

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Даклавизар, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Даклавизар, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: даклатасвир.

Даклавизар, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 30 мг даклатасвира (в виде дигидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. разделы 4.3. и 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

Даклавизар, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 60 мг даклатасвира (в виде дигидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. разделы 4.3. и 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Даклавизар, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Пятиугольные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой зеленого цвета.

Даклавизар, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Пятиугольные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-зеленого 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

Режим дозирования

Взрослые

Рекомендованная доза препарата Даклавизар составляет 60 мг один раз в сутки. Препарат следует применять в сочетании с другими лекарственными препаратами (см. Таблицу 1). Рекомендации по дозам других лекарственных препаратов схемы терапии даны в соответствующих инструкциях по медицинскому применению.

Терапия рекомендуется как пациентам, ранее не получавшим лечение хронического гепатита С, так и с предшествующей неэффективностью терапии.

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

Режим / Генотип ВГС / Популяция пациентов	Продолжительность
<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 (классы 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 применяемой 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 неудачей режима, содержащего ингибитор протеазы (ИП).

³ Если как на 4-й, так и на 12-й неделе лечения у пациента не обнаруживается рибонуклеиновая кислота (РНК) ВГС, следует продолжать терапию всеми тремя препаратами комбинации в течение 24 недель. В случае, если пациент достигает состояния, когда наблюдается отсутствие РНК ВГС, но только на одной из указанных недель (4 или 12), то по завершении терапии с даклатасвиром (24 недели) необходимо продолжать терапию пэгинтерфероном 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 классов 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/сутки (в зависимости от веса – 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 (см. Таблицу 2).

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

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

Изменение дозы и приостановка терапии

После начала терапии изменение дозы препарата Даклавизар не рекомендовано. Следует избегать прерывания лечения; однако в случае, если прерывание лечения любым препаратом схемы необходимо по причине возникших нежелательных реакций, применять препарат Даклавизар в виде монотерапии или только с рибавирином не следует. Маловероятно, что пациенты с недостаточным вирусологическим ответом на лечение достигнут устойчивого вирусологического ответа (УВО); для 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 неделя лечения: > 1000 МЕ/мл	Приостановить прием даклатасвира, пэгинтерферона альфа и рибавирина
12 неделя лечения: ≥ 25 МЕ/мл	Приостановить прием даклатасвира, пэгинтерферона альфа и рибавирина
24 неделя лечения: ≥ 25 МЕ/мл	Приостановить прием пэгинтерферона альфа и рибавирина (терапию даклатасвиром завершают на 24 неделе)

Пропуск дозы

В случае пропуска приема очередной дозы препарата Даклавизар 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.

Сопутствующая терапия

Сильные ингибиторы изофермента 3A4 системы цитохрома P450 (CYP3A4)

Дозу препарата Даклавизар следует снизить до 30 мг один раз в сутки в случае одновременного применения с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (использовать таблетку 30 мг; не следует разламывать таблетку 60 мг) (см. раздел 4.5.).

Умеренные индукторы изофермента CYP3A4

Дозу препарата Даклавизар следует увеличить до 90 мг один раз в сутки (три таблетки 30 мг или одна таблетка 60 мг и одна таблетка 30 мг) при одновременном применении умеренных индукторов изофермента CYP3A4 (см. раздел 4.5.).

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушениями функции почек

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

Пациенты с нарушениями 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.

Дети

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

Способ применения

Внутрь, независимо от приема пищи. Таблетки нужно проглатывать целиком. Таблетки не следует жевать или измельчать.

4.3. Противопоказания

- Препарат не должен применяться в виде монотерапии;

- Гиперчувствительность к даклатавиру или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- В комбинации с сильными индукторами изофермента CYP3A4 и транспортера Р-гликопротеина (вследствие снижения концентрации даклатавира в крови и снижения эффективности), такими как (которые включают, но не ограничиваются нижеперечисленными лекарственными средствами):
 - противоэпилептические средства (фенитоин, карбамазепин, фенobarбитал, 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;
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- Беременность и период лактации (см. раздел 4.6.);
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Поскольку препарат применяется в виде комбинированной схемы, комбинированную терапию следует применять с осторожностью при состояниях, описанных в инструкциях по применению каждого препарата, входящего в состав схемы (софосбувира, асунапревира и/или пэгинтерферона альфа и рибавирина).

Совместное применение препарата Даклавизар с другими препаратами может привести к изменению концентрации как даклатавира, так и действующих веществ других препаратов (см. раздел 4.5.).

Особые указания

Препарат Даклавизар 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 даклатасвир + 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 даклатасвир + 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 класса А и В по Чайлд-Пью.

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

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

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

Необходимо использовать адекватные методы контрацепции во время лечения и в течение 5 недель после завершения терапии препаратом Даклавизар.

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 2 эффективных метода контрацепции, что необходимо как на протяжении всей терапии, так

и в течение не менее 6 месяцев после ее завершения. В течение этого периода необходимо выполнять стандартные тесты на беременность. При использовании пероральных противозачаточных средств в качестве одного из способов предупреждения беременности рекомендуется использовать высокие дозы пероральных противозачаточных средств, содержащих не менее 30 мкг этинилэстрадиола в комбинации с норэтиндрона ацетатом / норэтиндроном.

Терапия комбинацией препаратов, содержащей пэгинтерферон альфа

Исследование интерферонов в опытах на животных было ассоциировано с абортными эффектами, возможность развития которых у человека не может быть исключена. Поэтому при применении терапии как пациенткам, так и их партнерам следует применять адекватную контрацепцию.

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. также 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 хронического гепатита С 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 хронического гепатита С. Перед назначением препарата Даклавизар скрининг на наличие вируса гепатита В должен проводиться у всех пациентов. У пациентов с выявленными серологическими признаками наличия инфицирования вирусом гепатита В необходимо проводить мониторинг и лечение данного заболевания в соответствии с действующими рекомендациями во избежание 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 препаратом Даклавизар рекомендуется проводить тщательный мониторинг концентрации глюкозы крови.

Повторный курс лечения даклатасвиром

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

Вспомогательные вещества

Лактоза

Даклавизар, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Препарат Даклавизар содержит лактозу: в 1 таблетке 30 мг содержится 57,75 мг лактозы. При наследственной непереносимости галактозы, дефиците лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбции применять этот препарат не следует (см. раздел 4.3.).

Даклавизар, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Препарат Даклавизар содержит лактозу: в 1 таблетке 60 мг (суточная доза) содержится 115,50 мг лактозы. При наследственной непереносимости галактозы, дефиците лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбции применять этот препарат не следует (см. раздел 4.3.).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ввиду того, что препарат Даклавизар 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

препарата Даклавизар может повышать системное воздействие лекарственных препаратов, являющихся субстратами Р-гликопротеина или транспортного полипептида органических анионов 1В1/1В3 или BCRP, что может увеличить или пролонгировать их терапевтический эффект и усилить нежелательные явления. Следует соблюдать осторожность при совместном применении даклатавира и субстратов указанных изоферментов/переносчиков, особенно в случае узкого терапевтического диапазона последних.

Препараты, применение которых совместно с препаратом Даклавизар противопоказано, перечислены в Таблице 4 (см. также раздел 4.3.):

Таблица 4. Препараты, применение которых совместно с препаратом Даклавизар противопоказано

Механизм взаимодействия	Результат взаимодействия	Лекарственные средства, противопоказанные к применению совместно с препаратом Даклавизар ^а
Сильная индукция изофермента CYP3A со стороны совместно применяемого лекарственного средства	Совместное применение может вести к снижению концентрации даклатавира в плазме крови, что может приводить к отсутствию вирусологического ответа на даклатавир	<i>Противоэпилептические средства</i> Карбамазепин, окскарбазепин, фенobarбитал, фенитоин. <i>Антибактериальные средства</i> Рифампицин, рифабутин, рифапентин. <i>Системные глюкокортикостероиды</i> Дексаметазон. <i>Растительные средства</i> Препараты Зверобоя продырявленного (<i>Hypericum perforatum</i>)

^а Приведен неполный перечень веществ, индуцирующих изофермент CYP3A4.

В Таблице 5 представлены клинические рекомендации для установленных и потенциально значимых лекарственных взаимодействий препарата Даклавизар 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 протеазы</i>		
Асунапревир	↔ даклатавир ↔ асунапревир	Изменения дозы асунапревира не требуется
Боцепревир	Взаимодействие не изучалось	Дозу препарата Даклавизар

Класс сопутствующего препарата / Название лекарственного препарата	Влияние на концентрацию	Комментарий по клинической значимости взаимодействия
	Ожидается ввиду ингибирования изофермента CYP3A4 боцепревиром: ↑ даклатасвир	следует снизить до 30 мг один раз в сутки при сопутствующем применении боцепревира или других сильных ингибиторов изофермента CYP3A4
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 ↔ телапревир	Совместное применение увеличивает концентрацию даклатасвира в плазме. Дозу препарата Даклавизар следует снизить до 30 мг один раз в сутки при сопутствующем применении телапревира или других сильных ингибиторов изофермента CYP3A4
<i>Пэгинтерферон 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 ВГВ (вирус гепатита В)		
<i>Ингибиторы протеазы</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 или атазанавира/кобицистата, или других сильных ингибиторов изофермента CYP3A4
Атазанавир/кобицистат	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ввиду ингибирования изофермента CYP3A4 атазанавиром/кобицистатом: ↑ даклатасвир	

Класс сопутствующего препарата / Название лекарственного препарата	Влияние на концентрацию	Комментарий по клинической значимости взаимодействия
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, лопинавира/ритонавира, дарунавира/кобицистата не 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	
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)		
Тенофовир 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
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)		
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 CYP3A4
Этравирин Невирапин	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ввиду индукции изофермента CYP3A4 этравирином и невирапином: ↓ даклатасвир	Ввиду отсутствия данных, совместное применение даклатасвира и этравирина или невирапина не рекомендуется
Рилпивирин	Взаимодействие не изучалось. Ожидается: ↔ даклатасвир ↔ рилпивирин	Изменения дозы даклатасвира и рилпивирина не требуется
Ингибиторы интегразы		
Долутегравир 50 мг 1 раз в сутки (даклатасвир 60 мг один раз в сутки)	↔ даклатасвир ↑ долутегравир	Изменения дозы даклатасвира и долутегравира не требуется
Ралтегравир	Взаимодействие не изучалось. Ожидается:	Изменения дозы даклатасвира и ралтегравира не требуется

Класс сопутствующего препарата / Название лекарственного препарата	Влияние на концентрацию	Комментарий по клинической значимости взаимодействия
	↔ даклатасвир ↔ ралтегравир	
Элвитегравир + кобицистат + эмтрицитабин + тенофовир	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ввиду ингибирования изофермента CYP3A4 кобицистатом: ↑ даклатасвир	Дозу препарата Даклавизар 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>Антагонист CCR5 рецепторов</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 Даклавизар 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 Даклавизар и эритромицина может привести к увеличению концентрации даклатасвира. Применять с осторожностью
Азитромицин Ципрофлоксацин	Взаимодействие не изучалось. Ожидается:	Изменения дозы даклатасвира и азитромицина или

Класс сопутствующего препарата / Название лекарственного препарата	Влияние на концентрацию	Комментарий по клинической значимости взаимодействия
	↔ даклатасвир ↔ азитромицин ↔ ципрофлоксацин	ципрофлоксацина не требуется
АНТИКОАГУЛЯНТЫ		
Дабигатрана этексилат	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ввиду ингибирования Р-гр даклатасвиром: ↑ дабигатрана этексилат	Рекомендуется тщательный мониторинг безопасности применения в начале применения схем с препаратом Даклавизар 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		
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина		
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 CYP3A и Р-гр со стороны кетоконазола	Дозу препарата Даклавизар следует снизить до 30 мг один раз в сутки при сопутствующем применении кетоконазола или других сильных ингибиторов изофермента CYP3A4
Итраконазол Позаконазол Вориконазол	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ввиду ингибирования изофермента CYP3A противогрибковыми средствами: ↑ даклатасвир	
Флуконазол	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ввиду ингибирования изофермента CYP3A противогрибковыми средствами: ↑ даклатасвир	
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ СРЕДСТВА		
Антиаритмические средства		
Амиодарон	Взаимодействие не изучалось	Для пациентов без альтернативного варианта

Класс сопутствующего препарата / Название лекарственного препарата	Влияние на концентрацию	Комментарий по клинической значимости взаимодействия
		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 применять с осторожностью при применении 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
Блокаторы «медленных» кальциевых каналов		
Дилтиазем Нифедипин Амлодипин	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ввиду ингибирования изофермента CYP3A блокаторами «медленных» кальциевых каналов: ↑ даклатасвир	Применение препарата Даклавизар совместно с блокаторами «медленных» кальциевых каналов может привести к повышению концентрации даклатасвира в плазме крови. Такие комбинации необходимо применять с осторожностью
Верапамил	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ввиду ингибирования изофермента CYP3A и Р-гр верапамилем: ↑ даклатасвир	Применение препарата Даклавизар совместно с препаратом верапамил может привести к повышению концентрации даклатасвира в плазме крови. Такие комбинации необходимо применять с осторожностью
ПЕРОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ		

Класс сопутствующего препарата / Название лекарственного препарата	Влияние на концентрацию	Комментарий по клинической значимости взаимодействия
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)	↔ этинилэстрадиол ↔ норэлгестромин ↔ норгестрел	Совместное применение не имеет клинически значимого влияния на фармакокинетику даклатасвира
Этинилэстрадиол 30 мкг один раз в сутки / норэтиндрона ацетат 1,5 мг один раз в сутки (высокодозированное противозачаточное средство)	↔ этинилэстрадиол* ↔ норэтиндрон* ↔ этинилэстрадиол* ↔ норэтиндрон* * Фармакокинетика этинилэстрадиола/норэтиндрона при совместном применении 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		
Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы		
Розувастатин 10 мг однократно (даклатасвир 60 мг один раз в сутки)	↑ розувастатин	Следует соблюдать осторожность при совместном применении препарат

Класс сопутствующего препарата / Название лекарственного препарата	Влияние на концентрацию	Комментарий по клинической значимости взаимодействия
Аторвастатин Флувастатин Симвастатин Питавастатин Правастатин	Взаимодействие не изучалось. Ожидается увеличение концентрации статинов в плазме из-за ингибирования OATP 1B1 и/или BCRP даклатасвиром	Даклавизар и розувастатина или других субстратов OATP1B1, OATP1B3 и BCRP
НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ		
Бупренорфин/налуксон, 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	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 CYP3A4 не требуется
Триазолам Алпразолам	Взаимодействие не изучалось. Ожидается: ↔ триазолам ↔ алпразолам	

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Отсутствуют адекватные и хорошо контролируемые исследования с участием беременных женщин. Исследования на животных при применении даклатасвира показали

эмбриотоксическое и тератогенное действие. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Препарат Даклавизар противопоказан во время беременности и женщинам, которые не применяют контрацепцию. Женщинам детородного возраста следует использовать эффективные методы контрацепции во время лечения препаратом Даклавизар и в течение 5 недель после его завершения.

Применение комбинации препаратов, содержащей даклатасвир, при беременности противопоказано.

Для подробных рекомендаций, касающихся 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 Даклавизар кормление грудью следует прекратить.

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, следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Препарат Даклавизар 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 даклатавира оценивалась в клинических исследованиях у пациентов с хроническим гепатитом С, получавших 60 мг препарата Даклавизар 1 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 даклатавира в комбинации с асунапревиром оценивалась в 4-х 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 слабыми и умеренными по тяжести. 6 % пациентов испытали серьезные нежелательные явления (СНЯ), 3 % пациентов прекратили лечение по причине возникновения НЛР. При этом наиболее распространенными нежелательными явлениями (НЯ), приводящими к прекращению лечения, были: повышение активности АЛТ и АСТ. В клиническом исследовании терапии даклатасвир + асунапревир во время первых 12 недель лечения частота сообщаемой НЛР была аналогичной между пациентами, получавшими плацебо, и пациентами, получавшими указанную терапию.

Табличное резюме нежелательных реакций

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

	Побочные реакции ^а
Нарушения со стороны нервной системы	
Очень часто	Головная боль (15 %)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Часто	Диарея (9 %), тошнота (8 %)
Общие расстройства	
Очень часто	Утомляемость (12 %)
Лабораторные и инструментальные данные	
Часто	Повышение активности АЛТ (7 %), повышение активности АСТ (5 %)

^а 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 хроническим гепатитом С при применении комбинации даклатасвир + асунапревир: 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 выше) были: повышенная утомляемость (19 %), головная боль (15 %) и тошнота (11 %). Большинство НЛР были слабыми и умеренными по тяжести. У 5 % пациентов были зарегистрированы СНЯ. 4 % пациентов прекратили лечение по причине НЯ; только у одного из них это расценено как имеющее отношение к исследуемой терапии.

Табличное резюме нежелательных реакций

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

Системы органов / частота возникновения НЛР	Побочные реакции ^а	
	Даклатасвир + рибавирин ^б	софосбувир + Даклатасвир + софосбувир ^б
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		

Очень часто	Анемия	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		
Часто	Снижение аппетита	
Нарушения психики		
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	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		
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 скелетно-мышечной и соединительной ткани		
Часто	Боль в суставах, боль в мышцах	Боль в суставах, боль в мышцах
Общие расстройства		
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 даклатасвир + софосбувир: случаев анемии зафиксировано не было.

Даклатасвир в комбинации с асунапревиром, пэгинтерфероном альфа и рибавирином

Резюме профиля безопасности

Безопасность применения даклатасвира 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 даклатасвир + асунапревир + пэгинтерферон альфа + рибавирин были: повышенная утомляемость (39 %), головная боль (28 %), зуд (25 %), астения (23 %),

гриппоподобное состояние (22 %), бессонница (21 %), анемия (19 %), сыпь (18 %), алопеция (16 %), раздражительность (16 %), тошнота (15 %). Дополнительными побочными эффектами, возникавшими у пациентов с хроническим гепатитом С при использовании схемы терапии даклатасвир + асунапревир + пэгинтерферон альфа + рибавирин, были: сухость кожи (15 %), снижение аппетита (12 %), боль в мышцах (14 %), лихорадка (15 %), кашель (13 %), одышка (11 %), нейтропения (14 %), лимфопения (1 %), диарея (14 %), боль в суставах (9 %). Большинство НЛР были слабыми и умеренными по тяжести. 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 терапии даклатасвир + асунапревир + пэгинтерферон альфа + рибавирин частота сообщаемых НЛР была аналогичной между пациентами, получавшими плацебо, и пациентами, получавшими указанную терапию, за исключением 2-х НЛР – астения и гриппоподобное состояние. Указанные НЛР были единственными, возникавшими с частотой минимум на 5 % выше, чем среди пациентов, получавших плацебо.

Даклатасвир в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином

Резюме профиля безопасности

Безопасность применения даклатасвира оценивалась в 10-ти клинических исследованиях у пациентов с хроническим гепатитом С, получавших 60 мг препарата Даклавизар 1 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 %), алопеция (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 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, были сходными 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 степени, наблюдаемые среди пациентов с ВГС, получавших комбинированное лечение препаратом Даклализар, представлены в Таблицах 6 и 7.

Таблица 6. Патологические отклонения лабораторных показателей от нормы 3–4 степени, наблюдаемые в клинических исследованиях терапии препаратом Даклализар в комбинированной терапии

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

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

^б ВГН – верхняя граница нормы.

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

Таблица 7. Патологические отклонения лабораторных показателей от нормы 3–4 степени, наблюдаемые в клинических исследованиях терапии препаратом Даклализар в комбинированной терапии

Параметр ^а	Даклатасвир в комбинации с асунапревиром, пэгинтерфероном альфа, рибавирином	Даклатасвир в комбинации с пэгинтерфероном альфа, рибавирином
Повышение активности АЛТ (> 5,1 х ВГН ^б)	3 %	2 %

Повышение активности АСТ (> 5,1 x ВГН)	3 %	2 % (ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)
Повышение уровня общего билирубина (> 2,6 ВГН)	1 %	6 %*

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

^b ВГН – верхняя граница нормы.

* Повышение уровня общего билирубина было зарегистрировано у пациентов с коинфекцией ВИЧ, получавших совместно атазанавир.

Данные постмаркетинговых исследований

В ходе постмаркетинговых исследований даклатасвира были зафиксированы следующие нежелательные явления 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 препаратов, содержащих амиодарон и софосбувир).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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.

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

4.9. Передозировка

Симптомы

Симптомов передозировки не описано.

В клинических исследованиях фазы 1 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 не отмечались непредвиденные побочные реакции.

Лечение

Антидот к даклтасвиру отсутствует. Лечение передозировки препаратом должно включать общие поддерживающие меры, в том числе мониторинг показателей жизненно важных функций и клинического состояния 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 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 5A (NS5A), 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 даклтасвир 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 вируса гепатита С генотипов 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a и 6a со значениями эффективной концентрации (50 % снижение, EC₅₀) от пикомолярных до низких наномолярных. При клеточных количественных анализах репликонов значения EC₅₀ даклтасвира 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, даклтасвир ингибирует вирус гепатита С генотипа 2a

(JFH-1) при значении EC_{50} , равном 0,020 нМ. При генотипе 1a у инфицированных пациентов, не получавших ранее лечения, 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, ненуклеозидными ингибиторами ВГС NS5B, нуклеозидными аналогами NS5B. 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 Y93N). 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 (УВО12) 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 % – L31F/I/M/V + Y93H. Из всех случаев вирусологической неэффективности при исходной

замене NS5A у 15 % 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 полиморфизмы NS5A 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 устойчивый вирусологический ответ: 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 даклатасвира *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.

Таблица 8. Влияние исходных NS5A полиморфизмов (в положениях 28, 30, 31 или 93) на УВО12 у пациентов с или без исходного цирроза, получавших терапию даклатасвиром

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 даклатасвир + асунапревир + пэгинтерферон альфа + рибавирин

Среди пациентов, которым проводилось секвенирование до начала лечения, в исследовании данной комбинации, у 11 % имелись исходные замены, связанные с резистентностью к даклатасвиру. 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 имелись замены NS5A-L31M и у 2,4 % – NS5A-Y93F на исходном уровне; у 2,4 % пациентов с генотипом 1b имелась замена NS5A-L31M на исходном уровне).

Терапия комбинацией даклатасвир + пэгинтерферон альфа + рибавирин

Исходный NS5A полиморфизм, приводящий к потере чувствительности к даклатасвиру *in vitro* (генотип 1a: M28T, Q30H/R, L31M/V, Y93H/N; генотип 1b: L31M, Y93C/H; генотип 4: L28M, L30C/R, M31V), наблюдался у 7 % пациентов с ВГС генотипа 1a, 16 % – у пациентов с ВГС генотипа 1b и 63 % у 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 хронической инфекцией вирусом гепатита С. 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» ($AUC_{0-24ч}$) составляло 14122 (70) нг·ч/мл и минимальной концентрации ($C_{\min}$) составляло 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 день применения препарата при приеме внутрь 1 раз в сутки. Исследования не выявили различий в фармакокинетике препарата у больных гепатитом С и здоровых добровольцев. Исследования *in vitro*, проведенные с человеческими клетками Сасо-2, показали, что даклатавир является субстратом для Р-гликопротеина (Р-gp). Абсолютная биодоступность препарата составляет 67 %.

В исследованиях на здоровых добровольцах было установлено, что однократный прием даклатавира 60 мг через 30 мин. после приема пищи с высоким содержанием жира (около 1000 Ккал с содержанием жиров около 50 %) снижает $C_{\max}$ препарата в крови на 28 % и AUC на 23 %. Прием препарата после легкого приема пищи (275 Ккал с содержанием 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 ОСТ1 и другими неидентифицированными транспортерами, за исключением белков-транспортеров органических анионов (ОАТ) 2, натрий-таурохолат котранспортного полипептида (NTCP) или ОАТР.

Метаболизм

В исследованиях *in vitro* установлено, что даклатасвир 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.

Выведение

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

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

Пациенты с нарушением функции почек

Сравнение величины AUC у пациентов с инфекцией ВГС и нормальной функцией почек (клиренс креатинина (КК) – 90 мл/мин) и пациентов с инфекцией ВГС с нарушениями функции почек (КК – 60, 30 и 15 мл/мин) показало увеличение AUC на 26 %, 60 % и 80 % (несвязанная AUC – 18 %, 39 %, 51 %) соответственно. У пациентов с терминальной стадией заболевания почек, требующей проведения гемодиализа, наблюдалось повышение AUC на 27 % (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.

Пациенты с нарушением функции печени

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.

Пожилые пациенты

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) даклатавира; при этом CL/F у женщин ниже; однако данное различие не является клинически значимым.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Даклавизар, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро

Лактоза

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Готовая пленочная оболочка зеленого цвета [гипромеллоза, титана диоксид, макрогол-400, алюминиевый лак на основе красителя индигокармина (FD&C Blue #2), оксид железа желтый]

Даклавизар, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро

Лактоза

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Готовая пленочная оболочка светло-зеленого цвета [гипромеллоза, титана диоксид, макрогол-400, алюминиевый лак на основе красителя индигокармина (FD&C Blue #2), оксид железа

желтый]

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

При производстве на ОАО "Фармстандарт-Лексредства", Россия:

По 10 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки композитной ПВХ/ACLAR и фольги алюминиевой.

По 28 таблеток в банку темного стекла 3 гидролитического класса, укупоренную крышкой с силикагелем и контролем первого вскрытия. На банку наклеивают этикетку самоклеящуюся. Каждую банку или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку из картона.

При производстве на АО "Отисифарм Про", Россия:

По 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки композитной ПВХ/ACLAR и фольги алюминиевой.

2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Акционерное общество "Фармстандарт" (АО "Фармстандарт")

Адрес: 141701, Московская область, г. Долгопрудный, Лихачевский проезд, д. 5 «Б»

Телефон/факс: +7 (495) 970-00-30/32

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Акционерное общество "Фармстандарт" (АО "Фармстандарт")

Адрес: 141701, Московская область, г. Долгопрудный, Лихачевский проезд, д. 5 «Б»

Телефон/факс: +7 (495) 970-00-30/32

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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