

# Daclahep (даклатасвир)

## Инструкция по применению:



### ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:

Противовирусное средство.

**Код АТХ:** J05AX14.

**Даклатасвир** – это ингибитор вирусного (вируса гепатита С) белка NS5A, который используется при репликации вируса гепатита С внутри клеток печени (гепатоцитов) и, таким образом, препятствует поступлению вируса из зараженных гепатоцитов в кровь. Благодаря такому действию, удается предотвратить распространение вируса в организме.

### 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.

### СОСТАВ ПРЕПАРАТА DACLAHEP

**Daclahep** выпускается в виде таблеток, содержащих 60 мг действующего вещества.

Действующим веществом является **Даклатасвир**.

### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

#### 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, EC50) от пикомолярных до низких наномолярных.

При клеточных количественных анализах репликонов значения EC50 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 EC50, 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> ME/мл.

Исследования на культуре клеток также показали усиление противовирусного действия препарата при совместном применении с интерфероном альфа и ингибиторами протеазы NS3, нуклеозидными ингибиторами ВГС NS5B, нуклеозидными аналогами NS5B.

Со всеми перечисленными группами препаратов не было отмечено антагонизма противовирусного эффекта.

#### **Резистентность в культуре клеток:**

Замены аминокислот, вызывающие резистентность к даклтасвиру у генотипов ВГС 1-6, были выделены в клеточной системе 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 (EC50 < 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 препаратов Даклатасвир+Асунапревир*

В клинических исследованиях II-III фазы эффективность комбинации *Даклатасвир+Асунапревир* была снижена у пациентов, инфицированных ВГС генотипа 1b с исходными заменами NS5A L31 и/или Y93H. 40 % (48/119) пациентов с заменами NS5A L31 и/или Y93H достигали устойчивого вирусологического ответа (УВО12) по сравнению с 93 % (686/742) пациентов без данных видов полиморфизма. Исходная распространенность замен NS5A L31 и Y93H составляла 14 %; 4 % - для L31 отдельно, 10 % - для Y93H отдельно и 0,5 % - L31 + Y93H.

Из 127 случаев вирусологической неэффективности при исходной замене NS5A у 16 % была только L31, у 38 % - только Y93H и у 2 % - L31 + Y93H.

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

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

#### **Фармакокинетика:**

Фармакокинетические свойства даклтасвира оценивались у взрослых здоровых добровольцев и пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С. После многократного перорального приема даклтасвира в дозировке 60 мг один раз в сутки в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином среднее значение (коэффициент изменчивости, %) максимальной концентрации (C<sub>max</sub>) даклтасвира составляло 1534 (58) нг/мл, площади под кривой "концентрация-время" (AUC<sub>0-24ч</sub>) составляло 14122 (70) нг\*ч/мл и минимальной концентрации (C<sub>min</sub>) составляло 232 (83) нг/мл.

#### **Всасывание:**

Абсорбция быстрая. Максимальная концентрация даклтасвира наблюдается через 1-2 часа после приема внутрь. AUC, C<sub>max</sub> и C<sub>min</sub> в крови являются дозозависимыми, стабильный уровень даклтасвира 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 Caco-2, показали, что даклтасвир является субстратом для P-гликопротеина (P-gp). Абсолютная биодоступность препарата составляет 67%.

В исследованиях на здоровых добровольцах было установлено, что однократный прием даклатавира 60 мг через 30 мин после приема пищи с высоким содержанием жира (около 1000 Ккал с содержанием жиров около 50 %) снижает С<sub>max</sub> препарата в крови на 28% и АUC на 23% .

Прием препарата после легкого приема пищи (275 Ккал с содержанием жиров около 15%) не изменял концентрацию препарата в крови.

#### **Распределение:**

Объем распределения даклатавира (V<sub>ss</sub>) 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%.

#### **Метаболизм:**

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

#### **Выведение:**

После перорального приема здоровыми добровольцами однократных доз даклатавира, меченого радиоактивным углеродом C14 ([<sup>14</sup>C]- даклатавир), 88% всей радиоактивности выводилось с калом (53% в неизмененном виде), 6,6% выделялось с мочой (преимущественно в неизмененном виде).

После многократного приема даклатавира ВГС-инфицированными пациентами, период полувыведения даклатавира варьировал от 12 до 15 ч. У пациентов, которые принимали даклатавир в таблетках 60 мг с последующим внутривенным введением 100 мкг [<sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N]-даклатавира, общий клиренс составлял 4,24 л/ч.

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

Сравнение величины АUC 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 АUC на 26%, 60% и 80% (несвязанная АUC - 18%, 39%, 51%) соответственно.

У пациентов с терминальной стадией заболевания почек, требующей проведения гемодиализа, наблюдалось повышение АUC на 27% (связанной - на 20%) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Статистический популяционный анализ пациентов с инфекцией ВГС показал увеличение АUC у пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью, однако величина этого повышения не является клинически

#### **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:**

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

- с препаратом асунапревир для пациентов с вирусом гепатита генотипа 1b;
- с препаратами асунапревир, пэгинтерферон альфа и рибавирин - для пациентов с вирусом гепатита генотипа 1;
- с препаратом софосбувир для пациентов с вирусом гепатита 1-6.

#### **ПРИМЕНЕНИЕ 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).

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

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

**Таблица 1: Рекомендуемые схемы и продолжительность лечения для комбинированной терапии с использованием препарата Даклатасвир**

Группа пациентов	пегилированный интерферон альфа, рибавирин, софосбувир	пегилированный интерферон альфа, рибавирин, симепревив	софосбувир, рибавирин	софосбувир, ледипасвир	ритонавир, паритапревир, омбитасвир, дасабувир	ритонавир, паритапревир, омбитасвир	софосбувир, симепревив	софосбувир, даклатасвир
Генотип 1a	12 недель	12 недель (для наивных или с возвратом)	нет	8-12 недель без рибавирина	12 недель с рибавирином	нет	12 недель без рибавирина	12 недель без рибавирина
Генотип 1b		или 24 недели (после частичного ответа или неответа на терапию интерфероном)			12 недель без рибавирина			
Генотип 2	12 недель	нет	12 недель	нет	нет	нет	нет	12 недель без рибавирина
Генотип 3	12 недель	нет	24 недели	нет	нет	нет	нет	12 недель без рибавирина
Генотип 4	12 недель	12 недель (для наивных или с возвратом)	нет	12 недель без рибавирина	нет	12 недель без рибавирина	12 недель без рибавирина	12 недель без рибавирина
		или 24 недели (после частичного ответа или неответа на терапию интерфероном)						
Генотип 5 или 6	12 недель	нет	нет	12 недель без рибавирина	нет	нет	нет	12 недель без рибавирина

#### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ПРЕПАРАТА ДАКЛАТАСВИР

- Препарат не должен применяться в виде монотерапии;
- Гиперчувствительность к даклатасвиру и/или любому из вспомогательных компонентов препарата;
- В комбинации с сильными индукторами изофермента CYP3A4 (вследствие снижения концентрации даклатасвира в крови и снижения эффективности), такими как:
  - противоэпилептические средства (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, окскарбазепин);
  - антибактериальные средства (рифампицин, рифабутин, рифапентин);
  - системные глюкокортикостероиды (дексаметазон);
  - растительные средства (препараты на основе Зверобоя продырявленного (*Hypericum Perforatum*));
- Одновременное применение умеренных индукторов изофермента CYP3A4 противопоказано при применении схем, включающих асунапревир (см. инструкцию на препарат Сунвепра);
- При наличии противопоказаний к применению препаратов комбинированной схемы (асунапревир и/или пэгинтерферон альфа+рибавирин) - см. инструкции по применению соответствующих препаратов;
- Беременность и период лактации;
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены).

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

Отсутствуют адекватные и хорошо контролируемые исследования с участием беременных женщин. В исследованиях на животных при применении даклатасвира в дозах, превышающих рекомендованные терапевтические (в 4,6 раза (крысы) и в 16 раз (кролики)), не отмечено негативного влияния на внутриутробное развитие плода, в то время как еще более высокие концентрации препарата (в 25 раз (крысы) и в 72 раза (кролики)) выявили негативные эффекты как для матери, так и для плода. Женщинам детородного возраста следует использовать эффективные методы контрацепции во время лечения Даклатасвиром и в течение пяти недель после его завершения.

Применение комбинации Даклатасвир+Асунапревир при беременности противопоказано. Неизвестно, проникает ли даклатасвир в грудное молоко. Даклатасвир проникал в грудное молоко лактирующих крыс в концентрациях, превышающих плазменные материнские концентрации в 1,7-2 раза, поэтому на время лечения препаратом Даклатасвир кормление грудью следует прекратить.

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 норэтиндроном/норэтиндроном).

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.

## **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:**

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

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

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

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

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

### ***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 шкале Чайлд-Пью), умеренной (класс В по шкале Чайлд-Пью) и тяжелой (класс С по шкале Чайлд-Пью) печеночной недостаточности не было выявлено значимых

изменений фармакокинетики препарата. Эффективность и безопасность применения при декомпенсированной печеночной недостаточности не установлена.

### **Сопутствующая терапия**

*Сильные ингибиторы изофермента 3A4 системы цитохрома P450 (CYP3A4).*

Дозу препарата Даклинза следует снизить до 30 мг один раз в сутки в случае одновременного применения с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (использовать таблетку 30 мг; не следует разламывать таблетку 60 мг) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия»). Одновременное применение мощных и умеренных ингибиторов изофермента CYP3A4 противопоказано при применении схем, включающих препарат Сунвепра.

### **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:**

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

Как и все лекарственные средства Даклатасвир может вызывать побочные эффекты (не у всех). При принятии препарата Даклатасвир в сочетании с софосбувиром (с или без рибавирина) были зарегистрированы следующие побочные эффекты:

**Очень часто** (может возникать более, чем у 1 из 10 пациентов)

- головная боль, тошнота, усталость

**Часто** (может проявляться менее, чем у 1 из 10 пациентов)

- снижение аппетита,
- плохой сон
- мигрень
- головокружение
- одышку
- зуд, сухость кожи, необычная потеря или истончение волос, сыпь
- диарея, боли в верхней половине живота, запор, вздутие живота желудка или кишечника, жжение изжога, рвота
- кашель, заложенность носа, сухость во рту
- боли в суставах, боли в мышцах (не при физической нагрузке)
- депрессия, беспокойство, раздражительность
- анемия

### **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗИРОВКА**

**Препарат Даклатасвир не должен использоваться в виде монотерапии.**

Препарат применяется по одной таблетке в день в установленной дозе 60 мг в утреннее время. Таблетку нельзя разжевывать или вскрывать, необходимо глотать целиком, запивая небольшим количеством воды. Прием лекарства не зависит от времени приема пищи и может осуществляться, как во время еды, так и после.

Курс лечения должен устанавливать врач. Он же устанавливает дозу, проводит ее корректировку, если параллельно принимаются другие препараты, мешающие действию препарата **Даклатасвир**.

Препарат всегда должен применяться в комплексе с другими лекарственными средствами, например: рибавирином, Совальди (софосбувир), пэгинтерфероном альфа. Курс лечения может продолжаться от 12 до 24 недель и устанавливается лечащим врачом, в зависимости от особенностей протекания заболевания у пациента.

Если во время курса терапии с применением **даклатасвира** появились побочные эффекты 1 и 2 степени тяжести, следует продолжить прием препарата в обычном режиме. При осложнениях высокой степени тяжести или неэффективности лечения курс необходимо прервать.

Корректировка дозы не требуется у людей, достигших 65-летнего возраста, у пациентов с почечной, печеночной недостаточностью и циррозом печени.

**Даклатасвир** не используется для лечения детей, так как нет полных данных о его влиянии на детский организм.

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

#### **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ**

Исследований возможного влияния применения препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводилось. Если пациент испытывает головокружение, нарушение внимания, нечеткость/снижение остроты зрения (данные НЕ отмечались при использовании схемы лечения с пэгинтерфероном альфа), которые могут повлиять на способность к концентрации внимания, ему следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами.

#### **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.*

#### **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:**



**HETERO**

##### **Hetero Labs Ltd.**

7-2-A2, Hetero Corporate  
Industrial Estates, Sanath Nagar  
Hyderabad – 500 018. Telangana, INDIA

#### **ДИСТРИБЬЮТЕР:**



**HETERO**

##### **Hetero Healthcare Ltd.**

7-2-A2, Hetero Corporate  
Industrial Estates, Sanath Nagar  
Hyderabad – 500 018. Telangana, INDIA