

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

ДАКЛАТАСВИР-ТЛ, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
ДАКЛАТАСВИР-ТЛ, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: даклатасвир.

ДАКЛАТАСВИР-ТЛ, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Каждая таблетка содержит 30 мг даклатасвира (в виде даклатасвира дигидрохлорида).
Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

ДАКЛАТАСВИР-ТЛ, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Каждая таблетка содержит 60 мг даклатасвира (в виде даклатасвира дигидрохлорида).
Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до желтого с коричневатым оттенком цвета. Ядро таблетки от белого до светло-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Лечение хронического гепатита С (ХГС) у взрослых в комбинации с другими лекарственными препаратами для лечения ХГС.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение даклатасвиром должен назначать и контролировать врач, имеющий опыт лечения ХГС.

Режим дозирования

По 60 мг 1 раз в сутки.

Препарат следует применять в сочетании с другими лекарственными препаратами (табл. 1). Рекомендации по дозированию других лекарственных препаратов и схемы приведены в соответствующих инструкциях по медицинскому применению. Терапия рекомендуется как пациентам, ранее не получавшим лечение ХГС, так и пациентам с предшествующей неэффективностью терапии.

Таблица 1. Рекомендуемые схемы терапии препаратом ДАКЛАТАСВИР-ТЛ при использовании в дозе 60 мг 1 раз в сутки в составе комбинированной терапии у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С (ВГС), или с сочетанной инфекцией ВГС и вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)¹

Режим/Генотип ВГС/Популяция пациентов ¹	Продолжительность терапии
<i>Даклатасвир + софосбувир</i>	
Генотипы 1, 2, 3, 4 Пациенты без цирроза печени, как ранее не получавшие лечение ХГС, так и с предшествующей неэффективностью терапии ²	12 недель
<i>Даклатасвир + софосбувир + рибавирин</i>	
Генотипы 1, 2, 3, 4 Пациенты с циррозом печени (класс А или В по Чайлд–Пью), как ранее не получавшие лечение ХГС, так и с предшествующей неэффективностью терапии ²	12 недель Терапия даклатасвиром и софосбувиром без рибавирина может рассматриваться для пациентов с циррозом печени класса А по Чайлд–Пью Для генотипа 3 возможно продление терапии до 24 недель, с применением рибавирина или без
Генотипы 1, 2, 3, 4 Пациенты с циррозом печени класса С по Чайлд–Пью, как ранее не получавшие лечение ХГС, так и с предшествующей неэффективностью терапии ²	24 недели Для пациентов с непереносимостью рибавирина может рассматриваться терапия даклатасвиром и софосбувиром без рибавирина в течение 24 недель
Генотипы 1, 2, 3, 4 Пациенты после трансплантации печени с рецидивом инфекции ВГС	12 недель
<i>Даклатасвир + асунапревир</i>	
Генотип 1b Пациенты без цирроза или с компенсированным циррозом, как ранее не получавшие лечение ХГС, так и с предшествующей неэффективностью терапии ²	24 недели
<i>Даклатасвир + асунапревир + пэгинтерферон альфа + рибавирин</i>	
Генотип 1 Пациенты без цирроза или с компенсированным циррозом, как ранее не получавшие лечение ХГС, так и с предшествующей неэффективностью терапии ²	24 недели
<i>Даклатасвир + пэгинтерферон альфа + рибавирин</i>	
Генотип 1 Пациенты без цирроза или с компенсированным циррозом, ранее не получавшие терапию	24 недели применения даклатасвира в комбинации с 24–48-недельным применением пэгинтерферона альфа и рибавирина ³

¹ Рекомендации по дозированию у пациентов с сочетанной инфекцией могут отличаться в зависимости от применения антиретровирусной терапии. Рекомендации по изменению дозы см. в разделе 4.5.

² Неэффективность предыдущей терапии рибавирином и пэгинтерфероном альфа. Режим даклатасвир/софосбувир с или без рибавирина может быть рекомендован также для пациентов с предшествующей неэффективностью режима терапии, содержащего ингибитор протеазы.

³ Если как на 4-й, так и на 12-й неделе лечения у пациента не обнаружится рибонуклеиновая кислота (РНК) ВГС, следует продолжать терапию всеми тремя препаратами комбинации в течение 24 недель. Если достигнуто отсутствие РНК ВГС, но только на одной из указанных недель (4-й или 12-й), то по завершении терапии с даклатасвиром (24 недели) необходимо продолжать терапию пегинтерфероном альфа и рибавирином до 48 недель.

Суточная доза рибавирина при применении его в комбинации с даклатасвиром зависит от массы тела пациента и составляет 1000 мг для пациентов с массой тела <75 кг или 1200 мг для пациентов с массой тела ≥75 кг (см. инструкцию по применению рибавирина).

Для пациентов с циррозом печени класса А, В или С по Чайлд–Пью, а также при рецидиве инфекции ВГС после трансплантации печени рекомендуемая начальная суточная доза рибавирина составляет 600 мг во время еды. В случае удовлетворительной переносимости начальной дозы доза рибавирина может быть постепенно увеличена до 1000–1200 мг/сут (в зависимости от массы тела – более или менее 75 кг). В случае неудовлетворительной переносимости начальной дозы доза рибавирина должна быть уменьшена по клиническим показаниям на основании измерения уровня гемоглобина и клиренса креатинина (КК) (табл. 2).

Таблица 2. Рекомендуемые дозы рибавирина при применении совместно с препаратом ДАКЛАТАСВИР-ТЛ для пациентов с циррозом или после трансплантации печени

Данные лабораторных показателей/Клинические критерии	Рекомендуемая доза рибавирина
<i>Гемоглобин</i>	
>12 г/дл	600 мг/сут
От >10 до ≤12 г/дл	400 мг/сут
От >8,5 до ≤10 г/дл	200 мг/сут
≤8,5 г/дл	Приостановка терапии рибавирином
<i>КК</i>	
>50 мл/мин	Следуйте рекомендациям выше для гемоглобина
От >30 до ≤50 мл/мин	200 мг через день
≤30 мл/мин или гемодиализ	Приостановка терапии рибавирином

Пропуск дозы

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

Изменение дозы и приостановка терапии

После начала терапии изменение дозы препарата ДАКЛАТАСВИР-ТЛ не рекомендуется. Следует избегать прерывания лечения, однако в случае, если прерывание лечения препаратами схемы необходимо по причине возникновения нежелательных реакций, применять препарат ДАКЛАТАСВИР-ТЛ в виде монотерапии или только с рибавирином не следует. Маловероятно, что пациенты с недостаточным вирусологическим ответом на

лечение достигнуто устойчивого вирусологического ответа (УВО), у таких пациентов рекомендуется прекращение терапии.

Рекомендации по прекращению терапии для режимов даклатасвир + софосбувир, даклатасвир + асунапревир, даклатасвир + асунапревир + пэгинтерферон альфа и рибавирин отсутствуют. Значения уровня РНК ВГС, при которых инициируют прекращение терапии даклатасвиром, пэгинтерфероном альфа и рибавирином, представлены в таблице 3.

Таблица 3. Принципы приостановки терапии для пациентов, получающих даклатасвир, пэгинтерферон альфа и рибавирин, с неадекватным вирусологическим ответом

РНК ВГС	Действие
4-я неделя лечения: >1000 МЕ/мл	Приостановить прием даклатасвира, пэгинтерферона альфа и рибавирина
12-я неделя лечения: \geq 25 МЕ/мл	Приостановить прием даклатасвира, пэгинтерферона альфа и рибавирина
24-я неделя лечения: \geq 25 МЕ/мл	Приостановить прием пэгинтерферона альфа и рибавирина (терапию даклатасвиром завершают на 24-й неделе)

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Изменения дозы препарата у пациентов с почечной недостаточностью не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Изменения дозы у пациентов с печеночной недостаточностью не требуется. В исследованиях при легкой (класс А по Чайлд–Пью), умеренной (класс В по Чайлд–Пью) и тяжелой (класс С по Чайлд–Пью) печеночной недостаточности не было выявлено значимых изменений фармакокинетики препарата.

Сопутствующая терапия

Сильные ингибиторы изофермента 3А4 системы цитохрома Р450 (СУР3А4)

Дозу препарата ДАКЛАТАСВИР-ТЛ следует снизить до 30 мг один раз в сутки в случае одновременного применения с сильными ингибиторами изофермента СУР3А4 (необходимо использовать таблетку 30 мг; не следует разламывать таблетку 60 мг) (см. раздел 4.5).

Умеренные индукторы изофермента СУР3А4

Дозу препарата ДАКЛАТАСВИР-ТЛ 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 СУР3А4 (см. раздел 4.5).

Дети

Безопасность и эффективность препарата ДАКЛАТАСВИР-ТЛ у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутри, независимо от приема пищи, примерно в одно и то же время каждый день. Таблетки необходимо проглатывать целиком. Таблетки не следует разжевывать или измельчать.

4.3. Противопоказания

- Препарат не должен применяться в виде монотерапии.
- Гиперчувствительность к даклтасвиру или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- В комбинации с сильными индукторами изофермента CYP3A4 и транспортера P-гликопротеина (P-gp) (вследствие снижения концентрации даклтасвира в крови и снижения эффективности), которые включают, но не ограничиваются такими лекарственными средствами, как:
 - противоэпилептические средства (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, окскарбазепин);
 - антибактериальные средства (рифампицин, рифабутин, рифапентин);
 - системные глюкокортикостероиды (дексаметазон);
 - растительные средства (препараты на основе зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*)).
- При наличии противопоказаний к применению препаратов комбинированной схемы (асунапревир и/или пэгинтерферон альфа, рибавирин, софосбувир) – см. инструкции по применению соответствующих препаратов.
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Поскольку препарат применяется в составе комбинированной схемы, комбинированную терапию следует применять с осторожностью при состояниях, описанных в инструкциях по применению каждого препарата, входящего в схему (софосбувир, асунапревир и/или пэгинтерферон альфа и рибавирин). Препарат ДАКЛАТАСВИР-ТЛ не должен использоваться в виде монотерапии.

В целом в клинических исследованиях значительных различий в показателях безопасности и эффективности терапии среди пациентов с компенсированным циррозом и пациентов без цирроза не наблюдалось. В исследовании с использованием режима терапии даклтасвир + софосбувир в течение 12 недель у пациентов с генотипом 3 и циррозом наблюдалась меньшая частота УВО, чем у пациентов без цирроза. Также в исследовании с применением режима даклтасвир + софосбувир + рибавирин в течение 12 недель у пациентов с циррозом (А, В, С по Чайлд–Пью), у пациентов с декомпенсированным циррозом класса С по Чайлд–Пью наблюдалась меньшая частота УВО, чем у пациентов с циррозом печени классов А и В по Чайлд–Пью.

Не требуется изменения дозы даклтасвира у пациентов с легким (класс А по Чайлд–Пью), умеренным (класс В по Чайлд–Пью) или тяжелым (класс С по Чайлд–Пью) нарушением функции печени.

В ходе клинического исследования установлены безопасность и эффективность терапии даклтасвиром в комбинации с софосбувиром и рибавирином у пациентов с трансплантированной печенью. Безопасность и эффективность применения даклтасвира у пациентов с другими трансплантированными органами не установлены.

Влияние даклтасвира на интервал QTc было оценено в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у здоровых добровольцев. Однократные дозы даклтасвира 60 мг и 180 мг не имели клинически значимого влияния на интервал QTc, скорректированный по формуле Фредерика (QTcF). Отсутствовала значимая взаимосвязь между повышенными концентрациями даклтасвира в плазме и изменением QTc. При этом

однократная доза даклатасвира 180 мг соответствует максимально ожидаемой концентрации препарата в плазме крови при клиническом применении.

Терапия комбинацией препаратов, содержащей 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 два 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).

Терапия комбинацией препаратов, содержащей пэгинтерферон альфа

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.

Брадикардия при терапии комбинацией препаратов, содержащей софосбувир

У пациентов, принимающих амиодарон совместно с терапией комбинацией даклатасвир + софосбувир с или без сопутствующей терапии другими препаратами, снижающими частоту сердечных сокращений, были зафиксированы случаи тяжелой брадикардии и блокады сердца. Появление брадикардии обычно наблюдалось от нескольких часов до нескольких дней после начала терапии гепатита С у пациентов, принимающих амиодарон. Обычно брадикардия прекращалась после приостановки терапии гепатита С. Механизм развития брадикардии не установлен.

Амиодарон может приниматься совместно с даклатасвиром и софосбувиром, только если альтернативная антиаритмическая терапия противопоказана или не переносится. Для пациентов без альтернативного варианта антиаритмической терапии рекомендуется тщательный мониторинг безопасности. Пациенты должны находиться под постоянным контролем в условиях стационара в течение первых 48 часов совместного приема указанных препаратов, после чего проводится амбулаторный мониторинг или самоконтроль частоты сердечных сокращений на ежедневной основе по крайней мере в первые 2 недели лечения.

В связи с длительным периодом полувыведения амиодарона пациенты, которые прекратили прием амиодарона непосредственно перед началом терапии комбинацией даклатасвир и софосбувир, также должны выполнять мониторинг, как описано выше.

Все пациенты, получающие даклатасвир и софосбувир в сочетании с амиодароном, должны быть предупреждены о симптомах брадикардии и блокады сердца, а также о необходимости срочно обратиться к врачу в случае возникновения таких симптомов (см. разделы 4.5 и 4.8, а также инструкции по применению амиодарона и софосбувира).

Развитие гепатотоксичности при терапии комбинацией препаратов, содержащей асунапревир

При терапии комбинацией препаратов, содержащей асунапревир, в ряде случаев наблюдались тяжелые медикаментозные поражения печени. Рекомендации по мониторингу состояния печени даны в инструкции по применению препарата Сунвепра®. Во время применения даклатавира в комбинациях, не содержащих асунапревир, частота клинически значимого повышения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) была сопоставима по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

Применение у пациентов с сопутствующими инфекциями

Не изучалось применение препарата для лечения ХГС у пациентов с сопутствующей инфекцией вируса гепатита В.

Случаи повышения репликации вируса гепатита В (включая случаи со смертельным исходом) были зафиксированы во время и после терапии противовирусными препаратами прямого действия для лечения ХГС. Перед назначением даклатавира скрининг на наличие вируса гепатита В должен проводиться у всех пациентов. У пациентов с выявленными серологическими признаками инфицирования вирусом гепатита В необходимо проводить мониторинг и лечение данного заболевания в соответствии с действующими рекомендациями для избежания репликации вируса гепатита В. В случае повышения репликации вируса гепатита В необходимо начать соответствующую терапию.

Возможность развития дисгликемии у пациентов с сахарным диабетом

Во время или после терапии противовирусными препаратами прямого действия у пациентов с сахарным диабетом может наблюдаться дисгликемия, включая симптоматическую гипогликемию. Это может быть связано с изменениями в контроле концентрации глюкозы в крови в результате улучшения функции печени после терапии препаратами прямого действия. Во время терапии даклатавиром рекомендуется проводить тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови.

Повторный курс лечения даклатавиром

Эффективность даклатавира при повторном курсе лечения пациентов с предшествующей неэффективностью терапии ингибиторами NS5A протеазы не изучалась.

Вспомогательные вещества

Препарат ДАКЛАТАСВИР-ТЛ содержит лактозу: в одной таблетке 60 мг (суточная доза) содержится 248,4 мг лактозы. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или синдром мальабсорбции, препарат ДАКЛАТАСВИР-ТЛ следует назначать с осторожностью в связи с наличием в его составе лактозы.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

Даклатасвир является субстратом изофермента CYP3A4, поэтому умеренные и сильные индукторы изофермента CYP3A4 могут снижать концентрацию даклатасвира в плазме и терапевтический эффект даклатасвира. Сильные ингибиторы изофермента CYP3A4 могут повышать сывороточную концентрацию даклатасвира. Даклатасвир является также субстратом Р-гликопротеина (Р-gp) и белка-транспортера органических катионов (ОСТ) 1, но совместного применения средств, влияющих только на свойства Р-gp или ОСТ 1 (без одновременного влияния на CYP3A), недостаточно для получения клинически значимого влияния на концентрацию даклатасвира в плазме.

Даклатасвир является ингибитором Р-gp, транспортного полипептида органических анионов (ОАТР) 1В1 и 1В3 и белка резистентности рака молочной железы (BCRP). Применение даклатасвира может повышать системное воздействие лекарственных препаратов, являющихся субстратами Р-gp, или ОАТР 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.

Препараты, применение которых совместно с даклатасвиром противопоказано, перечислены в таблице 4 (см. раздел 4.3).

Таблица 4. Препараты, применение которых совместно с препаратом ДАКЛАТАСВИР-ТЛ противопоказано

Механизм взаимодействия	Результат взаимодействия	Лекарственные средства, противопоказанные к применению совместно с препаратом ДАКЛАТАСВИР-ТЛ^а
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	<p><i>Противоэпилептические средства</i> Карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин</p> <p><i>Антибактериальные средства</i> Рифампицин, рифабутин, рифапентин</p> <p><i>Системные глюкокортикостероиды</i> Дексаметазон</p> <p><i>Растительные средства</i> Препараты зверобоя продырявленного (<i>Hypericum perforatum</i>)</p>

^а Приведен не полный перечень веществ, индуцирующих изофермент CYP3A4.

В таблице 5 представлены клинические рекомендации для установленных и потенциально значимых лекарственных взаимодействий препарата ДАКЛАТАСВИР-ТЛ с другими лекарственными препаратами. Клинически значимые повышения концентрации обозначены значком «↑», клинически значимые уменьшения – значком «↓», и отсутствие клинически значимых изменений – значком «↔».

Таблица 5. Установленные потенциально значимые межлекарственные взаимодействия

Класс сопутствующего препарата/ Название лекарственного препарата	Влияние на концентрацию	Комментарий по клинической значимости взаимодействия
Противовирусные препараты, ВГС		
<i>Ингибиторы протеаз</i>		
Асунапревир	↔ даклатасвир ↔ асунапревир	Изменения дозы асунапревира не требуется
Боцепревир	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ввиду ингибирования изофермента СУР3А4 боцепревиrom: ↑ даклатасвир	Дозу препарата ДАКЛАТАСВИР-ТЛ следует снизить до 30 мг один раз в сутки при сопутствующем применении боцепревира или других сильных ингибиторов изофермента СУР3А4
Симепревир 150 мг один раз в сутки (даклатасвир 60 мг один раз в сутки)	↔ даклатасвир ↔ симепревир	Изменения дозы даклатасвира и 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 ↔ теллапревир	Совместное применение увеличивает концентрацию даклатасвира в плазме. Дозу препарата ДАКЛАТАСВИР-ТЛ следует снизить до 30 мг один раз в сутки при сопутствующем применении теллапревира или других сильных ингибиторов изофермента СУР3А4
<i>Пэгинтерферон альфа и рибавирин</i>		
Пэгинтерферон альфа 180 мкг один раз в неделю и рибавирин 500 мг или 600 мг два раза в сутки (даклатасвир 60 мг один раз в сутки)	↔ даклатасвир ↔ пэгинтерферон альфа ↔ рибавирин	Изменения дозы даклатасвира, пэгинтерферона альфа или рибавирина не требуется
<i>Нуклеотидный ингибитор полимеразы</i>		
Софосбувир 400 мг один раз в сутки (даклатасвир 60 мг один раз в сутки)	↔ даклатасвир GS-331007 (основной метаболит софосбувира)	Изменения дозы даклатасвира и софосбувира не требуется
Противовирусные препараты, ВИЧ и вирус гепатита В		
<i>Ингибиторы протеаз</i>		
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг один раз в сутки (даклатасвир 20 мг один раз в сутки)	↑ даклатасвир	Дозу даклатасвира следует снизить до 30 мг один раз в сутки при сопутствующем применении атазанавира/ритонавира
Атазанавир/кобицистат	Взаимодействие не изучалось.	

	Ожидается ввиду ингибирования изофермента СУР3А4 атазанавиром/кобицистатом: ↑ даклатасвир	или атазанавира/кобицистата или других сильных ингибиторов изофермента СУР3А4
Дарунавир 800 мг/ритонавир 100 мг один раз в сутки (даклатасвир 30 мг один раз в сутки)	↔ даклатасвир ↔ дарунавир ↔ лопинавир	Изменения дозы даклатасвира, дарунавира/ритонавира, л опинавира/ритонавира, дарунавира/кобицистата н е требуется
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг два раза в сутки (даклатасвир 30 мг один раз в сутки)		
Дарунавир/кобицистат	Взаимодействие не изучалось. Ожидается: ↔ даклатасвир	
<i>Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)</i>		
Тенофовира дизопроксил фумарат 300 мг один раз в сутки (даклатасвир 60 мг один раз в сутки)	↔ даклатасвир ↔ тенофовир	Изменения дозы даклатасвира и тенофовира не требуется
Ламивудин Зидовудин Эмтрицитабин Абакавир Диданозин Ставудин	Взаимодействие не изучалось. Ожидается: ↔ даклатасвир ↔ НИОТ	Изменения дозы даклатасвира и НИОТ не требуется
<i>Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)</i>		
Эфавиренз 600 мг один раз в сутки (даклатасвир 60 мг один раз в сутки/120 мг один раз в сутки)	↓ даклатасвир	Дозу даклатасвира следует увеличить до 90 мг один раз в сутки при сопутствующем применении эфавиренза или других умеренных индукторов изофермента СУР3А4
Этравирин Невирапин	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ввиду индукции изофермента СУР3А4 этравиринном и невирапином: ↓ даклатасвир	Ввиду отсутствия данных совместное применение даклатасвира и этравиринна или невирапина не рекомендуется
Рилпивирин	Взаимодействие не изучалось. Ожидается: ↔ даклатасвир ↔ рилпивирин	Изменения дозы даклатасвира и рилпивиринна не требуется
<i>Ингибиторы интегразы</i>		
Долутегравир 50 мг один раз в сутки (даклатасвир 60 мг один раз в сутки)	↔ даклатасвир ↑ долутегравир	Изменения дозы даклатасвира и долутегравира не требуется
Ралтегравир	Взаимодействие не изучалось. Ожидается: ↔ даклатасвир ↔ ралтегравир	Изменения дозы даклатасвира и ралтегравира не требуется

Элвитегравир + кобицистат + эмтрицитабин + тенофовир	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ввиду ингибирования изофермента CYP3A4 кобицистатом: ↑ даклатасвир	Дозу препарата ДАКЛАТАСВИ Р-ТЛ следует снизить до 30 мг один раз в сутки при сопутствующем применении кобицистата или других сильных ингибиторов изофермента CYP3A4
<i>Ингибитор слияния</i>		
Энфувиртид	Взаимодействие не изучалось. Ожидается: ↔ даклатасвир ↔ энфувиртид	Изменения дозы даклатасвира и энфувиртида не требуется
<i>Антагонисты C-C-рецепторов хемокина 5 (CCR5)</i>		
Маравирок	Взаимодействие не изучалось. Ожидается: ↔ даклатасвир ↔ маравирок	Изменения дозы даклатасвира и маравирока не требуется
Средства, подавляющие кислотообразование		
<i>Антагонист H₂-гистаминовых рецепторов</i>		
Фамотидин 40 мг однократно (даклатасвир 60 мг однократно)	↔ даклатасвир	Изменения дозы даклатасвира не требуется
<i>Ингибиторы протонной помпы</i>		
Омепразол 40 мг один раз в сутки (даклатасвир 60 мг один раз в сутки)	↔ даклатасвир	Изменения дозы даклатасвира не требуется
Антибактериальные препараты		
Кларитромицин Телитромицин	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ввиду ингибирования изофермента CYP3A4 антибиотиками: ↑ даклатасвир	Дозу препарата ДАКЛАТАСВИ Р-ТЛ следует снизить до 30 мг один раз в сутки при сопутствующем применении кларитромицина, телитромицина или других сильных ингибиторов изофермента CYP3A4
Эритромицин	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ввиду ингибирования изофермента CYP3A4 антибиотиком: ↑ даклатасвир	Совместное применение препарата ДАКЛАТАСВИ Р-ТЛ и эритромицина может привести к увеличению концентрации даклатасвира. Применять с осторожностью
Азитромицин Ципрофлоксацин	Взаимодействие не изучалось. Ожидается: ↔ даклатасвир ↔ азитромицин ↔ ципрофлоксацин	Изменения дозы даклатасвира, азитромицина или ципрофлоксацина не требуется
Антикоагулянты		

Дабигатрана этексилат	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ввиду ингибирования Р-гр даклатасвиром: ↑ дабигатрана этексилат	Рекомендуется тщательный мониторинг безопасности в начале применения схем с препаратом ДАКЛАТАСВ ИР-ТЛ у пациентов, принимающих дабигатрана этексилат или другие субстраты Р-гр с узким терапевтическим диапазоном
Варфарин	Взаимодействие не изучалось. Ожидается: ↔ даклатасвир ↔ варфарин	Изменения дозы даклатасвира и варфарина не требуется
Антидепрессанты		
<i>Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина</i>		
Эсциталопрам 10 мг один раз в сутки (даклатасвир 60 мг один раз в сутки)	↔ даклатасвир ↔ эсциталопрам	Изменения дозы даклатасвира и эсциталопрама не требуется
Противогрибковые средства		
Кетоконазол 400 мг один раз в сутки (даклатасвир 10 мг однократно)	↑ даклатасвир Подавление изофермента СYP3A и Р-гр со стороны кетоконазола	Дозу препарата ДАКЛАТАСВИ Р-ТЛ следует снизить до 30 мг один раз в сутки при сопутствующем применении кетоконазола или других сильных ингибиторов изофермента СYP3A4
Итраконазол Позаконазол Вориконазол	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ввиду ингибирования изофермента СYP3A противогрибковыми средствами: ↑ даклатасвир	При совместном применении ожидается умеренное повышение концентрации даклатасвира в крови, не требующее изменения дозы обоих препаратов
Флуконазол	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ввиду ингибирования изофермента СYP3A противогрибковыми средствами: ↑ даклатасвир	При совместном применении ожидается умеренное повышение концентрации даклатасвира в крови, не требующее изменения дозы обоих препаратов
Сердечно-сосудистые средства		
<i>Антиаритмические средства</i>		
Амиодарон	Взаимодействие не изучалось	Для пациентов без альтернативного варианта антиаритмической терапии рекомендуется тщательный мониторинг безопасности при совместном применении амиодарона и комбинации даклатасвир + софосбувир
Дигоксин 0,125 мг один раз в сутки (даклатасвир 60 мг один раз в сутки)	↑ дигоксин Подавление Р-гр со стороны даклатасвира	Дигоксин и другие субстраты Р-гр с узким терапевтическим диапазоном следует

		<p>применять</p> <p>с осторожностью совместно с даклатасвиром. Следует назначать наименьшую дозу дигоксина и следить за концентрацией дигоксина в плазме крови. Для достижения желаемого терапевтического эффекта следует использовать титрование дозы.</p>
Блокаторы «медленных» кальциевых каналов		
<p>Дилтиазем Нифедипин Амлодипин</p>	<p>Взаимодействие не изучалось. Ожидается ввиду ингибирования изофермента CYP3A блокаторами «медленных» кальциевых каналов: ↑ даклатасвир</p>	<p>Применение препарата ДАКЛАТАСВИР-ТЛ совместно с блокаторами «медленных» кальциевых каналов может привести к повышению концентрации даклатасвира в плазме крови. Такие комбинации необходимо применять с осторожностью.</p>
<p>Верапамил</p>	<p>Взаимодействие не изучалось. Ожидается ввиду ингибирования изофермента CYP3A и P-gp верапамилем: ↑ даклатасвир</p>	<p>Применение препарата ДАКЛАТАСВИР-ТЛ совместно с верапамилом может привести к повышению концентрации даклатасвира в плазме крови. Такие комбинации необходимо применять с осторожностью.</p>
Пероральные контрацептивы		
<p>Этинилэстрадиол 35 мкг один раз в сутки + 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)</p>	<p>↔ этинилэстрадиол ↔ норэлгестромин ↔ норгестрел</p>	<p>Совместное применение не имеет клинически значимого влияния на фармакокинетику даклатасвира.</p>
<p>Этинилэстрадиол 30 мкг один раз в сутки/норэтиндрона ацетат 1,5 мг один раз в сутки (высокодозированное противозачаточное средство)</p>	<p>↔ этинилэстрадиол* ↔ норэтиндрон* ↔ этинилэстрадиол* ↔ норэтиндрон*</p> <p>* Фармакокинетика этинилэстрадиола/норэтиндрона при совместном применении</p>	

	высоких доз пероральных контрацептивов с асунапревиром и даклатасвиром по сравнению с фармакокинетикой этинилэстрадиола/норэтиндрона при применении только низких доз пероральных контрацептивов (этинилэстрадиола 20 мкг один раз в сутки/норэтиндрона 1 мг один раз в сутки)	
Иммуносупрессоры		
Циклоспорин 400 мг один раз в сутки (даклатасвир 60 мг один раз в сутки)	↔ даклатасвир ↔ циклоспорин	Изменения дозы даклатасвира и циклоспорина не требуется
Такролимус 5 мг один раз в сутки (даклатасвир 60 мг один раз в сутки)	↔ даклатасвир ↔ такролимус	Изменения дозы даклатасвира и такролимуса не требуется
Сиролимус Микофенолата мофетил	Взаимодействие не изучалось. Ожидается: ↔ даклатасвир ↔ иммуносупрессор	Изменения дозы даклатасвира и иммуносупрессоров не требуется
Гиполипидемические средства		
<i>Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А (ГМГ-КоА) редуктазы</i>		
Розувастатин 10 мг однократно (даклатасвир 60 мг один раз в сутки)	↑ розувастатин	Следует соблюдать осторожность при совместном применении препарата ДАКЛАТАСВИ Р-ТЛ и розувастатина или других субстратов ОАТР1В1 и BCRP
Аторвастатин Флувастатин Симвастатин Питавастатин Правастатин	Взаимодействие не изучалось. Ожидается увеличение концентрации статинов в плазме из-за ингибирования ОАТР1В1 и/или BCRP даклатасвиром	
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)	↔ даклатасвир AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ ↔ бупренорфин ↔ норбупренорфин AUC: 1,62 (1,30, 2,02) C _{max} : 1,65 (1,38, 1,99) C _{min} : 1,46 (1,12, 1,89)	Изменения дозы даклатасвира и бупренорфина не требуется
Метадон, стабильная поддерживающая доза 40–120 мг один раз в день (даклатасвир 60 мг один раз в сутки)	↔ даклатасвир ↔ R-метадон	Изменения дозы даклатасвира и метадона не требуется
Седативные средства		
<i>Бензодиазепины</i>		
Мидазолам 5 мг однократно (даклатасвир 60 мг один раз в сутки)	↔ мидазолам	Изменения дозы мидазолама и других субстратов изофермента СYP3A4 не требуется
Триазолам	Взаимодействие не изучалось.	

Алпразолам	Ожидается: ↔ триазолам ↔ алпразолам	
------------	---	--

Не ожидается клинически значимых эффектов на фармакокинетику при совместном применении даклатасвира со следующими препаратами: ингибиторами фосфодиэстеразы-5, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (например, эналаприлом), антагонистами рецепторов ангиотензина II (например, лозартаном, ирбесартаном, олмесартаном, кандесартаном, валсартаном), дизопирамидом, пропafenоном, флекаинидом, мексилетином, хинидином, антацидами.

Дети

Исследования взаимодействия проведены только у взрослых.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Отсутствуют адекватные и хорошо контролируемые исследования с участием беременных женщин. В исследованиях на животных при применении даклатасвира обнаружено эмбриотоксическое и тератогенное действие. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Даклатасвир противопоказан во время беременности и женщинам, которые не применяют контрацепцию. Женщинам детородного возраста следует использовать эффективные методы контрацепции во время лечения даклатасвиром и в течение 5 недель после его завершения (см. раздел 4.5).

Применение комбинации препаратов, содержащей даклатасвир, при беременности противопоказано.

Подробные рекомендации, касающиеся беременности и контрацепции для комбинированных схем терапии, – см. инструкции по применению соответствующих препаратов.

Лактация

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 препаратом ДАКЛАТАСВИР-ТЛ кормление грудью следует прекратить.

Фертильность

Данные о влиянии на фертильность у людей отсутствуют.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследований возможного влияния применения препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводилось. Если пациент испытывает головокружение (отмечалось при использовании схемы лечения с софосбувиром), нарушение внимания, нечеткость/снижение остроты зрения (отмечались при использовании схемы лечения с пэгинтерфероном альфа и рибавирином), которые

могут повлиять на способность к концентрации внимания, ему следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Даклатасвир применяется только в составе схем комбинированной терапии. Следует ознакомиться с побочным действием лекарственных препаратов, входящих в схему лечения, до начала терапии. Нежелательные лекарственные реакции (НЛР), связанные с применением софосбувира, асунапревира, пэгинтерферона альфа и рибавирина, описаны в инструкциях по применению данных препаратов.

Безопасность применения даклатасвира оценивалась в клинических исследованиях у пациентов с ХГС, получавших 60 мг даклатасвира один раз в день в комбинации с софосбувиром; асунапревиром и/или пэгинтерфероном альфа и рибавирином. Данные по безопасности применения представлены ниже по режимам лечения.

Даклатасвир + асунапревир

Резюме профиля безопасности

Безопасность применения даклатасвира в комбинации с асунапревиром оценивалась в 4 исследованиях со средней продолжительностью терапии 24 недели. Наиболее распространенными (частота 10% и выше) НЛР, наблюдаемыми в клинических исследованиях при использовании схемы терапии даклатасвир + асунапревир, были головная боль (15%) и повышенная утомляемость (12%). Большинство НЛР были слабой и умеренной степени тяжести. У 6% пациентов выявлены серьезные нежелательные явления (СНЯ), 3% пациентов прекратили лечение по причине возникновения НЛР. При этом наиболее распространенными НЯ, приводящими к прекращению лечения, были повышение активности АЛТ и АСТ. В клиническом исследовании терапии комбинацией даклатасвир + асунапревир во время первых 12 недель лечения частота сообщаемых НЛР была сопоставимой между пациентами, получавшими плацебо, и пациентами, получавшими указанную терапию.

Табличное резюме нежелательных реакций

НЛР, возникавшие у $\geq 5\%$ пациентов с ХГС при применении комбинации даклатасвир + асунапревир, представлены в таблице 6. Частота возникновения НЛР приведена в соответствии со шкалой: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$).

Таблица 6. НЛР, выявленные при применении комбинации даклатасвир + асунапревир

	Побочные реакции ^a
Нарушения со стороны нервной системы	
Очень часто	Головная боль (15%)
Желудочно-кишечные нарушения	
Часто	Диарея (9%), тошнота (8%)
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Очень часто	Утомляемость (12%)
Лабораторные и инструментальные данные	
Часто	Повышение активности АЛТ (7%), повышение активности АСТ (5%)

^a Побочные реакции, связь которых с применением препарата по крайней мере возможна. Объединенные данные по нескольким исследованиям.

Нежелательные реакции, возникающие менее чем у 5% пациентов с ХГС при применении комбинации даклатасвир + асунапревир (редко ($\geq 1/10\ 000$)): 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 артериального давления; боль в суставах, ригидность мышц; назофарингит, боль в ротоглотке; повышение активности гамма-глобулинтрансферазы, щелочной фосфатазы, липазы, гипоальбуминемия.

Даклатасвир + софосбувир

Резюме профиля безопасности

Безопасность применения даклатасвира в комбинации с софосбувиром оценивалась в клинических исследованиях с участием пациентов с ВГС генотипов 1, 2, 3, 4 или 6, включая пациентов с коинфекцией ВГС и ВИЧ, пациентов с выраженным циррозом, а также пациентов с рецидивом инфекции ВГС после трансплантации печени. Продолжительность терапии составляла 8, 12 или 24 недели. Наиболее распространенными НЛР (частота 10% и более) были повышенная утомляемость (19%), головная боль (15%) и тошнота (11%). Большинство НЛР были слабой и умеренной степени тяжести. У 5% пациентов были зарегистрированы СНЯ. 4% пациентов прекратили лечение по причине НЯ, только у одного из них эти НЯ расценены как имеющие отношение к исследуемой терапии.

Табличное резюме нежелательных реакций

НЛР, возникавшие у $\geq 5\%$ пациентов с ХГС при применении комбинации даклатасвир + софосбувир (с или без применения рибавирина), представлены в таблице 7. Частота возникновения НЛР приведена в соответствии со шкалой: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$).

Таблица 7. НЛР, выявленные при применении комбинации даклатасвир + софосбувир

Системы органов/частота возникновения НЛР	Побочные реакции ^a	
	даклатасвир + софосбувир + рибавирин ^b	даклатасвир + софосбувир ^b
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		
Очень часто	Анемия	
Нарушения метаболизма и питания		
Часто	Снижение аппетита	
Психические нарушения		
Часто	Бессонница, раздражительность	Бессонница
Нарушения со стороны нервной системы		
Очень часто	Головная боль	Головная боль
Часто	Головокружение, мигрень	Головокружение, мигрень

Нарушения со стороны сосудов		
Часто	«Приливы»	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		
Часто	Одышка, одышка при физической нагрузке, кашель, заложенность носа	
Желудочно-кишечные нарушения		
Очень часто	Тошнота	
Часто	Диарея, рвота, боль в животе, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, запор, сухость во рту, метеоризм	Тошнота, диарея, боль в животе
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		
Часто	Сыпь, алопеция, зуд, сухость кожи	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		
Часто	Боль в суставах, боль в мышцах	Боль в суставах, боль в мышцах
Общие нарушения и реакции в месте введения		
Очень часто	Утомляемость	Утомляемость

^a Побочные реакции, связь которых с применением препарата по крайней мере возможна. Объединенные данные по нескольким исследованиям.

^b 43% пациентов в рамках клинических исследований принимали рибавирин в дополнение к комбинации даклтасвир + софосбувир, случаев анемии зафиксировано не было.

Даклатасвир в комбинации с асунапревиром, пэгинтерфероном альфа и рибавирином

Резюме профиля безопасности

Безопасность применения даклтасвира в комбинации с асунапревиром, пэгинтерфероном альфа и рибавирином оценивалась в клиническом исследовании HALLMARK QUAD со средней продолжительностью терапии 24 недели. Наиболее распространенными НЛР (частота 15% и выше), наблюдаемыми в клинических исследованиях при использовании схемы терапии даклтасвир + 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 ХГС при использовании схемы терапии даклтасвир + 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 слабой и умеренной степени тяжести. У 6% пациентов были зарегистрированы СНЯ. 5% пациентов прекратили лечение по причине НЯ, при этом наиболее распространенными НЯ, приводящими к прекращению лечения, были сыпь, недомогание, головокружение и нейтропения.

В клиническом исследовании при лечении по схеме даклатасвир + асунапревир + пэгинтерферон альфа + рибавирин частота сообщаемых НЛР была сопоставимой между пациентами, получавшими плацебо, и пациентами, получавшими указанную терапию, за исключением двух НЛР – астении и гриппоподобного состояния. Указанные НЛР были единственными возникавшими с частотой минимум на 5% выше, чем у пациентов, получавших плацебо.

Даклатасвир в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином

Резюме профиля безопасности

Безопасность применения даклатасвира оценивалась в 10 клинических исследованиях у пациентов с ХГС, получавших 60 мг даклатасвира один раз в день в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином. Наиболее распространенными НЛР (частота 15% и выше) были повышенная утомляемость (37%), головная боль (28%), зуд (23%), анемия (22%), гриппоподобное состояние (22%), тошнота (20%), бессонница (20%), нейтропения (20%), астения (20%), сыпь (19%), снижение аппетита (18%), сухость кожи (18%), алоpecia (17%) и лихорадка (15%).

В клинических исследованиях не было выявлено НЛР с частотой минимум на 5% выше у пациентов, получавших терапию, включающую даклатасвир, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, пэгинтерферон альфа и рибавирин. У пациентов, получающих плацебо совместно с пэгинтерфероном альфа и рибавирином, НЛР 3–4-й степени возникали чаще (24%), чем у пациентов, находившихся на лечении комбинацией даклатасвир + пэгинтерферон альфа + рибавирин (20%).

Частота зафиксированных СНЯ, связанных с получаемой терапией, так же как и приостановка терапии в связи с НЯ, была сходной в обеих указанных выше группах пациентов.

Уровень НЯ в подгруппах пациентов с циррозом печени, получавших терапию комбинацией даклатасвир + пэгинтерферон альфа + рибавирин, был схож с таковым у пациентов, получавших плацебо в сочетании с пэгинтерфероном альфа и рибавирином (92% против 96% соответственно).

Результаты лабораторных исследований

Патологические отклонения лабораторных показателей от нормы 3–4-й степени, наблюдаемые у пациентов с ВГС, получавших комбинированное лечение даклатасвиром, представлены в таблицах 8 и 9.

Таблица 8. Патологические отклонения лабораторных показателей от нормы 3–4-й степени, наблюдаемые в клинических исследованиях терапии даклатасвиром в составе комбинированной терапии

Параметр ^а	Даклатасвир в комбинации с асунапревиром	Даклатасвир в комбинации с софосбувиром ± рибавирин
Гемоглобин	<1%	1%
Повышение активности АЛТ (>5,1×ВГН ^б)	4%	<1%
Повышение активности АСТ (>5,1×ВГН)	3%	<1%
Повышение уровня общего билирубина (>2,6 ВГН)	<1%	3%*

^a Результаты лабораторных исследований были классифицированы по системе DAIDS для классификации тяжести НЯ у взрослых и детей, версия 1.0.

^b ВГН – верхняя граница нормы.

* Повышение уровня общего билирубина 3–4-й степени было зарегистрировано только у пациентов с коинфекцией ВИЧ, получавших совместно атазанавир и даклтасвир, или у пациентов с циррозом печени, получавших рибавирин.

Таблица 9. Патологические отклонения лабораторных показателей от нормы 3–4-й степени, наблюдаемые в клинических исследованиях терапии даклтасвиром в составе комбинированной терапии

Параметр ^a	Даклатасвир в комбинации с асунапревиром, пэгинтерфероном альфа, рибавирином	Даклатасвир в комбинации с пэгинтерфероном альфа, рибавирином
Повышение активности АЛТ (>5,1×ВГН ^b)	3%	2%
Повышение активности АСТ (>5,1×ВГН)	3%	2%
Повышение уровня общего билирубина (>2,6 ВГН)	1%	6%*

^a Результаты лабораторных исследований были классифицированы по системе DAIDS для классификации тяжести НЯ у взрослых и детей, версия 1.0.

^b ВГН – верхняя граница нормы.

* Повышение уровня общего билирубина было зарегистрировано у пациентов с коинфекцией ВИЧ, получавших в дополнение к указанной схеме атазанавир.

Данные пострегистрационных исследований

В ходе пострегистрационных исследований даклтасвира были зафиксированы следующие НЯ с неустановленной частотой.

Даклатасвир + асунапревир

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: многоформная эритема.

Даклатасвир + софосбувир при совместном применении с амиодароном

Нарушения со стороны сердца: сердечные аритмии, включая тяжелую брадикардию и блокаду сердца (см. разделы 4.4 и 4.5, а также инструкции по применению амиодарона и софосбувира).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03, +7 (499) 578-02-20

Электронная почта: npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

г. Нур-Султан, ул. А. Иманова, 13

Тел.: + 7 7172 235 51 35

Электронная почта: farm@dari.kz

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, Беларусь, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Тел.: + 375 17 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

4.9. Передозировка

Симптомы

Симптомов передозировки не описано.

В клинических исследованиях I фазы при применении препарата у здоровых добровольцев в дозах до 100 мг в течение периода времени продолжительностью до 14 дней или однократной дозы до 200 мг непредвиденных побочных реакций не отмечалось.

Лечение

Антидот к даклтасвиру отсутствует. Лечение передозировки препаратом должно включать общие поддерживающие меры, в том числе мониторинг показателей жизненно важных функций и наблюдение за клиническим состоянием пациента. Ввиду высокого связывания даклтасвира с белками плазмы крови проведение диализа при передозировке неэффективно.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; противовирусные средства для лечения гепатита С.

Код АТХ: J05AP07.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Даклатасвир представляет собой высокоспецифичное средство прямого действия против ВГС и не обладает выраженной активностью против прочих РНК- и ДНК-содержащих вирусов, включая ВИЧ. Даклатасвир является ингибитором неструктурного белка 5А (NS5А), 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*, и 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 препарат является мощным пангенотипическим ингибитором комплекса репликации ВГС генотипов 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a и 6a со значениями эффективной концентрации (50% снижение, EC_{50}) от пиколярных до низких наномолярных. При клеточных количественных анализах репликонов 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 ВГС генотипа 2a (JFH-1) при значении EC_{50} , равном 0,020 нМ. При генотипе 1a у инфицированных пациентов, ранее не получавших лечение, однократная доза даклатасвира 60 мг приводит к среднему снижению вирусной нагрузки, измеренной через 24 часа, на 3,2 \log_{10} МЕ/мл.

Исследования на культуре клеток также показали усиление противовирусного действия препарата при совместном применении с интерфероном альфа и ингибиторами протеазы NS3, нуклеозидными ингибиторами ВГС NS5B, нуклеозидными аналогами NS5A. Со всеми перечисленными группами препаратов не было отмечено антагонизма противовирусного эффекта.

Резистентность в культуре клеток

Замены аминокислот, вызывающие резистентность к даклатасвиру у генотипов ВГС 1–6, были выделены в клеточной системе репликона и наблюдались в N-терминальной области 100 аминокислотного остатка NS5A. 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 ($EC_{50} < 1$ нМ для L31V, Y93H) для генотипа 1b и более высокие уровни резистентности для генотипа 1a (до 350 нМ для Y93H). Принципы возникновения резистентности в клинической практике были сходными с принципами возникновения резистентности, наблюдаемыми *in vitro*.

Резистентность в клинических исследованиях

Эффект исходного 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% пациентов с заменами NS5A L31 (F, I, M или V) и/или Y93H достигали устойчивого вирусологического ответа (УВО) 12 по сравнению с 93% пациентов без данных видов полиморфизма. Исходная распространенность замен NS5A L31 и Y93H составляла 14%; 4% – для L31F/I/M/V отдельно, 10% – для Y93H отдельно и 0,5% – для L31F/I/M/V + Y93H. Из всех случаев вирусологической неэффективности при исходной замене NS5A у 15% пациентов была только L31F/I/M/V, у 38% – только Y93H и у 2% – L31F/I/M/V + Y93H.

Терапия комбинацией даклатасвир + софосбувир

В клинических исследованиях у пациентов, получавших терапию даклатасвиром и софосбувиром с или без рибавирина в течение 12 или 24 недель, исходный NS5A полиморфизм в аминокислотных позициях, связанный с устойчивостью к даклатасвиру, наблюдался у 19% пациентов (11% – генотип 1a, 20% – генотип 1b, 90% – генотип 2, 16% –

генотип 3, 67% – генотип 4 и 100% – генотип 6) с доступными исходными данными. Эти NS5A полиморфизмы включали замены M28T/V, Q30E/H/L/R, L31M или Y93C/H/L/N/S у пациентов с генотипом 1a; R30K/M/Q, L31M или Y93H у пациентов с генотипом 1b; F28L или L31M у пациентов с генотипом 2; M28V, A30E/K/S/T/V, L31M или Y93H у пациентов с генотипом 3; L28M или L30R у пациентов с генотипом 4; F28M/V и R30S у пациентов с генотипом 6.

Суммарный процент УВО12 у пациентов с или без исходного полиморфизма NS5A в положениях 28, 30, 31 или 93 составлял 88 и 96% соответственно. У пациентов без цирроза печени с или без исходного NS5A полиморфизма наблюдался высокий УВО: 95 и 99% соответственно. У пациентов с циррозом печени с или без исходного NS5A полиморфизма УВО12 составлял 53 и 85% соответственно. У 10 пациентов с циррозом печени с неэффективностью терапии специфические исходные NS5A полиморфизмы наблюдались в следующих положениях: M28T (n=1), L31M (n=2, класс В по Чайлд–Пью) и Y93N (n=1) у пациентов с генотипом 1a; A30K (n=1), Y93H (n=3) и A30T (n=1) у пациентов с генотипом 3; и L31M (n=1, класс С по Чайлд–Пью) у пациента с генотипом 2. Все описанные NS5A замены для генотипов 1a, 2 и 3 вызывали 100-кратное снижение активности даклтасвира *in vitro*, за исключением замены A30T, которая была зафиксирована только исходно, но не в момент неудачи. Из 14 пациентов с циррозом печени, у которых не было исходного полиморфизма NS5A, у 6 пациентов был цирроз класса С по Чайлд–Пью.

В ходе клинических исследований у пациентов в исходной NS5B последовательности не было зафиксировано замены S282T, вызывающей устойчивость к софосбувиру (табл. 10).

Таблица 10. Влияние исходных NS5A полиморфизмов (в положениях 28, 30, 31 или 93) на УВО12 у пациентов с или без исходного цирроза, получавших терапию даклтасвиром и софосбувиром с или без рибавирина 12–24 недели

	Уровень УВО12 у пациентов с NS5A последовательностью	
	с известными исходными NS5A полиморфизмами	без известных исходных NS5A полиморфизмов
В целом	102/116 (88%)	469/489 (96%)
Пациенты с циррозом	11/21 (52%)	77/91 (85%)
Генотип 1a	2/6 (33%)	42/48 (88%)
Генотип 1b	0	12/12 (100%)
Генотип 2	5/6 (83%)	0
Генотип 3	2/7 (29%)	22/30 (73%)
Генотип 4	2/2 (100%)	1/1 (100%)
Пациенты без цирроза	83/87 (95%)	350/353 (99%)
Генотип 1a	24/24 (100%)	186/186 (100%)
Генотип 1b	11/11 (100%)	42/42 (100%)
Генотип 2	27/27 (100%)	3/3 (100%)
Генотип 3	19/23 (83%)	118/121 (98%)
Генотип 4	2/2 (100%)	1/1 (100%)

Терапия комбинацией даклтасвир + асунапревир + пэгинтерферон альфа + рибавирин

У 11% пациентов, которым проводилось секвенирование до начала лечения, имелись исходные замены, связанные с резистентностью к даклтасвиру. 90% пациентов достигли УВО12, у 2,4% пациентов была невирусологическая неэффективность, и у 7,2% пациентов наблюдалась вирусологическая неэффективность (у 2,4% пациентов с генотипом 1a имела замена NS5A-L31M и у 2,4% – замена NS5A-Y93F на исходном уровне; у 2,4% пациентов с генотипом 1b имела замена NS5A-L31M на исходном уровне).

Терапия комбинацией даклтасвир + пэгинтерферон альфа + рибавирин

Исходный NS5A полиморфизм, приводящий к потере чувствительности к даклатавиру *in vitro* (генотип 1a: M28T, Q30H/R, L31M/V, Y93H/N; генотип 1b: L31M, Y93C/H; генотип 4: L28M, L30C/R, M3 IV), наблюдался у 7% пациентов с ВГС генотипа 1a, у 16% пациентов с ВГС генотипа 1b и у 63% пациентов с генотипом 4, не получавших ранее лечения. Большинство пациентов (56% с генотипом 1a, 75% с генотипом 1b и 83% с генотипом 4) с исходными NS5A полиморфизмами достигли УВО12.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические свойства даклатавира оценивались у взрослых здоровых добровольцев и пациентов с ХГС. После многократного перорального приема даклатавира в дозировке 60 мг один раз в сутки в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином среднее значение (коэффициент изменчивости, %) максимальной концентрации (C_{max}) даклатавира составляло 1534 (58) нг/мл, площади под кривой «концентрация–время» $AUC_{0-24} - 14\ 122$ (70) нг×ч/мл и минимальной концентрации (C_{min}) – 232 (83) нг/мл.

Абсорбция

Абсорбция быстрая. Максимальная концентрация даклатавира наблюдается через 1–2 часа после приема внутрь. AUC , C_{max} и C_{min} в крови являются дозозависимыми, стабильная концентрация даклатавира в плазме крови наблюдается на 4-й день применения препарата при приеме внутрь один раз в сутки. Исследования не выявили различий в фармакокинетике препарата у больных гепатитом С и здоровых добровольцев. Исследования *in vitro* и *in vivo*, проведенные с человеческими клетками Caco-2, показали, что даклатавир является субстратом для P-гр. Абсолютная биодоступность препарата составляет 67%.

В исследованиях с участием здоровых добровольцев было установлено, что однократный прием 60 мг даклатавира через 30 мин после приема пищи с высоким содержанием жиров (около 1000 ккал, содержание жиров около 50%) снижает C_{max} препарата в крови на 28% и AUC на 23%. Прием препарата после легкого приема пищи (275 ккал, содержание жиров около 15%) не изменял концентрацию препарата в крови.

Распределение

Объем распределения даклатавира (V_{ss}) после однократного внутривенного введения 100 мкг препарата составляет 47 л. Связь с белками плазмы не зависит от дозы (изучаемый диапазон от 1 мг до 100 мг) и составляет 99%. В исследованиях *in vitro* установлено, что даклатавир способен проникать в гепатоциты за счет активного (преимущественно) или пассивного транспорта. Активный транспорт осуществляется белками-транспортерами органических катионов OAT1 и другими неидентифицированными транспортерами, за исключением белков-транспортеров органических анионов OAT2, натрий-таурохолат котранспортного полипептида (NTCP) или OATP.

Биотрансформация

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

Элиминация

После перорального приема здоровыми добровольцами однократных доз даклатасвира, меченного радиоактивным углеродом С-14 (^{14}C]-даклатасвир), 88% всей радиоактивности выводилось с калом (53% в неизменном виде), 6,6% выделялось с мочой (преимущественно в неизменном виде).

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

Почечная недостаточность

Сравнение величины AUC у пациентов с инфекцией ВГС и нормальной функцией почек (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% (связанной – на 20%) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Статистический популяционный анализ пациентов с инфекцией ВГС показал увеличение AUC у пациентов с легкой и средней степенью почечной недостаточности, 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 препарата у пациентов с почечной недостаточностью не требуется.

Печеночная недостаточность

Исследования фармакокинетики даклатасвира в дозе 30 мг проводили с участием пациентов с гепатитом С с легкой, средней и тяжелой степенью печеночной недостаточности (классы А–С по 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.

Лица пожилого возраста

В клинических исследованиях принимали участие пациенты пожилого возраста (65 лет и старше). Изменения фармакокинетики, а также профилей эффективности и безопасности препарата у пожилых пациентов не наблюдалось.

Пол

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактоза безводная

Целлюлоза микрокристаллическая тип 200

Кроскармеллоза натрия
Магния стеарат
Кремния диоксид коллоидный

Пленочная оболочка:

Аквариус Прайм ВАР214000 желтый [гипромеллоза, титана диоксид, макрогол, краситель железа оксид желтый].

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 28 таблеток в банку полимерную (из полиэтилена высокой плотности) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полипропилена).

На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или самоклеящуюся этикетку.

Каждую банку вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона коробочного.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «Технология лекарств», Российская Федерация
141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, стр. 31, пом. 21
Телефон: +7 (495) 225-62-00
Факс: +7 (495) 225-62-65
E-mail: info@drugsformulation.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «Технология лекарств», Российская Федерация
141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, стр. 31, пом. 21
Телефон: +7 (495) 225-62-00
Факс: +7 (495) 225-62-65

E-mail: info@drugsformulation.ru

Представитель АО «Р-Фарм» в Республике Казахстан

050059, Республика Казахстан, г. Алматы, пр. Аль-Фараби, 17/1, ПФЦ «Нурлы-Тау»,
блок 5Б, 13 этаж

Тел.: +7 (727) 325 01 00

E-mail: safety_KZ@rpharm.ru

Представитель АО «Р-Фарм» в Республике Беларусь

220035, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Тимирязева, д. 72, оф. 1210

Тел.: +375 33 357 58 65

E-mail: safety_BY@rpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата ДАКЛАТАСВИР-ТЛ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети Интернет: <http://eec.eaeunion.org/>.