

## Состав и форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-зеленого цвета, двояковыпуклые, пятиугольные, с гравировкой "BMS" на одной стороне и "215" на другой.

1 таблетка содержит даклатасвира дигидрохлорид 66 мг, что соответствует содержанию даклатасвира 60 мг.

*Вспомогательные вещества:* лактоза - 115.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 95.7 мг, кроскармеллоза натрия - 15 мг, кремния диоксид - 3 мг, магния стеарат - 4.8 мг, опадрай® зеленый - 15 мг (гипромеллоза - 8.9625 мг, титана диоксид - 4.2825 мг, макрогол-400 - 1.35 мг, алюминиевый лак на основе индигокармина (FD&C Blue #2) - 0.255 мг, оксид железа желтый - 0.15 мг).

## Фармакологическое действие

Даклатасвир представляет собой высокоспецифичное средство прямого действия против вируса гепатита С (ВГС) и не обладает выраженной активностью против прочих РНК и ДНК содержащих вирусов, включая вирус иммунодефицита человека (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 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 вируса гепатита С генотипов 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a и 6a со значениями эффективной концентрации (50% снижение,  $EC_{50}$ ) от пикомолярных до низких наномолярных. При клеточных количественных анализах репликационных значений  $EC_{50}$  даклатасвира варьируют от 0.001 до 1.25 нМ при генотипах 1a, 1b, 3a, 4a, 5a и 6a и от 0.034 до 19 нМ при генотипе 2a. Кроме того, даклатасвир ингибирует вирус гепатита С генотипа 2a (JFH-1) при значении  $EC_{50}$ , равном 0.020 нМ. При генотипе 1a у инфицированных пациентов, не получавших ранее лечения, однократная доза даклатасвира 60 мг приводит к среднему снижению вирусной нагрузки, измеренной через 24 ч, 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 NS5B. Со всеми перечисленными группами препаратов не было отмечено антагонизма противовирусного эффекта.

### *Резистентность в культуре клеток*

Замены аминокислот, вызывающие резистентность к даклтасвиру у генотипов ВГС 1-6, были выделены в клеточной системе репликаона 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 препаратов Даклатасвир+Асунапревир*

В клинических исследованиях II-III фазы эффективность комбинации Даклатасвир+Асунапревир была снижена у пациентов, инфицированных ВГС генотипа 1b с исходными заменами NS5A L31 и/или Y93H. 40% (48/119) пациентов с заменами NS5A L31 и/или Y93H достигали устойчивого вирусологического ответа (УВО12) по сравнению с 93% (686/742) пациентов без данных видов полиморфизма. Исходная распространенность замен NS5A L31 и Y93H составляла 14%; 4% - для L31 отдельно, 10% - для Y93H отдельно и 0.5% - L31+Y93H. Из 127 случаев вирусологической неэффективности при исходной замене NS5A у 16% была только L31, у 38% - только Y93H и у 2% - L31+Y93H.

#### *Терапия комбинацией препаратов Даклатасвир+Асунапревир+Пэгинтерферон альфа+Рибавирин*

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

## **Фармакокинетика**

Фармакокинетические свойства даклатасвира оценивались у взрослых здоровых добровольцев и пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С. После многократного перорального приема даклатасвира в дозе 60 мг 1 раз/сут в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином среднее значение (коэффициент изменчивости, %)  $C_{max}$  даклатасвира составляло 1534 (58) нг/мл, площади под кривой концентрация-время ( $AUC_{0-24ч}$ ) составляло 14122 (70) нг·ч/мл и  $C_{min}$  составляло 232 (83) нг/мл.

#### *Всасывание*

Абсорбция быстрая.  $C_{max}$  даклатасвира наблюдается через 1-2 ч после приема внутрь.  $AUC$ ,  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  в крови являются дозозависимыми, стабильный уровень даклатасвира в плазме крови наблюдается на 4 день применения препарата при приеме внутрь 1 раз/сут. 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 даклатасвир является субстратом для Р-гликопротеина (Р-gp). Абсолютная биодоступность препарата составляет 67%.

В исследованиях на здоровых добровольцах было установлено, что однократный прием даклатасвира 60 мг через 30 мин после приема пищи с высоким содержанием жира (около 1000 Ккал с содержанием жиров около 50%) снижает  $C_{max}$  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*

$V_d$  даклатасвира после однократного в/в 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%.

#### *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 ( $[^{14}C]$ -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,  $T_{1/2}$  даклатасвира варьировал от 12 до 15 ч. У пациентов, которые принимали даклатасвир в таблетках 60 мг с последующим в/в введением 100 мкг  $[^{13}C, ^{15}N]$ -даклатасвира, общий клиренс составлял 4.24 л/ч.

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

Сравнение величины AUC у пациентов с инфекцией 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 умеренной почечной недостаточностью, однако величина этого повышения не является клинически значимой для фармакокинетики даклтасвира. Ввиду высокой степени связывания даклтасвира 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 даклтасвира в дозе 30 мг проводили с участием пациентов с гепатитом С с легкой, умеренной и тяжелой степенью печеночной недостаточности (классы А-С по шкале Чайлд-Пью) в сравнении с пациентами без нарушения функции печени. Значения  $C_{max}$  и AUC даклтасвира (свободного и связанного с белками) были ниже при наличии печеночной недостаточности по сравнению со значениями этих показателей у здоровых добровольцев, однако данное снижение концентрации не было клинически значимым. Отсутствует необходимость изменения дозы препарата у пациентов с нарушенной функцией печени.

#### *Пожилые пациенты*

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

#### *Пол*

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

## **Показания препарата Даклинза**

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

- с препаратом асунапревир для пациентов с вирусом гепатита генотипа 1b;
- с препаратами асунапревир, пэгинтерферон альфа и рибавирин - для пациентов с вирусом гепатита генотипа 1.

## **Режим дозирования**

### *Рекомендуемый режим дозирования*

Рекомендованная доза препарата Даклинза составляет 60 мг 1 раз/сут независимо от приема пищи. Препарат следует применять в сочетании с другими лекарственными препаратами (см. Таблицу 1). Рекомендации по дозам других лекарственных препаратов схемы даны в соответствующих инструкциях по медицинскому применению. Терапия рекомендуется как пациентам, ранее не получавшим лечение хронического гепатита С, так и пациентам с предшествующей неэффективностью терапии.

*Таблица 1. Рекомендуемые схемы терапии препарата Даклинза при использовании в дозе 60 мг 1 раз/сут в составе комбинированной терапии*

Генотип ВГС	Лечение	Продолжительность
Генотип 1b	даклатасвир+асунапревир	24 недели
Генотип 1	даклатасвир+асунапревир+пэгинтерферон альфа и рибавирин	24 недели

### *Изменение дозы и приостановка терапии*

После начала терапии изменение дозы препарата Даклинза не рекомендовано. Для изменения дозы других лекарственных препаратов схемы необходимо ознакомиться с соответствующими инструкциями по медицинскому применению. Следует избегать прерывания лечения; однако в случае, если прерывание лечения любым препаратом схемы необходимо по причине возникших нежелательных реакций, применять препарат Даклинза в виде монотерапии не следует.

Во время лечения необходимо проводить мониторинг вирусной нагрузки (количество РНК ВГС в крови пациента). Пациенты с неадекватным вирусологическим ответом в ходе лечения с низкой степенью вероятности достигнут УВО, также у этой группы есть вероятность развития резистентности. Прекращение лечения рекомендуется у пациентов с вирусологическим прорывом - увеличение уровня РНК ВГС на более чем  $1 \log_{10}$  от предыдущего уровня.

### *Пропуск дозы*

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

### *Пациенты с почечной недостаточностью*

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

### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

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

### *Сопутствующая терапия*

#### *Сильные ингибиторы изофермента 3А4 системы цитохрома Р450 (СУР3А4)*

Дозу препарата Даклинза следует снизить до 30 мг 1 раз/сут в случае одновременного применения с мощными ингибиторами изофермента СУР3А4 (использовать таблетку 30 мг; не следует разламывать таблетку 60 мг) (см. раздел "\\\"Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия\\\""). Одновременное применение мощных и умеренных ингибиторов изофермента СУР3А4 противопоказано при применении схем, включающих препарат Сунвепра.

#### *Умеренные индукторы изофермента СУР3А4*

Дозу препарата Даклинза следует увеличить до 90 мг 1 раз/сут (3 таб. 30 мг или 1 таб. 60 мг и 1 таб. 30 мг) при одновременном применении умеренных индукторов изофермента СУР3А4 (см. раздел "\\\"Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия\\\""). Одновременное применение умеренных индукторов изофермента СУР3А4 противопоказано при применении схем, включающих препарат Сунвепра.

## **Побочное действие**

Препарат Даклинза 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 асунапревира, пэгинтерферона альфа и рибавирина, описаны в инструкциях по медицинскому применению данных препаратов.

Безопасность применения даклтасвира оценивалась в 5-ти клинических исследованиях на пациентах с хроническим гепатитом С получавших 60 мг препарата Даклинза 1 раз/сут в комбинации с асунапревиром и/или пэгинтерфероном альфа и рибавирином. Данные по безопасности применения представлены ниже по режимам лечения.

#### *Даклатасвир+Асунапревир*

Безопасность применения даклтасвира в комбинации с асунапревиром оценивалась в 4х 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 препаратами Даклатасвир+Асунапревир во время первых 12 недель лечения частота сообщаемых НЛР была аналогичной между пациентами, получавшими плацебо, и пациентами, получавшими указанную терапию.

НЛР, возникавшие у  $\geq 5\%$  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  $< 1/10$ ).

Таблица 2.

		Побочные реакции <sup>а</sup>
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль (15%)
	Часто	Диарея (9%), тошнота (8%)
ЖКТ	Очень часто	Утомляемость (12%)
Общие расстройства	Очень часто	Утомляемость (12%)
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Повышение АЛТ (7%), повышение АСТ (5%)

данная таблица описывает 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; зозинофилия, тромбоцитопения, анемия; повышение температуры тела, недомогание, озноб; бессонница; снижение аппетита, дискомфорт в животе, запор, боль в верхней части живота, стоматит, вздутие живота, рвота; повышение АД; боль в суставах, ригидность мышц; назофарингит, боль в ротоглотке; повышение активности гамма-глобулинтрансферазы, ЩФ, липазы, гипоальбуминемия.

*Даклатасвир в комбинации с асунапревиром, пэгинтерфероном альфа и рибавирином*

Безопасность применения даклатасвира в комбинации с асунапревиром, пэгинтерфероном альфа и рибавирином оценивалась в клиническом исследовании HALLMARK QUAD со

средней продолжительностью терапии 24 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%) и тошнота (15%). Дополнительными побочными эффектами возникавшими у пациентов с хроническим гепатитом С при использовании схемы терапии Даклатасвир+Асунапревир+Пэгинтерферон альфа+Рибавирин были: сухость кожи (15%), снижение аппетита (12%), боль в мышцах (14%), лихорадка (15%), кашель (13%), одышка (11%), нейтропения (14%), лимфопения (1%), диарея (14%), боль в суставах (9%). Большинство НЛР были слабыми и умеренными по тяжести. 6% пациентов 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 побочных реакции 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.

#### *Результаты лабораторных исследований*

Патологические отклонения лабораторных показателей от нормы 3-4 степени, наблюдаемые среди пациентов с хроническим гепатитом С, получавших комбинированное лечение препаратом Даклинза, представлены в таблице 3.

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

Параметр <sup>а</sup>	Даклатасвир в комбинации с асунапревиром n=918	Даклатасвир в комбинации с асунапревиром, пэгинтерфероном альфа, рибавирином n=398
Повышение активности АЛТ (>5.1×ВГН <sup>б</sup> )	4%	3%
Повышение активности АСТ (>5.1×ВГН)	3%	3%



Повышение концентрации общего билирубина (>2.6 ВГН)	1%	1%
---	----	----

<sup>a</sup> - результаты лабораторных исследований были классифицированы по системе DAIDS для классификации тяжести нежелательных явлений взрослых и детей, версии 1.0

<sup>b</sup> - верхняя граница нормы

Если любые из указанных в инструкции НЛР усугубляются или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

## Противопоказания к применению

- препарат не должен применяться в виде монотерапии;
- гиперчувствительность к даклтасвиру и/или любому из вспомогательных компонентов препарата;
- в комбинации с сильными индукторами изофермента CYP3A4 (вследствие снижения концентрации даклтасвира в крови и снижения эффективности), такими как:
  - противосудорожные средства (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, окскарбазепин);
  - антибактериальные средства (рифампицин, рифабутин, рифапентим);
  - системные ГКС (дексаметазон);
  - растительные средства (препараты на основе Зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*)).
- одновременное применение умеренных индукторов изофермента CYP3A4 противопоказано при применении схем, включающих асунапревир (см. инструкцию на препарат Сунвепра);
- при наличии противопоказаний к применению препаратов комбинированной схемы (асунапревир и/или пэгинтерферон альфа+рибавирин) - см. инструкции по применению соответствующих препаратов;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- беременность и период лактации;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены).

### *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 (асунапревир и/или пэгинтерферон альфа и рибавирин).

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

Совместное применение препарата Даклинза с другими препаратами может привести к изменению концентрации как даклтасвира, так и действующих веществ других

препаратов (см. разделы \\\\"Противопоказания\\\" и \\\\"Взаимодействие с другими лекарственными препаратами\\\").

## **Применение при беременности и кормлении грудью**

### *Даклатасвир+Асунапревир*

Отсутствуют адекватные и хорошо контролируемые исследования с участием беременных женщин. В исследованиях на животных при применении даклатасвира в дозах, превышающих рекомендованные терапевтические (в 4.6 раза (крысы) и в 16 раз (кролики)), не отмечено негативного влияния на внутриутробное развитие плода, в то время как еще более высокие концентрации препарата (в 25 раз (крысы) и в 72 раза (кролики)) выявили негативные эффекты как для матери, так и для плода. Женщинам детородного возраста следует использовать эффективные методы контрацепции во время лечения препаратом Даклинза и в течение пяти недель после его завершения.

Применение комбинации Даклатасвир+Асунапревир при беременности противопоказано. Неизвестно, проникает ли даклатасвир в грудное молоко. Даклатасвир проникал в грудное молоко лактирующих крыс в концентрациях, превышающих плазменные материнские концентрации в 1.7-2 раза, поэтому на время лечения препаратом Даклинза кормление грудью следует прекратить.

### *Даклатасвир+Асунапревир+Пэгинтерферон альфа+Рибавирин*

Применение рибавирина может вызывать пороки развития плода, внутриутробную смерть и аборт, поэтому следует соблюдать тщательную осторожность при применении схемы терапии, включающую 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/норэтиндронам).

Исследование интерферонов в опытах на животных ассоциировалось 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.

## **Применение при нарушениях функции печени**

Отсутствует необходимость изменения дозы препарата у пациентов с нарушенной функцией печени.

# Применение при нарушениях функции почек

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

## Применение у детей

Применение препарата детям и подросткам в возрасте до 18 лет противопоказано (эффективность и безопасность не изучены).

## Особые указания

Препарат Даклинза не должен использоваться в виде монотерапии.

Из более чем 2000 пациентов, включенных в клинические исследования комбинированной терапии с препаратом Даклинза, 372 пациента имели компенсированный цирроз (класс А по шкале Чайлд-Пью). Различий в показателях безопасности и эффективности терапии среди пациентов с компенсированным циррозом и пациентов без цирроза не наблюдалось. Безопасность и эффективность применения препарата Даклинза у пациентов с декомпенсированным циррозом не установлена. Не требуется изменения дозы препарата Даклинза у пациентов со слабым (класс А по шкале Чайлд-Пью), умеренным (класс В по шкале Чайлд-Пью) или тяжелым (класс С по шкале Чайлд-Пью) нарушением функции печени.

Безопасность и эффективность комбинированной терапии препаратом Даклинза у пациентов с трансплантированной печенью не установлена. Существует ограниченный опыт применения препарата Даклинза после трансплантации печени.

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

Не изучалось применение препарата для лечения хронического гепатита С у пациентов с сопутствующей инфекцией вируса гепатита В или вируса иммунодефицита человека. Препарат Даклинза содержит лактозу: в 1 таб. 60 мг (суточная доза) содержится 115.50 мг лактозы.

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

*Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами*

Исследований возможного влияния применения препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводилось. Если пациент испытывает головокружение, нарушение внимания, нечеткость/снижение остроты зрения

данные НЯ отмечались при использовании схемы лечения с пэгинтерфероном альфа), которые могут повлиять на способность к концентрации внимания, ему следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами.

## Передозировка

Симптомов передозировки не описано.

В клинических исследованиях фазы I 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. Антидот к даклатасвиру отсутствует. Лечение передозировки препаратом должно включать общие поддерживающие меры, в т.ч. мониторинг показателей жизненно важных функций и наблюдение клинического состояния пациента. Ввиду высокого связывания даклатасвира с белками плазмы крови, проведение диализа при передозировке не рекомендуется.

## Лекарственное взаимодействие

Ввиду того, что препарат Даклинза 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 уровень даклатасвира в плазме и терапевтический эффект даклатасвира. Сильные ингибиторы изофермента CYP3A4 могут повышать сывороточную концентрацию даклатасвира. Даклатасвир является также субстратом транспортного Р-гликопротеина (Р-gp), но совместного применения средств, влияющих только на свойства Р-gp (без одновременного влияния на изофермент CYP3A), недостаточно для получения клинически значимого влияния на концентрацию даклатасвира в плазме.

Даклатасвир является ингибитором Р-gp, транспортного полипептида органических анионов (ТПОА) 1В1 и 1В3 и белка резистентности рака молочной железы (BCRP). Применение препарата Даклинза 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 даклатасвира и субстратов указанных изоферментов/переносчиков, особенно в случае узкого терапевтического диапазона последних.

Препараты применение которых совместно с препаратом Даклинза противопоказано, перечислены в таблице 4 (см. также раздел "\\\"Противопоказания\\\""):

*Таблица 4. Препараты, применение которых совместно с препаратом Даклинза противопоказано*

<i>Механизм взаимодействия</i>	<i>Результат взаимодействия</i>	<i>Лекарственные средства, противопоказанные к применению совместно с препаратом Даклинза<sup>а</sup></i>
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	<i>Противоэпилептические средства</i> Карбамазепин, Окскарбазепин, Фенобарбитал, Фенитоин <i>Антибактериальные средства</i> Рифампицип, Рифабутин, Рифапентин <i>Глюкокортикостероиды</i> Дексаметазон <i>Растительные средства</i> Препараты Зверобоя продырявленного ( <i>Hypericum perforatum</i> )

<sup>а</sup> - приведен не полный перечень веществ, индуцирующих изофермент CYP3A4

В таблице 5 представлены клинические рекомендации для установленных и потенциально значимых лекарственных взаимодействий препарата Даклинза 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 Асунапревир ВГС	↔ даклатасвир ↔ асунапревир	Изменения дозы асунапревира не требуется
Пэгинтерферон альфа 180 мкг 1 раз в неделю и рибавирин 500 мг или 600 мг 2 раза/сут	↔ даклатасвир ↔ пэгинтерферон альфа ↔ рибавирин	Изменения дозы даклатасвира, пэгинтерферона альфа или рибавирина не требуется

Симепревир	↔ даклатасвир ↔ симепревир	Изменения дозы даклатасвира и симепревира не требуется
Софосбувир	↔ даклатасвир ↔ GS-331007 (основной метаболит софосбувира)	Изменения дозы даклатасвира и софосбувира не требуется
Телапревир	↑ даклатасвир ↔ теллапревир	Совместное применение увеличивает концентрацию даклатасвира в плазме

*ВИЧ и ВГВ (вирусный гепатит В) противовирусные препараты*

Ингибиторы протеазы: Атазанавир/ритонавир	↑ даклатасвир	Дозу даклатасвира следует снизить до 30 мг 1 раз/сут при сопутствующем применении атазанавира/ритонавира или других сильных ингибиторов изофермента СУР3А4
Дарунавир/ритонавир Лопинавир/ритонавир	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ввиду ингибирования изофермента СУР3А4 ингибиторами протеазы: ↑ даклатасвир	В связи с недостаточностью данных совместное применение Даклинзы и дарунавира или лопинавира не рекомендуется
Боцепревир	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ↑ даклатасвир ввиду ингибирования изофермента СУР3А4 боцепревиrom	Дозу препарата Даклинза следует снизить до 30 мг 1 раз/сут при сопутствующем применении боцепревира или других сильных ингибиторов изофермента СУР3А4

*Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)*

Тенофовир	↔ даклатасвир ↔ тенофовир	Изменение дозы даклатасвира и тенофовира не требуется
-----------	------------------------------	---

<p>Ламивудин Зидовудин Эмтрицитабин Абакавир Диданозин Ставудин</p>	<p>Взаимодействие не изучалось. Ожидается: ↔ даклатасвир ↔ НИОТ</p>	<p>Изменение дозы даклатасвира и НИОТ не требуется</p>
<p><i>Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)</i> Эфавиренз</p>	<p>↓ даклатасвир</p>	<p>Дозу даклатасвира следует увеличить до 90 мг 1 раз/сут при сопутствующем применении эфавиренза или других умеренных индукторов изофермента CYP3A4</p>
<p>Этравирин Невирапин</p>	<p>Взаимодействие не изучалось. Ожидается ввиду индукции изофермента CYP3A4 этравирином и невирапином: ↓ даклатасвир</p>	<p>В связи с недостаточностью данных совместное применение препарата Даклинза и этравирина или невирапина не рекомендуется</p>
<p>Рилпивирин</p>	<p>Взаимодействие не изучалось. Ожидается: ↔ даклатасвир ↔ рилпивирин</p>	<p>Изменение дозы даклатасвира и рилпивирин не требуется</p>
<p><i>Ингибиторы интегразы</i> Ралтегравир Долутегравир</p>	<p>Взаимодействие не изучалось. Ожидается: ↔ даклатасвир ↔ ингибиторы интегразы</p>	<p>Изменение дозы даклатасвира и ингибиторов интегразы не требуется</p>
<p><i>Ингибитор слияния</i> Энфувиртид</p>	<p>Взаимодействие не изучалось. Ожидается: ↔ даклатасвир ↔ энфувиртид</p>	<p>Изменение дозы даклатасвира и энфувиртида не требуется</p>

<p>Антагонист CCR5 рецепторов Маравирик</p>	<p>Взаимодействие не изучалось. Ожидается: ↔ даклатасвир ↔ маравирик</p>	<p>Изменение дозы даклатасвира и маравирока не требуется</p>
<p>Усилитель фармакокинетики</p> <p>Терапия с использованием препарата кобицистат</p>	<p>Взаимодействие не изучалось. Ожидается ввиду ингибирования изофермента CYP3A4 кобицистатом: ↑ даклатасвир</p>	<p>Дозу препарата Даклинза следует снизить до 30 мг 1 раз/сут при сопутствующем применении кобицистата или других сильных ингибиторов изофермента CYP3A4</p>
<p>Средства, Антагонист подавляющие H<sub>2</sub> Фамотидин кислотообразование</p>	<p>↔ даклатасвир</p>	<p>Изменение дозы даклатасвира не требуется</p>
<p>Гистаминовых Ингибитор рецепторов</p>		