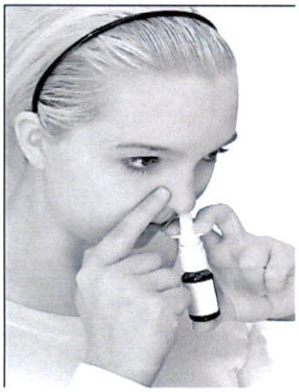
2. Снять защитный колпачок.

3. Перед первым применением назальный спрей Димиста необходимо активировать, т.е. нажать и отпустить активатор дозатора 6 раз до появления мелких брызг. Если спрей не использовался на протяжении 7 дней, его необходимо активировать повторно.

4. Прочистить нос, наклонить голову вниз.

Ввести распылитель в один носовой ход, закрывая пальцем второй. Нажать и вдохнуть. Повторить то же самое со вторым носовым ходом.

5. Вытереть наконечник активатора и одеть защитный колпачок.



Побочное действие

Частота возникновения побочных эффектов определяется следующим образом:

Очень часто (≥1/10)

Часто (≥1/100 до <1/10)

Нечасто (≥1/1000 до <1/100)

Редко (≥1/10000 до <1/1000)

Очень редко (<1/10000)

Со стороны иммунной системы: очень редко – реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции, ангионевротический отек, бронхоспазм.

Со стороны нервной системы: часто - головная боль, очень редко - головокружение, сонливость, вялость.

Со стороны органов чувств: часто – дисгевзия (извращение вкуса), обычно вследствие неправильного применения, а именно чрезмерного наклона головы назад во время приема; очень редко - глаукома, повышение внутриглазного давления, катаракта.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто - носовое кровотечение, дискомфорт в носу (жжение, зуд), чихание, сухость слизистой

оболочки полости носа, кашель, сухость в горле, раздражение горла; очень редко - перфорации носовой перегородки, эрозии слизистой оболочки полости носа; неприятный запах.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: редко - сухость во рту; очень редко - тошнота.

Со стороны кожи и подкожной ткани: очень редко - сыпь, зуд, крапивница.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень редко – утомляемость, слабость.

При применении интраназальных глюкокортикостероидов возможно развитие системных побочных эффектов, особенно при длительном применении в высоких дозах (см. раздел «Особые указания»). Эти эффекты намного менее выражены, чем при пероральном приеме глюкокортикостероидов. Возможные системные побочные эффекты могут включать: синдром Иценко-Кушинга, угнетение функции надпочечников, задержку роста у детей, развитие остеопороза при длительном применении.

Передозировка

При назальном пути введения передозировка маловероятна.

Нет данных об острой и хронической передозировке флутиказона пропионата.

Назальное введение 2 мг флутиказона пропионата (10 рекомендуемых дневных доз) дважды в день в течение 7 дней у здоровых добровольцев не оказывало эффекта на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему. Применение препарата в дозах, превышающих рекомендуемые в течение длительного периода времени, может привести к временному подавлению функции надпочечников. В этом случае лечение следует продолжать с применением минимальных доз, достаточных для контроля симптомов.

В случае передозировки вследствие случайного перорального приема возможны нарушения со стороны нервной системы (включая сонливость, спутанность сознания, кому, тахикардию или гипотензию), вызванные азеластина гидрохлоридом.

Лечение симптоматическое. В зависимости от проглоченного количества рекомендуется промывание желудка. Известного антидота не существует.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Флутиказона пропионат

Действие других лекарственных средств на флутиказона пропионат

С осторожностью следует назначать флутиказона пропионат пациентам, которые одновременно принимают лекарственные средства, являющиеся ингибиторами изофермента цитохрома Р450 3А4 (например, ингибиторы протеазы, такие как ритонавир). При исследовании взаимодействия у здоровых добровольцев на фоне интраназального

назначения флутиказона пропионата введение 100 мг ритонавира дважды в день приводило к повышению концентрации флутиказона пропионата в плазме крови в несколько сотен раз, в результате чего значительно снижался уровень гидрокортизона в сыворотке. При пострегистрационном применении сообщалось о случаях появления клинически значимых взаимодействий у пациентов, получающих флутиказона пропионат и ритонавир, приводящих к системным эффектам, включающим синдром Иценко-Кушинга и угнетение функции надпочечников. Одновременного приема данных препаратов следует избегать, кроме случаев, когда потенциальная польза для пациента превышает возможный риск возникновения системных побочных эффектов глюкокортикостероидов (см. раздел «Особые указания»).

Ингибиторы изофермента цитохрома Р450 3А4 вызывают ничтожно малое (эритромицин) или незначительное (кетоконазол) повышение концентрации флутиказона пропионата в плазме крови, которое не влечет за собой сколько-нибудь заметного снижения концентраций сывороточного кортизола. Тем не менее, следует соблюдать осторожность при сочетанном применении ингибиторов изофермента цитохрома Р450 3А4 (например, кетоконазол) и флутиказона пропионата ввиду возможного повышения плазменной концентрации последнего.

Азеластина гидрохлорид

Специальных исследований по изучению взаимодействия с другими лекарственными средствами при интраназальном применении азеластина гидрохлорида не проводилось. Проводились исследования по изучению взаимодействия азеластина при приеме внутрь в высоких дозах с другими лекарственными препаратами, но результаты данных исследований не могут быть перенесены на интраназальное применение препарата.

В отдельных случаях алкоголь и седативные препараты могут усиливать усталость, головокружение или слабость на фоне приема препарата Димиста.

Особые указания

Возможны проявления системного действия назальных глюкокортикостероидов, особенно при назначении высоких доз и длительном лечении. Возможность этих явлений значительно ниже, чем при пероральном приеме глюкокортикостероидов, и они могут различаться у отдельных пациентов и между разными глюкокортикостероидными препаратами. Возможные проявления системного действия могут включать синдром Иценко-Кушинга, характерные признаки кушингоида, угнетение функции надпочечников, задержку роста у детей и подростков, катаракту, глаукому, и, значительно реже, изменение психического состояния и поведения, что проявляется психомоторной гиперактивностью, расстройствами сна, тревожностью, депрессией или агрессией (особенно у детей).

Необходимо осуществлять мониторинг пациентов, получающих препарат длительное время. При выявлении случаев задержки роста необходимо снизить дозу назального глюкокортикостероида до наименьшей, позволяющей эффективно контролировать симптомы. Кроме того, следует направить пациента на консультацию к педиатру. Пациенты с нарушением зрения или повышением внутриглазного давления, глаукомой и / или катарактой в анамнезе должны находиться под постоянным наблюдением.

Если существует какое-либо подозрение на нарушение функции надпочечников, перевод пациентов с системного лечения глюкокортикостероидами на лечение назальным спреем Димиста следует проводить с осторожностью.

Лечение глюкокортикостероидами в дозах выше, чем рекомендуемые, может привести к клинически значимому угнетению функции надпочечников и если известно, что применялись высокие дозы глюкокортикостероидов, необходимо рассмотреть возможность дополнительного применения системных глюкокорткостероидов в периоды стресса или планового хирургического вмешательства.

У пациентов с туберкулезом, любой нелеченой инфекцией, или недавно перенесенной операцией или травмой носа и рта, следует сопоставить ожидаемую пользу от назначения препарата Димиста с возможными рисками.

Инфекции полости носа или придаточных пазух требуют соответствующего лечения, но не являются противопоказанием к применению препарата Димиста.

Ритонавир

При пострегистрационном применении сообщалось о случаях появления клинически значимых взаимодействий у пациентов, получающих флутиказона пропионат и ритонавир, приводящих к системным эффектам, включающим синдром Иценко-Кушинга и угнетение функции надпочечников. Одновременного приема данных препаратов следует избегать, кроме случаев, когда потенциальная польза для пациента превышает возможный риск возникновения системных побочных эффектов глюкокортикостеридов.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

В отдельных случаях при применении препарата Димиста могут наблюдаться нарушения со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, сонливость, вялость.

При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами.

Форма выпуска

Спрей назальный дозированный 137 мкг/доза + 50 мкг/доза

По 4 мл (28 доз) или 17 мл (120 доз) спрея во флаконе темного стекла с распылителем - дозатором в обжимной крышке.

1 флакон вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре 8 – 25 °С

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года

Вскрытые флаконы - 6 месяцев

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Производитель

Владелец регистрационного удостоверения

МЕДА Фарма ГмбХ и Ко.КГ, Германия

Адрес: Бенцштрассе 1, 61352 Бад Хомбург, Германия

Address: Benzstrasse 1, 61352 Bad Homburg, Germany

Произведено:

CIPLA Limited India

Ципла Лимитед, Индия

Адрес места производства:

Участки 9, 10 Особая экономическая зона Индор, Фаза II Питхампур район Дхар Мадхьяпрадеш IN-454775, Индия

Plot No. 9 & 10, Indore Special Economic Zone, Phase II, Pithampur, District: Dhar, Madhya Pradesh IN- 454775, India

Участки L-139 - L-146, Промышленная зона Верна, Верна, Сальсетт, Гоа IN-403722 Индия

Plot No. L-139 to L-146, Verna Industrial Estate, Verna, Salcette, Goa IN-403722, India

Организация, принимающая претензии потребителей:

ООО «МЕДА Фарма»

109028, г. Москва, Серебряническая наб., д.29

Тел. (495) 660-53-03, факс (495) 660-53-06

Генеральный директор

ООО «МЕДА Фарма» Корсик Е.А.