

ДАКЛАТАСВИР ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

- * Латинское название вещества Даклатасвир
- * Фармакологическая группа вещества Даклатасвир
- * Характеристика вещества Даклатасвир
- * Фармакология
- * Применение вещества Даклатасвир
- * Противопоказания
- * Ограничения к применению
- * Применение при беременности и кормлении грудью
- * Побочные действия вещества Даклатасвир
- * Взаимодействие
- * Передозировка
- * Способ применения и дозы
- * Меры предосторожности вещества Даклатасвир
- * Дополнительная литература

Русское название.

Даклатасвир

Латинское название вещества Даклатасвир

Daclatasvirum (род. Daclatasviri)

Химическое название

метил N-[(2S)-1-[(2S)-2-[5-[4-[4-[2-[(2S)-1-[(2S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил]пирролидин-2-ил]-1Н-имидазол-5-ил]фенил]фенил]-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбам

Брутто-формула

C₄₀H₅₀N₈O₆

Фармакологическая группа вещества Даклатасвир

Противовирусные (за исключением ВИЧ) средства

Нозологическая классификация (МКБ-10)

V18.2 Хронический вирусный гепатит С

Код CAS

1009119-64-5

Характеристика вещества Даклатасвир

Противовирусное средство прямого действия против вируса гепатита С.

Даклатасвира гидрохлорид представляет собой вещество от белого до желтого цвета.

Молекулярная масса 738,88 (свободное основание). Легко растворим в воде (>700 мг/мл).

Фармакология

Фармакологическое действие - противовирусное.

Фармакодинамика.

Даклатасвир представляет собой высокоспецифичное средство прямого действия против вируса гепатита С и не обладает выраженной активностью против других РНК- и ДНК-содержащих вирусов, включая ВИЧ. Даклатасвир является ингибитором неструктурного белка 5A (NS5A), многофункционального протеина, необходимого для репликации вируса гепатита С, и таким образом подавляет два этапа жизненного цикла вируса — репликацию вирусной РНК и сборку вирионов. На основании данных, полученных *in vitro*, и данных компьютерного моделирования показано, что даклатасвир взаимодействует с N-концом в пределах домена 1 белка, который может вызывать структурные искажения,

препятствующие реализации функции белка NS5A. Установлено, что даклатасвир является мощным пангенотипическим ингибитором комплекса репликации вируса гепатита С генотипов 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a и 6a со значениями эффективной концентрации (50% снижение, EC50) от пикомолярных до низких наномолярных. При клеточных количественных анализах репликационных значений EC50 даклатасвира варьируют от 0,001 до 1,25 нмоль/л при генотипах 1a, 1b, 3a, 4a, 5a и 6a и от 0,034 до 19 нмоль/л при генотипе 2a. Кроме того, даклатасвир ингибирует вирус гепатита С генотипа 2a (JFH-1) при значении EC50 равном 0,02 нмоль/л. При генотипе 1a у инфицированных пациентов, не получавших ранее лечения, однократная доза даклатасвира 60 мг приводит к среднему снижению вирусной нагрузки, измеренной через 24 ч, на 3,2 log₁₀ МЕ/мл.

Исследования на культуре клеток также показали усиление противовирусного действия даклатасвира при совместном применении с интерфероном альфа и ингибиторами протеазы NS3, нуклеозидными ингибиторами вируса гепатита С NS5B, нуклеозидными аналогами NS5B. Со всеми перечисленными группами ЛС не было отмечено антагонизма противовирусного эффекта.

Резистентность в культуре клеток

Замены аминокислот, вызывающие резистентность к даклатасвиру у генотипов вируса гепатита С 1–6, были выделены в клеточной системе репликационной и наблюдались в N-терминальной области 100 аминокислотного остатка NS5A. Замены L31V и Y93H являлись 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 вызывают низкий уровень резистентности (EC50 <1 нмоль/л для L31V, Y93H) для генотипа 1b и более высокие уровни резистентности для генотипа 1a (до 350 нмоль/л для Y93H). Принципы возникновения резистентности в клинической практике были сходными с принципами возникновения резистентности, наблюдаемыми *in vitro*.

Резистентность в клинических исследованиях

Эффект исходного полиморфизма вируса гепатита С 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 вирусом гепатита С генотипа 1b с исходными заменами NS5A L31 и/или Y93H. 40% (48/119) пациентов с заменами 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 и 4% для L31 отдельно, 10% для Y93H отдельно и 0,5% для L31 + Y93H. Из 127 случаев вирусологической неэффективности при исходной замене NS5A в 16% случаев наблюдалась замена только L31, в 38% — замена только Y93H и в 2% — замена L31 + Y93H.

Терапия комбинацией даклатасвир + асунапревир + пэгинтерферон альфа + рибавирин. Из 373 пациентов, которым проводилось секвенирование в исследовании данной комбинации, у 42 пациентов имелись исходные замены, связанные с резистентностью к даклатасвиру. Из этих 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 пациента — 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 1 раз в сутки в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином среднее значение (коэффициент изменчивости, %) C_{max} даклатасвира составляло 1534 (58%) нг/мл, AUC_{0-24} — 14122 (70%) нг·ч/мл и C_{min} — 232 (83%) нг/мл.

Всасывание. Абсорбция быстрая. C_{max} даклатасвира наблюдается через 1–2 ч после приема внутрь. AUC , C_{max} и C_{min} в крови являются дозозависимыми, стабильный уровень даклатасвира в плазме крови наблюдается на 4-й день применения внутрь 1 раз в сутки. Исследования не выявили различий в фармакокинетике даклатасвира у больных гепатитом В и здоровых добровольцев. Исследования *in vitro*, проведенные с человеческими клетками Caco-2, показали, что даклатасвир является субстратом P-гр. Абсолютная биодоступность даклатасвира составляет 67%.

В исследованиях у здоровых добровольцев 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} даклатасвира в крови на 28% и AUC на 23%. Прием даклатасвира после легкого приема пищи (275 ккал с содержанием жиров около 15%) не изменял его концентрацию в крови.

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

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

Выведение. После перорального приема здоровыми добровольцами однократных доз даклатасвира, меченного радиоактивным углеродом (^{14}C -даклатасвир), 88% всей радиоактивности выводилось с калом (53% в неизменном виде).

После многократного приема даклатасвира пациентами, инфицированными вирусом гепатита С, $T_{1/2}$ даклатасвира варьировал от 12 до 15 ч. У пациентов, которые принимали даклатасвир в таблетках 60 мг с последующим в/в введением 100 мкг ^{13}C , ^{15}N -даклатасвира, общий клиренс составлял 4,24 л/ч.

Пациенты с нарушением функции почек. Сравнение величины AUC у пациентов с инфекцией вируса гепатита С и нормальной функцией почек (Cl креатинина 90 мл/мин) и пациентов с инфекцией вируса гепатита С с нарушениями функции почек (Cl креатинина 60, 30 и 15 мл/мин) показало увеличение AUC на 26, 60 и 80% (несвязанная AUC — 18, 39 и 51%) соответственно. У пациентов с терминальной стадией заболевания почек, требующей проведения гемодиализа, наблюдалось повышение AUC на 27% (связанной — на 20%) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Статистический популяционный анализ данных пациентов с инфекцией вируса гепатита С 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 плазмы, проведение гемодиализа не влияет на его концентрацию в крови. Изменение дозы даклатасвира у пациентов с почечной недостаточностью не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени. Исследования фармакокинетики даклатасвира в дозе 30 мг проводили с участием пациентов с гепатитом С с легкой, умеренной и тяжелой степенью печеночной недостаточности (классы А–С по шкале Чайлд-Пью) в сравнении с пациентами без нарушения функции печени. Значения C_{max} и AUC даклатасвира (свободного и связанного с белками) были ниже при наличии печеночной недостаточности

по сравнению со значениями этих показателей у здоровых добровольцев, однако данное снижение концентрации не было клинически значимым. Отсутствует необходимость изменения дозы препарата у пациентов с нарушенной функцией печени.

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). Изменение фармакокинетики, а также профилей эффективности и безопасности препарата у пожилых пациентов не наблюдалось.

Пол. Наблюдаются различия в общем клиренсе (Cl/F) даклтасвира, при этом Cl/F у женщин ниже, однако данное различие не является клинически значимым.

Применение вещества Даклатасвир.

Лечение хронического гепатита С у пациентов с компенсированным заболеванием печени (включая цирроз) в следующих комбинациях:

- с асунапревиром, у пациентов с вирусом гепатита генотипа 1b;
- с асунапревиром, пэгинтерфероном альфа и рибавирином, у пациентов с вирусом гепатита генотипа 1
- с софосбувиром, у пациентов с вирусом гепатита генотип 3ab

Противопоказания

Даклатасвир не должен применяться в виде монотерапии.

Гиперчувствительность к даклтасвиру.

В комбинации с сильными индукторами изофермента CYP3A4 (вследствие снижения концентрации даклтасвира в крови и снижения эффективности), такими как противоэпилептические (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, окскарбазепин), антибактериальные ЛС (рифампицин, рифабутин, рифапентин), системные ГКС (дексаметазон), растительные ЛС (на основе зверобоя продырявленного, *Hypericum perforatum*).

Одновременное применение умеренных индукторов изофермента CYP3A4 при применении схем, включающих асунапревир (см. инструкцию на соответствующий препарат).

Наличие противопоказаний к применению ЛС комбинированной схемы — асунапревир и/или пэгинтерферон альфа + рибавирин (см. инструкции по применению соответствующих препаратов).

Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, беременность и период лактации, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены).

Ограничения к применению

Поскольку даклтасвир применяется в составе комбинированной терапии, то ее следует применять с осторожностью при состояниях, описанных в инструкциях по применению каждого ЛС, входящего в комбинацию (асунапревир и/или пэгинтерферон альфа + рибавирин).

Безопасность применения комбинированной терапии не изучалась у пациентов с некомпенсированными заболеваниями печени, а также у пациентов после трансплантации печени.

Совместное применение даклтасвира с другими ЛС может привести к изменению концентрации как даклтасвира, так и действующих веществ других ЛС (см.

«Противопоказания» и «Взаимодействие»).

Применение при беременности и кормлении грудью

Даклатасвир + асунапревир

Отсутствуют адекватные и хорошо контролируемые исследования с участием беременных женщин. В исследованиях на животных при применении даклтасвира в дозах, превышающих рекомендованные терапевтические (в 4,6 раза (крысы) и в 16 раз (кролики),

не отмечено негативное влияние на внутриутробное развитие плода, в то время как еще более высокие концентрации даклтасвира (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 даклтасвиром и в течение 5 нед после его завершения.

Применение комбинации даклтасвир + асунапревир при беременности противопоказано. Неизвестно, проникает ли даклтасвир в грудное молоко. Даклтасвир проникал в грудное молоко лактирующих крыс в концентрациях, превышающих плазменные материнские концентрации в 1,7–2 раза, поэтому на время лечения даклтасвиром кормление грудью следует прекратить.

Даклтасвир + 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 пациенток, так и у женщин, чьи половые партнеры получают указанную терапию. Терапия рибавирином 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 мес 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 абортными эффектами, возможность развития которых у человека не может быть исключена. Поэтому при применении терапии как пациенткам, так и их партнерам следует применять адекватную контрацепцию.

Побочные действия вещества Даклтасвир

Даклтасвир применяется только в составе схем комбинированной терапии. Следует ознакомиться с побочным действием ЛС, входящих в схему лечения, до начала терапии. Нежелательные лекарственные реакции (НЛР), связанные с применением асунапревира, пэгинтерферона альфа и рибавирина, описаны в инструкциях по применению данных ЛС. Безопасность применения даклтасвира оценивалась в 5 клинических исследованиях у пациентов с хроническим гепатитом С, получавших 60 мг даклтасвира 1 раз в день в комбинации с асунапревиром и/или пэгинтерфероном альфа и рибавирином. Данные по безопасности применения представлены ниже по режимам лечения.

Даклтасвир + асунапревир

Безопасность применения даклтасвира в комбинации с асунапревиром оценивалась в 4 исследованиях со средней продолжительностью терапии 24 нед. Наиболее распространенными (частота 10% и выше) НЛР, наблюдаемыми в клинических исследованиях при использовании схемы терапии даклтасвир + асунапревир, были головная боль (15%) и повышенная утомляемость (12%). Большинство НЛР были слабыми и умеренными по тяжести; 6% пациентов испытали серьезные нежелательные явления; 3% пациентов прекратили лечение по причине возникновения НЛР. При этом наиболее распространенными нежелательными явлениями, приводящими к прекращению лечения, были повышение активности АЛТ и АСТ. В клиническом исследовании терапии комбинацией даклтасвир + асунапревир во время первых 12 нед лечения частота сообщаемых НЛР была аналогичной у пациентов, получавших плацебо, и пациентов,

получавших указанную терапию. НЛР, возникавшие у больше или равно 5% пациентов с хроническим гепатитом С при применении комбинации даклатасвир + асунапревир, представлены ниже (побочные реакции, связь которых с применением даклатасвира по крайней мере возможна; объединенные данные по нескольким исследованиям). Частота возникновения НЛР приведена в соответствии со шкалой: очень часто (больше или равно 1/10); часто (больше или равно 1/100 и меньше 1/10).

Со стороны нервной системы: очень часто — головная боль (15%).

Со стороны ЖКТ: часто — диарея (9%), тошнота (8%).

Общие расстройства: очень часто — повышенная утомляемость (12%).

Результаты лабораторных и инструментальных исследований: часто — повышение активности АЛТ (7%), повышение активности АСТ (5%).

НЛР, возникавшими менее чем у 5% пациентов с хроническим гепатитом С при применении комбинации даклатасвир + асунапревир, были кожная сыпь, кожный зуд, алопеция; эозинофилия, тромбоцитопения, анемия; повышение температуры тела, недомогание, озноб; бессонница; снижение аппетита, дискомфорт в животе, запор, боль в верхней части живота, стоматит, вздутие живота, рвота; повышение АД; боль и суставах, ригидность мышц; назофарингит, боль в ротоглотке; повышение активности гамма-глобулинтрансферазы, ЩФ, липазы, гипоальбуминемия.

Даклатасвир в комбинации с асунапревиром, пэгинтерфероном альфа и рибавирином. Безопасность применения даклатасвира в комбинации с асунапревиром, пэгинтерфероном альфа и рибавирином оценивалась в клиническом исследовании HALLMARK QUAD со средней продолжительностью терапии 24 нед. Наиболее распространенными НЛР (частота 15% и выше), наблюдаемыми и клинических исследованиях при использовании схемы терапии даклатасвир + асунапревир + пэгинтерферон альфа + рибавирин, были повышенная утомляемость (39%), головная боль (28%), зуд (25%), астения (23%), гриппоподобное состояние (22%), бессонница (21%), анемия (19%), сыпь (18%), алопеция (16%), раздражительность (16%), тошнота (15%). Дополнительными побочными эффектами, возникавшими у пациентов с хроническим гепатитом С при использовании схемы терапии даклатасвир + асунапревир + пэгинтерферон альфа + рибавирин, были сухость кожи (15%), снижение аппетита (12%), боль в мышцах (14%), лихорадка (15%), кашель (13%), одышка (11%), нейтропения (14%), лимфопения (1%), диарея (14%), боль в суставах (9%). Большинство НЛР были слабыми и умеренными по тяжести; 6% пациентов перенесли серьезные побочные явления; 5% пациентов прекратили лечение по причине НЛР, при этом наиболее распространенными НЛР, приводящими к прекращению лечения, были сыпь, недомогание, головокружение и нейтропения. В клиническом исследовании терапии даклатасвир + асунапревир + пэгинтерферон альфа + рибавирин частота сообщаемых НЛР была аналогичной у пациентов, получавших плацебо, и пациентов, получавших указанную терапию, за исключением двух НЛР — астения и гриппоподобное состояние. Указанные НЛР были единственными, возникавшими с частотой минимум на 5% выше, чем среди пациентов, получавших плацебо.

Результаты лабораторных исследований

Патологические отклонения лабораторных показателей от нормы 3–4-й степени, наблюдаемые среди пациентов с вирусом гепатита С, получавших комбинированное лечение даклатасвиром, представлены ниже (результаты лабораторных исследований в процентах, классифицированные по системе Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome, DAIDS, версия 1.0).

Даклатасвир + асунапревир (N=918): повышение активности АЛТ (выше в 5,1 раза ВГН) — 4%, повышение активности АСТ (выше в 5,1 раза ВГН) — 3%, повышение уровня общего билирубина (выше в 2,6 раза ВГН) — 1%.

Даклатасвир + асунапревир + пэгинтерферон альфа + рибавирин (N=398): повышение активности АЛТ (выше в 5,1 раза ВГН) — 3%, повышение активности АСТ (выше в 5,1 раза ВГН) — 3%, повышение уровня общего билирубина (выше в 2,6 раза ВГН) — 1%.

Результаты клинических испытаний.

Так как клинические испытания проведены с различным набором условий, частота встречаемости побочных реакций, наблюдавшихся в этих исследованиях, может не совпадать с полученной в других исследованиях и с наблюдаемой в клинической практике. В клинических испытаниях принимали участие приблизительно 1900 пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С, получавших даклатасвир в рекомендованной дозе в комбинации с другими ЛС для лечения гепатита С.

В исследовании ALLY-3 152 пациента с инфекцией вирусом гепатита С генотипа 3, ранее не подвергавшихся и подвергавшихся лечению, получали даклатасвир 60 мг 1 раз в день в комбинации с софосбувиром в течение 12 нед. Наиболее распространенными побочными реакциями (с частотой 10% и выше) были головная боль и повышенная утомляемость. Все побочные реакции были от легкой до умеренной степени выраженности. У одного пациента наблюдалась серьезная побочная реакция, связь которой с применением даклатасвира не установлена; отмена терапии по причине побочных реакций не производилась ни у одного пациента.

Побочные реакции, предположительно связанные с лечением даклатасвиром и возникавшие с частотой 5% и выше, наблюдавшиеся в данном исследовании (N=152, в скобках данные в процентах), были следующими: головная боль 21 (14%), повышенная утомляемость 21 (14%), тошнота 12 (8%), диарея 7 (5%).

Изменения лабораторных показателей

Повышение уровня липазы. В исследованиях ALLY-3 у 2% пациентов наблюдалось временное асимптоматическое повышение уровня липазы более чем в 3 раза выше ВГН.

Постмаркетинговые исследования.

Нарушения сердечной деятельности. У пациентов, получающих амиодарон, которым было назначено лечение софосбувиром в комбинации с другими противовирусными ЛС прямого действия для лечения гепатита С, включая даклатасвир, была отмечена тяжелая симптоматическая брадикардия.

Взаимодействие.

Ввиду того, что даклатасвир применяется в составе комбинированных схем лечения, следует ознакомиться с возможными взаимодействиями с каждым из ЛС схемы. При назначении сопутствующей терапии следует соблюдать наиболее консервативные рекомендации.

Даклатасвир является субстратом изофермента CYP3A4, поэтому умеренные и сильные индукторы CYP3A4 могут снижать уровень даклатасвира в плазме крови и его терапевтический эффект. Сильные ингибиторы CYP3A4 могут повышать сывороточную концентрацию даклатасвира. Даклатасвир является также субстратом P-гр, но совместного применения ЛС, влияющих только на свойства P-гр (без одновременного влияния на CYP3A), недостаточно для получения клинически значимого влияния на концентрацию даклатасвира в плазме крови. Даклатасвир является ингибитором P-гр, транспортного полипептида органических анионов 1B1 и 1B3 и белка резистентности рака молочной железы (BCRP). Применение даклатасвира может повышать системное воздействие ЛС, являющихся субстратами P-гр или транспортного полипептида органических анионов 1B1/1B3 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.

Совместное применение с даклатасвиром противопоказано для следующих ЛС, являющихся сильными индукторами СYP3A (приведен неполный перечень ЛС, индуцирующих СYP3A4), т.к. их совместное применение может вести к снижению концентрации даклатасвира в плазме крови, что может приводить к отсутствию вирусологического ответа (см. также «Противопоказания»):

- противоэпилептические ЛС — карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин;
- антибактериальные ЛС — рифампицин, рифабутин, рифапентин;
- системные ГКС — дексаметазон;
- растительные ЛС — препараты зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*).

Далее суммированы клинические рекомендации для установленных потенциально значимых лекарственных взаимодействий даклатасвира с другими ЛС.

Противовирусные ЛС для лечения гепатита С

Асунапревир. Отсутствуют клинически значимые изменения концентрации даклатасвира и асунапревира; изменение дозы асунапревира не требуется.

Пэгинтерферон альфа 180 мкг 1 раз в неделю и рибавирин 500 или 600 мг 2 раза в сутки.

Отсутствуют клинически значимые изменения концентрации даклатасвира, пэгинтерферона альфа и рибавирина; изменение дозы даклатасвира, пэгинтерферона альфа или рибавирина не требуется.

Симепревир. Отсутствуют клинически значимые изменения концентрации даклатасвира и симепревира; изменение дозы даклатасвира и симепревира не требуется.

Софосбувир. Отсутствуют клинически значимые изменения концентрации даклатасвира и GS-331007 (основной метаболит софосбувира); изменение дозы даклатасвира и софосбувира не требуется.

Телапревир. Совместное применение увеличивает концентрацию даклатасвира в плазме крови; отсутствуют клинически значимые изменения концентрации телепревира.

Противовирусные ЛС для лечения ВИЧ и гепатита В различного механизма действия

Атазанавир/ритонавир. Совместное применение увеличивает концентрацию даклатасвира в плазме крови; дозу даклатасвира следует уменьшить до 30 мг 1 раз в сутки при сопутствующем применении атазанавира/ритонавира или других сильных ингибиторов СYP3A4.

Дарунавир/ритонавир, лопинавир/ритонавир. Взаимодействие не изучалось. Ввиду ингибирования СYP3A4 ингибиторами протеазы ожидается увеличение концентрации даклатасвира в плазме крови. В связи с недостаточностью данных совместное применение даклатасвира и дарунавира или лопинавира не рекомендуется.

Боцепревир. Взаимодействие не изучалось. Ввиду ингибирования СYP3A4 боцепревиrom ожидается увеличение концентрации даклатасвира в плазме крови. Дозу даклатасвира следует уменьшить до 30 мг 1 раз в сутки при сопутствующем применении боцепревира или других сильных ингибиторов СYP3A4.

Тенофовир. Отсутствуют клинически значимые изменения концентрации даклатасвира и тенофовира; изменение дозы даклатасвира и тенофовира не требуется.

Ламивудин, зидовудин, эмтрицитабин, абакавир, диданозин, ставудин. Взаимодействие не изучалось. Ожидается отсутствие клинически значимых изменений концентрации даклатасвира и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ); изменение дозы даклатасвира и НИОТ не требуется.

Эфавиренз. Совместное применение уменьшает концентрацию даклатасвира в плазме крови; дозу даклатасвира следует увеличить до 90 мг 1 раз в сутки при сопутствующем применении эфавиренза или других умеренных индукторов СYP3A4.

Этравирин, невирапин. Взаимодействие не изучалось. Ввиду индукции CYP3A4 этравирином и невирапином ожидается уменьшение концентрации даклатасвира в плазме крови. В связи с недостаточностью данных совместное применение даклатасвира и этравирина или невирапина не рекомендуется.

Рилпивирин. Взаимодействие не изучалось. Ожидается отсутствие клинически значимых изменений концентрации даклатасвира и рилпивирин в плазме крови. Изменение дозы даклатасвира и рилпивирин не требуется.

Ралтегравир, долутегравир (ингибиторы интегразы). Взаимодействие не изучалось. Ожидается отсутствие клинически значимых изменений концентрации даклатасвира и ингибиторов интегразы в плазме крови. Изменение дозы даклатасвира и ингибиторов интегразы не требуется.

Энфувиртид (ингибитор слияния). Взаимодействие не изучалось. Ожидается отсутствие клинически значимых изменений концентрации даклатасвира и энфувиртида в плазме крови. Изменение дозы даклатасвира и энфувиртида не требуется.

Маравирик (антагонист CCR5-рецепторов). Взаимодействие не изучалось. Ожидается отсутствие клинически значимых изменений концентрации даклатасвира и маравирока в плазме крови. Изменение дозы даклатасвира и маравирока не требуется.

Кобицистат. Взаимодействие не изучалось. Ввиду ингибирования CYP3A4 кобицистатом ожидается увеличение концентрации даклатасвира в плазме крови. Дозу даклатасвира следует уменьшить до 30 мг 1 раз в сутки при сопутствующем применении кобицистата или других сильных ингибиторов CYP3A4.

Средства, подавляющие кислотообразование

Фамотидин (антагонист H₂-гистаминовых рецепторов). Отсутствуют клинически значимые изменения концентрации даклатасвира в плазме крови. Изменение дозы даклатасвира не требуется.

Омепразол (ингибитор протонного насоса). Отсутствуют клинически значимые изменения концентрации даклатасвира в плазме крови. Изменение дозы даклатасвира не требуется.

Антибактериальные ЛС

Кларитромицин, телитромицин. Взаимодействие не изучалось. Ввиду ингибирования CYP3A4 антибиотиками ожидается увеличение концентрации даклатасвира в плазме крови. Дозу даклатасвира следует уменьшить до 30 мг 1 раз в сутки при сопутствующем применении кларитромицина или других сильных ингибиторов CYP3A4.

Эритромицин. Взаимодействие не изучалось. Ввиду ингибирования CYP3A4 эритромицином ожидается увеличение концентрации даклатасвира в плазме крови. Совместное применение требует осторожности.

Азитромицин, ципрофлоксацин. Взаимодействие не изучалось. Ожидается отсутствие клинически значимых изменений концентрации даклатасвира, азитромицина и ципрофлоксацина в плазме крови. Изменение дозы даклатасвира и азитромицина или ципрофлоксацина не требуется.

Антикоагулянты

Дабигатрана этексилат. Взаимодействие не изучалось. Ввиду ингибирования P-gp даклатасвиром ожидается увеличение концентрации дабигатрана этексилата в плазме крови. Рекомендуется тщательный мониторинг безопасности в начале применения схем с даклатасвиром у пациентов, получавших дабигатрана этексилат или другие субстраты P-gp с узким терапевтическим диапазоном.

Варфарин. Взаимодействие не изучалось. Ожидается отсутствие клинически значимых изменений концентрации даклатасвира и варфарина в плазме крови. Изменение дозы даклатасвира и варфарина не требуется.

Антидепрессанты

Эсциталопрам (СИОЗС). Ожидается отсутствие клинически значимых изменений концентрации даклатасвира и эсциталопрама в плазме крови. Изменение дозы даклатасвира и эсциталопрама не требуется.

Противогрибковые ЛС

Кетоконазол 400 мг. Клинически значимое повышение концентрации даклатасвира в плазме крови из-за подавления кетоконазолом CYP3A и P-гр. Дозу даклатасвира следует уменьшить до 30 мг 1 раз в сутки при сопутствующем применении кетоконазола или других сильных ингибиторов CYP3A4.

Итраконазол, позаконазол, вориконазол. Взаимодействие не изучалось. Ввиду ингибирования CYP3A противогрибковыми ЛС ожидается клинически значимое повышение концентрации даклатасвира в плазме крови. Дозу даклатасвира следует уменьшить до 30 мг 1 раз в сутки при сопутствующем применении кетоконазола или других сильных ингибиторов CYP3A4.

Флуконазол. Взаимодействие не изучалось. Ввиду ингибирования CYP3A противогрибковыми ЛС ожидается умеренное повышение концентрации даклатасвира в плазме крови, не требующее изменения дозы обоих ЛС. Клинически значимых изменений концентрации флуконазола не ожидается.

Сердечно-сосудистые ЛС

Дигоксин. Ожидается клинически значимое увеличение концентрации дигоксина в плазме крови из-за подавления P-гр со стороны даклатасвира. Дигоксин и другие субстраты P-гр с узким терапевтическим диапазоном следует применять с осторожностью совместно с даклатасвиром. Следует назначать наименьшую дозу дигоксина и следить за уровнем дигоксина в плазме крови. Для достижения желаемого терапевтического эффекта следует использовать титрование дозы.

Дилтиазем, нифедипин, амлодипин. Взаимодействие не изучалось. Ввиду ингибирования CYP3A БКК ожидается клинически значимое повышение концентрации даклатасвира в плазме крови. Даклатасвир совместно с БКК следует применять с осторожностью.

Верапамил. Взаимодействие не изучалось. Ввиду ингибирования CYP3A и P-гр верапамилом ожидается клинически значимое повышение концентрации даклатасвира в плазме крови. Даклатасвир совместно с верапамилом следует применять с осторожностью.

Пероральные контрацептивы

Этинилэстрадиол 35 мкг 1 раз в сутки + норгестимат 0,18/0,215/0,25 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней. Отсутствуют клинически значимые изменения концентраций пероральных контрацептивов. Совместное применение не имеет клинически значимого влияния на фармакокинетику даклатасвира.

Этинилэстрадиол 30 мкг 1 раз в сутки + норэтиндрона ацетат 1,5 мг 1 раз в сутки (высокодозированное противозачаточное средство). Отсутствуют клинически значимые изменения концентраций пероральных контрацептивов (по сравнению с применением только низких доз пероральных контрацептивов). Совместное применение не имеет клинически значимого влияния на фармакокинетику даклатасвира.

Иммунодепрессанты

Циклоспорин 400 мг 1 раз в сутки. Отсутствуют клинически значимые изменения концентрации даклатасвира и циклоспорина в плазме крови. Изменение дозы даклатасвира и циклоспорина не требуется.

Такролимус 5 мг 1 раз в сутки. Отсутствуют клинически значимые изменения концентрации даклатасвира и такролимуса в плазме крови. Изменение дозы даклатасвира и такролимуса не требуется.

Сиролимус, микофенолата мофетил. Взаимодействие не изучалось. Не ожидается клинически значимых изменений концентрации даклатасвира и иммунодепрессанта в плазме крови. Изменение дозы даклатасвира и иммунодепрессантов не требуется.

Гиполипидемические ЛС

Розувастатин, аторвастатин, флувастатин, симвастатин, питавастатин, правастатин.

Даклатасвир повышает концентрацию розувастатина в плазме крови. В отношении других статинов взаимодействие не изучалось, но ожидается увеличение концентрации статинов в плазме крови из-за ингибирования OATP 1B1 и/или BCRP даклатасвиром. Следует соблюдать осторожность при совместном применении даклатасвира и розувастатина или других субстратов OATP 1B1, OATP 1B3 и BCRP.

Наркотические анальгетики

Бупренорфин/налоксон, от 8/2 до 24/6 мг 1 раз в день, индивидуальная доза (даклатасвир 60 мг 1 раз в день). У опиоидзависимых пациентов, получавших терапию бупренорфином/налоксоном, не обнаружено клинически значимых изменений в фармакокинетике даклатасвира (AUC, C_{max}, C_{min}). Отсутствуют клинически значимые изменения концентрации бупренорфина и норбупренорфина в плазме крови. Изменение дозы даклатасвира и бупренорфина не требуется.

Метадон 40–120 мг однократно, ежедневная доза (даклатасвир 60 мг 1 раз в день). У опиоидзависимых пациентов, получавших терапию метадоном, не обнаружено клинически значимых изменений концентрации даклатасвира и R-метадона в плазме крови. Изменение дозы даклатасвира и метадона не требуется.

Седативные средства

Мидазолам (5 мг однократно), триазолам, алпразолам. Отсутствуют клинически значимые изменения концентрации мидазолама в плазме крови. В отношении триазолама и алпразолама взаимодействие не изучалось, но не ожидается изменений концентрации этих бензодиазепинов в плазме крови. Изменение дозы мидазолама и других субстратов CYP3A4 не требуется.

Передозировка.

Симптомов передозировки не описано.

В клинических исследованиях фазы 1 при применении даклатасвира у здоровых добровольцев в дозах до 100 мг в течение периода времени продолжительностью до 10 дней или однократной дозы до 200 мг не отмечались непредвиденные побочные реакции. Антидот к даклатасвиру отсутствует. Лечение передозировки даклатасвира должно включать общие поддерживающие меры, в т.ч. мониторинг показателей жизненно важных функций и наблюдение клинического состояния пациента. Ввиду высокого связывания даклатасвира с белками плазмы крови проведение диализа при передозировке не рекомендуется.

Неизвестен антидот при передозировке даклатасвира. Лечение передозировки даклатасвира должно состоять из общих поддерживающих мероприятий, включая мониторинг жизненно важных функций и наблюдение клинического состояния пациента. Из-за высокого связывания с белками плазмы (>99%) маловероятно, что диализ существенно уменьшит плазменную концентрацию даклатасвира.

Способ применения и дозы

Внутрь, рекомендованная доза составляет 60 мг 1 раз в сутки независимо от приема пищи, в сочетании с другими ЛС комбинированной схемы. Продолжительность лечения составляет 24 нед.

Меры предосторожности вещества Даклатасвир

Даклатасвир не должен использоваться в виде монотерапии.

Из более чем 2000 пациентов, включенных в клинические исследования комбинированной терапии даклатасвиром, 372 пациента имели компенсированный цирроз печени (класс А по шкале Чайлд-Пью). Различий в показателях безопасности и эффективности терапии у пациентов с компенсированным циррозом и пациентов без цирроза не наблюдалось.

Безопасность и эффективность применения даклатавира у пациентов с некомпенсированным циррозом не установлена. Не требуется изменение дозы даклатавира 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 даклатавиром у пациентов с трансплантированной печенью не установлена. Существует ограниченный опыт применения даклатавира после трансплантации печени.

Влияние даклатавира на интервал QTc было оценено в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у здоровых добровольцев. Однократные дозы даклатавира 60 и 180 мг не имели клинически значимого влияния на интервал QTc, скорректированный по формуле Фредерика (QTcF). Отсутствовала значимая взаимосвязь между повышенными концентрациями даклатавира в плазме крови и изменением QTc. При этом однократная доза даклатавира 180 мг соответствует максимально ожидаемой концентрации в плазме крови при клиническом применении.

Не изучалось применение даклатавира для лечения хронического гепатита С у пациентов с сопутствующей инфекцией вируса гепатита В или ВИЧ.

Препарат даклатавира содержит лактозу: в 1 табл. 60 мг (суточная доза) содержится 115,50 мг лактозы.

Необходимо использовать адекватные методы контрацепции в течение 5 нед после завершения терапии даклатавиром.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами.

Исследований возможного влияния применения даклатавира на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводилось. Если пациент испытывает головокружение, нарушение внимания, нечеткость/снижение остроты зрения (данные нежелательные явления отмечались при использовании схемы лечения с пэгинтерфероном альфа), которые могут повлиять на способность к концентрации внимания, ему следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами.

Перед назначением терапии даклатавиром и во время ее проведения необходимо учитывать возможность лекарственных взаимодействий, проверять назначение сопутствующих ЛС и осуществлять контроль побочных реакций, связанных с сопутствующими ЛС.

Дополнительная литература

Обобщенные материалы www.grls.rosminzdrav.ru 2015,
и www.rxlist.com, 2015.

Год последней корректировки
2016