

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

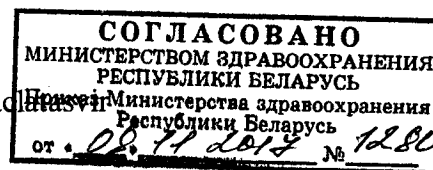
ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название Дакласофт / Daclasoft

Международное непатентованное название Даклатасвир / Daclatasvir

Форма выпуска Таблетки покрытые оболочкой



Описание Круглые двояковыпуклые таблетки зеленого цвета, покрытые оболочкой, гладкие с обеих сторон.

Состав

1 таблетка покрытая оболочкой, содержит:

Активные вещества: Даклатасвир (в виде даклатасвира дигидрохлорида) – 60 мг.

Вспомогательные вещества: лактоза безводная, целлюлоза микрокристаллическая тип PH-102, кросскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, оболочка Опадрай II 31F21443 зеленый (лактоза моногидрат, гипромеллоза, макрогол/полиэтиленгликоль, титана диоксид, краситель D&C желтый №10, краситель апельсиновый желтый, краситель бриллиантовый голубой).

Фармакотерапевтическая группа Противовирусные средства прямого действия. Другие противовирусные средства.

Код АТХ J05AX14.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Даклатасвир представляет собой высокоспецифичное средство прямого действия против вируса гепатита С (ВГС), которое не обладает выраженной активностью против прочих РНК и ДНК содержащих вирусов, включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). Даклатасвир является ингибитором неструктурного белка 5A(1\185A), многофункционального протеина, необходимого для репликации ВГС, и таким образом подавляет два этапа жизненного цикла вируса - репликацию вирусной РНК и сборку вирионов. На основании данных, полученных *in vitro*, данных компьютерного моделирования показано, что даклатасвир взаимодействует с N-концом в пределах домена 1 белка, который может вызывать структурные искажения, препятствующие реализации функций белка NS5A. Установлено, что лекарственное средство является мощным пангенотипическим ингибитором комплекса репликации вируса гепатита С генотипов 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a и 6a со значениями концентрации (50% снижение, EC_{50}) от пиколярного до низкого наномлярного. При клеточных количественных анализах репликационных значения EC_{50} даклатасвира варьируют от 0,001 до 1,25 нМ при генотипах 1a, 1b, 3a, 4a, 5a и 6a и от 0,034 до 19 нМ при генотипе 2a. Кроме того, даклатасвир ингибирует вирус гепатита С генотипа 2a (JFH-1) при значении EC_{50} , равном 0,020 нМ. При генотипе 1a у инфицированных пациентов, не получавших ранее лечение, однократная доза даклатасвира 60 мг приводила к среднему снижению вирусной нагрузки, измеренной через 24 часа, на 3,2 \log_{10} МЕ/мл.

Исследования на элементарных клетках также показывали усиление противовирусного действия лекарственного средства с интерфероном альфа и ингибиторами протеазы NS3, нуклеозидными ингибиторами ВГС NS5B, нуклеозидными аналогами NS5B. Со всеми перечисленными группами лекарственных средств не было отмечено антагонизма противовирусного эффекта.

Резистентность клеточных культур

Замены аминокислот, вызывающие резистентность к даклатасвиру у генотипов ВГС 1-6, были выделены в клеточной системе репликации и наблюдались в N-терминальной области 100 аминокислотного остатка NS5A. L31V и Y93H, являющиеся часто наблюдаемыми в генотипе 1b, а замены

M28T, L31V/M, Q30E/H/R и Y93C/H/N были часто наблюдаемыми в генотипе 1a. Единичные замены аминокислот в целом вызывали низкий уровень резистентности ($EC_{50} < 1$ нМ для L31V, Y93H) для генотипа 1b и более высокие уровни резистентности для генотипа 1a (до 350 нМ для Y93N). Принципы возникновения резистентности в клинической практике были сходными с принципами возникновения резистентности, наблюдаемыми *in vitro*.

Резистентность в клинических исследованиях

Эффект начала полиморфизма ВГС в ответ на терапию

В ходе проведенного исследования связи между естественно возникающими исходными заменами NS5A (полиморфизм) и исходом лечения было установлено, что влияние NS5A полиморфизма зависит от схемы терапии.

Терапия комбинацией Даклатасвир + Асунапревир

В клинических исследованиях II-III фазы эффективность комбинации даклатасвир+асунапревир была снижена у пациентов, инфицированных ВГС генотипа 1b с исходными заменами NS5A L31 и/или Y93H. 40% (48/119) пациентов с заменой NS5A L31 и/или Y93H достигали устойчивого вирусологического ответа (УВО12) по сравнению с 93% (686/742) пациентов без данных видов полиморфизма. Исходная распространенность замен NS5A L31 и Y93H составляла 14%; 4% - для L31 отдельно, 10% - для Y93H отдельно и 0,5% - L31 + Y93H. Из 127 случаев вирусологической неэффективности при исходной замене NS5A у 16% была только L31, у 38% - только Y93H и у 2% - L31+Y93H.

Терапия комбинацией Даклатасвир + Асунапревир + Пэгинтерферон + Рибавирин альфа

Из 373 пациентов, которым проводилось секвенирование, в исследовании данной комбинации у 42 пациентов имелись исходные замены, связанные с резистентностью к даклатасвиру. Из данных 42 пациентов 38 достигли УВО12, у 1 пациента была невирусологическая неэффективность и у 3 пациентов наблюдалась вирусологическая неэффективность (у 1 пациента с генотипом 1a имелись замены NS5A-L31M и у 1 -NS5A-Y93F на исходном уровне; у 1 пациента с генотипом 1b имелась замена NS5A-L31M на исходном уровне).

Фармакокинетика

Фармакокинетические свойства даклатасвира оценивались у взрослых здоровых добровольцев и пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С. После многократного перорального приема даклатасвира в дозировке 60 мг один раз в сутки в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином среднее значение (коэффициент изменчивости, %) максимальной концентрации (C_{max}) даклатасвира составляла 1534 (58) нг/мл, площади под кривой «концентрация-время» ($AUC_{0-24ч}$) составляло 14122 (70) нг·ч/мл и минимальная концентрация (C_{min}) 232 (83) нг/мл.

Всасывание

Абсорбция быстрая. Максимальная концентрация даклатасвира наблюдалась через 1-2 часа после приема внутрь. AUC , C_{max} и C_{min} в крови являются дозозависимыми, стабильный уровень даклатасвира в плазме крови наблюдался на 4 день применения лекарственного средства при приеме внутрь 1 раз в сутки. Исследования не выявили различий в фармакокинетике лекарственного средства у больных гепатитом С и здоровых добровольцев. Исследования *in vitro*, проведенные с человеческими клетками Сасо-2, показали, что даклатасвир является субстратом для Р-гликопротеина (Р-рр). Абсолютная биодоступность лекарственного средства составляет 67%.

В исследованиях на здоровых добровольцах было установлено, что однократный прием даклатасвира 60 мг через 30 мин после приема пищи с высоким содержанием жира (около 1000 Ккал с содержанием жиров около 50%) снижает C_{max} лекарственного средства в крови на 28% и AUC на 23%. Прием лекарственного средства после легкого приема пищи (275 Ккал с содержанием жиров около 15%) не изменял концентрацию лекарственного средства в крови.

Распределение

Объем распределения даклатасвира (V_{ss}) после однократного внутривенного введения 100 мкг составлял 47 л. Связь с белками плазмы не зависит от дозы (изучаемый диапазон от 1 мг до 100 мг) и составляет 99%.

Метаболизм

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

В исследованиях *in vitro* установлено, что даклатасвир является субстратом изофермента CYP3A, при этом CYP3A4 является основной изоформой CYP, ответственной за метаболизм лекарственного средства. Метаболиты с содержанием более 5% от концентрации вещества отсутствуют.

Выведение

После перорального приема здоровыми добровольцами однократных доз даклатасвира, меченого радиоактивным углеродом C14 ($[^{14}\text{C}]$ - даклатасвир), 88% всей радиоактивности выводилось с калом (53% в неизмененном виде), 6,6% выделялось с мочой (преимущественно в неизмененном виде).

После многократного приема даклатасвира ВГС-инфицированными пациентами, период полувыведения даклатасвира варьировал от 12 до 15 ч. У пациентов, которые принимали даклатасвир в таблетках 60 мг с последующим внутривенным введением 100 мкг $[^{13}\text{C}, ^{15}\text{N}]$ -даклатасвира, общий клиренс составлял 4,24 л/ч.

Пациенты с нарушением функции почек

Сравнение данных AUC у пациентов с инфекцией ВГС и нормальной функцией почек (клиренс креатинина (КК) 90 мл/мин) и пациентов с инфекцией ВГС с нарушениями функции почек (КК 60, 30 и 15 мл/мин) показало увеличение AUC на 26%, 60% и 80% (несвязанная AUC - 18%, 39%, 51%) соответственно. У пациентов с терминальной стадией заболевания почек, требующей проведения гемодиализа, наблюдалось повышение AUC на 27% (до - 20%) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Статистический популяционный анализ пациентов с инфекцией ВГС показал увеличение AUC у пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью, однако величина этого повышения не является клинически значимой для фармакокинетики даклатасвира. Ввиду высокой степени связывания даклатасвира с белками, проведение гемодиализа не влияет на его концентрацию в крови. Изменения дозы лекарственного средства у пациентов с почечной недостаточностью не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Фармакокинетика даклатасвира после однократной пероральной дозы 30 мг изучалась у субъектов без ВГС, имеющих нарушение печени слабой (класс А по Чайлд-Пью), умеренной (класс В по Чайлд-Пью) и тяжелой (класс С по Чайлд-Пью) степени, и субъектов без подобного нарушения. Значения C_{max} и AUC общего даклатасвира (свободного и связанного с белками) были ниже у субъектов с нарушением функции печени; однако нарушение не имело клинически значимого эффекта в отношении концентраций свободного даклатасвира.

Пожилые пациенты

В клинических исследованиях принимали участие пациенты пожилого возраста (310 человек были в возрасте 65 лет и старше, а 20 - в возрасте 75 лет и старше). Изменения фармакокинетики, а также профилей эффективности и безопасности лекарственного средства у пожилых пациентов не наблюдалось.

Дети

Фармакокинетика даклатасвира у детей не оценивалась.

Пол

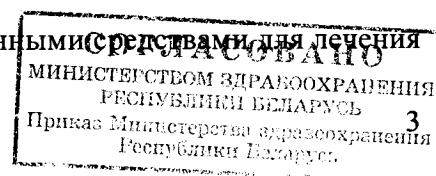
Наблюдались различия в общем клиренсе (CL/F) даклатасвира, при этом CL/F у женщин ниже, однако данное различие не является клинически значимым.

Раса

Популяционный фармакокинетический анализ данных, полученных в клинических исследованиях, идентифицировал расу (категории «другие» [пациенты, не принадлежащие к европеоидной, негроидной или монголоидной расам] и «негроидная») как статистически значимую ковариату для кажущегося клиренса даклатасвира при пероральном применении (CL/F) и кажущегося объема распределения (Vc/F); при этом степень воздействия в данных группах была несколько выше, чем у пациентов европеоидной расы, однако степень влияния расы на воздействие даклатасвира не являлась клинически значимой.

Показания к применению

Дакласофт показан к применению в сочетании с другими лекарственными средствами для лечения хронического вирусного гепатита С у взрослых.



Способ применения и дозировка

Дакласофт таблетки принимают внутрь, проглатывая целиком. Таблетки нельзя разжевывать или измельчать из-за неприятного вкуса активного вещества. Лечение должно начинаться и контролироваться врачом, имеющим опыт лечения хронического гепатита С.

Рекомендуемый режим дозирования

Рекомендованная доза лекарственного средства Дакласофт составляет 60 мг один раз в сутки независимо от приема пищи. Лекарственное средство следует применять в сочетании с другими лекарственными средствами (см. таблицу 1). Рекомендации по дозам других лекарственных средств даны в соответствующих инструкциях по медицинскому применению. Терапия рекомендуется как пациентам, ранее не получавшим лечение хронического гепатита С, так и с предшествующей неэффективностью терапии.

Таблица 1. Рекомендованные способы комбинированного лечения с использованием Дакласофта без применения интерферонов.

Группа пациентов*	Режим и продолжительность лечения
<i>ВГС, ГТ 1 или 4</i>	
Пациенты без цирроза	Дакласофт + софосбувир в течение 12 недель
Пациенты с циррозом <i>Класс А или В по ЧП</i>	Дакласофт + софосбувир + рибавирин в течение 12 недель или Дакласофт + софосбувир (без рибавирина) в течение 24 недель
<i>Класс С по ЧП</i>	Дакласофт + софосбувир +/- рибавирин в течение 24 недель
<i>ВГС, ГТ 3</i>	
Пациенты без цирроза	Дакласофт + софосбувир в течение 12 недель
Пациенты с циррозом	Дакласофт + софосбувир +/- рибавирин в течение 24 недель
<i>Рецидивирующая инфекция ВГС после трансплантации печени (ГТ 1, 3 или 4)</i>	
Пациенты без цирроза	Дакласофт + софосбувир + рибавирин в течение 12 недель
Пациенты с циррозом класса А или В по ЧП <i>ГТ 1 или 4</i>	Дакласофт + софосбувир + рибавирин в течение 12 недель
<i>ГТ 3</i>	Дакласофт + софосбувир +/- рибавирин в течение 24 недель
Пациенты с циррозом класса С по ЧП	Дакласофт + софосбувир +/- рибавирин в течение 24 недель

ГТ: генотип; ЧП: Чайлд-Пью.

* Включая пациентов с сопутствующим вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Дакласофт + пегинтерферон альфа + рибавирин

Этот режим является альтернативным рекомендуемым режимом для пациентов с инфекцией генотипа 4 без цирроза или с компенсированным циррозом. Дакласофт принимают в течение 24 недель, в сочетании с 24-48 неделями пегинтерферона альфа и рибавирина:

- если РНК вируса гепатита С не обнаруживается на обеих неделях лечения 4 и 12, все 3 компонента режима следует продолжать в течение общей продолжительности 24 недель.
- если определяется необнаруживаемая РНК ВГС, но не на обеих неделях лечения 4 и 12, Дакласофт следует прекратить через 24 недели, а пегинтерферон альфа и рибавирин продолжить в течение 48 недель.

Рекомендации по дозированию рибавирина

Доза рибавирина, в сочетании с Дакласофтом является весо-зависимой (1000 мг или 1200 мг у пациентов <75 кг или ≥75 кг, соответственно).

Для пациентов с циррозом А, В, С (по шкале Чайлд-Пью) или рецидивом инфекции ВГС после трансплантации печени, рекомендуемая начальная доза рибавирина составляет 600 мг в день во время еды. Если начальная доза хорошо переносится, дозу можно титровать до максимальной 1000-1200 мг в день (контрольная точка 75 кг). Если начальная доза плохо переносится, доза должна быть уменьшена, на основании измерений гемоглобина и

Таблица 2: Режим дозирования рибавирина при совместном введении с Дакласофтом для пациентов с циррозом печени или после трансплантации печени.

Лабораторный показатель/Клинические критерии	Рекомендации по дозированию рибавирина
Гемоглобин	
> 12 г/дл	600 мг в день
> 10 до ≤12 г/дл	400 мг в день
> 8,5 до ≤10 г/дл	200 мг в день
≤ 8,5 г/дл	Отменить рибавирин
Клиренс креатинина	
> 50 мл/мин	Следуйте руководящим принципам выше для гемоглобина
> 30 до ≤50 мл/мин	200 мг через день
≤ 30 мл/мин или гемодиализ	Отменить рибавирин

Коррекция дозы и прекращение терапии

После начала терапии изменение дозы Дакласофта не рекомендовано. Для изменения дозы других лекарственных средств схемы необходимо ознакомиться с соответствующими инструкциями по медицинскому применению. Следует избегать прерывания лечения; однако в случае, если прерывание лечения любым средством схемы необходимо по причине возникших нежелательных реакций, применять Дакласофт в виде монотерапии не следует. Во время лечения необходимо проводить мониторинг вирусной нагрузки (количество РНК ВГС в крови пациента). Пациенты с неадекватным вирусологическим ответом в ходе лечения с низкой степенью вероятности достигнут УВО, также у этой группы есть вероятность развития резистентности. Прекращение лечения рекомендуется у пациентов с вирусологическим прорывом - увеличение уровня РНК ВГС более чем на 1 log₁₀ от предыдущего уровня.

Пороги РНК ВГС, которые вызывают прекращение лечения (т.е. правила прекращения лечения), представлены в таблице 3.

Таблица 3: Правила прекращения лечения у пациентов, получающих Дакласофт в комбинации с пегинтерфероном альфа и рибавирином с неадекватным вирусологическим ответом на лечение.

РНК ВГС	Действие
Неделя лечения 4: > 1000 МЕ/мл	Отменить Дакласофт, пегинтерферон альфа и рибавирин
Неделя лечения 12: ≥ 25 МЕ/мл	Отменить Дакласофт, пегинтерферон альфа и рибавирин
Неделя лечения 24: ≥ 25 МЕ/мл	Отменить пегинтерферон альфа и рибавирин (лечение Дакласофтом закончить на 24 неделе)

Пропуск дозы

В случае пропуска приема очередной дозы Дакласофта на срок до 20 часов пациенту следует принять лекарственное средство как можно скорее и далее придерживаться исходной схемы терапии. Если при пропуске дозы прошло более 20 часов от планируемого времени приема лекарственного средства, пациенту следует пропустить прием этой дозы, следующая доза должна быть принята в соответствии с исходной схемой терапии.

Пациенты с нарушением функции почек

Изменения дозы у пациентов с почечной недостаточностью любой степени не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

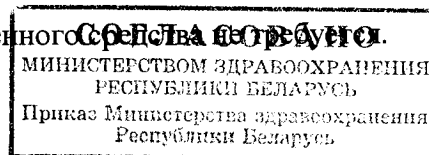
Изменения дозы у пациентов с печеночной недостаточностью не требуется. В исследованиях при легкой (класс А по шкале Чайлд-Пью), умеренной (класс В по шкале Чайлд-Пью) и тяжелой (класс С по шкале Чайлд-Пью) печеночной недостаточности не было выявлено значимых изменений фармакокинетики лекарственного средства. Эффективность и безопасность применения при декомпенсированной печеночной недостаточности не установлена.

Детская популяция

Эффективность и безопасность даклатвира у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены.

Пожилые пациенты

У пациентов в возрасте старше 65 лет коррекция дозы лекарственного средства не требуется.



Сопутствующая терапия

Сильные ингибиторы изофермента 3A4 системы цитохрома P450 (CYP3A4)

Дозу Дакласофта следует снизить до 30 мг один раз в сутки в случае одновременного применения с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (использовать таблетку 30 мг; не следует разламывать таблетку 60 мг). Одновременное применение мощных и умеренных ингибиторов изофермента CYP3A4 противопоказано при применении схем, включающих лекарственное средство Сунвепра.

Умеренные индукторы изофермента CYP3A4

Дозу Дакласофта следует увеличить до 90 мг один раз в сутки (три таблетки 30 мг или одна таблетка 60 мг и одна таблетка 30 мг) при одновременном применении умеренных индукторов изофермента CYP3A4. Одновременное применение умеренных индукторов изофермента CYP3A4 противопоказано при применении схем, включающих лекарственное средство Сунвепра.

Противопоказания

- Лекарственное средство не должно применяться в виде монотерапии;
- Гиперчувствительность к даклатавиру и/или любому из вспомогательных компонентов лекарственного средства;
- В комбинации с сильными индукторами изофермента CYP3A4 (вследствие снижения концентрации даклатавира в крови и снижения эффективности), такими как: противозепилептические средства (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, окскарбазепин); антибактериальные средства (рифампицин, рифабутин, рифапентин); системные глюкокортикостероиды (дексаметазон); растительные средства (средства на основе зверобоя продырявленного (*Hypericum Perforatum*));
- Одновременное применение умеренных индукторов изофермента CYP3A4 противопоказано при применении схем, включающих асунапревир;
- При наличии противопоказаний к применению лекарственных средств комбинированной схемы (асунапревир и/или пэгинтерферон альфа + рибавирин);
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- Беременность и период лактации.

Меры предосторожности

Поскольку лекарственное средство применяется в виде комбинированной схемы, комбинированную терапию следует применять с осторожностью при состояниях, описанных в инструкциях по применению каждого лекарственного средства, входящего в состав схемы (асунапревир и/или пэгинтерферон альфа и рибавирин). Безопасность применения комбинированной терапии не изучалась у пациентов с декомпенсированными заболеваниями печени, а также у пациентов после трансплантации печени. Совместное применение Дакласофта с другими лекарственными средствами может привести к изменению концентрации как даклатавира, так и действующих веществ других средств.

Тяжелая брадикардия и блокада сердца

Случаи тяжелой брадикардии и блокады сердца наблюдались при применении даклатавира в сочетании с софосбувиром и сопутствующим амиодароном с или без других лекарственных средств, которые снижают частоту сердечных сокращений. Механизм не установлен.

Сопутствующее применение амиодарона было ограничено путем клинического изучения софосбувира с противовирусными лекарственными средствами прямого действия. Эти случаи потенциально опасные для жизни, поэтому амиодарон следует использовать только у пациентов, принимающих даклатавир и софосбувир, когда другие альтернативные методы лечения не возможны или противопоказаны.

Если сопутствующее применение амиодарона считается необходимым, рекомендуется внимательно следить за пациентами принимающими даклатавир в сочетании с софосбувиром. Пациенты, которые идентифицированы как подвергающиеся высокому риску брадиаритмии, должны постоянно контролироваться в течение 48 часов в соответствующих клинических условиях.

В связи с длительным периодом полувыведения амиодарона, соответствующий мониторинг должен проводиться для пациентов, которые прекратили амиодарон в течение последних нескольких месяцев, и у которых должна быть начата терапия даклатавиром в сочетании с софосбувиром.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Все пациенты, получающие даклатасвир и софосбувир в сочетании с амиодароном или без других лекарственных средств, которые снижают ЧСС, также должны быть предупреждены о возможных симптомах брадикардии и блокады сердца, и должны немедленно обращаться к врачу в случае возникновения подобных симптомов.

Генотип-специфическая активность

Данные для поддержки лечения генотипа 2 инфекции даклатасвиром и софосбувиром ограничены. Данные, полученные в исследовании ALLY-3 (AI444218) предполагают лечение даклатасвиром +софосбувиром в течение 12 недель для лечения больных с генотипом 3 без цирроза. Более низкие показатели вирусологического ответа наблюдались у пациентов с циррозом печени. Данные исследований, которые включали пациентов с генотипом 3 и циррозом печени, поддерживают использование даклатасвир+софосбувир в течение 24 недель. Эффективность добавления рибавирина к этому режиму пока не изучена.

Клинические данные, поддерживающие использование даклатасвира и софосбувира у пациентов, инфицированных ВГС генотипа 4 и 6 ограничены. Клинических данных у пациентов с генотипом 5 нет.

Пациенты с болезнью печени класса С по шкале Чайлд-Пью

Безопасность и эффективность даклатасвира в лечении ВГС-инфекции у больных с заболеванием печени класса С по шкале Чайлд-Пью были изучены в клиническом исследовании ALLY-1 (AI444215, даклатасвир+софосбувир+рибавирин в течение 12 недель); однако, УВО были ниже, чем у пациентов с классами А и В. Таким образом, консервативной схемой лечения даклатасвир+софосбувир +/- рибавирин в течение 24 недель предлагаются для пациентов с заболеванием печени С по шкале Чайлд-Пью. Рибавирин может быть добавлен на основе клинической оценки показателей пациента.

Совместная инфекция вирусом гепатита В

Сообщалось о случаях реактивации вируса гепатита В, некоторые из них были смертельными, во время или после лечения противовирусными средствами прямого действия. Обследование на наличие вируса гепатита В должно проводиться у всех пациентов до начала лечения Дакласофтом. Пациенты, инфицированные вирусом гепатита В совместно с вирусом гепатита С должны находиться на тщательном контроле в соответствии с текущими клиническими рекомендациями.

Повторное лечение даклатасвиром

Эффективность даклатасвира как часть схемы повторного лечения у пациентов с предшествующим воздействием на ингибитор NS5A не установлена.

Педиатрическая популяция

Дакласофт не рекомендуется для применения у детей и подростков в возрасте до 18 лет, поскольку безопасность и эффективность не были изучены в этой группе населения.

Применение в период беременности и кормления грудью

Даклатасвир+ Асунапревир

Отсутствуют адекватные и хорошо контролируемые исследования с участием беременных женщин. В исследованиях на животных при применении даклатасвира в дозах, превышающих рекомендованные терапевтические (в 4,6 раза (крысы) и в 16 раз (кролики)), не отмечено негативного влияния на внутриутробное развитие плода, в то время как еще более высокие концентрации лекарственного средства (в 25 раз (крысы) и в 72 раза (кролики)) выявили негативные эффекты как для матери, так и для плода. Женщинам детородного возраста следует использовать эффективные методы контрацепции во время лечения Дакласофтом и в течение пяти недель после его завершения. Применение комбинации Даклатасвир+Асунапревир при беременности противопоказано. Неизвестно, проникает ли даклатасвир в грудное молоко. Даклатасвир проникал в грудное молоко лактирующих крыс в концентрациях, превышающих плазменные материнские концентрации в 1,7-2 раза, поэтому на время лечения Дакласофтом кормление грудью следует прекратить.

Даклатасвир+Асунапревир+Пэгинтерферон альфа+Рибавирин

Применение рибавирина может вызывать пороки развития плода, внутриутробную смерть и аборт, поэтому следует соблюдать тщательную осторожность при применении схемы терапии, включающей рибавирин. Необходимо предотвращение наступления беременности как у самих пациентов, так и у женщин, чьи половые партнеры получают указанную терапию.

не должна начинаться до тех пор, пока пациентки, способные к деторождению, и их половые партнеры мужского пола не будут использовать как минимум 2 эффективных метода контрацепции, что необходимо как на протяжении всей терапии, так и в течение не менее 6 месяцев после ее завершения. В течение этого периода необходимо выполнять стандартные тесты на беременность. При использовании пероральных противозачаточных средств в качестве одного из способов предупреждения беременности рекомендуется использовать высокие дозы пероральных противозачаточных средств (содержащих не менее 30 мкг этинилэстрадиола в комбинации с норэтиндрона ацетатом/норэтиндроном). Исследование интерферонов в опытах на животных было ассоциировано с abortивными эффектами, возможность развития которых у человека не может быть исключена. Поэтому при применении терапии как пациенткам, так и их партнерам следует применять адекватную контрацепцию.

Влияние на способность к управлению автомобилем или механизмами

Сообщалось о головокружении во время лечения даклатасвиром в сочетании с софосбувиром, а также о головокружении, нарушении внимания, помутнении зрения и снижении остроты зрения во время лечения в сочетании с пегинтерфероном альфа и рибавирином. Следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами.

Особые указания

Дакласофт не должен использоваться в виде монотерапии. Из более чем 2000 пациентов, включенных в клинические исследования комбинированной терапии с даклатасвиром, 372 пациента имели компенсированный цирроз (класс А по шкале Чайлд-Пью). Различий в показателях безопасности и эффективности терапии среди пациентов с компенсированным циррозом и пациентов без цирроза не наблюдалось. Безопасность и эффективность применения даклатасвира у пациентов с декомпенсированным циррозом не установлена. Не требуется изменения дозы Дакласофта у пациентов со слабым (класс А по шкале Чайлд-Пью), умеренным (класс В по шкале Чайлд-Пью) или тяжелым (класс С по шкале Чайлд-Пью) нарушением функции печени. Безопасность и эффективность комбинированной терапии даклатасвиром у пациентов с трансплантированной печенью не установлена. Существует ограниченный опыт применения даклатасвира после трансплантации печени. Влияние даклатасвира на интервал QTc было оценено в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании на здоровых добровольцах. Однократные дозы даклатасвира 60 мг и 180 мг не имели клинически значимого влияния на интервал QTc, скорректированный по формуле Фредерика (QTcF). Отсутствовала значимая взаимосвязь между повышенными концентрациями даклатасвира в плазме и изменением QTc. При этом однократная доза даклатасвира 180 мг соответствует максимально ожидаемой концентрации лекарственного средства в плазме крови при клиническом применении. Не изучалось применение даклатасвира для лечения хронического гепатита С у пациентов с сопутствующей инфекцией вируса гепатита В или вируса иммунодефицита человека. Дакласофт содержит лактозу: пациенты с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, недостаточностью лактазы Lapp или мальабсорбцией глюкозо-галактозы, не должны принимать это лекарственное средство.

Необходимо использовать адекватные методы контрацепции в течение 5 недель после завершения терапии Дакласофтом.

Побочное действие

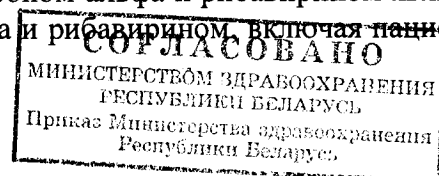
Даклатасвир в сочетании с софосбувиром

Наиболее частые неблагоприятные реакции представляли собой утомление, головную боль и тошноту.

Даклатасвир в сочетании с пегинтерфероном альфа и рибавирином

Наиболее частые неблагоприятные реакции представляли собой утомление, головную боль, зуд, анемию, гриппоподобные симптомы, тошноту, бессонницу, нейтропению, астению, сыпь, снижение аппетита, сухость кожи, алопецию, жар, миалгию, раздражительность, кашель, диарею, одышку и артралгию.

Профиль безопасности даклатасвира в сочетании с пегинтерфероном альфа и рибавирином являлся сходным с профилем лечения только пегинтерфероном альфа и рибавирином, включая пациен-



Параметры частоты нежелательных реакций определяются следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным).

Даклатасвир + софосбувир + рибавирин:

Со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – анемия.

Нарушения метаболизма и питания: часто – снижение аппетита.

Нарушения психики: часто – бессонница, раздражительность.

Со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – головокружение, мигрень.

Со стороны сосудов: часто – приливы крови к лицу.

Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения: часто – одышка, одышка при физической нагрузке, кашель, заложенность носа.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – тошнота; часто – диарея, рвота, боль в животе, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, запор, сухость во рту, метеоризм.

Со стороны кожи и подкожной ткани: часто – сыпь, алопеция, зуд, сухость кожи.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – артралгия, миалгия.

Общие расстройства: очень часто – утомление.

Даклатасвир + софосбувир:

Нарушения психики: часто – бессонница.

Со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – головокружение, мигрень.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – тошнота, диарея, боль в животе.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – артралгия, миалгия.

Общие расстройства: очень часто – утомление.

Результаты лабораторных исследований

Патологические отклонения лабораторных показателей от нормы 3-4 степени, наблюдаемые среди пациентов с ВГС, получавших комбинированное лечение даклатасвиром, представлены в таблице 4.

Таблица 4. Патологические отклонения лабораторных показателей от нормы 3-4 степени, наблюдаемые в клинических исследованиях терапии даклатасвиром в комбинированной терапии.

Параметр*	Даклатасвир в комбинации с асунапревиром (n= 918)	Даклатасвир в комбинации с асунапревиром, пэгинтерфероном альфа, рибавирином (n= 398)
Повышение активности АЛТ ($>5,1$ x ВГН ¹)	4 %	3 %
Повышение активности АСТ ($>5,1$ x ВГН)	3%	3%
Повышение уровня общего билирубина ($>2,6$ ВГН)	1 %	1 %

¹верхняя граница нормы

*Результаты лабораторных исследований были классифицированы по системе DAIDS для классификации тяжести нежелательных явлений у взрослых и детей, версии 1.0.

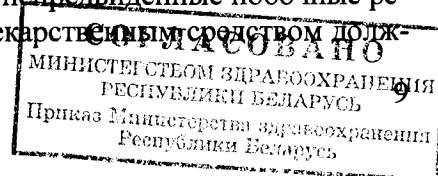
Аритмия сердца

Случаи тяжелой брадикардии и блокады сердца наблюдались при применении даклатасвира совместно с софосбувиром и сопутствующим амиодароном и/или другими лекарственными средствами, снижающими частоту сердечных сокращений.

При возникновении или усугублении любых нежелательных реакций, необходимо немедленно обратиться к врачу.

Передозировка

Симптомов передозировки не описано. В клинических исследованиях фазы 1 при применении лекарственного средства у здоровых добровольцев в дозах до 100 мг в течение периода времени продолжительностью до 14 дней или однократной дозы до 200 мг не отмечались непредвиденные побочные реакции. Антидот к даклатасвиру отсутствует. Лечение передозировки лекарственным средством долж-



но включать общие поддерживающие меры, в том числе мониторинг показателей жизненно важных функций и наблюдение клинического состояния пациента. Ввиду высокого связывания даклатасвира с белками плазмы крови, проведение диализа при передозировке не рекомендуется.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Ввиду того, что Дакласофт применяется в составе комбинированных схем лечения, следует ознакомиться с возможными взаимодействиями с каждым из лекарственных средств схемы. При назначении сопутствующей терапии следует соблюдать наиболее консервативные рекомендации. Даклатасвир является субстратом изофермента CYP3A4, поэтому умеренные и сильные индукторы изофермента CYP3A4 могут снижать уровень даклатасвира в плазме и терапевтический эффект даклатасвира. Сильные ингибиторы изофермента CYP3A4 могут повышать сывороточную концентрацию даклатасвира. Даклатасвир является также субстратом Р-гликопротеина (Р-рр), но совместного применения средств, влияющих только на свойства Р-рр (без одновременного влияния на CYP3A), недостаточно для получения клинически значимого влияния на концентрацию даклатасвира в плазме. Даклатасвир является ингибитором Р-рр, транспортного полипептида органических анионов (ТПОА) 1В1 и 1В3 и белка резистентности рака молочной железы (BCRP). Применение Дакласофта может повышать системное воздействие лекарственных средств, являющихся субстратами Р-гликопротеина или транспортного полипептида органических анионов 1В1/1В3 или BCRP, что может увеличить или пролонгировать их терапевтический эффект и усилить нежелательные явления. Следует соблюдать осторожность при совместном применении даклатасвира и субстратов указанных изоферментов/переносчиков, особенно в случае узкого терапевтического диапазона последних. Лекарственные средства, применение которых совместно с Дакласофтом противопоказано, перечислены в таблице 5.

Таблица 5. Лекарственные средства, применение которых совместно с Дакласофтом противопоказано (приведен не полный перечень веществ, индуцирующих изофермент CYP3A4).

Механизм взаимодействия	Результат взаимодействия	Лекарственные средства, противопоказанные к применению совместно с Дакласофтом
Сильная индукция изофермента CYP3A со стороны совместно применяемого лекарственного средства.	Совместное применение может вести к снижению концентрации даклатасвира в плазме крови, что может приводить к отсутствию вирусологического ответа на даклатасвир.	Противоэпилептические средства: Карбамазепин, Окскарбазепин, Фенобарбитал, Фенитоин. Антибактериальные средства: Рифампицин, Рифабутин, Рифапентин. Системные глюкокортикостероиды: Дексаметазон. Растительные средства: препараты Зверобоя продырявленного (<i>Hypericum perforatum</i>).

У пациентов, принимающих антагонисты витамина К, необходимо контролировать МНО, вследствие возможного изменения функции печени.

В таблице 6 представлены клинические рекомендации для установленных и потенциально значимых лекарственных взаимодействий даклатасвира с другими лекарственными средствами. Клинически значимые повышения концентрации обозначены значком "↑", клинически значимые уменьшения – значком "↓" и отсутствие клинически значимых изменений – значком «↔».

Таблица 6. Взаимодействия с другими лекарственными средствами и рекомендуемая дозировка.

Лекарственные средства по терапевтическим областям	Взаимодействие	Рекомендации по комбинированному применению
Противовирусные лекарственные средства, ВГС		
<i>Нуклеотидный аналог ингибитора полимеразы</i>		

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Лекарственные средства по терапевтическим областям	Взаимодействие	Рекомендации по комбинированному применению
Софосбувир, 400 мг один раз в сутки (даклатасвир, 60 мг один раз в сутки) Исследование проводилось с участием пациентов с хронической инфекцией ВГС	↔ Даклатасвир* AUC: 0,95 (0,82, 1,10) C _{max} : 0,88 (0,78, 0,99) C _{min} : 0,91 (0,71, 1,16) ↔ GS-331007** AUC: 1,0 (0,95, 1,08) C _{max} : 0,8 (0,77, 0,90) C _{min} : 1,4 (1,35, 1,53) *Сравнение для даклатасвира осуществлялось на основании уже имеющихся данных (данные трех исследований по применению 60 мг даклатасвира один раз в сутки с пегинтерфероном альфа и рибавирином). **GS-331007 является основным циркулирующим метаболитом пролекарственного софосбувира.	Коррекция дозы даклатасвира или софосбувира не требуется.
<i>Ингибиторы протеазы (ИП)</i>		
Боцепревир	Взаимодействие не изучено. В связи с ингибированием CYP3A4 боцепревиrom ожидается: ↑ Даклатасвир	При совместном применении с боцепревиrom или другими мощными ингибиторами CYP3A4 доза даклатасвира должна быть снижена до 30 мг один раз в сутки.
Симепревир, 150 мг один раз в сутки (даклатасвир, 60 мг один раз в сутки)	↑ Даклатасвир AUC: 1,96 (1,84, 2,10) C _{max} : 1,50 (1,39, 1,62) C _{min} : 2,68 (2,42, 2,98) ↑ Симепревир AUC: 1,44 (1,32, 1,56) C _{max} : 1,39 (1,27, 1,52) C _{min} : 1,49 (1,33, 1,67)	Коррекция дозы даклатасвира или симепревира не требуется.
Телапревир, 500 мг каждые 12 часов (даклатасвир, 20 мг один раз в сутки) Телапревир, 750 мг каждые 8 часов (даклатасвир, 20 мг один раз в сутки)	↑ Даклатасвир AUC: 2,32 (2,06, 2,62) C _{max} : 1,46 (1,28, 1,66) ↔ Телапревир AUC: 0,94 (0,84, 1,04) C _{max} : 1,01 (0,89, 1,14) ↑ Даклатасвир AUC: 2,15 (1,87, 2,48) C _{max} : 1,22 (1,04, 1,44) ↔ Телапревир AUC: 0,99 (0,95, 1,03) C _{max} : 1,02 (0,95, 1,09) Ингибирование CYP3A4 теллапревиrom	При совместном применении с теллапревиrom или другими мощными ингибиторами CYP3A4 доза даклатасвира должна быть снижена до 30 мг один раз в сутки.
<i>Другие противовирусные лекарственные средства, ВГС</i>		

Лекарственные средства по терапевтическим областям	Взаимодействие	Рекомендации по комбинированному применению
<p>Пегинтерферон альфа, 180 мкг один раз в неделю и рибавирин, 1000 мг или 1200 мг/сутки, общая доза делится на два приема (даклатасвир, 60 мг один раз в сутки)</p> <p>Исследование проводилось с участием пациентов с хронической инфекцией ВГС</p>	<p>↔ Даклатасвир AUC: ↔ * C_{max}: ↔ * C_{min}: ↔ *</p> <p>↔ Пегинтерферон альфа C_{min}: ↔ *</p> <p>↔ Рибавирин AUC: 0,94 (0,80, 1,11) C_{max}: 0,94 (0,79, 1,11) C_{min}: 0,98 (0,82, 1,17)</p> <p>*Фармакокинетические (ФК) параметры даклатасвира при одновременном применении с пегинтерфероном альфа и рибавирином в настоящем исследовании были аналогичны параметрам, наблюдавшимся при исследовании пациентов с инфекцией ВГС, которые подвергались монотерапии даклатасвиром в течение 14 дней. ФК уровни пегинтерферона альфа у пациентов, принимавших пегинтерферон альфа, рибавирин и даклатасвир, были сходными с таковыми у пациентов, принимавших пегинтерферон альфа, рибавирин и плацебо.</p>	<p>Коррекция дозы даклатасвира, пегинтерферона альфа или рибавирина не требуется.</p>
Противовирусные лекарственные средства, ВГС или ВГВ		
<i>Ингибиторы протеазы (ИП)</i>		
<p>Атазанавир, 300 мг / ритонавир, 100 мг один раз в сутки (даклатасвир, 20 мг один раз в сутки)</p>	<p>↑ Даклатасвир AUC*: 2,10 (1,95, 2,26) C_{max}*: 1,35 (1,24, 1,47) C_{min}*: 3,65 (3,25, 4,11)</p> <p>Ингибирование Сур3А4 ритонавиром* приводит к нормированной дозе до 60 мг.</p>	<p>При совместном применении с атазанавиром/ритонавиром, атазанавиром/кобицистатом или другими мощными ингибиторами Сур3А4 доза даклатасвира должна быть снижена до 30 мг один раз в сутки.</p>
Атазанавир / кобицистат	<p>Взаимодействие не изучено. В связи с ингибированием Сур3А4 атазанавиром/кобицистатом ожидается: ↑ Даклатасвир</p>	
<p>Дарунавир, 800 мг / ритонавир, 100 мг один раз в сутки (даклатасвир, 30 мг один раз в сутки)</p>	<p>↔ Даклатасвир AUC: 1,41 (1,32, 1,50) C_{max}: 0,77 (0,70, 0,85)</p> <p>↔ Дарунавир AUC: 0,90 (0,73, 1,11) C_{max}: 0,97 (0,80, 1,17) C_{min}: 0,98 (0,67, 1,44)</p>	<p>Коррекция дозы даклатасвира (60 мг один раз в сутки), дарунавир/ритонавира (800/100 мг один раз в сутки или 600/100 мг два раза в сутки) или дарунавир/ кобицистата не требуется.</p>
Дарунавир / кобицистат	<p>Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↔ Даклатасвир</p>	
Лопинавир, 400 мг / ритонавир	↔ Даклатасвир	

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Лекарственные средства по терапевтическим областям	Взаимодействие	Рекомендации по комбинированному применению
навир, 100 мг два раза в сутки (дактасвир, 30 мг один раз в сутки)	AUC: 1,15 (1,07, 1,24) C _{max} : 0,67 (0,61, 0,74) ↔ Лопинавир* AUC: 1,15 (0,77, 1,72) C _{max} : 1,22 (1,06, 1,41) C _{min} : 1,54 (0,46, 5,07) *эффект 60 мг дактасвира на лопинавир может быть выше	тасвира (60 мг один раз в сутки) или лопинавира/ритонавира не требуется.
<i>Нуклеозидные / нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)</i>		
Тенофовир дезопроксил фумарат, 300 мг один раз в сутки (дактасвир, 60 мг один раз в сутки)	↔ Дактасвир AUC: 1,10 (1,01, 1,21) C _{max} : 1,06 (0,98, 1,15) C _{min} : 1,15 (1,02, 1,30) ↔ Тенофовир AUC: 1,10 (1,05, 1,15) C _{max} : 0,95 (0,89, 1,02) C _{min} : 1,17 (1,10, 1,24)	Коррекция дозы дактасвира или тенофовира не требуется.
Ламивудин Зидовудин Эмтрицитабин Абакавир Диданозин Ставудин	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↔ Дактасвир ↔ НИОТ	Коррекция дозы дактасвира или НИОТ не требуется.
<i>Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)</i>		
Эфавиренз, 600 мг один раз в сутки (дактасвир, 60 мг один раз в сутки / 120 мг один раз в сутки)	↓ Дактасвир AUC*: 0,68 (0,60, 0,78) C _{max} *: 0,83 (0,76, 0,92) C _{min} *: 0,41 (0,34, 0,50) Индукция CYP3A4 эфавирензом* приводит к нормированной дозе до 60 мг.	При совместном применении с эфавирензом доза дактасвира должна быть увеличена до 90 мг один раз в сутки.
Этравирин Невирапин	Взаимодействие не изучено. В связи с ингибированием CYP3A4 этравирин или невирапин ожидается: ↓ Дактасвир	Из-за отсутствия данных совместное применение дактасвира и этравирин или невирапин не рекомендуется.
Рилпивирин	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↔ Дактасвир ↔ Рилпивирин	Коррекция дозы дактасвира или рилпивирин не требуется.
<i>Ингибиторы интегразы</i>		
Долутегравир, 50 мг один раз в сутки (дактасвир, 60 мг один раз в сутки)	↔ Дактасвир AUC: 0,98 (0,83, 1,15) C _{max} : 1,03 (0,84, 1,25) C _{min} : 1,06 (0,88, 1,29) ↑ Долутегравир AUC: 1,33 (1,11, 1,59) C _{max} : 1,29 (1,07, 1,57) C _{min} : 1,45 (1,25, 1,68) Ингибирование P-gp и BCRP дакта-	Коррекция дозы дактасвира или долутегравира не требуется.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Лекарственные средства по терапевтическим областям	Взаимодействие	Рекомендации по комбинированному применению
	тасвиром	
Ралтегравир	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↔ Даклатасвир ↔ Ралтегравир	Коррекция дозы даклатасвира или ралтегравира не требуется.
Элвитегравир, кобицистат, эмтрицитабин, тенофовир дизопроксил фумарат	Для данного комбинирования таблеток с фиксированной дозой взаимодействие не изучено. В связи с ингибированием CYP3A4 кобицистатом ожидается: ↑ Даклатасвир	При совместном применении с кобицистатом или другими мощными ингибиторами CYP3A4 доза даклатасвира должна быть снижена до 30 мг один раз в сутки.
<i>Ингибитор слияния</i>		
Энфувиртид	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↔ Даклатасвир ↔ Энфувиртид	Коррекция дозы даклатасвира или энфувиртида не требуется.
<i>Антагонист рецептора CCR5</i>		
Маравирок	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↔ Даклатасвир ↔ Маравирок	Коррекция дозы даклатасвира или маравирока не требуется.
<i>Вещества, снижающие кислотность</i>		
<i>H₂-блокаторы гистаминовых рецепторов</i>		
Фамотидин, 40 мг, однократная доза (даклатасвир, 60 мг, однократная доза)	↔ Даклатасвир AUC: 0,82 (0,70, 0,96) C _{max} : 0,56 (0,46, 0,67) C _{min} : 0,89 (0,75, 1,06) Увеличение pH желудка	Коррекция дозы даклатасвира не требуется.
<i>Ингибиторы протонного насоса</i>		
Омепразол, 40 мг один раз в сутки (даклатасвир, 60 мг, однократная доза)	↔ Даклатасвир AUC: 0,84 (0,73, 0,96) C _{max} : 0,64 (0,54, 0,77) C _{min} : 0,92 (0,80, 1,05) Увеличение pH желудка	Коррекция дозы даклатасвира не требуется.
<i>Противомикробные лекарственные средства</i>		
Кларитромицин Телитромицин	Взаимодействие не изучено. В связи с ингибированием CYP3A4 противомикробными лекарственными средствами ожидается: ↑ Даклатасвир	При совместном применении с кларитромицином, телитромицином или другими мощными ингибиторами CYP3A4 доза даклатасвира должна быть снижена до 30 мг один раз в сутки.
Эритромицин	Взаимодействие не изучено. В связи с ингибированием CYP3A4 противомикробными лекарственными средствами ожидается: ↑ Даклатасвир	Применение даклатасвира совместно с эритромицином может привести к увеличению концентрации даклатасвира. Рекомендуется соблюдать осторожность.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь.

Лекарственные средства по терапевтическим областям	Взаимодействие	Рекомендации по комбинированному применению
Азитромицин Ципрофлоксацин	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↔ Даклатасвир ↔ Азитромицин или ципрофлоксацин	Коррекция дозы даклатасвира, азитромицина или ципрофлоксацина не требуется.
Антикоагулянты		
Дабигатрана этексилат	Взаимодействие не изучено. В связи с ингибированием P-гр даклатасвиром ожидается: ↑ Дабигатрана этексилат	Контроль безопасности рекомендуется при начале лечения даклатасвиром пациентов, получающих дабигатрана этексилат или другие субстраты P-гр кишечника, которые имеют узкий терапевтический диапазон.
Варфарин	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↔ Даклатасвир ↔ Варфарин	Коррекция дозы даклатасвира или варфарина не требуется.
Карбамазепин Окскарбазепин Фенобарбитал Фенитоин	Взаимодействие не изучено. В связи с индуцированием CYP3A4 противосудорожными лекарственными средствами ожидается: ↓ Даклатасвир	Применение даклатасвира совместно с карбамазепином, окскарбазепином, фенобарбиталом, фенитоином или другими мощными индукторами CYP3A4 противопоказано.
Антидепрессанты		
<i>Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина</i>		
Эсциталопрам, 10 мг один раз в сутки (даклатасвир, 60 мг один раз в сутки)	↔ Даклатасвир AUC: 1,12 (1,01, 1,26) C _{max} : 1,14 (0,98, 1,32) C _{min} : 1,23 (1,09, 1,38) ↔ Эсциталопрам AUC: 1,05 (1,02, 1,08) C _{max} : 1,00 (0,92, 1,08) C _{min} : 1,10 (1,04, 1,16)	Коррекция дозы даклатасвира или эсциталопрама не требуется.
Противогрибковые лекарственные средства		
Кетоконазол, 400 мг один раз в сутки (даклатасвир, 10 мг, однократная доза)	↑ Даклатасвир AUC: 3,00 (2,62, 3,44) C _{max} : 1,57 (1,31, 1,88) Ингибирование CYP3A4 кетоконазолом	При совместном применении с кетоконазолом или другими мощными ингибиторами CYP3A4 доза даклатасвира должна быть снижена до 30 мг один раз в сутки.
Итраконазол Позаконазол Вориконазол	Взаимодействие не изучено. В связи с ингибированием CYP3A4 противогрибковыми лекарственными средствами ожидается: ↑ Даклатасвир	
Флуконазол	Взаимодействие не изучено. В связи с ингибированием CYP3A4 противогрибковыми лекарственными средствами ожидается:	

СОУЗ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Министерства здравоохранения
и спорта Республики Беларусь
Приказ Министерства здравоохранения
и спорта Республики Беларусь

Лекарственные средства по терапевтическим областям	Взаимодействие	Рекомендации по комбинированному применению
	средствами ожидается: ↑ Даклатасвир ↔ Флуконазол	ция дозы даклатасвира или флуконазола не требуется.
Противотуберкулезные лекарственные средства		
Рифампицин, 600 мг один раз в сутки (даклатасвир, 60 мг, однократная доза)	↓ Даклатасвир AUC: 0,21 (0,19, 0,23) C _{max} : 0,44 (0,40, 0,48) Индукция CYP3A4 рифампицином	Применение даклатасвира совместно с рифампицином, рифабутином, рифапентином или другими мощными индукторами CYP3A4 противопоказано.
Рифабутин Рифапентин	Взаимодействие не изучено. В связи с индукцией CYP3A4 противотуберкулезными лекарственными средствами ожидается: ↓ Даклатасвир	
Сердечно-сосудистые лекарственные средства		
<i>Антиаритмические лекарственные средства</i>		
Дигоксин, 0,125 мг один раз в сутки (даклатасвир, 60 мг один раз в сутки)	↑ Дигоксин AUC: 1,27 (1,20, 1,34) C _{max} : 1,65 (1,52, 1,80) C _{min} : 1,18 (1,09, 1,28) Ингибирование P-gp даклатасвиром	Дигоксин следует использовать с осторожностью при совместном применении с даклатасвиром. Первоначально предписывают самую низкую дозу дигоксина. Концентрации дигоксина в сыворотке следует контролировать и использовать для титрования дозы дигоксина с целью достижения желаемого клинического эффекта.
Амиодарон	Взаимодействие не изучено.	Используйте только если нет другой альтернативы. При совместном применении с даклатасвиром в сочетании с софосбувиром рекомендуется тщательный контроль.
<i>Блокаторы кальциевых каналов</i>		
Дилтиазем Нифедипин Амлодипин	Взаимодействие не изучено. В связи с ингибированием CYP3A4 блокаторами кальциевых каналов ожидается: ↑ Даклатасвир	Применение даклатасвира с любым из этих блокаторов кальциевых каналов может привести к увеличению концентрации даклатасвира. Рекомендуется соблюдать осторожность.
Верапамил	Взаимодействие не изучено. В связи с ингибированием CYP3A4 и P-gp верапамилем ожидается: ↑ Даклатасвир	Применение даклатасвира с верапамилем может привести к увеличению концентрации даклатасвира. Рекомендуется соблюдать остo-

рожность.
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Лекарственные средства по терапевтическим областям	Взаимодействие	Рекомендации по комбинированному применению
Кортикостероидные лекарственные средства		
Применяемый системно дексаметазон	Взаимодействие не изучено. В связи с индуцированием CYP3A4 дексаметазоном: ↓ Даклатасвир	Применение даклатасвира совместно с применяемым системно дексаметазоном или другими мощными индукторами CYP3A4 противопоказано.
Растительные добавки		
Зверобой (<i>Hypericum perforatum</i>)	Взаимодействие не изучено. В связи с индуцированием CYP3A4 зверобоем: ↓ Даклатасвир	Применение даклатасвира совместно со зверобоем или другими мощными индукторами CYP3A4 противопоказано.
Гормональные контрацептивы		
Этинилэстрадиол, 35 мкг один раз в сутки в течение 21 дня + норгестимат, 0,180/0,215/0,250 мг один раз в сутки в течение 7/7/7 дней (даклатасвир, 60 мг один раз в сутки)	↔ Этинилэстрадиол AUC: 1,01 (0,95, 1,07) C _{max} : 1,11 (1,02, 1,20) ↔ Норэргестромин AUC: 1,12 (1,06, 1,17) C _{max} : 1,06 (0,99, 1,14) ↔ Норгестрел AUC: 1,12 (1,02, 1,23) C _{max} : 1,07 (0,99, 1,16)	Оральные контрацептивы, содержащие 35 мкг этинилэстрадиола и 0,180/0,215/0,250 мг норгестимата, рекомендованы к применению с даклатасвиром. Другие оральные контрацептивы не изучались.
Иммунодепрессанты		
Циклоспорин, 400 мг, однократная доза (даклатасвир, 60 мг один раз в сутки)	↔ Даклатасвир AUC: 1,40 (1,29, 1,53) C _{max} : 1,04 (0,94, 1,15) C _{min} : 1,56 (1,41, 1,71) ↔ Циклоспорин AUC: 1,03 (0,97, 1,09) C _{max} : 0,96 (0,91, 1,02)	При применении даклатасвира совместно с циклоспорином, такролимусом, сиролимусом или микофенолата мофетилем коррекция дозы не требуется.
Такролимус, 5 мг, однократная доза (даклатасвир, 60 мг один раз в сутки)	↔ Даклатасвир AUC: 1,05 (1,03, 1,07) C _{max} : 1,07 (1,02, 1,12) C _{min} : 1,10 (1,03, 1,19) ↔ Такролимус AUC: 1,00 (0,88, 1,13) C _{max} : 1,05 (0,90, 1,23)	
Сиролимус Микофенолата мофетил	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↔ Даклатасвир ↔ Иммунодепрессанты	
Гиполипидемические средства		
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы		
Розувастатин, 10 мг, однократная доза (даклатасвир, 60 мг один раз в сутки)	↑ Розувастатин AUC: 1,58 (1,44, 1,74) C _{max} : 2,04 (1,83, 2,26) Ингибирование OATP 1B1 и/или BCRP даклатасвиром	Следует соблюдать осторожность при применении даклатасвира совместно с розувастатином или другими субстратами OATP 1B1 или BCRP.

или BCRP.
СОСТАВЛЕНО
 МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь
 17

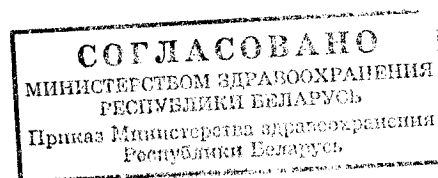
Лекарственные средства по терапевтическим областям	Взаимодействие	Рекомендации по комбинированному применению
Аторвастатин Флувастатин Симвастатин Питавастатин Правастатин	Взаимодействие не изучено. В связи с ингибированием OATP 1B1 и/или BCRP даклатасвиром ожидается: ↑ Концентрация статина	
Наркотические анальгетики		
Бупренорфин / налоксон, от 8/2 мг до 24/6 мг один раз в сутки, индивидуальная доза* (даклатасвир, 60 мг один раз в сутки) *Оценивается у взрослых, зависимых от опиоидов, в рамках стабильной поддерживающей терапии бупренорфином / налоксоном.	↔ Даклатасвир AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↔* ↔ Бупренорфин AUC: 1,31 (1,15, 1,48) C _{max} : 1,30 (1,03, 1,64) C _{min} : 1,20 (1,15, 1,48) ↔ Норбупренорфин AUC: 1,62 (1,33, 1,96) C _{max} : 1,65 (1,38, 1,99) C _{min} : 1,46 (1,16, 1,83) *По сравнению с архивными данными.	Коррекция дозы даклатасвира или бупренорфина не требуется.
Метадон, 40-120 мг один раз в сутки, индивидуальная доза* (даклатасвир, 60 мг один раз в сутки) *Оценивается у взрослых, зависимых от опиоидов, в рамках стабильной поддерживающей терапии метадоном.	↔ Даклатасвир AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↔* ↔ R-метадон AUC: 1,08 (0,94, 1,24) C _{max} : 1,07 (0,97, 1,18) C _{min} : 1,08 (0,93, 1,26) *По сравнению с архивными данными.	Коррекция дозы даклатасвира или метадона не требуется.
Седативные средства		
Бензодиазепины		
Мидазолам, 5 мг, однократная доза (даклатасвир, 60 мг один раз в сутки)	↔ Мидазолам AUC: 0,87 (0,83, 0,92) C _{max} : 0,95 (0,88, 1,04)	При применении даклатасвира совместно с мидазоламом, другими бензодиазепинами или субстратами CYP3A4 коррекция дозы не требуется.
Триазолам Алпразолам	Взаимодействие не изучено. Ожидается: ↔ Триазолам ↔ Алпразолам	

Не ожидается возникновения клинически значимых эффектов в отношении фармакокинетики какого-либо из лекарственных средств при одновременном применении даклатасвира с каким-либо из следующих лекарственных средств: ингибиторы ФДЭ-5, лекарственные средства класса ингибиторов АПФ (например, эналаприл), лекарственные средства класса антагонистов рецепторов ангиотензина II (например, лозартан, ирбесартан, олмесартан, кандесартан, валсартан), дизопирамид, пропafenон, флекаинид, мексилитин, хинидин или антациды.

Условия хранения и срок годности

Хранить в защищенном от влаги месте при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!



Срок годности 2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Лекарственное средство отпускается по рецепту врача.

Упаковка

По 28 таблеток в пластиковом флаконе из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП), снабженном мембраной из алюминиевой фольги, укупоренном завинчивающейся крышкой из ПЭВП с силикагелем.

1 флакон вместе с листком-вкладышем в пачке картонной.

Информация о производителе

Иностранное производственно-торговое унитарное предприятие «Реб-Фарма», 223216, Республика Беларусь, Минская обл., Червенский р-н, г.п. Смиловичи, ул. Садовая, 1, тел./факс: (+375) 17 240 26 35, e-mail: rebpharma@rebpharma.by, <http://www.rebpharma.by>.

