

Product name	LFT Daxas 500mcg 10/30/90tab	Reason of change	text change CCDS/SMPC
New MID (Item No)	RUS F.2/0517/6165949		CR: 206521
Code	2546		old MID: F.1/1016/6165949
Printed colours	black		
Not printed colours			
Dimensions	148 x 600 mm		
SOB-AW / Klaus-Peter Herz			
Ready for print.			



ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ДАКСАС

Регистрационный номер: ЛП-000573

Торговое название: Даксас (Daxas®)

Международное непатентованное название: Рофлумиласт

Химическое название: 4-(Диформетокси)-

N-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-3-

(циклопропилметокси)бензамид

Лекарственная форма: таблетки покры-

тые пленочной оболочкой

Состав

в 1 таблетке содержится:

Действующее вещество:

рофлумиласт 0,5 мг

Вспомогательные вещества:

ядро: лактозы моногидрат 198,64 мг, крах-

мал кукурузный 53,56 мг, повидон (K90)

3,90 мг, магнезия стеарат 2,60 мг.

оболочка: гипромеллоза-2910 3,00 мг,

макрогол-4000 4,00 мг, титана диоксид (E

171) 1,25 мг, краситель железа оксид жел-

тый (E 172) 0,25 мг.

Описание

D-образные таблетки покрытые пленочной

оболочкой желтого цвета, с гравировкой

«D» на одной стороне. На изломе ядро бе-

лого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: проти-

вовоспалительное средство – фосфодиэ-

стеразы 4 (ФДЭ4) ингибитор

Код АТХ: R03DX07

Фармакологические свойства

Рофлумиласт представляет собой ингиби-

тор фосфодиэстеразы 4, нестероидное,

противовоспалительное средство, направ-

ленное на устранение воспалительных про-

цессов, связанных с хронической обструк-

тивной болезнью легких (ХОБЛ). Механизм

действия заключается в ингибировании

фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ4), основно-

го циклического аденозинмонофосфата

(цАМФ) – метаболизирующего фермента,

содержащегося в клетках участвующих в

воспалительных процессах, и являющего-

ся важным в патогенезе ХОБЛ. Действие

рофлумиласта, главным образом, направ-

лено на ФДЭ4А, 4В и 4D, с аналогичным

потенциалом в наномолярном диапазоне.

Аффинность к типу ФДЭ4С в 5-10 раз ниже.

Данный механизм действия и селектив-

ность так же применимы к N-оксиду, кото-

рый является основным активным метаболитом

рофлумиласта.

Фармакодинамика

Ингибирование ФДЭ4 ведет к повыше-

нию показателя внутриклеточного цАМФ

и уменьшению дисфункции лейкоцитов,

гладкомышечных клеток дыхательных

путей и легочных сосудов, эндотелиаль-

ных клеток и эпителиальных клеток дыха-

тельных путей, а так же фибробластов в

эксперименте. Стимуляция человеческих

нейтрофилов, моноцитов, макрофагов или

лимфоцитов (*in vitro*) показала, что рофлу-

миласт и N-оксид рофлумиласта тормозит

высвобождение медиаторов воспаления,

таких как лейкотриен В4, активные формы

кислорода, фактор некроза опухоли α,

интерферон γ и гранзим В.

У пациентов с ХОБЛ рофлумиласт пони-

жает показатель нейтрофилов в мокроте,

а так же снижает приток нейтрофилов и

озинофилов в дыхательные пути здоро-

вых волонтеров, получавших эндотоксин.

Фармакокинетика

Рофлумиласт активно метаболизируется в

человеческом организме с образованием

основного фармакодинамически активно-

го метаболита N-оксида рофлумиласта.

Так как и рофлумиласт и N-оксид рофлу-

миласта участвуют в ингибировании ак-

тивности ФДЭ (*in vivo*) фармакокинетика

описана исходя из оценки общего ингиби-

рующего эффекта на ФДЭ4.

Всасывание

Рофлумиласт активно метаболизируется в

человеческом организме с образованием

основного метаболита N-оксида рофлу-

миласта. Так как и рофлумиласт и N-оксид рофлу-

миласта участвуют в ингибировании ак-

тивности ФДЭ (*in vivo*) фармакокинетика

описана исходя из оценки общего ингиби-

рующего эффекта на ФДЭ4.

Всасывание

Рофлумиласт активно метаболизируется в

человеческом организме с образованием

основного метаболита N-оксида рофлу-

миласта. Так как и рофлумиласт и N-оксид рофлу-

миласта участвуют в ингибировании ак-

тивности ФДЭ (*in vivo*) фармакокинетика

описана исходя из оценки общего ингиби-

рующего эффекта на ФДЭ4.

Всасывание

Рофлумиласт активно метаболизируется в

человеческом организме с образованием

основного метаболита N-оксида рофлу-

миласта. Так как и рофлумиласт и N-оксид рофлу-

миласта участвуют в ингибировании ак-

тивности ФДЭ (*in vivo*) фармакокинетика

описана исходя из оценки общего ингиби-

рующего эффекта на ФДЭ4.

Всасывание

Рофлумиласт активно метаболизируется в

человеческом организме с образованием

основного метаболита N-оксида рофлу-

миласта. Так как и рофлумиласт и N-оксид рофлу-

миласта участвуют в ингибировании ак-

тивности ФДЭ (*in vivo*) фармакокинетика

описана исходя из оценки общего ингиби-

рующего эффекта на ФДЭ4.

Всасывание

Рофлумиласт активно метаболизируется в

человеческом организме с образованием

основного метаболита N-оксида рофлу-

миласта. Так как и рофлумиласт и N-оксид рофлу-

миласта участвуют в ингибировании ак-

тивности ФДЭ (*in vivo*) фармакокинетика

описана исходя из оценки общего ингиби-

рующего эффекта на ФДЭ4.

Всасывание

Рофлумиласт активно метаболизируется в

человеческом организме с образованием

основного метаболита N-оксида рофлу-

миласта. Так как и рофлумиласт и N-оксид рофлу-

миласта участвуют в ингибировании ак-

тивности ФДЭ (*in vivo*) фармакокинетика

описана исходя из оценки общего ингиби-

рующего эффекта на ФДЭ4.

Всасывание

Рофлумиласт активно метаболизируется в

человеческом организме с образованием

основного метаболита N-оксида рофлу-

миласта. Так как и рофлумиласт и N-оксид рофлу-

миласта участвуют в ингибировании ак-

тивности ФДЭ (*in vivo*) фармакокинетика

описана исходя из оценки общего ингиби-

рующего эффекта на ФДЭ4.

Всасывание

Рофлумиласт активно метаболизируется в

человеческом организме с образованием

основного метаболита N-оксида рофлу-

миласта. Так как и рофлумиласт и N-оксид рофлу-

миласта участвуют в ингибировании ак-

тивности ФДЭ (*in vivo*) фармакокинетика

описана исходя из оценки общего ингиби-

рующего эффекта на ФДЭ4.

Всасывание

Рофлумиласт активно метаболизируется в

человеческом организме с образованием

основного метаболита N-оксида рофлу-

миласта. Так как и рофлумиласт и N-оксид рофлу-

миласта участвуют в ингибировании ак-

тивности ФДЭ (*in vivo*) фармакокинетика

описана исходя из оценки общего ингиби-

рующего эффекта на ФДЭ4.

Всасывание

Рофлумиласт активно метаболизируется в

человеческом организме с образованием

основного метаболита N-оксида рофлу-

миласта. Так как и рофлумиласт и N-оксид рофлу-

миласта участвуют в ингибировании ак-

тивности ФДЭ (*in vivo*) фармакокинетика

тривенной инфузии рофлумиласта составля-

ет около 9,6 л/час. После перорального при-

ема период полувыведения рофлумиласта

и N-оксида рофлумиласта в плазме состав-

ляет примерно 17-30 часов, соответственно.

Стабильная концентрация рофлумиласта и

его метаболита N-оксида достигается при-

мерно через 4 дня для рофлумиласта и 6

дней для N-оксида рофлумиласта после при-

ема одной дозы в день. После внутривенного

или перорального приема рофлумиласта с

радиоактивной меткой около 20% радиоак-

тивности было обнаружено в кале и 70% в

моче, в виде неактивных метаболитов.

Линейность/Нелинейность

Фармакокинетика рофлумиласта и его ме-

таболита N-оксида пропорциональна дози-

ровке 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 несколь-

ко снижалась у курильщиков. Ни одно из

этих изменений нельзя рассматривать как

клинически значимое. Поэтому не рекомен-

дуется проводить никаких коррекций доз в

отношении этих групп пациентов.

Данные, полученные в исследовании *ex*

vivo, показали, что при сравнении с общей

популяцией общая ингибирующая актив-

ность 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 кре-

атинина составляет 10-30 мл/мин). Кор-

рекция дозы не требуется.

Печеночная недостаточность

Фармакокинетика рофлумиласта, принима-

емого один раз в день, была исследована на

16 пациентах с легкой и среднетяжелой пе-

ченочной недостаточностью (класс А и В по

классификации Чайлд-Пью). Ингибирующая

активность ФДЭ4 повысилась примерно на

20 %, у пациентов класса А по классифика-

ции Чайлд-Пью, и примерно на 90% у паци-

ентов 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 рофлу-

миласту 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 достат

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 $\geq 1/10000$ 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 завершённое 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, эритроцином и кетоконазолом, показали увеличение общей ингибирующей активности ФДЭ4 на 9%. Исследования взаимодействия с ингибитором цитохрома CYP1A2, флувоксаминном, и ингибиторами CYP3A4 и CYP3A2, 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 привел к снижению общей ингибирующей активности ФДЭ4 примерно на 60%. Поэтому применение мощных индукторов цитохрома P450 (например, фенобарбитала, карбамазепина, фенитоина) может привести к снижению терапевтического эффекта рофлумиласта.

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

Не наблюдались никакие взаимодействия с ингибиторами препаратов сальбутамол, формотерол, будесонид и применяемыми 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 симптомах 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 флувоксаминном или двумя ингибиторами CYP3A4/1A2 эноксацином и циметидином.

Масса тела менее 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 скорости 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.

Наименование и юридический адрес держателя (владельца) регистрационного удостоверения

АстраЗенека АБ, SE-151 85 Содерталье, Швеция

AstraZeneca AB, SE-151 85 Sodertalje, Sweden

Производитель, фасовщик (первичная упаковка), ваточник (потребительская упаковка), выпускающий контроль качества

Такеда ГмБХ, Леништрассе 70-98,

16515 Ораниенбург, Германия

Takeda GmbH, Lehnitzstrasse

70-98, 16515 Oranienburg, Germany

Наименование, адрес организации, уполномоченной держателем или владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинской практики

Представительство компании АстраЗенека ЮК

Лимитед, Великобритания, в г. Москве и ООО

АстраЗенека Фармасьютикалз

125284 Москва, ул. Беговая д.3, стр. 1

тел. +7495 7995699

факс +7495 7995698

RUS F.2/0517/6165949 Code: 2546

AstraZeneca