

## 1. Назва лікарського засобу

Даклавіроцирл 60 мг, таблетки з плівковим покриттям

## 2. Якісний і кількісний склад

Кожна таблетка з плівковим покриттям містить даклатасвіру дигідрохлорид 65.92 мг (еквівалентно 60 мг даклатасвіру)

Допоміжні речовини з відомою дією:

Кожна таблетка з плівковим покриттям містить 174.08 мг лактози

Повний список допоміжних речовин див. у розділі 6.1.

## 3. Лікарська форма

Таблетка з плівковим покриттям (таблетка).

## 4. Клінічні дані

### 4.1 Показання до застосування

Даклавіроцирл показаний у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування інфекції хронічного гепатиту С (ВГС) у дорослих (див. розділи 4.2, 4.4 та 5.1). Специфічну активність генотипу ВГС див. у розділах 4.4 та 5.1.

### 4.2 Спосіб застосування та дози

Лікування препаратом Даклавіроцирл має починати і контролювати лікар, що має досвід лікування хронічного гепатиту С.

#### Дозування

Рекомендована доза препарату Даклавіроцирл - 60 мг один раз на добу, незалежно від прийому їжі.

Даклавіроцирл слід вводити в комбінації з іншими лікарськими засобами. До початку терапії слід переглянути Коротку характеристику інших лікарських засобів, включених у схему лікування препаратом Даклавіроцирл.

Рекомендовані схеми і тривалість лікування представлені в таблиці 1 нижче (див. розділи 4.4 та 5.1):

Генотип ВГС і популяція пацієнтів *	Схема	Тривалість
Генотип 1 або 4 без цирозу	Даклавіроцирл + софосбувір	12 тижнів Слід розглянути можливість продовження лікування до 24 тижнів для пацієнтів з попереднім лікуванням, включаючи інгібітор протеази NS3/4A (див. розділи 4.4 та 5.1)
Генотип 1 або 4 з компенсованим цирозом	Даклавіроцирл + софосбувір	24 тижні Можна розглянути можливість скорочення лікування до 12 тижнів для пацієнтів, які раніше не отримували лікування, з цирозом і позитивними прогностичними факторами (наприклад, генотип ІL28В СС та/або низьке вихідне вірусне навантаження). Слід розглянути можливість додавання рибавіріну у пацієнтів на дуже пізніх стадіях захворювання печінки або з іншими негативними прогностичними факторами, такими як попередній досвід лікування.

Генотип 3 з компенсованим цирозом та/або попереднім лікуванням	Даклавіроцирл + софосбувір + рибавірин	24 тижні
Генотип 4	Даклавіроцирл + пегінтерферон-альфа + рибавірин	24 тижні препарату Даклавіроцирл в поєднанні з пегінтерфероном-альфа та рибавірином протягом 24-48 тижнів. Якщо РНК ВГС у пацієнта не виявляється на 4-му і 12-му тижні лікування, введення всіх 3 компонентів схеми слід продовжити протягом 24 тижнів. Якщо РНК ВГС у пацієнта не виявляється, але не на 4-му і 12-му тижні лікування, Даклавіроцирл слід відмінити на 24-му тижні, а пегінтерферон-альфа і рибавірин вводити протягом 48 тижнів.

\* Щодо схеми Даклавіроцирл + софосбувір, дані стосовно тривалості лікування 12 тижнів наявні тільки по відношенню до пацієнтів, які раніше не отримували лікування, з інфекцією генотипу 1. Щодо схеми Даклавіроцирл + софосбувір з рибавірином або без нього, дані наявні по відношенню до пацієнтів з прогресуючим захворюванням печінки ( $\geq F3$ ) без цирозу (див. розділи 4.4 та 5.1). Рекомендації щодо схеми Даклавіроцирл + софосбувір при генотипі 4 ґрунтуються на екстраполяції з генотипу 1. Щодо схеми Даклавіроцирл + пегінтерферон-альфа + рибавірин, дані наявні по відношенню до пацієнтів, які раніше не отримували лікування (див. розділ 5.1).

Доза рибавірину, при комбінуванні з препаратом Даклавіроцирл, коригується по масі тіла (1000 або 1200 мг у пацієнтів вагою  $<75$  кг або  $\geq 75$  кг, відповідно).

#### *Модифікація дози, переривання і припинення*

Модифікація дози препарату Даклавіроцирл для усунення побічних реакцій не рекомендується. Якщо переривання введення компонентів у схемі необхідне через побічні реакції, Даклавіроцирл не слід вводити у вигляді монотерапії.

Не існує жодних правил припинення вірусологічного лікування, які б застосовувались до комбінації Даклавіроцирлу із софосбувіром.

#### *Припинення лікування у пацієнтів з недостатньою вірусологічною відповіддю під час лікування препаратом Даклавіроцирл, пегінтерфероном-альфа та рибавірином*

Досягнення пацієнтами з недостатньою вірусологічною відповіддю під час лікування стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) є малоймовірним, тому у таких пацієнтів лікування доцільно припинити.

Порогові значення РНК ВГС, які обумовлюють припинення лікування (тобто правила припинення лікування), представлені у Таблиці 2.

<b>Таблиця 2: Правила припинення лікування у пацієнтів, що отримують Даклавіроцирл в поєднанні з пегінтерфероном-альфа та рибавірином при недостатній вірусологічній відповіді під час лікування</b>	
<b>РНК ВГС</b>	<b>Дія</b>
4-й тиждень лікування: $>1000$ МО/мл	Відмінити Даклавіроцирл, пегінтерферон-альфа та рибавірин
12-й тиждень лікування: $\geq 25$ МО/мл	Відмінити Даклавіроцирл, пегінтерферон-альфа та рибавірин
24-й тиждень лікування: $\geq 25$ МО/мл	Відмінити пегінтерферон-альфа та рибавірин (лікування препаратом Даклавіроцирл завершується на 24-му тижні)

#### *Рекомендації щодо доз супутніх лікарських засобів*

##### Сильні інгібітори цитохрому P450 ферменту 3A4 (CYP3A4)

Доза препарату Даклавіроцирл повинна бути знижена до 30 мг один раз на добу при супутньому застосуванні з сильними інгібіторами CYP3A4.

### Помірні індуктори CYP3A4

Доза препарату Даклавіроцирл повинна бути збільшена до 90 мг один раз на добу при супутньому застосуванні з помірними індукторами CYP3A4. Див. розділ 4.5.

#### *Пропуск дози*

Пацієнтів слід проінструктувати, що у разі пропуску дози препарату Даклавіроцирл їй слід прийняти якомога скоріше, протягом 20 годин з встановленого часу прийому. Проте у разі пропуску дози більш ніж на 20 годин їй слід пропустити і прийняти наступну дозу у встановлений час.

### Особливі категорії

#### *Пацієнти літнього віку*

Коригування дози препарату Даклавіроцирл для пацієнтів у віці  $\geq 65$  років не вимагається (див. розділи 4.4 та 5.2).

#### *Пацієнти з порушенням функції нирок*

Коригування дози препарату Даклавіроцирл для пацієнтів з нирковою недостатністю будь-якого ступеню років не вимагається (див. розділ 5.2).

#### *Пацієнти з порушенням функції печінки*

Коригування дози препарату Даклавіроцирл для пацієнтів з печінковою недостатністю легкого (5-6 балів за шкалою Чайлд-П'ю А), помірного (7-9 балів за шкалою Чайлд-П'ю В) або тяжкого ступеню ( $\geq 10$  балів за шкалою Чайлд-П'ю С) не вимагається.

Даклавіроцирл не досліджувався у пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки (див. розділи 4.4 та 5.2).

#### *Діти*

Безпека і ефективність препарату Даклавіроцирл у дітей та підлітків у віці до 18 років не встановлені. Дані відсутні.

### Спосіб застосування

Даклавіроцирл приймають всередину, незалежно від прийому їжі. Пацієнтів слід проінструктувати, що таблетку слід ковтати, не розжовуючи. Пігулка з плівковим покриттям не слід жувати або подрібнювати через неприємний смак активної речовини.

### **4.3 Протипоказання**

Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, перерахованих в розділі 6.1.

Спільне застосування з лікарськими засобами, які є сильними індукторами цитохрому P450 3A4 (CYP3A4) і транспортеру P-глікопротеїну (P-gp) може призвести до зниження впливу і втрати ефективності препарату Даклавіроцирл. Такі активні речовини включають, але не обмежуються цим, фенітоїн, карбамазепін, окскарбазепін, фенобарбітал, рифампіцин, рифабутин, рифапентин, системний дексаметазон і звіробої (*Hypericum perforatum*).

### **4.4 Спеціальні попередження і запобіжні заходи при використанні**

Даклавіроцирл не слід вводити у вигляді монотерапії. Даклавіроцирл слід вводити у комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування хронічної інфекції ВГС (див. розділи 4.1 та 4.2).

- Даклавіроцирл містить лактозу. Пацієнтам з рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, дефіциту лактази Лаппа або глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід приймати цей лікарський засіб.

### Загальні відомості

Безпека та ефективність комбінації препарату Даклавіроцирл та софосбувіру оцінювались в одному дослідженні обмеженого розміру, в яке не включались пацієнти з цирозом печінки. Подальші клінічні дослідження цієї комбінації тривають.

#### Тяжка брадикардія і блокада серця

Випадки тяжкої брадикардії і блокади серця спостерігались при застосуванні препарату Даклавіроцирл у комбінації з софосбувіром та аміодароном, з іншими препаратами, що зменшують частоту серцевих

скорочень, або без них. Механізм не встановлений.

Супутнє застосування аміодарону обмежене клінічною розробкою софосбувіру плюс противірусні препарати прямої дії (ПППД). Ці явища є потенційно небезпечними для життя, тому аміодарон слід використовувати у пацієнтів, що приймають Даклавіроцирл і софосбувір, тільки якщо інші альтернативні антиаритмічні засоби не переносяться або протипоказані.

Якщо супутнє застосування аміодарону вважається необхідним, рекомендується забезпечити ретельний контроль пацієнтів при початку застосування препарату Даклавіроцирл у комбінації з софосбувіром. За пацієнтами з високим ризиком брадиаритмії слід постійно спостерігати протягом 48 годин у відповідних клінічних умовах.

У зв'язку з тривалим періодом напіввиведення аміодарону, відповідний моніторинг також повинен забезпечуватись пацієнтам, які припинили застосування аміодарону протягом останніх кількох місяців і починають приймати Даклавіроцирл у комбінації з софосбувіром.

Всіх пацієнтів, які отримують Даклавіроцирл і софосбувір в поєднанні з аміодароном, з іншими препаратами, що зменшують частоту серцевих скорочень, або без них, також слід попередити про симптоми брадикардії і блокади серця. Їм слід рекомендувати терміново звернутися до лікаря у разі виникнення таких симптомів.

#### Генотип-специфічна активність

Рекомендовані схеми лікування при різних генотипах ВГС див. у розділі 4.2. Генотип-специфічна вірусологічна та клінічна активність описані у розділі 5.1.

Через обмежений досвід використання софосбувіру в комбінації препаратом Даклавіроцирл у пацієнтів з інфекцією генотипу 1 і компенсованим цирозом печінки, існує невизначеність щодо найбільш підходящого способу застосування препарату Даклавіроцирл (тривалість, роль рибавірину) у таких пацієнтів.

Через обмеження в опорному дослідженні залишається багато невизначеностей щодо найбільш ефективного способу застосування препарату Даклавіроцирл для лікування інфекції генотипів 2 і 3, а також щодо адаптації схем лікування відповідно до важливих факторів, які потенційно впливають на вірусологічну відповідь.

Незважаючи на відсутність досліджень у пацієнтів з інфекцією генотипу 4, очікується, що комбінація препарату Даклавіроцирл і софосбувіру забезпечить аналогічну активність, що й при генотипі 1, на підставі антивірусної активності *in vitro* та наявних клінічних даних про застосування препарату Даклавіроцирл у комбінації з пегінтерфероном і рибавірином (див. розділ 5.1).

Даклавіроцирл не вивчався у пацієнтів з генотипами 5 і 6, відповідно, жодні рекомендації щодо схеми лікування не надаються.

#### Декомпенсоване захворювання печінки

Безпека та ефективність препарату Даклавіроцирл при лікуванні інфекції гепатиту С у пацієнтів з декомпенсованим захворюванням печінки не встановлені.

#### Повторне лікування даклатасвіром

Ефективність препарату Даклавіроцирл в рамках повторного лікування пацієнтів, які раніше отримували інгібітор NS5A, не встановлена.

#### Вагітність і вимоги до контрацепції

Даклавіроцирл не слід використовувати під час вагітності або у жінок дітородного віку, які не використовують засоби контрацепції. Використання вискоєфективних засобів контрацепції має тривати протягом 5 тижнів після завершення терапії препаратом Даклавіроцирл (див. розділ 4.6).

При використанні препарату Даклавіроцирл у комбінації з рибавірином застосовуються протипоказання та попередження для цього лікарського засобу. Значні тератогенні та/або ембріоцидні ефекти були виявлені у всіх видів тварин, яким вводився рибавірин, тому слід дотримуватися надзвичайної обережності, щоб уникнути вагітності у пацієнок та у жінок-партнерок пацієнтів чоловічої статі (див. Коротку характеристику лікарського засобу на рибавірин).

#### Пацієнти після трансплантації органів

Безпека та ефективність препарату Даклавіроцирл при лікуванні інфекції гепатиту С у пацієнтів до, під час або після трансплантації печінки або інших органів не встановлені.

#### Коінфекція ВГС/ВІЛ (вірус імунодефіциту людини)

Безпека та ефективність препарату Даклавіроцирл при лікуванні інфекції гепатиту С у пацієнтів з супутньою інфекцією ВІЛ не встановлені.

#### Коінфекція ВГС/ ВГВ (вірус гепатиту В)

Безпека та ефективність препарату Даклавіроцирл при лікуванні інфекції гепатиту С у пацієнтів з супутньою інфекцією ВГВ не встановлені.

#### **Пацієнти літнього віку**

Клінічні дані у пацієнтів у віці від 65 років і старше обмежені. У клінічних дослідженнях препарату Даклавіроцирл у комбінації з софосбувіром або з пегінтерфероном-альфа та рибавирином ніяких відмінностей у відповідях між літніми і молодими пацієнтами не спостерігалось.

#### Взаємодія з лікарськими засобами

Супутнє застосування препарату Даклавіроцирл може змінювати концентрацію інших лікарських засобів, а інші лікарські засоби можуть змінювати концентрацію даклатасвіру. У розділі 4.3 представлений перелік лікарських засобів, які протипоказані для застосування з препаратом Даклавіроцирл з можливу втрату терапевтичного ефекту. Встановлені та інші потенційно значущі лікарські взаємодії описані у розділі 4.5.

#### Діти

Даклавіроцирл не рекомендується для застосування у дітей і підлітків у віці до 18 років, оскільки безпека і ефективність у цієї категорії пацієнтів не встановлені.

#### Важлива інформація про деякі компоненти препарату Даклавіроцирл

Даклавіроцирл містить лактозу. Пацієнтам з рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, дефіциту лактази Лаппа або глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід приймати цей лікарський засіб.

#### **4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії**

##### Протипоказання при супутньому застосуванні (див. розділ 4.3)

Даклавіроцирл протипоказаний для спільного застосування з лікарськими засобами, які є сильними індукторами цитохрому СYP3A4 та P-гр (наприклад, фенітоїн, карбамазепін, окскарбазепін, фенобарбітал, рифампіцин, рифабутин, рифапентин, системний дексаметазон і звіробій (*Hypericum perforatum*) через імовірність зниження сили дії та втрати ефективності препарату Даклавіроцирл.

##### Потенціал взаємодії з іншими лікарськими засобами

Даклатасвір є субстратом СYP3A4 і P-гр. Сильні або помірні індуктори СYP3A4 і P-гр можуть знизити рівні в плазмі крові і терапевтичний ефект даклатасвіру. Спільне застосування з сильними індукторами СYP3A4 і P-гр протипоказане, в той час як коригування дози препарату Даклавіроцирл рекомендується при супутньому введенні з помірними індукторами СYP3A4 і P-гр (див. Таблицю 3).

Сильні інгібітори СYP3A4 можуть збільшити рівні в плазмі даклатасвіру. Коригування дози препарату Даклавіроцирл рекомендується при супутньому введенні з сильними інгібіторами СYP3A4 (див. Таблицю 3).

Спільне введення лікарських засобів, які пригнічують активність P-гр, має обмежений вплив на дію даклатасвіру.

Даклатасвір є інгібітором P-гр, поліпептиду-транспортру органічних аніонів (ОАТР) 1В1, транспортру органічних катіонів (ОСТ) 1 і білка резистентності раку молочної залози (BCRP). Введення препарату Даклавіроцирл може збільшити системний вплив лікарських препаратів, які є субстратами P-гр, ОАТР 1В1, ОСТ1 або BCRP, які можуть збільшити або подовжити їх терапевтичний ефект і побічні реакції. Слід дотримуватись обережності, якщо лікарський засіб має вузький терапевтичний діапазон (див. Таблицю 3).

Даклатасвір є дуже слабким індуктором СYP3A4 і викликав зниження впливу мідазоламу на 13%.

Проте, оскільки цей ефект є обмеженим, коригування дози субстратів СYP3A4, що вводяться одночасно, не є необхідним.

Слід враховувати інформацію про міжлікарську взаємодію інших препаратів, включених у схему лікування (див. Коротку характеристику лікарського засобу на відповідний препарат).

Зведена таблиця взаємодії

У Таблиці 3 наведена інформація, отримана під час досліджень міжлікарської взаємодії даклатасвіру, включаючи клінічні рекомендації щодо встановлених або потенційно значущих лікарських взаємодій. Клінічно значуще збільшення концентрації позначене як “↑”, клінічно значуще зменшення – як “↓”, відсутність клінічно значущих змін - як “↔”. За наявності показані співвідношення середніх геометричних значень з 90% довірчим інтервалом (ДІ) в дужках. Дослідження, представлені в Таблиці 3, проводились у здорових дорослих суб'єктів, якщо не вказано інше. Таблиця не є вичерпною.

<b>Таблиця 3: Взаємодії і рекомендації щодо дозування при застосуванні з іншими лікарськими засобами</b>		
<b>Лікарські засоби по терапевтичних напрямках</b>	<b>Взаємодія</b>	<b>Рекомендації щодо спільного введення</b>
<b>ПРОТИВІРУСНІ ПРЕПАРАТИ, ВГС</b>		
<i>Нуклеотидний аналог інгібітора полімерази</i>		
<b>Софосбувір 400 мг 1 р/д</b> (даклатасвір 60 мг 1 р/д) Дослідження, проведене у пацієнтів з хронічною інфекцією ВГС	↔ Даклатасвір* AUC: 0.95 (0.82, 1.10) C <sub>max</sub> : 0.88 (0.78, 0.99) C <sub>min</sub> : 0.91 (0.71, 1.16) ↔ GS-331007** AUC: 1.0 (0.95, 1.08) C <sub>max</sub> : 0.8 (0.77, 0.90) C <sub>min</sub> : 1.4 (1.35, 1.53) * Порівняння для даклатасвіру було історичною довідкою (дані 3 досліджень даклатасвіру 60 мг 1 р/д з пегінтерфероном-альфа і рибавірином) **GS-331007 є основним циркулюючим метаболітом проліків софосбувіру.	Коригування дози препарату Даклавіроцирл або софосбувіру не потрібне.
<i>Інгібітори протеази</i>		
<b>Боцепревір</b>	Взаємодія не вивчалась. <i>Передбачається у зв'язку з інгібуванням СУР3А4 боцепревіром:</i> ↑ Даклатасвір	Дозу препарату Даклавіроцирл слід зменшити до 30 мг 1 р/д при спільному введенні з боцепревіром або іншими сильними інгібіторами СУР3А4.
<b>Сімепревір 150 мг 1 р/д</b> (даклатасвір 60 мг 1 р/д)	↑ Даклатасвір AUC: 1.96 (1.84, 2.10) C <sub>max</sub> : 1.50 (1.39, 1.62) C <sub>min</sub> : 2.68 (2.42, 2.98) ↑ Сімепревір AUC: 1.44 (1.32, 1.56) C <sub>max</sub> : 1.39 (1.27, 1.52) C <sub>min</sub> : 1.49 (1.33, 1.67)	Коригування дози препарату Даклавіроцирл або сімепревіру не потрібне.

<p><b>Телапревір 500 мг кожні 12 год.</b> (даклатасвір 20 мг 1 р/д)</p>	<p>↑ Даклатасвір AUC: 2.32 (2.06, 2.62) C<sub>max</sub>: 1.46 (1.28, 1.66) ↔ Телапревір AUC: 0.94 (0.84, 1.04) C<sub>max</sub>: 1.01 (0.89, 1.14) ↑ Даклатасвір</p>	<p>Дозу препарату Даκлавіроцирл слід зменшити до 30 мг 1 р/д при спільному введенні з теллапревіром або іншими сильними інгібіторами СУР3А4.</p>
<p><b>Телапревір 750 мг кожні 8 год.</b> (даклатасвір 20 мг 1 р/д)</p>	<p>AUC: 2.15 (1.87, 2.48) C<sub>max</sub>: 1.22 (1.04, 1.44) ↔ Телапревір AUC: 0.99 (0.95, 1.03) C<sub>max</sub>: 1.02 (0.95, 1.09) Інгібування СУР3А4 теллапревіром</p>	
<p><i>Інші противірусні засоби від ВГС</i></p>		
<p><b>Пегінтерферон-альфа 180 мкг 1 р/тижд. та рибавірин 1000 мг або 1200 мг/д у вигляді двох окремих доз</b> (даклатасвір 60 мг 1 р/д)</p>	<p>↔ Даклатасвір AUC: ↔* C<sub>max</sub>: ↔* C<sub>min</sub>: ↔* ↔ Пегінтерферон-альфа C<sub>min</sub>: ↔* ↔ Рибавірин AUC: 0.94 (0.80, 1.11) C<sub>max</sub>: 0.94 (0.79, 1.11)</p>	<p>Коригування дози препарату Даκлавіроцирл, пегінтерферону-альфа або рибавірину не потрібне.</p>
<p>Дослідження, проведене у пацієнтів з хронічною інфекцією ВГС</p>	<p>C<sub>min</sub>: 0.98 (0.82, 1.17) *Фармакокінетичні параметри даклатасвіру при застосуванні з пегінтерфероном-альфа та рибавірином у цьому дослідженні були подібні тим, що спостерігались у дослідженні пацієнтів з ВГС, яким проводилась монотерапія даклатасвіром протягом 14 днів. Залишкові рівні пегінтерферону-альфа у пацієнтів, які отримували пегінтерферон-альфа, рибавірин та даклатасвір, були подібні до рівнів у пацієнтів, які отримували пегінтерферон-альфа, рибавірин та плацебо.</p>	

**ПРОТИВІРУСНІ ПРЕПАРАТИ, ВІЛ АБО ВГВ***Інгібітори протеази*

<b>Атазанавір 300 мг/ритонавір 100 мг 1 р/д</b> (даклатасвір 20 мг 1 р/д)	↑ Даклатасвір AUC*: 2.10 (1.95, 2.26) C <sub>max</sub> *: 1.35 (1.24, 1.47) C <sub>min</sub> *: 3.65 (3.25, 4.11) Інгібування СYP3A4 ритонавіром *Результати нормалізовані до дози 60 мг.	Дозу препарату Даклавіроцирл слід зменшити до 30 мг 1 р/д при спільному введенні з атазанавіром/ритонавіром або іншими сильними інгібіторами СYP3A4.
<b>Дарунавір/ритонавір</b> <b>Лопінавір/ритонавір</b>	Взаємодія не вивчалась. <i>Передбачається у зв'язку з інгібуванням СYP3A4 інгібітором протеази:</i> ↑ Даклатасвір	Через відсутність даних спільне введення препарату Даклавіроцирл з дарунавіром або лопінавіром не рекомендується.

*Нуклеозидні/нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази (NRTI)*

<b>Тенофовіру дизопроксил фумарат 300 мг 1 р/д</b> (даклатасвір 60 мг 1 р/д)	↔ Даклатасвір AUC: 1.10 (1.01, 1.21) C <sub>max</sub> : 1.06 (0.98, 1.15) C <sub>min</sub> : 1.15 (1.02, 1.30) ↔ Тенофовір AUC: 1.10 (1.05, 1.15) C <sub>max</sub> : 0.95 (0.89, 1.02) C <sub>min</sub> : 1.17 (1.10, 1.24)	Коригування дози препарату Даклавіроцирл або тенофовіру не потрібне.
<b>Ламівудин</b> <b>Зидовудин</b> <b>Емтрицитабін</b> <b>Абакавір</b> <b>Діданозин</b> <b>Ставудин</b>	Взаємодія не вивчалась. <i>Передбачається:</i> ↔ Даклатасвір ↔ NRTI	Коригування дози препарату Даклавіроцирл або NRTI не потрібне.

*Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (NNRTI)*

<b>Ефавіренц 600 мг 1 р/д</b> (даклатасвір 60 мг 1 р/д/120 мг 1 р/д)	↓ Даклатасвір AUC*: 0.68 (0.60, 0.78) C <sub>max</sub> *: 0.83 (0.76, 0.92) C <sub>min</sub> *: 0.41 (0.34, 0.50) Індукування СYP3A4 ефавіренцом * Результати нормалізовані до дози 60 мг.	Дозу препарату Даклавіроцирл слід збільшити до 90 мг 1 р/д при спільному введенні з ефавіренцом.
<b>Етравірін</b> <b>Невірапін</b>	Взаємодія не вивчалась. <i>Передбачається у зв'язку з індукуванням СYP3A4 етравіріном або невірапіном:</i> ↓ Даклатасвір	Через відсутність даних спільне введення препарату Даклавіроцирл та етравірину або невірапіну не рекомендується.



<b>Рілпівірин</b>	Взаємодія не вивчалась. <i>Передбачається:</i> ↔ Даклатасвір ↔ Рілпівірин	Коригування дози препарату Даклавіроцирл або рілпівірину не потрібне.
<i>Інгібітори інтегрази</i>		
<b>Ралтегравір Долутегравір</b>	Взаємодія не вивчалась. <i>Передбачається:</i> ↔ Даклатасвір ↔ Інгібітор інтегрази	Коригування дози препарату Даклавіроцирл або інгібітора інтегрази не потрібне.
<i>Інгібітор злиття</i>		
<b>Енфувіриді</b>	Взаємодія не вивчалась. <i>Передбачається:</i> ↔ Даклатасвір ↔ Енфувіриді	Коригування дози препарату Даклавіроцирл або енфувіридіду не потрібне.
<i>Антагоніст рецептора CCR5</i>		
<b>Маравірок</b>	Взаємодія не вивчалась. <i>Передбачається:</i> ↔ Даклатасвір ↔ Маравірок	Коригування дози препарату Даклавіроцирл або маравіроку не потрібне.
<i>Підсилювач фармакокінетики</i>		
<b>Схема з вмістом кобіцистату</b>	Взаємодія не вивчалась. <i>Передбачається у зв'язку з інгібуванням СУР3А4 кобіцистатом:</i> ↑ Даклатасвір	Дозу препарату Даклавіроцирл слід зменшити до 30 мг 1 р/д при спільному введенні з кобіцистатом або іншими сильними інгібіторами СУР3А4.
<b>КИСЛОТОЗНИЖУВАЛЬНІ ЗАСОБИ</b>		
<i>Антагоністи H2-рецепторів</i>		
<b>Фамотидин 40 мг 1 доза (даклатасвір 60 мг 1 доза)</b>	↔ Даклатасвір AUC: 0.82 (0.70, 0.96) C <sub>max</sub> : 0.56 (0.46, 0.67) C <sub>min</sub> : 0.89 (0.75, 1.06) Збільшення рН шлунка	Коригування дози препарату Даклавіроцирл не потрібне.
<i>Інгібітори протонної помпи</i>		
<b>Омепразол 40 мг 1 р/д (даклатасвір 60 мг 1 доза)</b>	↔ Даклатасвір AUC: 0.84 (0.73, 0.96) C <sub>max</sub> : 0.64 (0.54, 0.77) C <sub>min</sub> : 0.92 (0.80, 1.05) Збільшення рН шлунка	Коригування дози препарату Даклавіроцирл не потрібне.
<b>АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ</b>		
<b>Кларитроміцин Телітроміцин</b>	Взаємодія не вивчалась. <i>Передбачається у зв'язку з інгібуванням СУР3А4 антибактеріальним препаратом:</i> ↑ Даклатасвір	Дозу препарату Даклавіроцирл слід зменшити до 30 мг 1 р/д при спільному введенні з кларитроміцином, телітроміцином або іншими сильними інгібіторами СУР3А4.

<b>Еритроміцин</b>	Взаємодія не вивчалась. <i>Передбачається у зв'язку з інгібуванням СYP3A4 антибактеріальним препаратом:</i> ↑ Даклатасвір	Введення препарату Даклавіроцирл з еритроміцином може збільшити концентрації даклатасвіру. Рекомендується дотримуватись обережності.
<b>Азітроміцин Ципрофлоксацин</b>	Взаємодія не вивчалась. <i>Передбачається:</i> ↔ Даклатасвір ↔ Азітроміцин або Ципрофлоксацин	Коригування дози препарату Даклавіроцирл або азітроміцину чи ципрофлоксацину не потрібне.
<b>АНТИКОАГУЛЯНТИ</b>		
<b>Дабігатрану етексилат</b>	Взаємодія не вивчалась. <i>Передбачається у зв'язку з інгібуванням Р-gp даклатасвіром:</i> ↑ Дабігатрану етексилат	Рекомендується дотримуватись обережності при початку лікування препаратом Даклавіроцирл у пацієнтів, що отримують дабігатрану етексилат або інші кишкові субстрати Р-gp, які мають вузький терапевтичний діапазон.
<b>Варфарин</b>	Взаємодія не вивчалась. <i>Передбачається:</i> ↔ Даклатасвір ↔ Варфарин	Коригування дози препарату Даклавіроцирл або варфарину не потрібне.
<b>ПРОТИСУДОМНІ ПРЕПАРАТИ</b>		
<b>Карбамазепін Оскарбазепін Фенобарбітал Фенітоїн</b>	Взаємодія не вивчалась. <i>Передбачається у зв'язку з індукуванням СYP3A4 протисудомним препаратом:</i> ↓ Даклатасвір	Спільне введення препарату Даклавіроцирл з карбамазепіном, окскарбазепіном, фенобарбіталом, фенітоїном або іншими сильними індукторами СYP3A4 протипоказане (див. розділ 4.3).
<b>АНТИДЕПРЕСАНТИ</b>		
<i>Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну</i>		
<b>Есциталопрам 10 мг 1 р/д</b> (даклатасвір 60 мг 1 р/д)	↔ Даклатасвір AUC: 1.12 (1.01, 1.26) C <sub>max</sub> : 1.14 (0.98, 1.32) C <sub>min</sub> : 1.23 (1.09, 1.38) ↔Есциталопрам AUC: 1.05 (1.02, 1.08) C <sub>max</sub> : 1.00 (0.92, 1.08) C <sub>min</sub> : 1.10 (1.04, 1.16)	Коригування дози препарату Даклавіроцирл або есциталопраму не потрібне.
<b>ПРОТИГРИБКОВІ ПРЕПАРАТИ</b>		
<b>Кетоконазол 400 мг 1 р/д</b> (даклатасвір 10 мг 1 доза)	↑ Даклатасвір AUC: 3.00 (2.62, 3.44) C <sub>max</sub> : 1.57 (1.31, 1.88) Інгібування СYP3A4 кетоконазолом	Дозу препарату Даклавіроцирл слід зменшити до 30 мг 1 р/д при спільному введенні з кетоконазолом або іншими сильними інгібіторами СYP3A4.

<b>Ітраконазол</b> <b>Позаконазол</b> <b>Вориконазол</b>	Взаємодія не вивчалась. <i>Передбачається у зв'язку з інгібуванням СУР3А4 протигрибковим препаратом:</i> ↑ Даклатасвір	
<b>Флуконазол</b>	Взаємодія не вивчалась. <i>Передбачається у зв'язку з інгібуванням СУР3А4 протигрибковим препаратом:</i> ↑ Даклатасвір ↔ Флуконазол	Передбачаються незначні підвищення концентрації даклатасвіру, але коригування дози препарату Даклавіроцирл або флуконазолу не потрібне.
<b>АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ</b>		
<b>Рифампіцин 600 мг 1 р/д</b> (даклатасвір 60 мг 1 доза)	↓ Даклатасвір AUC: 0.21 (0.19, 0.23) C <sub>max</sub> : 0.44 (0.40, 0.48) Індукування СУР3А4 рифампіцином	Спільне введення препарату Даклавіроцирл з рифампіцином, рифабутином, рифапентином або іншими сильними індукторами СУР3А4 протипоказане (див. розділ 4.3).
<b>Рифабутин</b> <b>Рифапентин</b>	Взаємодія не вивчалась. <i>Передбачається у зв'язку з індукуванням СУР3А4 антимікобактеріальним препаратом:</i> ↓ Даклатасвір	
<b>СЕРЦЕВО-СУДИННІ ЗАСОБИ</b>		
<i>Антиаритмічні препарати</i>		
<b>Дігосин 0.125 мг 1 р/д</b> (даклатасвір 60 мг 1 р/д)	↑ Дігосин AUC: 1.27 (1.20, 1.34) C <sub>max</sub> : 1.65 (1.52, 1.80) C <sub>min</sub> : 1.18 (1.09, 1.28) Інгібування Р-гр даклатасвіром	Дігосин слід з обережністю застосовувати при спільному введенні з препаратом Даклавіроцирл. Спочатку призначають найменшу дозу дігосину. Слід контролювати концентрації дігосину в сироватці і використовувати їх для титрування дози дігосину для отримання бажаного клінічного ефекту.
<b>Аміодарон</b>	Взаємодія не вивчалась.	Використовують, тільки якщо ніякої іншої альтернативи не існує. Рекомендується ретельний моніторинг, якщо цей лікарський засіб вводиться з препаратом Даклавіроцирл у комбінації з софосбувіром (див. розділи 4.4 та 4.8).
<i>Блокатори кальцієвих каналів</i>		
<b>Ділтіазем</b> <b>Ніфедипін</b> <b>Амлодипін</b>	Взаємодія не вивчалась. <i>Передбачається у зв'язку з інгібуванням СУР3А4 блокатормом кальцієвих каналів:</i> ↑ Даклатасвір	Введення препарату Даклавіроцирл з будь-яким з цих блокаторів кальцієвих каналів може привести до збільшення концентрацій даклатасвіру. Рекомендується дотримуватись обережності.

<b>Верапаміл</b>	Взаємодія не вивчалась. <i>Передбачається у зв'язку з інгібуванням CYP3A4 та P-gp верапамілом:</i> ↑ Даклатасвір	Введення препарату Даклавіроцирл з верапамілом може привести до збільшення концентрацій даклатасвіру. Рекоменується дотримуватись обережності.
<b>КОРТИКОСТЕРОЇДИ</b>		
<b>Системний дексаметазон</b>	Взаємодія не вивчалась. <i>Передбачається у зв'язку з індукуванням CYP3A4 дексаметазоном:</i> ↓ Даклатасвір	Спільне введення препарату Даклавіроцирл з системним дексаметазоном або іншими сильними індукторами CYP3A4 протипоказане (див. розділ 4.3).
<b>БЮДОБАВКИ</b>		
<b>Звіробій</b> ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Взаємодія не вивчалась. <i>Передбачається у зв'язку з індукуванням CYP3A4 звіробієм:</i> ↓ Даклатасвір	Спільне введення препарату Даклавіроцирл зі звіробієм або іншими сильними індукторами CYP3A4 протипоказане (див. розділ 4.3). (див. розділ 4.3).
<b>ГОРМОНАЛЬНІ КОНТРАЦЕПТИВИ</b>		
<b>Етинілестрадіол 35 мкг 1 р/д протягом 21 днів + норелгестромат 0.180/0.215/0.250 мг 1 р/д протягом 7/7/7 днів</b> (даклатасвір 60 мг 1 р/д)	↔ Етинілестрадіол AUC: 1.01 (0.95, 1.07) C <sub>max</sub> : 1.11 (1.02, 1.20) ↔ Норелгестромін AUC: 1.12 (1.06, 1.17) C <sub>max</sub> : 1.06 (0.99, 1.14) ↔ Норгестрел AUC: 1.12 (1.02, 1.23) C <sub>max</sub> : 1.07 (0.99, 1.16)	Пероральний контрацептив, що містить етинілестрадіол 35 мкг та норелгестромат 0.180/0.215/0.250 мг, рекомендується при застосуванні препарату Даклавіроцирл. Інші пероральні контрацептиви не досліджувались.
<b>ІМУНОДЕПРЕСАНТИ</b>		
<b>Циклоспорин 400 мг 1 доза</b> (даклатасвір 60 мг 1 р/д)	↔ Даклатасвір AUC: 1.40 (1.29, 1.53) C <sub>max</sub> : 1.04 (0.94, 1.15) C <sub>min</sub> : 1.56 (1.41, 1.71) ↔ Циклоспорин AUC: 1.03 (0.97, 1.09) C <sub>max</sub> : 0.96 (0.91, 1.02)	Коригування дози будь-якого з цих лікарських засобів при спільному введенні препарату Даклавіроцирл з циклоспорином, такролімусом, сиролімусом або мікофенолятом мофетілом не потрібне.
<b>Такролімус 5 мг 1 доза</b> (даклатасвір 60 мг 1 р/д)	↔ Даклатасвір AUC: 1.05 (1.03, 1.07) C <sub>max</sub> : 1.07 (1.02, 1.12) C <sub>min</sub> : 1.10 (1.03, 1.19) ↔ Такролімус AUC: 1.00 (0.88, 1.13) C <sub>max</sub> : 1.05 (0.90, 1.23)	
<b>Сиролімус</b> <b>Мікофенолят мофетіл</b>	Взаємодія не вивчалась. <i>Передбачається:</i> ↔ Даклатасвір ↔ Імунодепресант	
<b>ГПОЛІЩІДЕМІЧНІ ЗАСОБИ</b>		
<i>Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази</i>		

<b>Розувастатин 10 мг</b> <b>1 доза</b> (даклатасвір 60 мг 1 р/д)	↑ Розувастатин AUC: 1.58 (1.44, 1.74) C <sub>max</sub> : 2.04 (1.83, 2.26) Інгібування OATP 1B1 та BCRP даклатасвіром	Даклавіроцирл слід з обережністю застосовувати з розувастатином або іншими субстратами OATP 1B1 або BCRP.
<b>Аторвастатин</b> <b>Флувастатин</b> <b>Симвастатин</b> <b>Пітавастатин</b> <b>Правастатин</b>	Взаємодія не вивчалась. <i>Передбачається у зв'язку з інгібуванням OATP 1B1 та/або BCRP даклатасвіром:</i> ↑ Концентрація статину	

#### НАРКОТИЧНІ АНАЛЬГЕТИКИ

<b>Бупренорфін/налксон, 8/2 мг - 24/6 мг 1 р/д</b> <b>добова індивідуалізована доза *</b> (даклатасвір 60 мг 1 р/д) * Оцінювалось у дорослих з опіоїдною залежністю, що постійно отримують підтримуючу терапію бупренорфіном/налксоном.	↔ Даклатасвір AUC: ↔* C <sub>max</sub> : ↔* C <sub>min</sub> : ↔* ↔ Бупренорфін AUC: 1.31 (1.15, 1.48) C <sub>max</sub> : 1.30 (1.03, 1.64) C <sub>min</sub> : 1.20 (1.15, 1.48) ↔ Норбупренорфін AUC: 1.62 (1.33, 1.96) C <sub>max</sub> : 1.65 (1.38, 1.99) C <sub>min</sub> : 1.46 (1.16, 1.83) * У порівнянні з історичними даними.	Коригування дози препарату Даклавіроцирл або бупренорфіну не потрібне.
<b>Метадон, 40-120 мг 1 р/д індивідуалізована доза *</b> (даклатасвір 60 мг 1 р/д) * Оцінювалось у дорослих з опіоїдною залежністю, що постійно отримують підтримуючу терапію метадоном.	↔ Даклатасвір AUC: ↔* C <sub>max</sub> : ↔* C <sub>min</sub> : ↔* ↔ R-метадон AUC: 1.08 (0.94, 1.24) C <sub>max</sub> : 1.07 (0.97, 1.18) C <sub>min</sub> : 1.08 (0.93, 1.26) * У порівнянні з історичними даними.	Коригування дози препарату Даклавіроцирл або метадону не потрібне.

#### СЕДАТИВНІ ПРЕПАРАТИ

##### Бензодіазепіни

<b>Мідазолам 5 мг 1 доза</b> (даклатасвір 60 мг 1 р/д)	↔ Мідазолам AUC: 0.87 (0.83, 0.92) C <sub>max</sub> : 0.95 (0.88, 1.04)	Коригування дози мідазоламу, інших бензодіазепінів або інших субстратів CYP3A4 при спільному введенні з препаратом Даклавіроцирл не потрібне.
<b>Триазолам</b> <b>Алпразолам</b>	Взаємодія не вивчалась. <i>Передбачається:</i> ↔ Триазолам ↔ Алпразолам	

Клінічно значущий вплив на фармакокінетику будь-якого лікарського засобу не очікується при спільному введенні даклатасвіру з будь-яким з наступних засобів: інгібітори PDE-5, лікарські препарати класу інгібіторів АПФ (наприклад, еналаприл), лікарські засоби класу антагоністів рецепторів ангіотензину II (наприклад, лозартан, ірбесартан, олтесартан, кандесартан, валсартан),

дизопірамід, пропафенон, флекаїнід, мексилітин, хінідин або антациди.

### Діти

Дослідження взаємодії проводилися тільки у дорослих.

## **4.6 Репродуктивна функція, вагітність і лактація**

### Вагітність

Даних про застосування даклатасвіру у вагітних жінок немає.

Дослідження даклатасвіру на тваринах показали ембріотоксичну і тератогенну дію (див. розділ 5.3).

Потенційний ризик для людини невідомий.

Даклавіроцирл не слід використовувати під час вагітності або у жінок дітородного віку, які не використовують засоби контрацепції (див. розділ 4.4). Використання високоефективних засобів контрацепції має тривати протягом 5 тижнів після завершення терапії препаратом Даклавіроцирл (див. розділ 4.5).

При використанні препарату Даклавіроцирл у комбінації з іншими препаратами застосовуються протипоказання та попередження для цього лікарського засобу.

Детальні рекомендації щодо вагітності і контрацепції див. у Короткій характеристиці лікарського засобу на рибавірин та пегінтерферон-альфа.

### Лактація

Не відомо, чи проникає даклатасвір в грудне молоко. Наявні фармакокінетичні та токсикологічні дані досліджень на тваринах показали проникнення даклатасвіру і його метаболітів у молоко (див. розділ 5.3). Ризик для новонародженого/немовля не може бути виключений. Матерів слід проінструктувати не годувати грудьми, якщо вони приймають Даклавіроцирл.

### Репродуктивна функція

Даних про вплив даклатасвіру на репродуктивну функцію у людини немає.

У щурів вплив на спаровування або фертильність не спостерігався (див. розділ 5.3).

## **4.7 Вплив на здатність керувати транспортними засобами і управляти іншими механізмами**

При лікуванні препаратом Даклавіроцирл у комбінації з софосбувіром спостерігались випадки запаморочення. При лікуванні препаратом Даклавіроцирл у комбінації з пегінтерфероном-альфа та рибавірином спостерігались випадки запаморочення, порушення уваги, нечіткості зору та зниження гостроти зору.

## **4.8 Небажані явища**

### Резюме профілю безпеки

Загальний профіль безпеки даклатасвіру ґрунтується на даних про 798 пацієнтів з хронічною інфекцією ВГС, які отримували Даклавіроцирл 60 мг 1 р/д або у комбінації з софосбувіром, з рибавірином або без нього (n=211) або у комбінації з пегінтерфероном-альфа та рибавірином (n=587, об'єднані дані) в рамках 8 клінічних досліджень.

#### *Даклавіроцирл у комбінації з софосбувіром*

Найбільш частими побічними реакціями були втома, головний біль і нудота. Побічні реакції клас 3 або 4 не повідомлялись. Два пацієнти вийшли з дослідження через побічні ефекти, які вважались не пов'язаними з лікуванням.

#### *Даклавіроцирл у комбінації з пегінтерфероном-альфа та рибавірином*

Найбільш частими побічними реакціями були втома, головний біль, свербіння, безсоння, грипоподібні захворювання, сухість шкіри, нудота, зниження апетиту, алопеція, висип, астения, дратівливість, біль у м'язах, анемія, гіпертермія, кашель, задишка, нейтропенія, діарея і артралгія. Найбільш частими побічними реакціями принаймні 3 ступеню тяжкості (частота 1% або більше) були нейтропенія, анемія і лімфопенія. Профіль безпеки даклатасвіру у комбінації з пегінтерфероном-альфа та рибавірином був подібний до того, що відзначався для пегінтерферону-альфа та рибавірину окремо, в тому числі у

пацієнтів з цирозом печінки.

#### Зведений список побічних реакцій

Побічні реакції перелічені у Таблиці 4 по класу системи органів і частоті: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ) і дуже рідко ( $< 1/10000$ ). Всередині кожного угруповання по частоті побічні реакції представлені в порядку зменшення серйозності.

<b>Таблиця 4: Побічні реакції у клінічних випробуваннях</b>	
<b>Клас системи органів</b>	<b>Побічні реакції</b>
<b>Частота</b>	<i>Даклавіроцирл у комбінації з софосбувіром ± рибавірин*</i>
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	
часто	анемія*
Порушення з боку обміну речовин та харчування	
часто	зниження апетиту
Порушення з боку психічної системи	
часто	депресія, тривога, безсоння
Порушення з боку нервової системи	
дуже часто	головний біль
часто	запаморочення, мігрень
Порушення з боку судин	
часто	припливи
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	
часто	кашель, задишка, задишка при фізичному навантаженні, закладеність носа
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	
дуже часто	нудота
часто	пронос, болі в животі, запор, метеоризм, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, сухість у роті, блювання
Порушення з боку шкіри і підшкірних тканин	
часто	свербіж, сухість шкіри, алопеція, висип
Порушення з боку скелетно-м'язової системи і сполучної тканини	
часто	артралгія, міалгія
Загальні розлади і порушення в місці введення	
дуже часто	втомлюваність
часто	роздратованість

\* У 90 (43%) з 211 пацієнтів, що отримували рибавірин додатково до Даклавіроцирлу та софосбувіру.

Повідомлень про анемію у групах, що не отримували рибавірин, не було.

#### *Аномальні лабораторні показники*

У клінічному випробуванні препарату Даклавіроцирл у комбінації з софосбувіром з рибавірином або без нього у одного пацієнта у групі рибавірину спостерігалось зниження гемоглобіну 3 ступеня.

Аномальні лабораторні показники у пацієнтів, що отримували Даклавіроцирл, пегінтерферон-альфа і рибавірин, були подібними до тих, що отримували плацебо, пегінтерферон і рибавірин.

#### Опис окремих побічних реакцій

#### Порушення серцевого ритму

Випадки тяжкої брадикардії і блокади серця спостерігались при застосуванні препарату Даклавіроцирл у комбінації з софосбувіром та аміодароном та/або іншими препаратами, що зменшують частоту серцевих скорочень (див. розділи 4.4 та 4.5).

#### Діти

Безпека і ефективність препарату Даклавіроцирл у дітей та підлітків у віці до 18 років не встановлені. Дані відсутні.

### **4.9 Передозування**

Досвід випадкового передозування даклатасвіру у клінічних випробуваннях обмежений. У клінічних випробуваннях фази I здорові добровольці, які отримували до 100 мг 1 р/д протягом 14 днів або разові дози до 200 мг, не мали несподіваних побічних реакцій.

Відомого антидоту при передозуванні даклатасвіру немає. Лікування передозування даклатасвіром має складатись із загальних допоміжних заходів, включаючи моніторинг життєво важливих показників, а також спостереження за клінічним станом пацієнта. Оскільки даклатасвір сильно зв'язаний з білком (99%) і має молекулярну масу >500, діаліз навряд чи істотно знизить концентрацію даклатасвіру в плазмі крові.

## **5. Фармакологічні властивості**

### **5.1 Фармакодинамічні властивості**

Фармакологічна група: протівірусні препарати прямої дії

#### Механізм дії

Даклатасвір є інгібітором неструктурного білка 5A (NS5A) - багатофункціонального білка, який є одним з найважливіших компонентів комплексу реплікації ВГС. Даклатасвір пригнічує реплікацію РНК вірусу і утворення віріона.

### **5.2 Фармакокінетичні властивості**

Фармакокінетичні властивості даклатасвіру оцінювалися у дорослих здорових добровольців і пацієнтів з хронічною інфекцією вірусом гепатиту С. Після багаторазового перорального прийому даклатасвіру в дозі 60 мг 1 р/д у комбінації з пегінтерфероном-альфа та рибавірином у пацієнтів, що раніше не отримували лікування, з хронічним ВГС генотипу 1, середнє геометричне (CV%)  $C_{max}$  даклатасвіру становило 1534 (58) нг/мл,  $AUC_{0-24год}$  - 14122 (70) нг•год./мл, а  $C_{min}$  - 232 (83) нг/мл.

#### Абсорбція

Даклатасвір у вигляді таблетки легко поглинався після багаторазових доз, пікова концентрація в плазмі досягала через 1-2 години.

$C_{max}$ ,  $AUC$  та  $C_{min}$  Даклатасвіру збільшувались у майже дозопропорційний спосіб. Стан рівноваги досягався через 4 дні прийому 1 раз на добу. При дозі 60 мг концентрація даклатасвіру була подібною у здорових і ВГС-інфікованих суб'єктів.

Дослідження *in vitro* та *in vivo* показали, що даклатасвір є субстратом Р-гр. Абсолютна біодоступність препарату у формі таблеток - 67%.

#### *Вплив їжі на пероральну абсорбцію*

У дослідженнях на здорових добровольцях було встановлено, що одноразовий прийом даклатасвіру 60 мг через 30 хв. після прийому їжі з високим вмістом жиру знижував  $C_{max}$  та  $AUC$  даклатасвір на 28% і 23%, відповідно, порівняно з введенням натще. Введення даклатасвіру 60 мг після легкого прийому їжі не змінювало концентрацію даклатасвіру.

#### Розподіл



У рівноважному стані зв'язування даклатасвіру з білками у ВГС-інфікованих суб'єктів становило приблизно 99% і не залежало від дози в досліджуваному діапазоні доз (1-100 мг). У пацієнтів, які отримували даклатасвір 60 мг (таблетки) перорально з наступним внутрішньовенним введенням 100 мкг [<sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N]-даклатасвіру, за оцінками, обсяг розподілу в рівноважному стані становив 47 л.

Даклатасвір є інгібітором P-гр, OATP 1B1 та BCRP. *In vitro* даклатасвір є інгібітором ниркових транспортерів зворотного захоплення, транспортерів органічних аніонів (OAT) 1 і 3, а також OCT2, але клінічний вплив на фармакокінетику субстратів цих транспортерів не передбачається.

### Біотрансформація

Дослідження *in vitro* та *in vivo* показали, що даклатасвір є субстратом CYP3A, причому CYP3A4 є основною ізоформою CYP, відповідальною за метаболізм. Жодні метаболіти не циркулювали на рівні більш ніж 5% від концентрації вихідної речовини. Даклатасвір *in vitro* не інгібував (IC<sub>50</sub> >40 мкМ) ферменти CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 або 2D6.

### Виведення

Після перорального прийому здоровими добровольцями одноразових доз даклатасвіру, міченого радіоактивним вуглецем C14 ([<sup>14</sup>C] -даклатасвір), 88% всієї радіоактивності виводилося з калом (53% в незміненому вигляді), 6.6% виділялося з сечею (переважно в незміненому вигляді). Після багаторазового прийому даклатасвіру ВГС-інфікованими пацієнтами T<sub>1/2</sub> даклатасвіра був в діапазоні від 12 до 15 год. У пацієнтів, які приймали даклатасвір 60 мг (таблетки) з подальшим внутрішньовенним введенням 100 мкг [<sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N] -даклатасвіру, загальний кліренс становив 4.24 л/год.

### Особливі категорії

#### *Пацієнти з порушенням функції нирок*

Фармакокінетика даклатасвіру після одноразового прийому 60 мг перорально вивчалась у суб'єктів з порушенням функції нирок, не інфікованих ВГС. Незв'язана AUC даклатасвіру, за оцінками, була на 18%, 39% і 51% вище у пацієнтів з кліренсом креатиніну (CL<sub>cr</sub>) 60, 30 і 15 мл/хв, відповідно, порівняно з суб'єктами з нормальною функцією нирок. У пацієнтів з термінальною стадією захворювання нирок, які потребували гемодіалізу, спостерігалось збільшення AUC даклатасвіру на 27% і збільшення незв'язаної AUC на 20% порівняно з суб'єктами з нормальною функцією нирок (див. розділ 4.2).

#### *Пацієнти з порушенням функції печінки*

Фармакокінетика даклатасвіру після одноразового прийому 30 мг перорально вивчалась у суб'єктів з печінковою недостатністю легкого (Чайлд-П'ю А), помірного (Чайлд-П'ю В) та важкого (Чайлд-П'ю С) ступеню, не інфікованих ВГС, в порівнянні з суб'єктами з нормальною функцією печінки. C<sub>max</sub> та AUC загального даклатасвіру (вільний і зв'язаний з білками препарат) були нижчими у пацієнтів з порушенням функції печінки; однак, порушення функції печінки не мало клінічно значущого впливу на концентрації вільного даклатасвіру (див. розділ 4.2).

#### *Пацієнти літнього віку*

Популяційний фармакокінетичний аналіз даних клінічних випробувань показав, що вік не мав ніякого видимого впливу на фармакокінетику даклатасвіру. Дані щодо пацієнтів віком ≥65 років обмежені (див. розділ 4.4).

#### *Діти*

Фармакокінетика даклатасвіру у дітей не оцінювалась.

#### *Стать*

Популяційний фармакокінетичний аналіз показав, що стать є статистично значущою коваріатою для видимого загального кліренсу (CL/F) даклатасвіру, при цьому у жінок CL/F є значно меншим, але вплив на концентрацію даклатасвіру не є клінічно значущим.

#### *Раса*

Популяційний фармакокінетичний аналіз даних клінічних випробувань показав, що раса (категорії "інші" [суб'єкти, що не належать до європеїдної, негроїдної або монголоїдної раси] та "негроїди") а є статистично значущою коваріатою для видимого загального кліренсу (CL/F) та видимого об'єму

розподілу (Vс/F) даклатавіру, обумовлюючи значно вищі концентрації порівняно з суб'єктами європеїдної раси, але вплив на концентрацію даклатавіру не є клінічно значущим.

## **6. Фармацевтичні дані**

### **6.1 Перелік допоміжних речовин**

Піддана сушці розпилюванням лактоза, мікрокристалічна целюлоза РН 102, кроскармелоза натрію, діоксид кремнію колоїдний, магнію стеарат, опадрай II білий

### **6.2 Спеціальні запобіжні заходи при зберіганні**

Зберігати при температурі не вище 30<sup>0</sup>С в сухому місці

### **6.3 Характер і вміст контейнера**

Картонна коробка, яка містить 2 блістери (безбарвний прозорий АІ/ПВХ/ПВДХ) по 14 таблеток з плівковим покриттям + інструкція для медичного застосування.

Виробник:

**MARCYRL Pharmaceutical Industries – Ел Обоур – Єгипет**