



## МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Внимательно прочитайте эту Инструкцию перед тем, как начать прием этого лекарства.

- Сохраните Инструкцию, она может потребоваться вновь.
- Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.
- Это лекарство назначено лично Вам, и его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред даже при наличии тех же симптомов, что и у Вас.

### ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

### Даклинза® (Daklinza®)

#### РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:

**ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА:** Даклинза® (Daklinza®)

**МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ (МНН):** Даклатасвир

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

#### СОСТАВ

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

*Активное вещество:* даклатасвира дигидрохлорид 33,00 мг или 66,00 мг соответственно (в пересчете на даклатасвир 30,00 мг и 60,00 мг).

*Вспомогательные вещества:* лактоза 57,75/115,50 мг, целлюлоза микрокристаллическая 47,85/95,70 мг, кроскармеллоза натрия 7,50/15,00 мг, кремния диоксид 1,50/3,00 мг, магния стеарат 2,40/4,80 мг, оболочка Опадрай® зеленый (гипромеллоза 3,6/8,9625 мг, титана диоксид 1,698/4,2825 мг, макрогол-400 0,48/1,35 мг, алюминиевый лак на основе индигокармина (FD&C Blue #2) 0,12/0,255 мг, оксид железа желтый 0,102/0,150 мг) 6,00/15,00 мг.

#### ОПИСАНИЕ

*Таблетки 30 мг:* Пятиугольные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой зеленого цвета, с гравировкой «BMS» на одной стороне и «213» на другой стороне.

*Таблетки 60 мг:* Пятиугольные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-зеленого цвета, с гравировкой «BMS» на одной стороне и «215» на другой стороне.

#### ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Противовирусное средство

*Код АТХ:* J05AX14

#### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

##### Фармакодинамика

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<sub>50</sub>) от пикомолярных до низких наномолярных. При клеточных количественных анализах репликонов значения EC<sub>50</sub> 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<sub>50</sub>, 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<sub>10</sub> 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 даклатасвиру у генотипов ВГС 1-6, были выделены в клеточной системе реплика 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<sub>50</sub> < 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. 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*

У пациентов, которым проводилось секвенирование до начала лечения, в исследовании данной комбинации, у 11% пациентов 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.

#### **Фармакокинетика**

Фармакокинетические свойства даклатасвира оценивались у взрослых здоровых добровольцев и пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С. После многократного перорального приема даклатасвира в дозировке 60 мг один раз в сутки в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином среднее значение (коэффициент изменчивости, %) максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) даклатасвира 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.

#### ***Всасывание***

Абсорбция быстрая. Максимальная концентрация даклатасвира наблюдается через 1-2 часа после приема внутрь.  $AUC$ ,  $C_{max}$  и  $C_{min}$  в крови являются дозозависимыми, стабильная концентрация даклатасвира 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 даклатасвир является субстратом для Р-гликопротеина (P-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***

Объем распределения даклатасвира ( $V_{ss}$ ) 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 даклатасвир способен проникать в гепатоциты за счет активного (преимущественно) или пассивного транспорта. Активный транспорт осуществляется белками-транспортёрами органических катионов ОСТ1 и другими неидентифицированными транспортёрами, за исключением белков-транспортёров органических анионов (ОАТ) 2, натрий-таурохолат котранспортного полипептида (NTCP) или транспортных полипептидов органических анионов (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 степени почечной недостаточностью, 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  $C_{\text{max}}$  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) даклатасвира, при этом CL/F у женщин ниже, однако данное различие не является клинически значимым.

## **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

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

## **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- Препарат не должен применяться в виде монотерапии;
- Гиперчувствительность к даклатасвиру и/или любому из вспомогательных компонентов препарата;
- В комбинации с сильными индукторами изофермента CYP3A4 и транспортера Р-гликопротеина (вследствие снижения концентрации даклатасвира в крови и снижения эффективности), такими как (которые включают, но не ограничиваются нижеперечисленными лекарственными средствами):
  - противоэпилептические средства (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, окскарбазепин);
  - антибактериальные средства (рифампицин, рифабутин, рифапентин);
  - системные глюкокортикостероиды (дексаметазон);
  - растительные средства (препараты на основе Зверобоя продырявленного (Hypericum Perforatum))
- При наличии противопоказаний к применению препаратов комбинированной схемы (асунапревир и/или пэгинтерферон альфа, рибавирин, софосбувир) – см. инструкции по применению соответствующих препаратов;
- 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 (софосбувир, асунапревир и/или пэгинтерферон альфа и рибавирин).

Совместное применение препарата Даклинза® с другими препаратами может привести к изменению концентрации как даклатасвира, так и действующих веществ других препаратов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

## **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ**

### **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 Даклинза® противопоказан во время беременности и женщинам, которые не применяют контрацепцию. Женщинам детородного возраста следует

использовать эффективные методы контрацепции во время лечения препаратом Даклинза® 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.

#### ***Грудное вскармливание***

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.

## **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

### ***Рекомендуемый режим дозирования***

Рекомендованная доза препарата Даклинза® составляет 60 мг один раз в сутки независимо от приема пищи. Таблетки нужно проглатывать целиком. Таблетки не следует жевать или измельчать. Препарат следует применять в сочетании с другими лекарственными препаратами (см. таблицу ниже). 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 с предшествующей неэффективностью терапии.

***Таблица. Рекомендуемые схемы терапии препаратом Даклинза® при использовании в дозе 60 мг один раз в сутки в составе комбинированной терапии для пациентов, инфицированных ВГС или с сочетанной инфекцией ВГС и ВИЧ<sup>1</sup>***

<b>Режим/ Генотип ВГС/ Популяция пациентов</b>	<b>Продолжительность</b>
<b>Даклатасвир + софосбувир</b>	
Генотипы 1, 3, 4; пациенты без цирроза печени, как ранее не получавшие лечение хронического гепатита С, так и с предшествующей неэффективностью терапии <sup>3</sup>	12 недель
<b>Даклатасвир + софосбувир + рибавирин</b>	
Генотипы 1, 3, 4; пациенты с циррозом печени (классы А или В по Чайлд-Пью), как ранее не получавшие лечение хронического гепатита С, так и с предшествующей неэффективностью терапии <sup>3</sup>	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, 3, 4; пациенты с циррозом печени класса С по Чайлд-Пью, как ранее не получавшие лечение хронического гепатита С, так и с предшествующей неэффективностью терапии <sup>3</sup>	24 недели Для пациентов с непереносимостью рибавирина может рассматриваться терапия даклатасвиром и софосбувиром без рибавирина в течение 24 недель.
Генотипы 1, 3, 4; пациенты после трансплантации печени с рецидивом инфекции ВГС	12 недель
<b>Даклатасвир + асунапревир</b>	
Генотип 1b; пациенты без цирроза или с компенсированным циррозом, как ранее не получавшие лечение хронического гепатита С, так и с предшествующей неэффективностью терапии <sup>2</sup>	24 недели
<b>Даклатасвир + асунапревир + пэгинтерферон альфа + рибавирин</b>	
Генотип 1; пациенты без цирроза или с компенсированным циррозом, как ранее не получавшие лечение хронического гепатита С, так и с предшествующей неэффективностью терапии <sup>2</sup>	24 недели
<b>Даклатасвир + пэгинтерферон альфа + рибавирин</b>	
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. <sup>3</sup>

<sup>1</sup>- Рекомендации по дозированию у пациентов с сочетанной инфекцией могут отличаться в зависимости от применяемой антиретровирусной терапии. Рекомендации по изменению дозы см в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами».

<sup>2</sup> - 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).

<sup>3</sup>- Если как на 4-й, так и на 12-й неделе лечения у пациента не обнаруживается 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 указанной недель (4 или 12), то по завершении терапии с даклатасвиром (24 недели), необходимо продолжать терапию рибавирином и 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  $\geq 75$  кг (см. инструкцию на рибавирин).

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 ниже).

**Таблица. Рекомендуемые дозы рибавирина при применении совместно с препаратом Даклинза® для пациентов с циррозом или после трансплантации печени.**

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

#### **Изменение дозы и приостановка терапии**

После начала терапии изменение дозы препарата Даклинза® не рекомендовано. 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 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 ниже.

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

<b>РНК ВГС</b>	<b>Действие</b>
----------------	-----------------

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

### ***Пропуск дозы***

В случае пропуска приема очередной дозы препарата Даклинза® 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.

### ***Пациенты с нарушением функции почек***

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

### ***Пациенты с нарушением функции печени***

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

### ***Сопутствующая терапия***

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

Дозу препарата Даклинза® следует снизить до 30 мг один раз в сутки в случае одновременного применения с сильными ингибиторами изофермента СУР3А4 (использовать таблетку 30 мг; не следует разламывать таблетку 60 мг) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

#### ***Умеренные индукторы изофермента СУР3А4***

Дозу препарата Даклинза® следует увеличить до 90 мг один раз в сутки (три таблетки 30 мг или одна таблетка 60 мг и одна таблетка 30 мг) при одновременном применении умеренных индукторов изофермента СУР3А4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

## **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 софосбувира, асунапревира, пэгинтерферона альфа и рибавирина, описаны в инструкциях по применению данных препаратов.

Безопасность применения даклатасвира оценивалась в клинических исследованиях у пациентов с хроническим гепатитом С, получавших 60 мг препарата Даклинза® 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***

Безопасность применения даклатасвира 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 аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (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.

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  $<1/10$ ).

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

<sup>а</sup> – 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**

Безопасность применения даклатасвира в комбинации с софосбувиром оценивалась в клинических исследованиях с участием пациентом 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. Четыре процента пациентов прекратили лечение по причине НЯ, только у одного из которых это расценено как имеющее отношение к исследуемой терапии.

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 ( $\geq 1/100$  и  $<1/10$ ).

Системы органов/частота возникновения НЛР	Побочные реакции <sup>а</sup>	
	даклатасвир+ софосбувир + рибавирин <sup>б</sup>	даклатасвир + софосбувир <sup>б</sup>
<b>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</b>		
Очень часто	Анемия	
<b>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</b>		
Часто	Снижение аппетита	
<b>Нарушения психики</b>		
Часто	Бессонница, раздражительность	Бессонница
<b>Нарушения со стороны нервной системы</b>		
Очень часто	Головная боль	Головная боль
Часто	Головокружение, мигрень	Головокружение, мигрень
<b>Нарушения со стороны сосудов</b>		
Часто	«Приливы»	
<b>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</b>		
Часто	Одышка, одышка при физической нагрузке, кашель, заложенность носа	
<b>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</b>		
Очень часто	Тошнота	
Часто	Диарея, рвота, боль в животе, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, запор, сухость во рту, метеоризм	Тошнота, диарея, боль в животе
<b>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</b>		
Часто	Сыпь, алопеция, зуд, сухость кожи	

<b>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</b>		
Часто	Боль в суставах, боль в мышцах	Боль в суставах, боль в мышцах
<b>Общие расстройства</b>		
Очень часто	Утомляемость	Утомляемость

<sup>a</sup> – побочные реакции, связь которых с применением препарата, по крайней мере, возможна. Объединенные данные по нескольким исследованиям.

<sup>b</sup> – 43% пациентов в рамках клинических исследований принимали рибавирин в дополнение к комбинации даклтасвир + софосбувир: случаев анемии зафиксировано не было.

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

Безопасность применения даклтасвира в комбинации с асунапревиром, пэгинтерфероном альфа и рибавирином оценивалась в клиническом исследовании HALLMARK QUAD со средней продолжительностью терапии 24 недели. Наиболее распространенными НЛР (частота 15% и выше), наблюдаемыми в клинических исследованиях при использовании схемы терапии **даклтасвир + асунапревир + пэгинтерферон альфа + рибавирин** были: повышенная утомляемость (39%), головная боль (28%), зуд (25%), астения (23%), гриппоподобное состояние (22%), бессонница (21%), анемия (19%), сыпь (18%), алопеция (16%), раздражительность (16%), тошнота (15%). Дополнительными побочными эффектами, возникавшими у пациентов с хроническим гепатитом С при использовании схемы терапии даклтасвир + асунапревир + пэгинтерферон альфа + рибавирин, были: сухость кожи (15%), снижение аппетита (12%), боль в мышцах (14%), лихорадка (15%), кашель (13%), одышка (11%), нейтропения (14%), лимфопения (1%), диарея (14%), боль в суставах (9%). Большинство НЛР были слабыми и умеренными по тяжести. У шести процентов пациентов были зарегистрированы СНЯ. Пять процентов 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 даклтасвир + 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**

Безопасность применения даклтасвира оценивалась в 10-ти клинических исследованиях у пациентов с хроническим гепатитом С, получавших 60 мг препарата Даклинза® 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 даклтасвир, 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 Даклинза<sup>®</sup>, представлены ниже.

**Патологические отклонения лабораторных показателей от нормы 3-4 степени, наблюдаемые в клинических исследованиях терапии препаратом Даклинза<sup>®</sup> в комбинированной терапии**

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

\* - 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.

<i>Параметр<sup>а</sup></i>	<i>Даклатасвир в комбинации с асунапревиром, пэгинтерфероном альфа, рибавирином</i>	<i>Даклатасвир в комбинации с пэгинтерфероном альфа, рибавирином</i>
Повышение активности АЛТ (>5,1 x ВГН <sup>б</sup> )	3 %	2 %
Повышение активности АСТ (>5,1 x ВГН)	3 %	2 %
Повышение уровня общего билирубина (>2,6 ВГН)	1 %	6 %*

<sup>а</sup> - Результаты лабораторных исследований были классифицированы по системе DAIDS для классификации тяжести нежелательных явлений у взрослых и детей, версии 1.0.

<sup>б</sup> – 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 НЯ с неустановленной частотой.

#### *Даклатасвир+асунапревир*

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: многоформная эритема.

#### *Даклатасвир+софосбувир при совместном применении с амиодароном*

Нарушения со стороны сердца: сердечные аритмии, включая тяжелую брадикардию и блокаду сердца. (См. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами», а также инструкции по применению препаратов амиодарон и софосбувир).

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

### **ПЕРЕДОЗИРОВКА**

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. Антидот к даклатасвиру отсутствует. Лечение передозировки препаратом должно включать общие поддерживающие меры, в том числе мониторинг показателей жизненно важных функций и наблюдение клинического состояния пациента. Ввиду высокого связывания даклатасвира с белками плазмы крови, проведение диализа при передозировке не эффективно.

### **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ**

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

Даклатасвир является ингибитором P-gp, транспортного полипептида органических анионов (ОАТР) 1B1 и 1B3 и белка резистентности рака молочной железы (BCRP). Применение препарата Даклинза® может повышать системное воздействие лекарственных препаратов, являющихся субстратами P-гликопротеина или транспортного полипептида органических анионов 1B1/1B3 или BCRP, что может увеличить или пролонгировать их терапевтический эффект и усилить нежелательные явления. Следует соблюдать осторожность при совместном применении даклатасвира и субстратов указанных изоферментов/переносчиков, особенно в случае узкого терапевтического диапазона последних.

Препараты, применение которых совместно с препаратом Даклинза® противопоказано, перечислены в таблице ниже (см. также раздел «Противопоказания»):

**Таблица. 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>a</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> Рифампицин, Рифабутин, Рифапентин <i>Системные глюкокортикостероиды</i> Дексаметазон <i>Растительные средства</i> Препараты Зверобоя продырявленного ( <i>Hypericum perforatum</i> )

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

В таблице ниже 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. Установленные потенциально значимые межлекарственные взаимодействия**

<i>Класс сопутствующего препарата/ Название лекарственного препарата</i>	<i>Влияние на концентрацию</i>	<i>Комментарий по клинической значимости взаимодействия</i>
<b>ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ВГС</b>		
<i>Ингибиторы протеазы</i>		
Асунапревир	↔ даклатасвир ↔ асунапревир	Изменения дозы асунапревира не требуется.
Боцепревир	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ввиду ингибирования изофермента CYP3A4 боцепревиrom: ↑даклатасвир	Дозу препарата Даклинза® следует снизить до 30 мг один раз в сутки при сопутствующем применении боцепревира или других сильных ингибиторов

<i>Класс сопутствующего препарата/ Название лекарственного препарата</i>	<i>Влияние на концентрацию</i>	<i>Комментарий по клинической значимости взаимодействия</i>
		изофермента СУР3А4.
Симепревир 150 мг один раз в сутки (даклатасвир 60 мг один раз в сутки)	↔ даклатасвир ↔ симепревир	Изменения дозы даклатасвира и симепревира не требуется.
Телапревир 500 мг каждые 12 часов (даклатасвир 20 мг один раз в сутки)  Телапревир 750 мг каждые 8 часов (даклатасвир 20 мг один раз в сутки)	↑даклатасвир ↔ телапревир	Совместное применение увеличивает концентрацию даклатасвира в плазме. Дозу препарата Даклинза® следует снизить до 30 мг один раз в сутки при сопутствующем применении телапревира или других сильных ингибиторов изофермента СУР3А4.
<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.
<b>ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ВИЧ и ВГВ (вирус гепатита В)</b>		
<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
Атазанавир/кобицистат	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ввиду ингибирования изофермента СУР3А4 атазанавиром/кобицистатом: ↑даклатасвир.	атазанавири/ритонавири или атазанавири/кобицистата или других сильных ингибиторов изофермента СУР3А4.

<b>Класс сопутствующего препарата/ Название лекарственного препарата</b>	<b>Влияние на концентрацию</b>	<b>Комментарий по клинической значимости взаимодействия</b>
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	
<b>Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)</b>		
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.
<b>Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)</b>		
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 этравирин и невирапином: ↓даклатасвир.	Ввиду отсутствия данных, совместное применение даклатасвира и этравирин или невирапина не рекомендуется.
Рилпивирин	Взаимодействие не изучалось. Ожидается	Изменения дозы даклатасвира и

<b>Класс сопутствующего препарата/ Название лекарственного препарата</b>	<b>Влияние на концентрацию</b>	<b>Комментарий по клинической значимости взаимодействия</b>
	↔ даклатасвир ↔ рилпивирин	рилпивирин не требуется.
<b>Ингибиторы интегразы</b>		
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 ↔ даклатасвир ↔ ралтегравир	Изменения дозы даклатасвира и ралтегравира не требуется.
<b>Ингибитор слияния</b>		
Энфувиртид	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ↔ даклатасвир ↔ энфувиртид	Изменения дозы даклатасвира и энфувиртида не требуется.
Элвитегравир+кобицистат+эмтрицитабин+тенофовир	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ввиду ингибирования изофермента СYP3A4 кобицистатом: ↑даклатасвир.	Дозу препарата Даклинза® следует снизить до 30 мг один раз в сутки при сопутствующем применении кобицистата или других сильных ингибиторов изофермента СYP3A4.
<b>Антагонист CCR5 рецепторов</b>		
Маравирок	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ↔ даклатасвир ↔ маравирок	Изменения дозы даклатасвира и маравирока не требуется.
<b>СРЕДСТВА, ПОДАВЛЯЮЩИЕ КИСЛОТООБРАЗОВАНИЕ</b>		
<b>Антагонист H2-гистаминовых рецепторов</b>		
Фамотидин 40 мг однократно (даклатасвир 60 мг однократно)	↔ даклатасвир	Изменения дозы даклатасвира не требуется.
<b>Ингибиторы протонной помпы</b>		
Омепразол 40 мг один раз в сутки (даклатасвир 60 мг один раз в сутки)	↔ даклатасвир	Изменения дозы даклатасвира не требуется.
<b>АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ</b>		
Кларитромицин Телитромицин	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ввиду ингибирования изофермента СYP3A4 антибиотиками:	Дозу препарата Даклинза® следует снизить до 30 мг один раз в сутки при

<b>Класс сопутствующего препарата/ Название лекарственного препарата</b>	<b>Влияние на концентрацию</b>	<b>Комментарий по клинической значимости взаимодействия</b>
	↑даклатасвир.	сопутствующем применении кларитромицина, телитромицина или других сильных ингибиторов изофермента CYP3A4.
Эритромицин	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ввиду ингибирования изофермента CYP3A4 антибиотиком: ↑даклатасвир.	Совместное применение препарата Даклинза® и эритромицина может привести к увеличению концентрации даклатасвира. Применять с осторожностью.
Азитромицин Ципрофлоксацин	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ↔ даклатасвир ↔ азитромицин ↔ ципрофлоксацин	Изменения дозы даклатасвира и азитромицина или ципрофлоксацина не требуется.
<b>АНТИКОАГУЛЯНТЫ</b>		
Дабигатрана этексилат	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ввиду ингибирования P-gp даклатасвиром: ↑дабигатрана этексилат.	Рекомендуется тщательный мониторинг безопасности применения в начале применения схем с препаратом Даклинза® у пациентов, принимающих дабигатрана этексилат или другие субстраты P-gp с узким терапевтическим диапазоном.
Варфарин	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ↔ даклатасвир ↔ варфарин	Изменения дозы даклатасвира и варфарина не требуется.
<b>АНТИДЕПРЕССАНТЫ</b>		
<i>Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина</i>		
Эсциталопрам 10 мг один раз в сутки (даклатасвир 60 мг один раз в сутки)	↔ даклатасвир ↔ эсциталопрам	Изменения дозы даклатасвира и эсциталопрама не требуется.
<b>ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА</b>		
Кетоконазол 400 мг один раз в сутки	↑ даклатасвир	Дозу препарата Даклинза® следует

<i>Класс сопутствующего препарата/ Название лекарственного препарата</i>	<i>Влияние на концентрацию</i>	<i>Комментарий по клинической значимости взаимодействия</i>
(даклатасвир 10 мг однократно)	Подавление изофермента СYP3A и P-гр со стороны кетоконазола	снизить до 30 мг один раз в сутки при сопутствующем применении кетоконазола или других сильных ингибиторов изофермента СYP3A4.
Итраконазол Позаконазол Вориконазол	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ввиду ингибирования изофермента СYP3A противогрибковыми средствами: ↑даклатасвир	
Флуконазол	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ввиду ингибирования изофермента СYP3A противогрибковыми средствами ↑даклатасвир	При совместном применении ожидается умеренное повышение концентрации даклатасвира в крови, не требующее изменения дозы обоих препаратов.
<b>СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ СРЕДСТВА</b>		
<i>Антиаритмические средства</i>		
Амиодарон	Взаимодействие не изучалось.	Для пациентов без альтернативного варианта антиаритмической терапии рекомендуется тщательный мониторинг безопасности при совместном применении амиодарона и комбинации даклатасвир + софосбувир
Дигоксин 0,125 мг один раз в сутки (даклатасвир 60 мг один раз в сутки)	↑ дигоксин  Подавление P-гр со стороны даклатасвира	Дигоксин и другие субстраты P-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

<i>Класс сопутствующего препарата/ Название лекарственного препарата</i>	<i>Влияние на концентрацию</i>	<i>Комментарий по клинической значимости взаимодействия</i>
		терапевтического эффекта следует использовать титрование дозы.
<b>Блокаторы «медленных» кальциевых каналов</b>		
Дилтиазем Нифедипин Амлодипин	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ввиду ингибирования изофермента СYP3A блокаторами «медленных» кальциевых каналов: ↑ даклатасвир	Применение препарата Даклинза® 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 СYP3A и P-gp верапамилем: ↑ даклатасвир	Применение препарата Даклинза® совместно с препаратом верапамил может привести к повышению концентрации даклатасвира в плазме крови. Такие комбинации необходимо применять с осторожностью.
<b>ПЕРОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ</b>		
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 (даклатавир 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*	

<i>Класс сопутствующего препарата/ Название лекарственного препарата</i>	<i>Влияние на концентрацию</i>	<i>Комментарий по клинической значимости взаимодействия</i>
	* 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).	
<b>ИММУНОСУПРЕССОРЫ</b>		
Циклоспорин 400 мг один раз в сутки (даклатавир 60 мг один раз в сутки)	↔ даклатасвир ↔ циклоспорин	Изменения дозы даклатасвира и циклоспорина не требуется.
Такролимус 5 мг один раз в сутки (даклатавир 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.
<b>ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА</b>		
<i>Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы</i>		
Розувастатин 10 мг однократно (даклатавир 60 мг один раз в сутки)	↑розувастатин	Следует соблюдать осторожность при совместном применении препарата Даклинза® и розувастатина или других субстратов OATP1B1, OATP1B3 и BCRP.
Аторвастатин Флувастатин Симвастатин Питавастатин Правастатин	Взаимодействие не изучалось. Ожидается увеличение концентрации статинов в плазме из-за ингибирования OATP 1B1 и/или BCRP даклатасвиром	
<b>НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ</b>		
Бупренорфин/налоксон, От 8/2 мг до 24/6 мг один раз в сутки, индивидуальная доза (даклатасвир 60 мг один раз	↔ даклатасвир AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ ↔ Бупренорфин	Изменения дозы даклатасвира и бупренорфина не требуется.

<i>Класс сопутствующего препарата/ Название лекарственного препарата</i>	<i>Влияние на концентрацию</i>	<i>Комментарий по клинической значимости взаимодействия</i>
в сутки)	↔ Норбупренорфин	
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.
<b>СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА</b>		
<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: ингибиторы фосфодиэстеразы-5, ингибиторы АПФ (например, эналаприл), антагонисты ангиотензин II рецепторов (например, лозартан, ирбесартан, олмесартан, кандесартан, валсартан), дизопирамид, пропафенон, флекаинид, мексилетин, хинидин, антациды.

### **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**

Препарат Даклинза® 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 Даклинза® у пациентов со слабым (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 установлена безопасность и эффективность терапии препаратом Даклинза® в комбинации с софосбувиром и рибавирином у пациентов с трансплантированной печенью. Безопасность и эффективность применения даклатасвира у пациентов с другими трансплантированными органами не установлена.

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 даклтасвира 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.

Препарат Даклинза® содержит лактозу: в 1 таблетке 60 мг (суточная доза) содержится 115,50 мг лактозы.

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

### **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 abortивными эффектами, возможность развития которых у человека не может быть исключена. Поэтому при применении терапии как пациенткам, так и их партнерам следует применять адекватную контрацепцию.

### **Брадикардия при терапии комбинацией препаратов, содержащей софосбувир**

У пациентов, принимающих амиодарон совместно с терапией комбинацией даклтасвир + софосбувир с или без сопутствующей терапии другими препаратами, снижающими частоту сердечных сокращений, были зафиксированы случаи тяжелой брадикардии и блокады сердца. Появление брадикардии обычно наблюдалась 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 даклтасвиром 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 даклтасвир и софосбувир, также должны выполнять мониторинг, как описано выше.

Все пациенты, получающие даклтасвир 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 «Побочное действие» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами», 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 даклатасвира в комбинациях, не содержащих асунапревир, частота клинически значимого повышения активности АЛТ или АСТ была сопоставима по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

#### **Повторный курс лечения даклатасвиром**

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

#### **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 (отмечалось при использовании схемы лечения с софосбувиром) и головокружение, нарушение внимания, нечеткость/снижение остроты зрения (отмечались при использовании схемы лечения с пэгинтерфероном альфа и рибавирином), которые могут повлиять на способность к концентрации внимания, ему следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами.

#### **ФОРМА ВЫПУСКА**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 30 и 60 мг.

По 14 таблеток в перфорированном блистере из ПВХ/Аклар® и фольги алюминиевой с бумажным покрытием с наружной стороны.

По 2 перфорированных блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

#### **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

При температуре не выше 30 °С.

**ХРАНИТЬ В НЕДОСТУПНОМ ДЛЯ ДЕТЕЙ МЕСТЕ.**

#### **СРОК ГОДНОСТИ**

2 года.

Не применять препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

#### **УСЛОВИЯ ОТПУСКА**

По рецепту.

#### **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение**

Бристол-Майерс Сквибб Компани, США

345, Парк-авеню, г. Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США

*Bristol-Myers Squibb Company, USA*

*345, Park Avenue, New York, New York, USA*

**ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**

АстраЗенека Фармасьютикалз ЛП, США  
4601 Хайвэй, 62 Ист, Маунт Вернон, Индиана 47620, США  
*AstraZeneca Pharmaceuticals LP, USA*  
*4601 Highway, 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620, USA*

**ФАСОВЩИК (Первичная упаковка), УПАКОВЩИК (Вторичная (потребительская) упаковка), ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА**

Бристол-Майерс Сквибб С.р.Л., Италия  
Локалита Фонтана дель Черазо, 03012, Ананьи (ФР), Италия  
*Bristol-Myers Squibb S.r.L., Italy*  
*Localita Fontana del Ceraso, 03012, Anagni (FR), Italy*

**ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ**

ООО «Бристол-Майерс Сквибб», Россия  
105064, Москва, ул. Земляной вал, д. 9,  
Тел.: +7 (495) 755-92-67, факс: +7 (495) 755-92-62.

Менеджер отдела регистрации и качества

ООО «Бристол-Майерс Сквибб»



Е.В. Скороход

МИНЗДРАВ РОССИИ  
ЛП-003088-020616  
СОГЛАСОВАНО

Прошито и пронумеровано и скреплено печатью  
24 листа(ов).

Менеджер отдела регистрации и качества

*Е.В. Скороход*

Е.В. Скороход

(подпись)

« 13 »

05

20

15

года регистрации

М.П. Отдел

