МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ДАКСАС

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП000573 – 310816
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер: ЛП-000573

Торговое название: Даксас (Daxas®)

Международное непатентованное название: Рофлумиласт

Химическое название: 4-(Дифторметокси)-N-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-3-(циклопропилметокси)бензамид

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой

Состав в 1 таблетке содержится:

Действующее вещество:

рофлумиласт 0,5 мг

Вспомогательные вещества:

ядро: лактозы моногидрат 198,64 мг, крахмал кукурузный 53,56 мг, повидон (К90) 3,90 мг, магния стеарат 2,60 мг.

оболочка: гипромеллоза-2910 3,00 мг, макрогол-4000 4,00 мг, титана диоксид (Е 171) 1,25 мг, краситель железа оксид желтый (Е 172) 0,25 мг.

Описание

D-образные таблетки покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой «D» на одной стороне. На изломе ядро белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противовоспалительное средство – фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ4) ингибитор

Код АТХ: R03DX07

Фармакологические свойства

Рофлумиласт представляет собой ингибитор фосфодиэстеразы 4, нестероидное, противовоспалительное средство, направленное на устранение воспалительных процессов, связанных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Механизм действия заключается в ингибировании фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ4), основного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) – метаболизирующего фермента, содержащегося в клетках участвующих в воспалительных процессах, и являющегося

важным в патогенезе ХОБЛ. Действие рофлумиласта, главным образом, направлено на ФДЭ4А, 4В и 4D, с аналогичным потенциалом в наномолярном диапазоне. Аффинность к типу ФДЭ4С в 5-10 раз ниже. Данный механизм действия и селективность так же применимы к N-оксиду, который является основным активным метаболитом рофлумиласта.

Фармакодинамика

Ингибирование ФДЭ4 ведет к повышению показателя внутриклеточного цАМФ и уменьшению дисфункции лейкоцитов, гладкомышечных клеток дыхательных путей и легочных сосудов, эндотелиальных клеток и эпителиальных клеток дыхательных путей, а так же фибробластов в эксперименте. Стимуляция человеческих нейтрофилов, моноцитов, макрофагов или лимфоцитов (*in vitro*) показала, что рофлумиласт и N-оксид рофлумиласта тормозит высвобождение медиаторов воспаления, таких как лейкотриен В4, активные формы кислорода, фактор некроза опухолей α, интерферон γ и гранзим В.

У пациентов с ХОБЛ рофлумиласт понижает показатель нейтрофилов в мокроте, а так же снижает приток нейтрофилов и эозинофилов в дыхательные пути здоровых волонтеров, получавших эндотоксин.

Фармакокинетика

Рофлумиласт активно метаболизируется в человеческом организме с образованием основного фармакодинамически активного метаболита N–окисида рофлумиласта. Так как и рофлумиласт и N –окисид рофлумиласта участвуют в ингибировании активности ФДЭ (*in vivo*) фармакокинетика описана исходя из оценки общего ингибирующего эффекта на ФДЭ4.

Всасывание

Полная биодоступность рофлумиласта после перорального приема 0,5 мг составляет примерно 80%. Максимальная концентрация рофлумиласта в плазме обычно достигается через один час после приема (в пределах от 0,5 до 2 часов) натощак. Максимальная концентрация N-оксида достигается через 8 часов (от 4 до 13 часов). Прием пищи не влияет на общую ингибирующую активность ФДЭ4, но задерживает время достижения максимальной концентрации (T Cmax) рофлумиласта на один час и снижает максимальную концентрацию (C_{max}) примерно на 40%. Однако прием пищи не влияет на C_{max} и t_{max} N-оксида рофлумиласт.

Распределение

Связывание с белками плазмы рофлумиласта и N-оксида рофлумиласта составляет примерно 99% и 97% соответственно. Объем распределения однократной дозы, 0,5 мг рофлумиласта, составляет около 2,9 л/кг. Благодаря физико-химическим свойствам,

рофлумиласт легко распределяется по органам и тканям, включая жировую ткань. Ранняя фаза распределения с характерным проникновением в ткани сопровождается фазой выведения из жировой ткани, которая обусловлена, скорее всего, интенсивным распадом исходного вещества с образованием N-оксид рофлумиласта. Данные доклинических исследований рофлумиласта с радиоактивной меткой показывают низкое проникновение через гематоэнцефалический барьер. Нет никаких свидетельств специфической кумуляции или задержки рофлумиласта или его метаболитов в органах и жировой ткани.

Метаболизм

Рофлумиласт активно метаболизируется, причем реакции проходят в два этапа: этап I (цитохром P450) и этап II (конъюгация). N-оксидный метаболит является основным метаболитом, обнаруживаемым в плазме крови человека. Площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) для N-оксида в среднем оказывается примерно в 10 раз больше, чем AUC для рофлумиласта. Таким образом, N-оксидный метаболит считается более важным веществом для обеспечения общей ингибирующей активности в отношении ФДЭ4 *in vivo*.

Исследования *in vitro* и клинические исследования взаимодействия позволяют утверждать, что метаболизм рофлумиласта с образованием N-оксидного метаболита осуществляется цитохромами CYP1A2 и 3A4. На основании результатов дополнительных исследований, проведенных *in vitro* на микросомах из печени человека, терапевтические концентрации рофлумиласта и N-оксид рофлумиласта в плазме крови не ингибируют CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 или 4A9/11. Поэтому вероятность значимого взаимодействия с веществами, метаболизируемыми этими разновидностями цитохромов P450 крайне мала. Кроме того, исследования *in vitro* показали отсутствие индукции цитохромов CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19 или 3A4/5 и лишь слабую индукцию CYP2B6 под действием рофлумиласта.

Выведение

Клиренс плазмы после кратковременной внутривенной инфузии рофлумиласта составляет около 9,6 л/час. После перорального приема период полувыведения рофлумиласта и N-оксида рофлумиласта в плазме составляет примерно 17-30 часов, соответственно. Стабильная концентрация рофлумиласта и его метаболита N-оксида достигается примерно через 4 дня для рофлумиласта и 6 дней для N-оксида рофлумиласта после приема одной дозы в день. После внутривенного или перорального приема рофлумиласта с радиоактивной меткой около 20% радиоактивности было обнаружено в кале и 70% в моче, в виде неактивных метаболитов.

Линейность/Нелинейность

Фармакокинетика рофлумиласта и его метаболита N-оксида пропорциональна дозировке в диапазоне от 0,25 мг до 1,0 мг.

Особые группы пациентов

У пожилых пациентов, женщин и лиц не европеоидной расы общая ингибирующая активность ФДЭ4 увеличивалась. Общая ингибирующая активность ФДЭ4 несколько снижалась у курильщиков. Ни одно из этих изменений нельзя рассматривать как клинически значимое. Поэтому не рекомендуется проводить никаких коррекций доз в отношении этих групп пациентов.

Данные, полученные в исследовании *ex vivo,* показали, что при сравнении с общей популяцией общая ингибирующая активность ФДЭ4, определенная по свободным фракциям, была на 15% выше у пациентов в возрасте старше 75 лет и на 11% выше у пациентов с исходной массой тела менее 60 кг.

Почечная недостаточность

Общая ингибирующая активность ФДЭ4 снизилась на 9% у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина составляет 10-30 мл/мин). Коррекция дозы не требуется.

Печеночная недостаточность

Фармакокинетика рофлумиласта, принимаемого один раз день, была исследована на 16 пациентах легкой и среднетяжелой печеночной недостаточностью (класс А и В по классификации Чайлд-Пью). Ингибирующая активность ФДЭ4 повысилась примерно на 20 %, у пациентов класса А по классификации Чайлд-Пью, и примерно на 90% у пациентов класса В по классификации Чайлд-Пью.

Показания к применению

Препарат Даксас применяется в качестве поддерживающей терапии при лечении ХОБЛ тяжелого течения (постбронходилатационный объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) должен составлять менее 50% от рассчитанного должного показателя) у взрослых пациентов с частыми обострениями в анамнезе.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к рофлумиласту или к любому другому компоненту препарата.

Среднетяжелая или тяжелая форма печеночной недостаточности (класс В и С по классификации Чайлд-Пью).

Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Беременность и лактация.

Вследствие отсутствия достаточного опыта применения: серьёзные иммунодефицитные заболевания (ВИЧ-инфекция, рассеянный склероз, системная красная волчанка, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия и другие), серьезные острые инфекционные заболевания (такие как туберкулез или острый гепатит), рак (кроме базально-клеточной карциномы, медленно растущего типа рака кожи), хроническая сердечная недостаточность функционального класса 3 и 4 (NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация).

Вследствие отсутствия достаточного опыта применения: лечение иммунодепрессивными препаратами (такими как метотрексат, азатиоприн, инфликсимаб, этанерцепт, а также у лиц, получающих постоянную поддерживающую терапию пероральными глюкокортикостероидами).

Редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Депрессия, ассоциированная с появлением суицидального мышления и поведения.

С осторожностью: психические расстройства в анамнезе; лечение ингибитором изофермента цитохрома CYP1A2 флувоксамином или двумя ингибиторами CYP3A4/1A2 эноксацином и циметидином.

Легкая форма печеночной недостаточности (класс А по классификации Чайлд-Пью).

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данные по применению рофлумиласта беременными женщинами ограничены.

По данным доклинических исследований рофлумиласт проникает через плацентарный барьер.

Исследования на животных показали репродуктивную токсичность препарата. Препарат Даксас не рекомендуется принимать беременным женщинам и женщинам репродуктивного возраста, не использующим контрацептивы.

Лактация

Имеющиеся фармакокинетические данные, полученные на животных, показали выделение рофлумиласта или его метаболитов в молоко. Нельзя исключить риск получения препарата ребенком. Препарат Даксас не рекомендуется применять во время лактации.

Женщины детородного возраста

Женщинам детородного возраста рекомендуется применять эффективные методы контрацепции во время лечения препаратом Даксас. Рофлумиласт не рекомендуется применять женщинам детородного возраста, не использующим надежные методы контрацепции.

Фертильность

При исследовании сперматогенеза человека, рофлумиласт в дозировке 0,5 мг не оказал влияния на параметры спермы или половые гормоны в течение 3-х месячного лечения и в период последующих 3-х месяцев после прекращения лечения.

Способ применения и дозы

Внутрь. Препарат Даксас назначают в таблетках по 0,5 мг 1 раз в день. Таблетки необходимо запивать водой и принимать ежедневно в одно и то же время независимо от приема пищи.

Для достижения терапевтического эффекта может потребоваться лечение в течении нескольких недель. Имеются данные клинических исследований о длительности приема препарата Даксас до одного года.

Коррекции дозы в зависимости от возраста пациента (старше 65 лет) не требуется.

Клинические данные о применении препарата Даксас у пациентов с нарушением функции печени класса А по классификации Чайлд-Пью не достаточны, чтобы рекомендовать коррекцию дозы, поэтому препарат следует применять с осторожностью при лечении таких пациентов.

Больным с заболеваниями почек коррекция дозы не требуется.

Побочное действие

Наиболее частые жалобы – это диарея (5,9%), снижение массы тела (3,4%), тошнота (2,9%), боли в животе (1,9%) и головная боль (1,7%). Большинство этих нежелательных реакций носят легкий или умеренный характер. Такие нежелательные реакции, главным образом, возникают в течение первых недель лечения и в большинстве случаев исчезают по мере продолжения лечения.

Нежелательные реакции классифицируются в зависимости от частоты встречаемости:

наиболее частые $\geq 1/10$

частые $\geq 1/100$ и $< 1/10$

нечастые $\geq 1/1000$ и $< 1/100$

редкие ≥1/10000 и <1/1000

очень редкие <1/10000

Нарушения со стороны иммунной системы:

Нечастые: гиперчувствительность

Редкие: ангионевротический отек

Нарушения со стороны эндокринной системы:

Редкие: гинекомастия

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

Частые: снижение массы тела, снижение аппетита.

Психические расстройства:

Частые: бессонница.

Нечастые: тревожность.

Редкие: нервозность, депрессия, паническая атака. При проведении клинических исследований получены сообщения о редких случаях суицидального мышления и поведения (в том числе завершенное самоубийство). Пациентов следует проинструктировать о необходимости сообщать своему врачу обо всех проявлениях суицидального мышления.

Нарушения со стороны нервной системы:

Частые: головная боль.

Нечастые: тремор, вертиго, головокружение.

Редкие: дисгевзия.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:

Нечастые: тахикардия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Редкие: инфекции дыхательных путей (кроме пневмонии).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Частые: диарея, тошнота, боли в животе.

Нечастые: гастрит, рвота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диспепсия.

Редкие: гематохезия, запор.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Редкие: повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Нечастые: сыпь.

Редкие: крапивница.

Нарушения со стороны мышечно-скелетной и соединительной ткани:

Нечастые: спазмы мускулатуры и мышечная слабость, миалгия, боли в спине.

Редкие: увеличение креатинфосфокиназы в крови.

Осложнения общего характера и реакции в месте введения:

Нечастые: недомогание, астения, утомляемость.

Передозировка

В ходе первой фазы клинических исследований после приема однократной пероральной дозы – 2,5 мг и однократной дозы – 5,0 мг (в десять раз больше от рекомендованной дозы) чаще наблюдались следующие симптомы: головная боль, нарушения работы желудочно–кишечного тракта, тахикардия, головокружение, помутнение сознания, потливость и артериальная гипотензия.

В случае передозировки рекомендуется проводить соответствующую симптоматическую терапию. Так как рофлумиласт в значительной степени связывается с белками плазмы, гемодиализ не является эффективным методом его выведения. Нет данных, поддается ли рофлумиласт перитонеальному диализу.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Основным этапом в метаболизме рофлумиласта является N-окисление рофлумиласта в N-оксид рофлумиласта с помощью цитохрома CYP3A4 и CYP1A2. И рофлумиласт, и N-оксид рофлумиласта обладают внутренней ингибирующей активностью ФДЭ4. Поэтому после приема рофлумиласта общая ингибирующая активность ФДЭ4 представляет собой суммарное воздействие как рофлумиласта, так и N-оксида рофлумиласта. Клинические исследования взаимодействия с ингибиторами цитохрома CYP 3A4, эритромицином и кетоконазолом, показали увеличение общей ингибирующей активности ФДЭ4 на 9%. Исследования взаимодействия с ингибитором цитохрома CYP1A2, флувоксамином, и ингибиторами CYP3A4 и CYP31A2, эноксацином и циметидином, показали увеличение общей ингибирующей активности ФДЭ4 – 59%, 25% и 47% соответственно. Комбинированное применение препарата Даксас с этими активными веществами может привести к усилению действия и развитию непереносимости. В этом случае необходимо пересмотреть вопрос о лечении препаратом Даксас.

Прием индуктора цитохрома P450 рифампицина привело к снижению общей ингибирующей активности ФДЭ4 примерно на 60%. Поэтому применение мощных

индукторов цитохрома Р450 (например, фенобарбитала, карбамазепина, фенитоина) может привести к снижению терапевтического эффекта рофлумиласта.

Одновременный прием с теофиллином привел к повышению на 8% общей ингибирующей активности ФДЭ4. При исследовании взаимодействия с пероральными конрацептивами, содержащими гестоден и этинилэстрадиол, общая ингибирующая активность ФДЭ4 увеличилась на 17%.

Не наблюдалось никакого взаимодействия с ингаляционными препаратами сальбутамол, формотерол, будесонид и применямыми внутрь препаратами монтелукаст, дигоксин, варфарин, силденафил и мидазолам.

Одновременный прием с антацидными препаратами (комбинация алюминия гидроксид и магния гидроксид) не изменил показатели всасывания или фармакокинетические свойства рофлумиласта или N-оксида рофлумиласта.

Особые указания

Препарат Даксас – нестероидное противовоспалительное средство предназначенное для поддерживающего лечения больных ХОБЛ тяжелого течения с частыми обострениями. В связи с тем обстоятельством, что в общей популяции ХОБЛ существенно преобладают больные в возрасте старше 40 лет, при назначении препарата пациентам до 40 лет требуется спирометрическое подтверждение диагноза ХОБЛ. Согласно показаниям к применению препарата, необходимо, чтобы значение постбронходилатационного ОФВ1 составляло менее 50% от рассчитанного должного показателя.

Препарат Даксас не предназначен для лечения острого приступа одышки (острого бронхоспазма). Для облегчения острого приступа важно иметь назначенный врачом препарат, который всегда будет у вас под рукой, чтобы справиться с приступом. Препарат Даксас в данной ситуации не поможет.

Снижение массы тела

В ходе исследований, проведенных в течение года, чаще наблюдалось снижение массы тела у пациентов, принимавших препарат Даксас, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо. После прекращения приема препарата Даксас, большинство пациентов восстановили свою массу тела в течение 3-х месяцев.

У пациентов с недостаточной массой тела следует контролировать вес при каждом визите к врачу. Пациентам следует советовать регулярно контролировать массу своего тела. В случае необъяснимого или клинически значимого снижения массы тела, необходимо прекратить прием препарата Даксас и отслеживать динамику.

Особые клинические условия

Вследствие отсутствия достаточного опыта, не следует начинать лечение препаратом Даксас, у лиц, получающих постоянную поддерживающую терапию пероральными глюкокортикостероидами, за исключением краткосрочных курсов системных глюкокортикостероидов.

Опыт применения препарата Даксас у пациентов с латентными инфекциями, такими как туберкулез, вирусный гепатит, вирусный герпес и опоясывающий лишай, ограничен.

По причине отсутствия данных о применении препарата у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (3 и 4 функциональный класс по NYHA), применение рофлумиласта у данной категории пациентов не рекомендуется.

Психические расстройства

Применение препарата Даксас ассоциировано с повышенным риском таких психических расстройств как бессонница, тревожность, нервозность и депрессия. В ходе клинических испытаний выявлены редкие случаи проявления суицидального мышления и поведения. Поэтому, если пациенты сообщают о ранее проявлявшихся симптомов со стороны психики или такие симптомы проявляются у них в настоящее время, или если планируется сопутствующая терапия другими лекарственными средствами, связанная с вероятностью появления психических нарушений, следует провести тщательную оценку рисков и пользы, связанных с началом или продолжением лечения препаратом Даксас. Пациентов следует проинструктировать о необходимости уведомлять врача, назначившего лечение, о любых изменениях в поведении, настроении или появлении суицидальных мыслей любого характера.

В случае появления у пациентов новых или усугубления ранее имевшихся симптомов психических нарушений, или выявления суицидальных мыслей или суицидальных попыток рекомендуется прекратить прием препарата Даксас.

Непереносимость

Несмотря на то, что нежелательные реакции такие, как диарея, тошнота, боли в животе и головная боль возникают в основном в первые недели лечения и в большинстве случаев проходят при продолжении лечения, в случае сохранения данных симптомов следует пересмотреть вопрос о лечении препаратом Даксас.

Непереносимость может возникать в случае особых популяций, в частности, чернокожих некурящих женщин или пациентов, получающих лечение ингибитором CYP1A2 флувоксамином или двумя ингибиторами CYP3A4/1A2 эноксацином и циметидином.

Масса тела мене 60 кг

Терапия рофлумиластом может приводить к повышению риска развития нарушений сна (главным образом, бессонницы) у пациентов с исходной массой тела менее 60 кг, в связи с более высокой общей ингибирующей активностью ФДЭ4 у таких пациентов.

Теофиллин

Нет клинических данных, касающихся сопутствующего лечения теофиллином в качестве поддерживающей терапии. Поэтому, сопутствующее лечение теофиллином не рекомендовано.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Из-за возможности развития нежелательных реакций следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиями другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки покрытые пленочной оболочкой 0,5 мг.

По 10 таблеток в блистер (ПВХ / ПВДХ /алюминий). 1, 3 или 9 блистеров помещают в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

При температуре не выше 30°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года

Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/Производитель:

Такеда ГмбХ, Германия

Takeda GmbH, Germany

Юридический адрес:

Бик-Гульден-Штрассе 2, 78467 Констанц, Германия

Byk-Gulden-Strasse 2, 78467 Konstanz, Germany

Адрес производственной площадки:

Ленищштрассе 70-98, 16515 Ораниенбург, Германия

Lehnitzstrasse 70-98, 16515 Oranienburg, Germany

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «Такеда Фармасьютикалс»

119048 Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1

Телефон: (495) 933 55 11; факс: (495) 502 16 25

Электронная почта: russia@takeda.com

Адрес в интернете: www.takeda.com.ru

Специалист по фармаконадзору **Марчук В.А.**