

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
24.01.2019 № 192
Реєстраційне посвідчення
№ UA/17203/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
17.10.2019 № 2488

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ВІРДАК 60
(VIRDAC 60)

Склад:

діюча речовина: даклатасвір;

1 таблетка містить даклатасвіру дигідрохлорид, еквівалентно даклатасвіру 60 мг;

допоміжні речовини: лактоза безводна, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, Opadry yellow 03B520090 (гіпромелоза (E 464), титану діоксид (E 171), макрогол (E 1521), заліза оксид жовтий (E 172)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, світло-жовтого кольору, круглої форми, зі скошеним краєм, двоопуклі, з написом «D 19» з одного боку та «H» і роздільною рисою – з іншого.

Фармакотерапевтична група. Противірусні засоби прямої дії для лікування інфекцій, спричинених вірусом гепатиту С. Код АТХ J05A P07.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Даклатасвір є інгібітором неструктурного білка 5A (NS5A), багатофункціонального білка, який є важливим компонентом комплексу реплікації вірусу гепатиту С (HCV). Даклатасвір інгібує як реплікацію вірусної РНК, так і збірку віріону.

Противірусна активність у клітинній культурі

Даклатасвір є інгібітором реплікації генотипів 1a та 1b вірусу в клітинні аналізи репліконів з ефективною концентрацією (зниження 50 %, EC50) відповідно у межах 0,003-0,050 та 0,001-0,009 нМ залежно від методу аналізу. Значення EC50 даклатасвіру в системі реплікону становило 0,003-1,25 нМ для генотипів 3a, 4a, 5a, 6a та 0,034-19 нМ для генотипу 2a, а також 0,020 нМ – для вірусу інфекційного генотипу 2a (JFH-1).

Комбінаційні дослідження із використанням клітинної системи репліконів HCV показали посилення противірусної дії даклатасвіру при спільному застосуванні з інтерфероном альфа, інгібіторами протеази NS3, нуклеозидними інгібіторами вірусу гепатиту С NS5B, нуклеозидними аналогами NS5B. Антагонізм антивірусної активності не спостерігався.

Жодної клінічно важливої антивірусної активності не спостерігалось щодо різних РНК та ДНК-вірусів, включаючи ВІЛ. Це підтверджує, що даклатасвір, який інгібує специфічну для HCV мішень, є дуже селективним для HCV.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосьє

Згодено з матеріалами реєстраційного доосьє
[Signature]

Перехресна резистентність

Реплікони HCV, які експресують пов'язані з даклатасвіром резистентні замісники, залишалися повністю чутливими до інтерферону альфа та інших анти-ВГС-агентів із різними механізмами дії, такими як інгібітори протеази NS3 та полімерази NS5B (нуклеозидні та нуклеозидні).

Фармакокінетика

Фармакокінетичні властивості даклатасвіру оцінювали у здорових дорослих добровольців та хворих на хронічний ВГС. Після кількох пероральних доз даклатасвіру по 60 мг 1 раз на добу у комбінації з пегінтерфероном альфа та рибавірином у пацієнтів без попереднього досвіду лікування, із генотипом 1 хронічного HCV, середнє геометричне значення (CV %) максимальної концентрації в плазмі крові (C_{max}) даклатасвіру становило 1534 (58) нг/мл, AUC_{0-24h} – 14122 (70) нг • год/мл, і C_{min} – 232 (83) нг/мл.

Абсорбція

Даклатасвір, таблетки, легко всмоктується після кількох пероральних доз, C_{max} досягається протягом 1-2 годин.

C_{max} , AUC і C_{min} даклатасвіру збільшуються пропорційно до дози. Стаціонарний стан досягається після застосування 1 раз на добу протягом 4 днів. При застосуванні дози 60 мг вплив даклатасвіру був подібний у здорових добровольців та HCV-інфікованих пацієнтів.

Дослідження *in vitro* та *in vivo* показали, що даклатасвір є субстратом Р-глікопротеїнового транспортеру (Р-gp). Абсолютна біодоступність таблетованої форми становить 67 %.

Ефект їжі на пероральну абсорбцію

У здорових добровольців застосування таблеток даклатасвіру у дозі 60 мг після вживання їжі з високим вмістом жиру зменшувало C_{max} та AUC даклатасвіру відповідно на 28 % і 23 % порівняно із застосуванням препарату натще. Застосування даклатасвіру у дозі 60 мг після вживання легкої їжі не призвело до зменшення експозиції даклатасвіру.

Розподіл

У стаціонарному стані зв'язування білків із даклатасвіром у HCV-інфікованих пацієнтів становить приблизно 99 % і не залежить від дози у досліджуваному діапазоні доз (1-100 мг). У пацієнтів, яким застосовували даклатасвір перорально 60 мг, після чого – внутрішньовенно 100 мкг [^{13}C , ^{15}N]-даклатасвір, розрахунковий об'єм розподілу у стаціонарному стані становив 47 літрів. Дослідження *in vitro* показують, що даклатасвір активно і пасивно переноситься у гепатоцити. Активний транспорт опосередкований OAT1 та іншими неідентифікованими транспортними агрегатами, але не органічним транспортером аніона (OAT) 2, поліпептидом-котранспортером натрію-таурохолату (NTCP) або OATP.

Даклатасвір є інгібітором Р-gp, OATP 1B1 і BCRP. *In vitro* даклатасвір є інгібітором транспортера поглинання нирок, OAT1 і 3 та OAT2, але не має клінічного впливу на фармакокінетику субстратів цих транспортерів.

Біотрансформація

In vitro та *in vivo* дослідження показують, що даклатасвір є субстратом CYP3A, причому CYP3A4 є основною ізоформою CYP, відповідальною за метаболізм. Метаболіти із вмістом більше 5 % від концентрації вихідної речовини відсутні. Даклатасвір *in vitro* не інгібує ($IC_{50} > 40$ мкМ) ферменти CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 або 2D6.

Виведення

Після одноразового перорального застосування ^{14}C -даклатасвіру у здорових добровольців 88 % всього радіоактивно міченого препарату було виявлено у фекаліях (53 % у незміненому вигляді) і 6,6 % – у сечі (переважно у незміненому вигляді). Ці дані вказують на те, що печінка є основним органом виведення даклатасвіру у людей. Дослідження *in vitro* показують, що даклатасвір активно і пасивно переноситься у гепатоцити. Активний транспорт опосередкований OAT1 та іншими неідентифікованими транспортними агрегатами. Після застосування кількох доз даклатасвіру у пацієнтів із HCV-інфекцією кінцевий період напіввиведення даклатасвіру становив 12-15 годин. У пацієнтів, яким застосовували даклатасвір перорально 60 мг, після чого – внутрішньовенно 100 мкг [^{13}C , ^{15}N]-даклатасвір, загальний кліренс становив 4,24 л/годину.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Особливі групи пацієнтів

Ниркова недостатність

Фармакокінетика даклатавіру після застосування одноразової пероральної дози 60 мг була вивчена у неінфікованих HCV пацієнтів із порушеннями функції нирок. AUC незв'язаного даклатавіру був на 18 %, 39 % та 51 % вище для пацієнтів із кліренсом креатиніну (CL_{Cr}) відповідно 60, 30 та 15 мл/хв щодо пацієнтів із нормальною функцією нирок. У пацієнтів із термінальною стадією захворювання нирок, яка потребує проведення гемодіалізу, спостерігалось підвищення AUC даклатавіру на 27 % і підвищення AUC незв'язаного даклатавіру на 20 % порівняно із пацієнтами із нормальною функцією нирок.

Печінкова недостатність

Фармакокінетика даклатавіру після одноразової пероральної дози 30 мг вивчалась у неінфікованих HCV пацієнтів із легкою (клас А за класифікацією Чайлда-П'ю), середньою (клас В за Чайлд-П'ю) та тяжкою (клас С за Чайлд-П'ю) печінковою недостатністю порівняно із пацієнтами без порушень функції печінки. C_{max} та AUC загальної кількості даклатавіру (вільного та зв'язаного з білком препарату) були меншими у пацієнтів із порушеннями функції печінки, проте печінкова недостатність не мала клінічно значущого впливу на вільну концентрацію даклатавіру.

Пацієнти літнього віку

Фармакокінетичний аналіз даних клінічних досліджень показав, що вік не впливає на фармакокінетику даклатавіру.

Діти

Фармакокінетика даклатавіру у дітей не була оцінена.

Стать

Спостерігаються відмінності у загальному кліренсі (CL/F) даклатавіру, при цьому CL/F у жінок нижче, проте ця відмінність не є клінічно значущою.

Раса

Популяційний фармакокінетичний аналіз даних клінічних досліджень, визначених расами, показав, що величина впливу на експозицію даклатавіру не є клінічно важливою.

Клінічні характеристики.

Показання.

ВІРДАК 60 показаний у комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування хронічного гепатиту С у дорослих.

Інформацію щодо специфічної дії на генотип вірусу гепатиту С (HCV) див. у розділах «Фармакологічні властивості» та «Особливості застосування».

Протипоказання.

Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Одночасне застосування із сильними індукторами цитохрому P450 3A4 (CYP3A4) та P-gp (наприклад, фенітоїн, карбамазепін, окскарбазепін, фенобарбітал, рифампіцин, рифабутин, рифапентин, системний дексаметазон і рослинні препарати звіробою (*Hypericum perforatum*)), які можуть призвести до зниження експозиції та втрати ефективності даклатавіру.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протипоказання до одночасного застосування (див. розділ «Протипоказання»)

ВІРДАК 60 протипоказаний у поєднанні із сильними індукторами CYP3A4 та P-gp (наприклад, фенітоїн, карбамазепін, окскарбазепін, фенобарбітал, рифампіцин, рифабутин, рифапентин, системний дексаметазон та рослинні препарати звіробою (*Hypericum perforatum*)), які можуть призвести до зниження експозиції та втрати ефективності препарату ВІРДАК 60.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Потенціал взаємодії з іншими лікарськими засобами

Даклатасвір є субстратом CYP3A4, P-gp та органічного транспортера катіона (ОКТ) 1. Сильні або помірні індуктори CYP3A4 і P-gp можуть знижувати рівень плазми крові та терапевтичний ефект даклатасвіру. Одночасне застосування із сильними індукторами CYP3A4 і P-gp протипоказане, тоді як при одночасному застосуванні з помірними індукторами CYP3A4 і P-gp рекомендується коригування дози даклатасвіру (табл. 1). Сильні інгібітори CYP3A4 можуть збільшувати рівень даклатасвіру в плазмі. При одночасному застосуванні із сильними інгібіторами CYP3A4 рекомендується коригування дози даклатасвіру (табл. 1). Одночасне застосування препаратів, які інгібують активність P-gp або ОСТ1, матиме обмежений вплив на дію даклатасвіру.

Даклатасвір є інгібітором P-gp, органічного аніона, що транспортує поліпептид (ОАТР) 1В1, ОСТ1 і протеїн стійкості до раку молочної залози (BCRP). Введення даклатасвіру може збільшити системний вплив на лікарські засоби, які є субстратами P-gp, ОАТР 1В1, ОСТ1 або BCRP, що може збільшити або продовжити терапевтичний ефект та побічні реакції. Обережно слід застосовувати препарат, якщо він має вузький терапевтичний діапазон (табл. 1).

Даклатасвір є дуже слабким індуктором CYP3A4 і викликає зменшення експозиції мідазоламу на 13 %. Однак, оскільки це обмежений ефект, регулювання дози одночасно введених субстратів CYP3A4 не є необхідним.

Зверніться до відповідних інструкцій для медичного застосування лікарського засобу щодо інформації про взаємодію інших лікарських засобів у режимі.

Пацієнти, які отримували антагоністи вітаміну К

Оскільки функція печінки може змінюватися під час лікування даклатасвіром, рекомендується ретельний контроль значень міжнародного нормалізованого відношення (INR).

Табличне резюме взаємодій

У таблиці 1 надано інформацію про дослідження взаємодії препаратів із даклатасвіром, включаючи клінічні рекомендації щодо встановлених або потенційно значущих взаємодій лікарських засобів. Клінічно достовірне збільшення концентрації позначається як «↑», клінічно значиме зниження – як «↓», відсутність клінічно значимих змін – як «↔». За наявності, показано середнє співвідношення з 90 % довірчим інтервалом у дужках. Дослідження, представлені у таблиці 1, були проведені у здорових добровольців, якщо не зазначено інше.

Таблиця 1

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та рекомендації щодо дозування

Лікарські засоби за терапевтичними областями	Взаємодія	Рекомендації щодо одночасного застосування
ПРОТИВІРУСНІ АГЕНТИ, HCV		
<i>Нуклеотидний аналог інгібіторів полімерази</i>		
Софосбувір 400 мг 1 раз на добу (даклатасвір 60 мг 1 раз на добу). Дослідження проводилося у пацієнтів із хронічною інфекцією HCV	↔ даклатасвір* 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) * порівняння даклатасвіру з історичною довідкою (дані з 3-х досліджень даклатасвіру 60 мг 1 раз на добу з пегінтерфероном альфа та рибавірином); **GS-331007 є основним циркулюючим метаболітом пропрепарату софосбувіру.	Не потрібно коригувати дозу даклатасвіру або софосбувіру.

Інгібітори протеази

Боцепревір	Взаємодія не вивчалась. Очікувано через інгібування СУР3А4 боцепревіром: ↑ даклатасвір	Дозу даклатасвіру слід зменшити до 30 мг 1 раз на добу при одночасному застосуванні з боцепревіром або іншими сильними інгібіторами СУР3А4.
Симепревір 150 мг 1 раз на добу (даклатасвір 60 мг 1 раз на добу)	↑ даклатасвір AUC: 1,96 (1,84; 2,10) C _{max} : 1,50 (1,39; 1,62) C _{min} : 2,68 (2,42; 2,98) ↑ симепревір AUC: 1,44 (1,32; 1,56) C _{max} : 1,39 (1,27; 1,52) C _{min} : 1,49 (1,33; 1,67)	Не потрібно коригувати дозу даклатасвіру або симепревіру.
Телапревір 500 мг через 12 годин (даклатасвір 20 мг 1 раз на добу)	↑ даклатасвір AUC: 2,32 (2,06; 2,62) C _{max} : 1,46 (1,28; 1,66) ↔ телепревір AUC: 0,94 (0,84; 1,04) C _{max} : 1,01 (0,89; 1,14)	Дозу даклатасвіру потрібно зменшити до 30 мг 1 раз на добу при одночасному застосуванні телепревіру або інших сильних інгібіторів СУР3А4.
телепревір 750 мг через 8 годин (даклатасвір 20 мг 1 раз на добу)	↑ даклатасвір AUC: 2,15 (1,87; 2,48) C _{max} : 1,22 (1,04; 1,44) ↔ телепревір AUC: 0,99 (0,95; 1,03) C _{max} : 1,02 (0,95; 1,09) СУР3А4 інгібіція телепревіром	

Інші антивірусні агенти HCV

Пегінтерферон альфа 180 мкг 1 раз на тиждень і рибавірин 1000 мг або 1200 мг на добу у двох розділених дозах (даклатасвір 60 мг 1 раз на добу). Дослідження проводилося у пацієнтів із хронічною інфекцією HCV	↔ даклатасвір AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↔* ↔ пегінтерферон альфа C _{min} : ↔* ↔ рибавірин AUC: 0,94 (0,80; 1,11) C _{max} : 0,94 (0,79; 1,11) C _{min} : 0,98 (0,82; 1,17) * ФК параметри для даклатасвіру при введенні з пегінтерфероном альфа та рибавірином у цьому дослідженні були подібні до тих, що спостерігалися при дослідженні інфікованих ВГС суб'єктів, які застосовували даклатасвір як монотерапію протягом 14 днів; ФК рівні пегінтерферону альфа у пацієнтів, які отримували пегінтерферон альфа, рибавірин та даклатасвір, були подібними до пацієнтів, які отримували пегінтерферон альфа, рибавірин та плацебо.	Не потрібно коригувати дозу даклатасвіру, пегінтерферону альфа або рибавірину.
--	---	--

ПРОТИВІРУСНІ АГЕНТИ, HIV або HBV

Інгібітори протеази

Атазанавір 300 мг/ ритонавір 100 мг	↑ даклатасвір AUC*: 2,10 (1,95; 2,26)	Дозу даклатасвіру потрібно зменшити до 30 мг 1 раз на добу при одночасному
--	--	---

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

1 раз на добу (даклатасвір 20 мг 1 раз на добу)	C_{max}^* : 1,35 (1,24; 1,47) C_{min}^* : 3,65 (3,25; 4,11) СУР3А4 інгібіція ритонавіром *результати дозонормалізовані до дози 60 мг.	застосуванні з атазанавіром/ритонавіром, атазанавіром/кобіцистатом або іншими сильними інгібіторами СУР3А4.
Атазанавір/кобіцистат	Взаємодія не вивчалась. <i>Очікувано через інгібування СУР3А4 атазанавіром/кобіцистатом:</i> ↑ даклатасвір	
Дарунавір 800 мг/ ритонавір 100 мг 1 раз на добу (даклатасвір 30 мг 1 раз на добу)	↔ даклатасвір AUC: 1,41 (1,32; 1,50) C_{max} : 0,77 (0,70; 0,85) ↔ дарунавір AUC: 0,90 (0,73; 1,11) C_{max} : 0,97 (0,80; 1,17) C_{min} : 0,98 (0,67; 1,44)	Не потрібно змінювати дозу даклатасвіру 60 мг 1 раз на добу, дарунавіру/ритонавіру (800/100 мг 1 раз на добу або 600/100 мг 2 рази на добу) або дарунавіру/кобіцистату.
Дарунавір/кобіцистат	Взаємодія не вивчалась. <i>Очікувано:</i> ↔ даклатасвір	
Лопінавір 400 мг/ ритонавір 100 мг 2 рази на добу (даклатасвір 30 мг 1 раз на добу)	↔ даклатасвір AUC: 1,15 (1,07; 1,24) C_{max} : 0,67 (0,61; 0,74) ↔ лопінавір* AUC: 1,15 (0,77; 1,72) C_{max} : 1,22 (1,06; 1,41) C_{min} : 1,54 (0,46; 5,07) * ефект 60 мг даклатасвіру на лопінавір може бути більший.	Не потрібно коригувати дозу даклатасвіру 60 мг 1 раз на добу або лопінавіру/ритонавіру.
<i>Нуклеозид/нуклеотид інгібітори зворотної транскриптази (NRTIs)</i>		
Тенофовіру дизопроксилу фумарат 300 мг 1 раз на добу (даклатасвір 60 мг 1 раз на добу)	↔ даклатасвір AUC: 1,10 (1,01; 1,21) C_{max} : 1,06 (0,98; 1,15) C_{min} : 1,15 (1,02; 1,30) ↔ тенофовір AUC: 1,10 (1,05; 1,15) C_{max} : 0,95 (0,89; 1,02) C_{min} : 1,17 (1,10; 1,24)	Не потрібно коригувати дозу даклатасвіру або тенофовіру.
Ламівудин, зидовудин, емтрицитабін, абакавір, диданозин, ставудин	Взаємодія не вивчалась. <i>Очікувано:</i> ↔ даклатасвір, ↔ NRTI	Не потрібно коригувати дозу даклатасвіру або NRTI.
<i>Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (NNRTIs)</i>		
Ефавіренс 600 мг 1 раз на добу (даклатасвір 60 мг 1 раз на добу /120 мг 1 раз на добу)	↓ даклатасвір AUC*: 0,68 (0,60; 0,78) C_{max}^* : 0,83 (0,76; 0,92) C_{min}^* : 0,41 (0,34; 0,50) індукція СУР3А4 ефавіренсом * результати дозонормалізовані до дози 60 мг.	Дозу даклатасвіру необхідно збільшити до 90 мг 1 раз на добу при одночасному застосуванні з ефавіренсом.
Етравірін, невірапін	Взаємодія не вивчалась. <i>Очікувано через індукцію СУР3А4 етравірином або невірапіном:</i> ↓ даклатасвір	Через відсутність даних одночасне застосування даклатасвіру та етравірину або невірапіну не рекомендується.

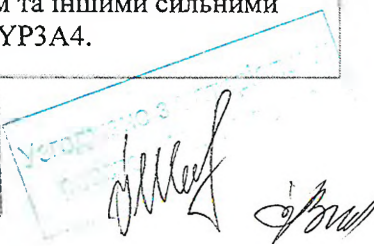
Ув'язнено з матеріалами
реєстраційного дос'є

УЗГОДЖЕНО
[підписи]

Рилпівірін	Взаємодія не вивчалась. <i>Очікувано:</i> ↔ даклатасвір ↔ рилпівірін	Не потрібно коригувати дозу даклатасвіру або рилпівіріну.
<i>Інгібітори інтегрази</i>		
Долутегравір 50 мг 1 раз на добу (даклатасвір 60 мг 1 раз на добу)	↔ даклатасвір AUC: 0,98 (0,83; 1,15) C _{max} : 1,03 (0,84; 1,25) C _{min} : 1,06 (0,88; 1,29) ↑ долутегравір AUC: 1,33 (1,11; 1,59) C _{max} : 1,29 (1,07; 1,57) C _{min} : 1,45 (1,25; 1,68) інгібіція P-gp і BCRP даклатасвіром	Не потрібно коригувати дозу даклатасвіру або долутегравіру.
Ралтегравір	Взаємодія не вивчалась. <i>Очікувано:</i> ↔ даклатасвір ↔ ралтегравір	Не потрібно коригувати дозу даклатасвіру або ралтегравіру.
Елвітегравір/кобіцистат/ емтрицитабін/теніфовіру дизопроксилу фумарат	Взаємодія не вивчалась для цієї фіксованої комбінації таблеток. <i>Очікувано через CYP3A4 інгібіцію кобіцистатом:</i> ↑ даклатасвір	Дозу даклатасвіру слід зменшити до 30 мг 1 раз на добу при одночасному застосуванні з кобіцистатом або іншими сильними інгібіторами CYP3A4.
<i>Інгібітори синтезу</i>		
Енфувіртид	Взаємодія не вивчалась. <i>Очікувано:</i> ↔ даклатасвір, ↔ енфувіртид	Не потрібно коригувати дозу даклатасвіру або енфувіртиду.
<i>Антагоністи CCR5 рецепторів</i>		
Маравірок	Взаємодія не вивчалась. <i>Очікувано:</i> ↔ даклатасвір, ↔ маравірок	Не потрібно коригувати дозу даклатасвіру або маравіроку.
ЗАСОБИ, ЯКІ ПРИГНІЧУЮТЬ КИСЛОТУОУТВОРЕННЯ		
<i>Антагоністи H₂-рецепторів</i>		
Фамотидин 40 мг одноразова доза (даклатасвір 60 мг одноразова доза)	↔ даклатасвір AUC: 0,82 (0,70; 0,96) C _{max} : 0,56 (0,46; 0,67) C _{min} : 0,89 (0,75; 1,06) збільшення рН шлунка	Не потрібно коригувати дозу даклатасвіру.
<i>Інгібітори протонної помпи</i>		
Омепразол 40 мг 1 раз на добу (даклатасвір 60 мг одноразова доза)	↔ Даклатасвір AUC: 0,84 (0,73; 0,96) C _{max} : 0,64 (0,54; 0,77) C _{min} : 0,92 (0,80; 1,05) Збільшення рН шлунка	Не потрібно коригувати дозу даклатасвіру.
АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ЗАСОБИ		
Кларитроміцин, телітроміцин	Взаємодія не вивчалась. <i>Очікувано через інгібіцію CYP3A4 антибактеріальними засобами:</i> ↑ даклатасвір	Дозу даклатасвіру потрібно зменшити до 30 мг 1 раз на добу при одночасному застосуванні з кларитроміцином, телітроміцином та іншими сильними інгібіторами CYP3A4.

Узгоджено з матеріалами
7 реєстраційного досьє

УЗГОДЖЕНО З МАТЕРІАЛАМИ
РЕЄСТРАЦІЙНОГО ДОСЬЄ



Еритроміцин	Взаємодія не вивчалась. <i>Очікувано через інгібіцію CYP3A4 антибактеріальними засобами:</i> ↑ даклатасвір	Застосування даклатасвіру з еритроміцином може призвести до збільшення концентрації даклатасвіру. Рекомендується обережність.
Азитроміцин, ципрофлоксацин	Взаємодія не вивчалась. <i>Очікувано:</i> ↔ даклатасвір, ↔ азитроміцин або ципрофлоксацин	Не потрібно коригувати дозу даклатасвіру або азитроміцину, або ципрофлоксацину.
АНТИКОАГУЛЯНТИ		
Дабігатрану етексилат	Взаємодія не вивчалась. <i>Очікувано через інгібування P-гр даклатасвіром:</i> ↑ дабігатрану етексилат	Рекомендується проводити моніторинг безпеки при ініціюванні лікування даклатасвіром у пацієнтів, які отримують дабігатрану етексилат або інші кишкові субстрати P-гр, які мають вузький терапевтичний діапазон.
Варфарин або інші антагоністи вітаміну К	Взаємодія не вивчалась. <i>Очікувано:</i> ↔ даклатасвір, ↔ варфарин	Не потрібно коригувати дозу даклатасвіру чи варфарину. Кінцевий моніторинг значень МНС (INR) рекомендується з усіма антагоністами вітаміну К. Це пов'язано з функцією печінки, яка може змінитися під час лікування даклатасвіром.
АНТИКОНВУЛЬСАНТИ		
Карбамазепін, окскарбазепін, фенобарбітал, фенітоїн	Взаємодія не вивчалась. <i>Очікувано через індукцію CYP3A4 антиконвульсантами:</i> ↓ даклатасвір	Однчасне застосування даклатасвіру з карбамазепіном, окскарбазепіном, фенобарбіталом, фенітоїном або іншими сильними індукторами CYP3A4 протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).
АНТИДЕПРЕСАНТИ		
<i>Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну</i>		
Есциталопрам 10 мг 1 раз на добу (даклатасвір 60 мг 1 раз на добу)	↔ даклатасвір AUC: 1,12 (1,01; 1,26) C _{max} : 1,14 (0,98; 1,32) C _{min} : 1,23 (1,09; 1,38) ↔Есциталопрам AUC: 1,05 (1,02; 1,08) C _{max} : 1,00 (0,92; 1,08) C _{min} : 1,10 (1,04; 1,16)	Не потрібно коригувати дозу даклатасвіру або есциталопраму.
ПРОТИГРИБКОВІ ЗАСОБИ		
Кетоконазол 400 мг 1 раз на добу (даклатасвір 10 мг одноразова доза)	↑ даклатасвір AUC: 3,00 (2,62; 3,44) C _{max} : 1,57 (1,31; 1,88) CYP3A4 інгібіція кетоконазолом	Дозу даклатасвіру потрібно зменшити до 30 мг 1 раз на добу при одночасному застосуванні з кетоконазолом або іншими сильними інгібіторами CYP3A4.
Ітраконазол, посаконазол, вориконазол,	Взаємодія не вивчалась. <i>Очікувано через інгібування CYP3A4 протигрибковими засобами:</i> ↑ даклатасвір	
Флуконазол	Взаємодія не вивчалась. <i>Очікувано через інгібування CYP3A4 протигрибковими засобами:</i> ↑ даклатасвір ↔ флуконазол	Очікується помірне збільшення концентрації даклатасвіру, однак не потрібно коригувати дозу даклатасвіру або флуконазолу.

АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНІ ЗАСОБИ

Рифампіцин 600 мг 1 раз на добу (даклатасвір 60 мг одноразова доза)	↓ даклатасвір AUC: 0,21 (0,19; 0,23) C _{max} : 0,44 (0,40; 0,48) СУР3А4 індукція рифампіцином	Одночасне застосування даклатасвіру з рифампіцином, рифабутином, рифапентином або іншими сильними індукторами СУР3А4 протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).
Рифабутин, рифапентин	Взаємодія не вивчалась. Очікувано через індукцію СУР3А4 антимікобактеріальними засобами. ↓ Даклатасвір	

СЕРЦЕВО-СУДИННІ ЗАСОБИ

Антиаритмічні засоби

Дигоксин 0,125 мг 1 раз на добу (даклатасвір 60 мг 1 раз на добу)	↑ дигоксин AUC: 1,27 (1,20; 1,34) C _{max} : 1,65 (1,52; 1,80) C _{min} : 1,18 (1,09; 1,28) P-gp інгібіція даклатасвіром	Дигоксин слід застосовувати з обережністю, коли його вводять разом із даклатасвіром. Спочатку призначають найнижчу дозу дигоксину. Концентрацію дигоксину в сироватці крові слід контролювати та застосовувати для титрування дози дигоксину для отримання бажаного клінічного ефекту.
Аміодарон	Взаємодія не вивчалась.	Застосовувати тоді, коли не існує жодної іншої альтернативи. Якщо ці лікарські засоби вводяться з даклатасвіром у комбінації з софосбувіром, рекомендується проводити ретельний моніторинг (див. розділи «Особливості застосування» і «Побічні реакції»).

Блокатори кальцієвих каналів

Дилтіазем, ніфедипін, амлодипін	Взаємодія не вивчалась. Очікувано через інгібіцію СУР3А4 блокатором кальцієвих каналів: ↑ даклатасвір	Застосування даклатасвіру з будь-яким із цих блокаторів кальцієвих каналів може призвести до збільшення концентрації даклатасвіру. Рекомендується обережність.
Верапаміл	Взаємодія не вивчалась. Очікувано через інгібіцію СУР3А4 та P-gp верапамілом: ↑ даклатасвір	Застосування даклатасвіру з верапамілом може призвести до збільшення концентрації даклатасвіру. Рекомендується обережність.

КОРТИКОСТЕРОЇДИ

Системний дексаметазон	Взаємодія не вивчалась. Очікувано через індукцію СУР3А4 дексаметазоном: ↓ даклатасвір	Одночасне застосування даклатасвіру із системним дексаметазоном або іншими сильними індукторами СУР3А4 протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).
------------------------	---	--

РОСЛИННІ ПРЕПАРАТИ

Звіробій (<i>Hypericum perforatum</i>)	Взаємодія не вивчалась. Очікувано через індукцію СУР3А4 звіробоем: ↓ даклатасвір	Одночасне застосування даклатасвіру із звіробоем або іншими сильними індукторами СУР3А4 протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).
---	--	---

ГОРМОНАЛЬНІ КОНТРАЦЕПТИВИ

Етинілестрадіол 35 мкг 1 раз на добу 21 день + норгестимат 0,180/0,215/0,250 мг 1 раз на добу 7/7/7 днів (даклатасвір 60 мг 1 раз на добу)	↔ етинілестрадіол AUC: 1,01 (0,95; 1,07) C _{max} : 1,11 (1,02; 1,20) ↔ норельгестромін AUC: 1,12 (1,06; 1,17) C _{max} : 1,06 (0,99; 1,14) ↔ нонгестрел	Пероральні контрацептиви, які містять етинілестрадіол 35 мкг і норгестимат 0,180/0,215/0,250 мг, рекомендуються з даклатасвіром. Інші пероральні контрацептиви не вивчались.
---	--	--

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

	AUC: 1,12 (1,02; 1,23) C _{max} : 1,07 (0,99; 1,16)	
ІМУНОСУПРЕСАНТИ		
Циклоспорин 400 мг одноразова доза (даклатасвір 60 мг 1 раз на добу)	↔ даклатасвір 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)	Не потрібно коригувати дозу або вводити лікарські засоби при одночасному застосуванні даклатасвіру із циклоспорином, такролімусом, сиролімусом або мікофеноляту мофетилом.
Такролімус 5 мг одноразова доза (даклатасвір 60 мг 1 раз на добу)	↔ даклатасвір AUC: 1,05 (1,03; 1,07) C _{max} : 1,07 (1,02; 1,12) C _{min} : 1,10 (1,03; 1,19) ↔ такролімус AUC: 1,00 (0,88; 1,13) C _{max} : 1,05 (0,90; 1,23)	
Сиролімус, мікофеноляту мофетил	Взаємодія не вивчалась. <i>Очікувано:</i> ↔ даклатасвір, ↔ імунодепресанти	
ЛІПІДОЗНИЖУЮЧІ АГЕНТИ		
<i>HMG-CoA редуктази інгібітори</i>		
Розувастатин 10 мг одноразова доза (даклатасвір 60 мг 1 раз на добу)	↑ розувастатин AUC: 1,58 (1,44; 1,74) C _{max} : 2,04 (1,83; 2,26) Інгібіція OATP 1B1 і BCRP даклатасвіром	Потрібна обережність при одночасному застосуванні даклатасвіру з розувастатином або іншими субстратами OATP 1B1 або BCRP.
Аторвастатин, флувастатин, симвастатин, пітавастатин, правастатин	Взаємодія не вивчалась. <i>Очікувано через інгібіцію OATP 1B1 та/або BCRP даклатасвіром:</i> ↑ концентрація статину	
НАРКОТИЧНІ АНАЛГЕТИКИ		
Бупренорфін/налоксон, 8/2 – 24/6 мг 1 раз на добу індивідуалізована доза* (даклатасвір 60 мг 1 раз на добу). * Оцінено у опіїдно- залежних дорослих на стабільній бупренорфін/налоксон підтримуючій терапії.	↔ даклатасвір AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↔* ↑ бупренорфін AUC: 1,37 (1,24; 1,52) C _{max} : 1,30 (1,03; 1,64) C _{min} : 1,17 (1,03; 1,32) ↑ норбупренорфін AUC: 1,62 (1,30; 2,02) C _{max} : 1,65 (1,38; 1,99) C _{min} : 1,46 (1,12; 1,89). * Порівняно з історичними даними.	Можливо, не потрібно коригувати дозу даклатасвіру або бупренорфіну, однак рекомендується стежити за ознаками опіїдної токсичності.
Метадон, 40-120 мг 1 раз на добу індивідуалізована доза* (даклатасвір 60 мг 1 раз на добу). * Оцінено у опіїдно- залежних дорослих на стабільній метадонової підтримуючій терапії.	↔ даклатасвір 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). * Порівняно з історичними даними.	Не потрібно коригувати дозу даклатасвіру або метадону.

Узгоджено з матеріалами реєстраційного дос'є

Handwritten signatures and initials

СЕДАТИВНІ ЗАСОБИ

Бензодіазепіни

Мідазолам 5 мг разова доза (даклатасвір 60 мг 1 раз на добу)	↔ мідазолам AUC: 0,87 (0,83; 0,92) C _{max} : 0,95 (0,88; 1,04)	Не потрібно коригувати дозу мідазоламу, інших бензодіазепінів або інших субстратів CYP3A4 при одночасному застосуванні з даклатасвіром.
Триазолам, алпразолам	Взаємодія не вивчалась. Очікувано: ↔ триазолам ↔ алпразолам	

Ніякого клінічно значущого впливу на фармакокінетику будь-якого лікарського засобу не очікується, якщо даклатасвір застосовують разом з інгібіторами PDE-5, лікарськими засобами класу інгібіторів АПФ (наприклад еналаприл), лікарськими засобами класу антагоністів рецепторів ангіотензину II (наприклад, лозартан, ірбесартан, олмесартан, кандесартан, валсартан), дизопірамідом, пропafenомом, флекаїнідом, мексилітином, хінідином або антацидами.

Діти

Дослідження взаємодії проводилися тільки у дорослих.

Особливості застосування.

ВІРДАК 60 не застосовують як монотерапію. Препарат слід застосовувати у комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування хронічного гепатиту С (див. розділи «Показання» та «Спосіб застосування та дози»).

Сильна брадикардія та блокада серця

При застосуванні даклатасвіру у комбінації із софосбувіром та супутнім аміодароном незалежно від застосування інших препаратів, що знижують частоту серцевих скорочень, спостерігаються випадки сильної брадикардії та блокади серця. Механізм не встановлений. Супутнє застосування аміодарону було обмежено через клінічні події при застосуванні із софосбувіром та противірусними засобами прямої дії (ПЗПД). Такі випадки потенційно небезпечні для життя, тому аміодарон слід застосовувати лише у пацієнтів, які приймають ВІРДАК 60 і софосбувір, коли інші альтернативні антиаритмічні методи не переносяться або протипоказані.

Якщо необхідне супутнє застосування аміодарону, рекомендується ретельний нагляд за пацієнтами, які починають застосовувати ВІРДАК 60 у поєднанні з софосбувіром. Пацієнти, які мають високий ризик брадиаритмії, повинні бути під постійним спостереженням протягом 48 годин у відповідних клінічних умовах.

Через тривалий період напіввиведення аміодарону слід також проводити відповідний моніторинг для пацієнтів, які припинили прийом аміодарону протягом останніх кількох місяців і повинні розпочати прийом даклатасвіру у поєднанні із софосбувіром.

Всі пацієнти, які отримують даклатасвір та софосбувір у поєднанні з аміодароном з іншими лікарськими засобами або без них, які знижують частоту серцевих скорочень, також повинні бути попереджені про симптоми брадикардії та блокади серця, і їм слід порадити терміново звернутися до лікаря, якщо вони зазнають цих симптомів.

Генотип-специфічна активність

Інформацію щодо рекомендованих режимів із різними генотипами HCV див. у розділі «Спосіб застосування та дози», інформацію, що стосується генотип-специфічної вірусологічної та клінічної активності – у розділі «Фармакологічні властивості».

Дані для підтримки лікування інфекції генотипу 2 даклатасвіром і софосбувіром обмежені. Дані дослідження ALLY-3 (A1444218) підтверджують 12-тижневу тривалість лікування комбінацією даклатасвір + софосбувір для пацієнтів без досвіду лікування та з досвідом лікування з інфекцією генотипу 3 без цирозу. Нижчі показники SVR спостерігались у пацієнтів із цирозом печінки (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Дані програм співчутливого використання, які включали пацієнтів з інфекцією генотипу 3 та цирозом печінки, застосовують комбінацію даклатасвір + софосбувір протягом 24 тижнів у цих

пацієнтів. Достовірність додавання рибавіріну до цього режиму невідома (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Клінічні дані, що підтверджують застосування даклатавіру та софосбувіру у пацієнтів, інфікованих генотипами 4 та 6 HCV, обмежені. Немає клінічних даних щодо хворих із генотипом 5 (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Пацієнти з печінковою недостатністю (клас С за шкалою Чайлда-П'ю)

Безпека та ефективність даклатавіру при лікуванні ВГС-інфекції у пацієнтів із печінковою недостатністю (клас С за шкалою Чайлда-П'ю) були встановлені у клінічному дослідженні ALLY-1 (AI444215, даклатавір + софосбувір + рибавірін протягом 12 тижнів), однак показники SVR були нижчі, ніж у пацієнтів із печінковою недостатністю (клас А і В за шкалою Чайлда-П'ю). Таким чином, для пацієнтів із печінковою недостатністю, клас С, пропонується консервативна схема лікування: даклатавір + софосбувір +/- рибавірін протягом 24 тижнів (див. розділи «Фармакологічні властивості» і «Спосіб застосування та дози»). Рибавірін може бути доданий на підставі клінічної оцінки стану окремого пацієнта.

HCV/HBV (вірус гепатиту В) коінфекція

Зафіксовано випадки реактивації вірусу гепатиту В (HBV) деякі з них були летальними), під час або після лікування антивірусними препаратами прямої дії. Скринінг HBV слід проводити у всіх пацієнтів перед початком лікування. Пацієнти, коінфіковані HBV/HCV, піддаються ризику HBV-реактивації, тому їх слід контролювати та управляти відповідно до поточних клінічних рекомендацій.

Повторне лікування даклатавіром

Ефективність даклатавіру як частини схеми повторного лікування пацієнтів із попереднім впливом інгібітора NS5A не була встановлена.

Вимоги щодо вагітності та контрацепції

Препарат не слід застосовувати у період вагітності або у жінок дітородного віку, які не використовують контрацепцію. Використання вискоєфективної контрацепції необхідно продовжити протягом 5 тижнів після завершення терапії препаратом (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

При застосуванні даклатавіру у комбінації з рибавірином необхідно враховувати протипоказання щодо застосування рибавіріну. Значні тератогенні та/або ембріоцидні ефекти були продемонстровані у всіх тварин, що зазнали впливу рибавіріну, тому, щоб не допустити вагітності у пацієнтів жінок та жінок-партнерів пацієнтів чоловіків, слід дотримуватися обережності (див. Інструкцію для медичного застосування лікарського засобу для рибавіріну).

Взаємодія з лікарськими засобами

Одночасне застосування даклатавіру може змінити концентрацію інших лікарських засобів, а інші лікарські засоби можуть змінити концентрацію даклатавіру (див. розділ «Протипоказання» для переліку лікарських засобів, які протипоказані для застосування з даклатавіром через можливу втрату терапевтичного ефекту. Зверніться до розділу «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» щодо встановлених та інших потенційно значущих взаємодій між лікарськими засобами.

Застосування у пацієнтів з цукровим діабетом

Після початку лікування вірусного гепатиту С противірусними засобами прямої дії, пацієнти з цукровим діабетом можуть відчувати поліпшення регулювання рівня глюкози у крові, що може призвести до симптоматичної гіпоглікемії. У пацієнтів з цукровим діабетом, які починають прийом ПЗПД, необхідно ретельніше контролювати рівень вмісту глюкози у крові, особливо протягом перших 3 місяців, а також у разі потреби відкоригувати лікування діабету. Лікаря, який призначає терапію пацієнту з цукровим діабетом, необхідно проінформувати про призначення препарату ВІРДАК 60.

Діти

Препарат ВІРДАК 60 не рекомендується застосовувати у дітей та підлітків віком до 18 років, оскільки для цієї групи пацієнтів безпека та ефективність не встановлені.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дощує
12

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дощує
12

Важлива інформація про деякі інгредієнти препарату ВІРДАК 60

Препарат містить лактозу. Пацієнти із рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, дефіциту лактази Лаппа або мальабсорбції глюкозо-галактози не повинні приймати цей препарат.

Пацієнти, які застосовують натрій-контрольовану дієту

Препарат містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Немає даних про застосування даклатасвіру у вагітних жінок.

Дослідження даклатасвіру у тварин показали ембріотоксичний та тератогенний ефекти. Потенційний ризик для людей невідомий.

Даклатасвір не слід застосовувати під час вагітності або у жінок репродуктивного віку, не використовуючи контрацепцію (див. розділ «Особливості застосування»). Використання високоефективної контрацепції слід продовжити протягом 5 тижнів після завершення терапії препаратом ВІРДАК 60 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Оскільки препарат застосовують у комбінації з іншими лікарськими засобами, необхідно враховувати протипоказання та попередження щодо застосування цих лікарських засобів.

Для детальних рекомендацій щодо вагітності та контрацепції зверніться до Інструкції для медичного застосування лікарського засобу для рибавіріну та пегінтерферону альфа.

Період годування груддю

Не відомо, чи виводиться даклатасвір у грудне молоко людини. Доступні фармакокінетичні та токсикологічні дані у тварин показали виведення даклатасвіру та метаболітів у молоко. Ризик для новонародженого/немовляти не можна виключити. Тому не слід годувати груддю при застосуванні препарату ВІРДАК 60.

Репродуктивна функція

Дані щодо впливу даклатасвіру на репродуктивну функцію людини відсутні.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Під час лікування даклатасвіром у комбінації з софосбувіром було зареєстровано запаморочення, а під час лікування даклатасвіром у комбінації з пегінтерфероном альфа та рибавіріном – запаморочення, порушення уваги, розмитість зору та зменшення гостроти зору.

Спосіб застосування та дози.

Застосовувати препарат слід під контролем лікаря, який має досвід лікування хронічного гепатиту С.

Позологія

Рекомендована доза препарату становить 60 мг 1 раз на добу. Застосовують внутрішньо незалежно від вживання їжі.

Препарат ВІРДАК 60 слід застосовувати у комбінації з іншими лікарськими засобами. Перед початком терапії препаратом потрібно також переглянути Інструкцію для медичного застосування лікарського засобу для інших препаратів щодо режиму лікування.

Таблиця 2

Рекомендоване лікування «даклатасвір – комбінована безінтерферонова терапія»

Категорія пацієнтів*	Режим і тривалість
<i>НСV, генотип 1 або 4</i>	
Пацієнти без цирозу	даклатасвір + софосбувір протягом 12 тижнів
Пацієнти із цирозом <i>CP A або B</i>	даклатасвір + софосбувір + рибавірін протягом 12 тижнів або

13 узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

CP C	даклатасвір + софосбувір (без рибавіріну) протягом 24 тижнів даклатасвір + софосбувір +/- рибавірін протягом 24 тижнів (див. розділи «Фармакологічні властивості» і «Особливості застосування»)
<i>HCV, генотип 3</i>	
Пацієнти без цирозу	даклатасвір + софосбувір протягом 12 тижнів
Пацієнти із цирозом	даклатасвір + софосбувір +/- рибавірін протягом 24 тижнів (див. розділ «Фармакологічні властивості»)
<i>Рецидивна HCV-інфекція після трансплантації печінки (генотип 1, 3 або 4)</i>	
Пацієнти із цирозом	даклатасвір + софосбувір + рибавірін протягом 12 тижнів (див. розділ «Фармакологічні властивості»)
Пацієнти із цирозом CP A або B генотип 1 або 4 генотип 3	даклатасвір + софосбувір + рибавірін протягом 12 тижнів даклатасвір + софосбувір +/- рибавірін протягом 24 тижнів
Пацієнти із цирозом CP C	даклатасвір + софосбувір +/- рибавірін протягом 24 тижнів (див. розділи «Особливості застосування» і «Фармакологічні властивості»)

CP: Чайлд–П'ю

* Включає пацієнтів, коінфікованих вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ). Рекомендації щодо дозування ВІЛ-антивірусними агентами зазначено у розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Даклатасвір + пегінтерферон альфа + рибавірін

Цей режим є альтернативним рекомендованим режимом для пацієнтів з інфекцією генотипу 4, без цирозу або з компенсованим цирозом. Даклатасвір застосовують протягом 24 тижнів у поєднанні з пегінтерфероном альфа та рибавіріном протягом 24-48 тижнів:

- якщо РНК HCV не виявляється на обох тижнях лікування 4 і 12, усі три компоненти режиму потрібно продовжувати загальною тривалістю 24 тижні;
- якщо невиявлена РНК HCV досягається, але не на обох тижнях лікування 4 і 12, то прийом даклатасвіру слід припинити на 24 тижні, а прийом пегінтерферону альфа та рибавіріну продовжувати протягом 48 тижнів.

Рекомендації щодо дозування рибавіріну

Доза рибавіріну в комбінації з даклатасвіром залежить від маси тіла (1000 або 1200 мг для пацієнтів <75 кг або ≥75 кг відповідно). Зверніться до інструкції для медичного застосування лікарського засобу рибавірін.

Для пацієнтів із цирозом А, В або С за класифікацією Чайлда–П'ю або рецидивом інфекції HCV після трансплантації печінки рекомендована початкова доза рибавіріну – 600 мг щодня, застосовують під час вживання їжі. Якщо початкова доза добре переноситься, дозу можна титрувати максимально до 1000-1200 мг на добу (точка перелому – 75 кг). Якщо початкова доза переноситься погано, то дозу слід зменшити за клінічними показаннями на основі вимірювань гемоглобіну та кліренсу креатиніну (див. Табл. 3).

Таблиця 3

Рекомендації щодо дозування рибавіріну для одночасного застосування з даклатасвіром для пацієнтів із цирозом печінки або після трансплантації

Лабораторні показники / клінічні критерії	Рекомендації щодо дозування рибавіріну
Гемоглобін	
>12 г/дл	600 мг щодня
> 10 до ≤12 г/дл	400 мг щодня
> 8,5 до ≤10 г/дл	200 мг щодня

≤8,5 г/дл	Відмінити рибавірин
Кліренс креатиніну	
>50 мл/хв	Дотримуйтесь вищевказаних правил щодо гемоглобіну
>30 до ≤50 мл/хв	200 мг через день
≤30 мл/хв або гемодіаліз	Відмінити рибавірин

Зміна дози, переривання та припинення дії

Модифікація дози даклатасвіру для керування побічними реакціями не рекомендується. Якщо при виникненні побічних реакцій є необхідність у припиненні застосування препаратів, які є компонентами схеми, даклатасвір не слід призначати як монотерапію.

Не існує вірусологічних правил припинення лікування, які застосовуються до поєднання даклатасвіру із софосбувіром.

Припинення лікування у пацієнтів із неадекватною вірусологічною відповіддю на лікування під час лікування даклатасвіром, пегінтерфероном альфа та рибавірином

Маловірогідно, що пацієнти з неадекватною вірусологічною відповіддю на терапію отримують стійку вірусологічну відповідь (SVR), тому для цих пацієнтів рекомендується припинення лікування. Пороги РНК HCV, які призводять до припинення лікування (тобто правил припинення лікування), наведені у Таблиці 4.

Таблиця 4

Правила припинення лікування у пацієнтів, які отримують даклатасвір у комбінації з пегінтерфероном альфа та рибавірином, при неадекватній вірусологічній відповіді на лікування

HCV РНК	Дія
4-й тиждень лікування: > 1000 МО/мл	Відмінити даклатасвір, пегінтерферон альфа та рибавірин
12-й тиждень лікування: ≥ 25 МО/мл	Відмінити даклатасвір, пегінтерферон альфа та рибавірин
24-й тиждень лікування: ≥ 25 МО/мл	Відмінити пегінтерферон альфа та рибавірин (лікування даклатасвіром завершується на 24 тижні)

Рекомендована доза для супутніх лікарських засобів

Сильні інгібітори ферменту 3A4 (СУР3А4) цитохрому Р450

Дозу даклатасвіру потрібно зменшити до 30 мг 1 раз на добу при одночасному введенні сильних інгібіторів СУР3А4.

Помірні індуктори СУР3А4

Дозу даклатасвіру потрібно збільшити до 90 мг 1 раз на добу при одночасному застосуванні помірних індукторів СУР3А4 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пропущені дози

Пацієнтам слід вказувати, що при пропуску дози даклатасвіру, її потрібно прийняти якомога швидше, якщо пацієнт згадає про неї протягом 20 годин запланованого часу прийому препарату. Проте, якщо пацієнт згадає про пропущену дозу більше ніж через 20 годин після запланованого прийому препарату, дозу слід пропустити, а наступну дозу приймати у відповідний час.

Спеціальні групи пацієнтів

Літні пацієнти

Для пацієнтів у віці ≥65 років не потрібна корекція дози даклатасвіру (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Порушення функції нирок

Для пацієнтів із будь-яким ступенем погіршення функції нирок не потрібна корекція дози даклатасвіру (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Печінкова недостатність

Для пацієнтів із легкою (клас А за класифікацією Чайлда–П'ю, оцінка 5-6), середньої тяжкості (клас В, оцінка 7-9) або тяжкою (клас С, оцінка ≥ 10) печінковою недостатністю не потрібна корекція дози даклатасвіру див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Особливості застосування»).

Діти

Ефективність і безпека застосування даклатасвіру у дітей віком до 18 років не встановлені. Немає доступних даних.

Спосіб застосування

ВІРДАК 60 застосовують внутрішньо незалежно від вживання їжі. Пацієнтам слід пояснити, що треба проковтнути таблетку цілком. Таблетку з плівковим покриттям не слід жувати або подрібнювати через неприємний смак активної речовини.

Діти.

Препарат не рекомендується застосовувати дітям віком до 18 років, оскільки для цієї групи пацієнтів безпека та ефективність не встановлені.

Передозування.

У клінічних дослідженнях спостерігається обмежений досвід випадкового передозування даклатасвіру. У клінічних дослідженнях 1 фази здорові добровольці, які отримували до 100 мг 1 раз на добу протягом 14 днів або одноразові дози до 200 мг, не мали жодних непередбачуваних побічних ефектів.

Не існує відомого антидоту при передозуванні даклатасвіру. Лікування передозування даклатасвіром повинно складатися із загальних підтримуючих заходів, включаючи моніторинг життєво важливих ознак, та спостереження за клінічним станом пацієнта. Оскільки даклатасвір сильно зв'язується з білками (99 %) та має молекулярну масу >500 , діаліз навряд чи суттєво знизить концентрацію даклатасвіру в плазмі крові.

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки

Загальний профіль безпеки даклатасвіру базується на даних 2215 пацієнтів із хронічною інфекцією HCV, які застосовують даклатасвір 1 раз на добу або у комбінації із софосбувіром з або без рибавіріну ($n = 679$, об'єднані дані) або в комбінації з пегінтерфероном альфа та рибавірином ($n = 1536$, об'єднані дані) із загальної кількості 14 клінічних досліджень.

Даклатасвір у комбінації із софосбувіром

Найчастіше повідомляли про такі побічні реакції: втома, головний біль та нудота. Побічні реакції 3-го класу були зареєстровані менш ніж у 1 % пацієнтів, і у жодного пацієнта не було побічної реакції 4-го класу. Чотири пацієнти припинили застосування даклатасвіру через побічні ефекти, лише один з яких вважався пов'язаним із досліджуваною терапією.

Даклатасвір у комбінації з пегінтерфероном альфа і рибавірином

Найчастіше зареєстровані такі побічні реакції: втома, головний біль, свербіж, анемія, грипоподібні захворювання, нудота, безсоння, нейтропенія, астенія, висипання, зниження апетиту, сухість шкіри, алопеція, піретеція, міалгія, дратівливість, кашель, діарея, задишка та артралгія. Найчастіше зареєстровані побічні реакції принаймні 3 ступеня тяжкості (частота $\geq 1\%$): нейтропенія, анемія, лімфопенія та тромбоцитопенія. Профіль безпеки даклатасвіру в комбінації з пегінтерфероном альфа та рибавірином був подібним до того, що спостерігався з пегінтерфероном альфа та рибавірином, у тому числі серед пацієнтів із цирозом печінки.

Табличний перелік побічних реакцій

Побічні реакції перераховані у таблиці 5 за схемою, класом та частотою системних органів: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$). У межах кожної групи частот побічні реакції представлені у порядку зменшення серйозності.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Побічні реакції в клінічних дослідженнях

Клас систем органів	Побічні реакції	
Частота	Даклатасвір+софосбувір+рибавірин N=203	Даклатасвір+софосбувір N=476
<i>З боку крові та лімфатичної системи</i>		
дуже часто	анемія	
<i>З боку обміну речовин і харчування</i>		
часто	знижений апетит	
<i>Психічні розлади</i>		
часто	безсоння, драгівливість	безсоння
<i>З боку нервової системи</i>		
дуже часто	головний біль	головний біль
часто	запаморочення, мігрень	запаморочення, мігрень
<i>Судинні порушення</i>		
часто	припливи	
<i>З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння</i>		
часто	задишка, задишка під час фізичних навантажень, кашель, закладеність носа	
<i>З боку шлунково-кишкового тракту</i>		
дуже часто	нудота	
часто	діарея, блювання, біль у животі, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, запор, сухість у роті, метеоризм	нудота, діарея, біль у животі
<i>З боку шкіри та підшкірних тканин</i>		
часто	висипання, алопеція, свербіж, суха шкіра	
<i>З боку скелетно-м'язової та сполучної тканин</i>		
часто	артралгія, міалгія	артралгія, міалгія
<i>Системні порушення</i>		
дуже часто	втома	втома

Лабораторні відхилення

У клінічних дослідженнях даклатасвір у поєднанні з софосбувіром з або без рибавірину у 2 % пацієнтів був знижений рівень гемоглобіну 3 ступеня; всі ці пацієнти застосовували даклатасвір + софосбувір + рибавірин. 3/4 ступеня збільшення загальної кількості білірубіну спостерігали у 5 % хворих (у всіх пацієнтів із коінфекцією ВІЛ-інфекції, які отримували супутній атазанавір, із цирозом А, В або С за класифікацією Чайлда-П'ю або після трансплантації печінки).

Опис окремих побічних реакційСерцеві аритмії

При застосуванні даклатасвіру в комбінації з софосбувіром та супутнім аміодароном та/або іншими препаратами, що знижують частоту серцевих скорочень, спостерігались випадки сильної брадикардії та блокади серця (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

Діти

Безпека та ефективність застосування даклатасвіру у дітей віком до 18 років дотепер не встановлені. Немає доступних даних.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 28 таблеток у контейнері; по 1 контейнеру в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Гетеро Лабз Лімітед/Hetero Labs Limited.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Юніт-V, Блок V і V-A, ТСПС - Формулейшн СЕЗ, С. №№ 439, 440, 441 і 458, Полепаллі Віледж, Джадчерла Мандал, Телангана Стейт, 509301, Індія / Unit-V, Block V and V-A, TSIIC - Formulation SEZ, S. Nos 439, 440, 441 & 458, Polepally Village, Jadcherla Mandal, Telangana State, 509301, India.

Дата останнього перегляду.

heteroworld.com.ua



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

18



Текст
узгоджено
[Signature]
[Signature]
11.09.2019