

Частина VI: РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ

для лікарського засобу

Диміста

**(Азеластину гідрохлорид, Флютиказону пропіонат), спрей назальний, суспензія
137 мкг/ 50 мкг на дозу**

1. Елементи резюме для громадськості

1.1. Огляд епідеміології захворювання

Диміста спрей назальний застосовується для полегшення симптомів сезонного та цілорічного алергічного риніту середнього або важкого ступеня тяжкості, включаючи: нежить, стікання слизу з носоглотки, чхання та свербіж або закладеність носу, якщо застосування назального антигістамінного препарату або кортикостероїду в якості монотерапії не вважається достатнім.

Сезонний та цілорічний алергічний риніт - це алергічні реакції на такі речовини, як пилок (поліноз), домашні кліщі, цвіль, пил або домашні тварини.

У західних суспільствах приблизно 10-25% населення страждає на алергічний риніт, але останні дослідження свідчать про те, що показники становлять до 40%.

Диміста, спрей назальний містить дві діючі речовини: азеластину гідрохлорид та флютиказону пропіонат. Азеластину гідрохлорид відноситься до групи лікарських засобів, які називаються антигістамінними препаратами. Антигістамінні препарати діють, попереджаючи дію речовин, які організм виробляє в рамках алергічної реакції - тим самим зменшуючи симптоми алергічного риніту. Флютиказон пропіонат належить до групи лікарських засобів, які називаються кортикостероїдами, що зменшує запалення.

1.2. Резюме результатів лікування

Всього 1469 пацієнтів у віці старше 12 років отримували лікування назальним спреєм Диміста та були включені в оцінювання на предмет безпеки.

В чотирьох клінічних дослідженнях щодо ефективності у дорослих та підлітків, хворих на алергічний риніт, препарат Диміста, спрей назальний двічі на день значно покращував назальні симптоми (включаючи ринорею, закладеність носа, чхання та свербіж у носі) порівняно з плацебо, азеластину гідрохлориду та флютиказону пропіонату у вигляді монотерапії. Він значно покращив офтальмологічні симптоми (включаючи свербіж, слезотечу та почервоніння очей) та якість життя пацієнтів (Анкета якості життя пацієнтів з ринокон'юнктивітом - RQLQ) в усіх 4 дослідженнях.

У порівнянні з Флютиказону пропіонатом, назальним спреєм, що продається на ринку, істотне поліпшення симптомів (зменшення вираженості назальних симптомів на 50%) було досягнуто значно раніше (3 дні і більше) завдяки застосуванню назального спрею Диміста. Більшу ефективність препарату Диміста, спрей назальний, порівняно з Флютиказону пропіонатом, спрей назальний, спостерігали протягом однорічного дослідження у пацієнтів з хронічним персистуючим алергічним ринітом та неалергічним/ вазомоторним ринітом.

Загалом, профіль небжаних явищ препарату Диміста, спрей назальний відповідав профілю безпеки окремих компонентів. Частота явищ, вже зареєстрованих для монопрепаратів, не збільшується порівняно з кожним монопрепаратом.

1.3. Невідомі данні щодо ефективності лікування

Користь препарату Диміста була доведена у пацієнтів у віці ≥ 12 років. Дослідження застосування у пацієнтів з порушенням функції нирок / печінки або генетичним поліморфізмом не проводились. Брак даних не вважається релевантним через інтраназальне застосування, низький системний вплив та тривалий постмаркетинговий досвід застосування монопрепаратів.

1.4. Резюме проблем безпеки

Важливі ідентифіковані ризики

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Вплив на слизову оболонку носа	<p>Диміста містить бензалконію хлорид. Ця речовина може спричинити подразнення слизової оболонки носа. Таким чином, аналогічно іншим назальним спреям, що містять бензалконію хлорид, Диміста може негативно впливати на слизову оболонку носа.</p> <p>Носова кровотеча (епістаксис) дуже часто зустрічається у пацієнтів, які застосовують препарат FLU назальний спрей ($\geq 1/10$). У порівнянні з комерційним препаратом FLU назальний спрей препарат Диміста може мати менший ризик розвитку носової кровотечі, оскільки містить меншу кількість бензалконію хлориду (0,01% у порівнянні з 0,02% м/м). Між препаратом Диміста та плацебо майже відсутня різниця в частоті випадків носової кровотечі (2,2% у порівнянні 2,0%).</p> <p>Відчуття дискомфорту у носовій порожнині (в тому числі подразнення носа, поколювання, свербіж), чхання, сухість у носі, кашель, подразнення горла та горла - нечасті явища у пацієнтів, які застосовують препарат Диміста, спрей назальний ($\geq 1/1000$ до $<1/100$).</p> <p>Перфорація носової перегородки (повідомляється після застосування інтраназальних кортикостероїдів) та ерозія слизової оболонки дуже рідкісні ($<1/10\ 000$).</p>	<p>У розділі інструкції для медичного застосування «Побічні реакції» зазначено, що носова кровотеча трапляється дуже часто, і в дуже рідкісних випадках може виникати пошкодження шкіри та слизової оболонки носа. Тому пацієнт повинен поговорити зі своїм лікарем або фармацевтом, якщо у нього з'являються будь-які побічні ефекти. Крім того, в інструкції зазначено що «Препарат Диміста, спрей, назальний, містить бензалконію хлорид», і що Диміста спрей назальний може викликати подразнення слизової оболонки носа, тому пацієнт повинен поговорити зі своїм лікарем або фармацевтом, в разі відчуття дискомфорту під час використання спрею.</p>

Важливі потенційні ризики

Ризик	Відомі дані (в тому числі причини вважати цей ризик потенційним)
Психіатричні та поведінкові реакції	Можуть спостерігатися системні ефекти назальних кортикостероїдів, зокрема, при введенні у високих дозах протягом тривалого періоду. Імовірність таких проявів набагато менша, ніж при пероральному прийомі кортикостероїдів, і вони можуть відрізнятися у окремих пацієнтів залежно від виду кортикостероїдного препарату. Можливі прояви системної дії можуть включати низку психологічних чи поведінкових ефектів, включаючи психомоторну гіперактивність, порушення сну, тривожність, депресію чи агресію (особливо у дітей). Тому в розділі «Попередження та заходи застереження» Листка-вкладиша з інформацією для пацієнта зазначено важливість прийому пацієнтом дози, зазначеної в Листку-вкладиші з інформацією для пацієнта або згідно з рекомендаціями лікаря. Лікування дозами назальних кортикостероїдів, вищими за рекомендовані, може спричинити пригнічення функції надниркових залоз, стан, який, серед іншого, може спричинити депресію.
Синдром Кушинга, кушингоподібні прояви, пригнічення функції надниркової залози	Можуть спостерігатися Синдром Кушинга, кушингоподібні прояви, пригнічення функції надниркової залози, зокрема, при введенні у високих дозах протягом тривалого періоду. Імовірність таких проявів набагато менша, ніж при пероральному прийомі кортикостероїдів, і вони можуть відрізнятися у окремих пацієнтів залежно від виду кортикостероїдного препарату. У розділі «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування препарату Диміста зазначено, що лікування більш високими дозами назальних кортикостероїдів може призвести до пригнічення функції надниркових залоз, стану, що може призвести до втрати ваги, втоми, м'язової слабкості, низького рівня цукру в крові, жага до солоного, біль в суглобах, депресії та потемніння шкіри. У такому разі, у періоди стресу або планових операцій лікар може порекомендувати інший лікарський засіб. Тому пацієнт повинен запам'ятати, що лікар порадив йому прийняти найменшу дозу, при якій підтримується ефективний контроль симптомів риніту, з метою уникнути пригнічення надниркових залоз.

Ризик	Відомі дані (в тому числі причини вважати цей ризик потенційним)
Затримка зростання у дітей та підлітків	Можуть спостерігатися системні ефекти назальних кортикостероїдів, зокрема, при введенні у високих дозах протягом тривалого періоду. Імовірність таких проявів набагато менша, ніж при пероральному прийомі кортикостероїдів, і вони можуть відрізнятися у окремих пацієнтів залежно від виду кортикостероїдного препарату. У розділі «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування з інформацією для пацієнта, зазначено, що препарат Диміста спрей назальний може спричинити уповільнення розвитку дітей та підлітків. Тому лікар регулярно перевірятиме зріст дитини та належність прийому найменшої ефективної дози.
Глаукома, катаракта	Можуть спостерігатися системні ефекти назальних кортикостероїдів, зокрема, при введенні у високих дозах протягом тривалого періоду. Імовірність таких проявів набагато менша, ніж при пероральному прийомі кортикостероїдів, і вони можуть відрізнятися у окремих пацієнтів залежно від виду кортикостероїдного препарату. У розділі «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування з інформацією для пацієнта зазначено, що перед застосуванням препарату Диміста, спрей назальний пацієнти повинні проконсультуватися зі своїм лікарем або фармацевтом, якщо у них спостерігаються зміни зору або наявність підвищеного очного тиску, у глаукоми та/ або катаракти в анамнезі. У цьому випадку під час використання препарату Диміста, спрей назальний стан пацієнта слід ретельно контролювати. Крім того, пацієнти повинні проконсультуватися з лікарем або фармацевтом, в разі появи будь-яких побічних ефектів, наприклад, втрата зору та/ або почервоніння та біль в очах.
Сумісна терапія з іншими інгібіторами СYP3A4	За звичайних умов спостерігаються низькі концентрації флютиказону пропіонату в плазмі після назального введення дози, завдяки екстенсивному первинному метаболізму та високому загальному кліренсу, що опосередкований ферментом, що називається цитохромом P450 3A4, у кишечнику та печінці. Отже, клінічно значущі лікарські взаємодії, опосередковані флютиказону пропіонатом, малоімовірні. Дослідження взаємодії лікарських засобів у здорових пацієнтів показали, що ритонавір (лікарський засіб від СНІДу та потужний інгібітор цитохрому P450 3A4) може значно підвищити концентрації флютиказону пропіонату в плазмі, в результаті чого відзначається значне зменшення концентрації кортизолу в сироватці крові. Протягом післяреєстраційного застосування повідомлялося про випадки клінічно важливої взаємодії з іншими лікарськими засобами у пацієнтів, які приймали інтраназальний або інгаляційний флютиказону пропіонат та ритонавір, які призвели до появи системних ефектів кортикостероїдів, що включали синдром Кушинга та пригнічення функції надниркових залоз. Тому слід уникати одночасного застосування флютиказону пропіонату та ритонавіру, крім випадків, коли очікувана користь виправдовує потенційний ризик виникнення побічних ефектів при застосуванні системних кортикостероїдів.

Ризик	Відомі дані (в тому числі причини вважати цей ризик потенційним)
	<p>Дослідження показали, що інші інгібітори цитохрому Р450 3А4 викликають незначне (еритроміцин, антибактеріальний засіб) та помірне (кетоконазол) збільшення загального впливу флютиказону пропіонату без помітних зменшень концентрацій кортизолу в сироватці крові. Тим не менш, необхідно з обережністю призначати одночасне лікування інгібіторами цитохрому Р450 3А4 (наприклад кетоконазолом), оскільки існує можливість підвищення загального впливу флютиказону пропіонату.</p> <p>Сумісна терапія з іншими інгібіторами СYP 3А4, включаючи препарати, що містять кобцистат, також 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 (рекомендації PRAC EMA/PRAC/700146/2016, зміни було подано після дати закінчення збору даних цього ПУР).</p> <p>Тому в розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» інструкції з інформацією для пацієнта зазначено, що пацієнт повинен повідомити лікаря або фармацевта про прийом будь-яких інших лікарських засобів. Крім того, пацієнт повинен проконсультуватися зі своїм лікарем або фармацевтом, якщо він приймає лікарські засоби для лікування ВІЛ, такі як ритонавір та кобцистат, або якщо він приймає лікарські засоби для лікування грибкових інфекцій, таких як кетоконазол.</p>
Застосування у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю	<p>Відсутні дані застосування препарату у пацієнтів з порушенням функції печінки.</p> <p>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 підвищеного ризику розвитку системних побічних ефектів.</p> <p>Тому пацієнту рекомендується проконсультуватися зі своїм лікарем або фармацевтом перед початком застосування препарату Диміста, спрей назальний, якщо він страждає на важкі захворювання печінки (розділ інструкції з медичного застосування «Особливості застосування»).</p>

Відсутня інформація

Ризик	Що відомо
Застосування у період вагітності та годування груддю	Існують лише обмежені дані стосовно застосуванні препарату Диміста під час вагітності та у період годування груддю. Тому слід застосовувати препарат тільки після ретельної оцінки та якщо очікувана користь перевищує потенційний ризик для новонароджених/ немовлят.

1.5. Резюме заходів мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Для всіх проблем безпеки, наведених в розділі 1.4, застосовуються лише звичайні заходи з мінімізації ризику, включаючи особливі вказівки в інструкції для медичного застосування.

Цей лікарський засіб не має будь-яких додаткових заходів з мінімізації ризиків.

1.6. Запланований план розвитку в післяреєстраційний період

Перелік досліджень в плані розвитку в післяреєстраційний період

Не застосовується.

Дослідження, які є умовою для отримання реєстраційного посвідчення

Не застосовується.