Даксас



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Рофлумиласт

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, D-образные, с гравировкой "D" на одной стороне; на изломе - ядро белого или почти белого цвета.

	1 таб.
рофлумиласт	500 мкг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 198.64 мг, крахмал кукурузный - 53.56 мг, повидон K90 - 3.9 мг, магния стеарат - 2.6 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза 2910 - 3 мг, макрогол 4000 - 4 мг, титана диоксид (E171) - 1.25 мг, краситель железа оксид желтый (E172) - 0.25 мг.

10 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (9) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противовоспалительный препарат, ингибитор ФДЭ4. Действие рофлумиласта направлено на устранение воспалительных процессов, связанных с ХОБЛ. Механизм действия заключается в ингибировании ФДЭ4, основного циклического аденозинмонофосфата - метаболизирующего фермента, содержащегося в клетках, участвующих в воспалительных процессах, и являющегося важным звеном в патогенезе ХОБЛ. Действие рофлумиласта, главным образом, направлено на ФДЭ4A, 4B и 4D, с аналогичным потенциалом в наномолярном диапазоне. Аффинность к типу ФДЭ4C в 5-10 раз ниже. Данный механизм действия и селективность также применимы к N-оксиду, который является основным активным метаболитом рофлумиласта.

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 также 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 B4, активные формы кислорода, ФНОα, интерферон гамма и гранзим B.

У пациентов с ХОБЛ рофлумиласт понижает показатель нейтрофилов в мокроте, а также снижает приток

нейтрофилов и эозинофилов в дыхательные пути здоровых добровольцев, получавших эндотоксин.

Фармакокинетика

Рофлумиласт активно метаболизируется в человеческом организме с образованием основного фармакодинамически активного метаболита N-оксида рофлумиласта. Т.к. рофлумиласт и N-оксид рофлумиласта участвуют в ингибировании активности ФДЭ (in vivo), фармакокинетика описана исходя из оценки общего ингибирующего эффекта на ФДЭ4.

Фармакокинетика рофлумиласта и его метаболита N-оксида пропорциональна дозе в диапазоне от 0.25 мг до 1 мг.

Всасывание

После приема внутрь 0.5 мг полная биодоступность рофлумиласта составляет примерно 80%. C_{max} рофлумиласта в плазме обычно достигается через 1 ч после приема (в пределах от 0.5 до 2 ч) натощак. C_{max} N-оксида достигается через 8 ч (от 4 до 13 ч). Прием пищи не влияет на общую ингибирующую активность ФДЭ4, но задерживает T_{Cmax} рофлумиласта на 1 ч и снижает C_{max} примерно на 40%. Однако прием пищи не влияет на C_{max} и T_{Cmax} N-оксида рофлумиласт.

Распределение

Связывание с белками плазмы рофлумиласта и N-оксида рофлумиласта составляет примерно 99% и 97% соответственно. При однократной дозе рофлумиласта 0.5 мг V_d 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 ГЭБ. Нет никаких данных о специфической кумуляции или задержке рофлумиласта или его метаболитов в органах и жировой ткани.

Метаболизм

Рофлумиласт активно метаболизируется, причем реакции проходят в два этапа: этап I (изоферменты системы цитохрома P450) и этап II (конъюгация). N-оксидный метаболит является основным метаболитом, обнаруживаемым в плазме крови человека. 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 при участии изоферментов 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 изоферменты CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 или 4A9/11. Поэтому вероятность значимого взаимодействия с веществами, метаболизирующимися этими изоферментами цитохрома P450 крайне мала. Кроме того, в исследованиях in vitro показано отсутствие индукции изоферментов CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19 или 3A4/5 и лишь слабую индукцию CYP2B6 под действием рофлумиласта.

Выведение

После кратковременной в/в инфузии плазменный клиренс рофлумиласта составляет около 9.6 л/ч. После перорального приема $T_{1/2}$ рофлумиласта и N-оксида рофлумиласта в плазме составляет примерно 17 ч и 30 ч 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 сут. После в/в или приема внутрь рофлумиласта с радиоактивной меткой около 20% радиоактивности было обнаружено в кале и 70% в моче, в виде неактивных метаболитов.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов пожилого возраста, 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.

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК 10-30 мл/мин) общая ингибирующая активность ФДЭ4 снижалась на 9% (коррекция дозы не требуется).

Фармакокинетика рофлумиласта при приеме 1 раз/сут была исследована у 16 пациентов легкой и среднетяжелой печеночной недостаточностью (класс A и B по классификации Чайлд-Пью). Ингибирующая активность ФДЭ4 повышалась примерно на 20% у пациентов с печеночной недостаточностью класса A по классификации Чайлд-Пью, и примерно на 90% у пациентов с печеночной недостаточностью класса B по классификации Чайлд-Пью.

Показания к применению:

— в качестве поддерживающей терапии при лечении ХОБЛ тяжелого течения (постбронходилатационный ОФВ1 должен составлять менее 50% от рассчитанного должного показателя) у взрослых пациентов с частыми обострениями в анамнезе.

Противопоказания:

— среднетяжелая или тяжелая форма печеночной недостаточности (класс В и С по классификации Чайлд-Пью);

— возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);

— беременность;

— период лактации (грудного вскармливания);

— повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Противопоказания вследствие отсутствия достаточного опыта применения:

— серьезные иммунодефицитные заболевания (в т.ч. ВИЧ-инфекция, рассеянный склероз, системная красная волчанка, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия);

— 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 по классификации NYHA;

— лечение иммунодепрессивными препаратами (такими как метотрексат, азатиоприн, инфликсимаб, этанерцепт, а также у пациентов, получающих постоянную поддерживающую терапию пероральными ГКС);

— редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозно-галактозная мальабсорбция;

— депрессия, ассоциированная с появлением суицидального мышления и поведения.

С *осторожностью* следует применять препарат при психических расстройствах в анамнезе; при легкой форме печеночной недостаточности (класс А по классификации Чайлд-Пью); лечении ингибитором изофермента CYP1A2 флувоксамином или двумя ингибиторами CYP3A4/1A2 эноксацином и циметидином.

Способ применения и дозы:

Препарат назначают внутрь в дозе 500 мкг 1 раз/сут.

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

У **пациентов пожилого возраста (старше 65 лет)** коррекция дозы не требуется.

Клинических данных о применении препарата Даксас у **пациентов с нарушением функции печени класса А по классификации Чайлд-Пью** недостаточно, чтобы рекомендовать коррекцию дозы, поэтому препарат следует применять с осторожностью при лечении таких пациентов.

У **пациентов с заболеваниями почек** коррекция дозы не требуется.

Таблетки необходимо запивать водой и принимать ежедневно в одно и то же время независимо от приема пищи.

Побочное действие:

Наиболее часто: диарея (5.9%), снижение массы тела (3.4%), тошнота (2.9%), боли в животе (1.9%) и головная боль (1.7%). Эти побочные реакции, главным образом, возникают в течение первых недель лечения и в большинстве случаев исчезают по мере продолжения лечения; большинство из них носят легкий или умеренный характер.

Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 и <1/10), нечасто (≥1/1000 и <1/100),

редко (≥1/10 000 и < 1/1000), очень редко (< 1/10 000).

Со стороны пищеварительной системы: часто - диарея, тошнота, боли в животе; нечасто - гастрит, рвота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диспепсия; редко - гематохезия, запор, повышение активности ГГТ, АСТ.

Со стороны психики: часто - бессонница; нечасто - тревожность; редко - нервозность, депрессия. При проведении клинических исследований получены сообщения о редких случаях суицидального мышления и поведения (в т.ч. завершенное самоубийство). Пациентов следует проинструктировать о необходимости сообщать своему врачу обо всех проявлениях суицидального мышления.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто - тахикардия.

Со стороны дыхательной системы: редко - инфекции дыхательных путей (кроме пневмонии).

Со стороны нервной системы: часто - головная боль; нечасто - тремор, вертиго, головокружение; редко - дисгевзия.

Со стороны эндокринной системы: редко - гинекомастия.

Со стороны обмена веществ и питания: часто - снижение массы тела, снижение аппетита.

Дерматологические реакции: нечасто - сыпь.

Аллергические реакции: нечасто - гиперчувствительность; редко - крапивница, ангионевротический отек.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто - спазмы мускулатуры и мышечная слабость, миалгия, боли в спине; редко - увеличение КФК в крови.

Прочие: нечасто - недомогание, астения, утомляемость.

Передозировка:

В ходе первой фазы клинических исследований после приема однократной пероральной дозы 2.5 мг и однократной дозы 5 мг (в 10 раз больше рекомендованной дозы) чаще наблюдались следующие *симптомы:* головная боль, нарушения работы ЖКТ, тахикардия, головокружение, помутнение сознания, потливость и артериальная гипотензия.

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

Применение при беременности и кормлении грудью:

Противопоказано применение препарата Даксас при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Данные по применению рофлумиласта у беременных женщин ограничены.

Не рекомендуется назначать препарат **женщинам детородного возраста**, не использующим надежные методы контрацепции.

Нельзя исключить, что грудной ребенок получит препарат при грудном вскармливании, поэтому в случае необходимости применения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

При исследовании сперматогенеза человека рофлумиласт в дозе 500 мкг не оказывал влияния на параметры спермы или половые гормоны при лечении в течение 3 месяцев и в период последующих 3 месяцев после прекращения лечения.

В *экспериментальных исследованиях* на животных показано, что рофлумиласт проникает через плацентарный барьер; обладает репродуктивной токсичностью. Фармакокинетические данные, полученные на животных, показали выделение рофлумиласта или его метаболитов с грудным молоком.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Основным этапом в метаболизме рофлумиласта является N-окисление с образованием N-оксид рофлумиласта при участии изоферментов CYP3A4 и CYP1A2. И рофлумиласт и N-оксид рофлумиласта обладают внутренней ингибирующей активностью в отношении 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 изофермента CYP3A4, эритромицином и кетоконазолом,

показали увеличение общей ингибирующей активности ФДЭ4 на 9%. Исследования взаимодействия с ингибитором изофермента 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 изоферментов системы цитохрома P450 рифампицина привел к снижению общей ингибирующей активности ФДЭ4 примерно на 60%. Поэтому применение мощных индукторов этой ферментной системы (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 контрацептивами, содержащими гестоден и этинилэстрадиол, общая ингибирующая активность ФДЭ4 увеличилась на 17%.

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

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

Особые указания и меры предосторожности:

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 пациенты 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.

Даксас не предназначен для лечения острого приступа одышки (острого бронхоспазма). Пациента следует предупредить о том, что для облегчения острого приступа важно всегда иметь назначенный врачом препарат, чтобы купировать приступ. Даксас в таком случае не эффективен.

В ходе исследований, проведенных в течение года, чаще наблюдалось снижение массы тела у пациентов, получавших Даксас, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. После прекращения приема препарата Даксас у большинства пациентов масса тела восстанавливалась в течение 3 месяцев.

У пациентов с недостаточной массой тела следует контролировать ее 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.

Вследствие отсутствия достаточного опыта, не следует начинать лечение препаратом Даксас пациентам, получающим постоянную поддерживающую терапию пероральными ГКС, за исключением краткосрочных курсов системных ГКС.

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

Применение препарата Даксас ассоциировано с повышенным риском таких психических расстройств как бессонница, тревожность, нервозность и депрессия. В ходе клинических исследований 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 риска 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.

Несмотря на то, что неблагоприятные 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 больных, в частности, у чернокожих некурящих женщин или пациентов, получающих лечение ингибитором CYP1A2 флувоксамином или двумя ингибиторами CYP3A4/1A2 эноксацином и циметидином.

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

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Из-за возможности развития побочных реакций пациенты должны соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

При нарушениях функции почек

У **пациентов с заболеваниями почек** коррекция дозы не требуется.

При нарушениях функции печени

Клинических данных о применении препарата Даксас у **пациентов с нарушением функции печени класса А по классификации Чайлд-Пью** недостаточно, чтобы рекомендовать коррекцию дозы, поэтому препарат следует применять с осторожностью при лечении таких пациентов.

С *осторожностью* следует применять при легкой форме печеночной недостаточности (класс А по классификации Чайлд-Пью).

Применение в пожилом возрасте

У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) коррекция дозы не требуется.

Применение в детском возрасте

Противопоказан в детском и подростковом возрасте до 18 лет.

Условия хранения:

Хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Daksas