

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 003088 - 140715

СОГЛАСОВАНО

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™

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, 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, 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 log₁₀ 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 репликона и наблюдались в N-терминальной области 100 аминокислотного остатка NS5A. L31V и Y93H являлись часто наблюдаемыми в генотипе 1b, а замены M28T, L31V/M, Q30E/H/R и Y93C/H/N были часто наблюдаемыми в генотипе 1a. Единичные замены аминокислот в целом вызывают низкий уровень резистентности (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 даклатасвиру. 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 даклатавира оценивались у взрослых здоровых добровольцев и пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С. После многократного перорального приема даклатавира в дозировке 60 мг один раз в сутки в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином среднее значение (коэффициент изменчивости, %) максимальной концентрации ($C_{\max}$) даклатавира составляло 1534 (58) нг/мл, площади под кривой “концентрация-время” ($AUC_{0-24ч}$) составляло 14122 (70) нг•ч/мл и минимальной концентрации ($C_{\min}$) составляло 232 (83) нг/мл.

Всасывание

Абсорбция быстрая. Максимальная концентрация даклатавира наблюдается через 1-2 часа после приема внутрь. AUC , $C_{\max}$ и $C_{\min}$ в крови являются дозозависимыми, стабильный уровень даклатавира в плазме крови наблюдается на 4 день применения препарата при приеме внутрь 1 раз в сутки. Исследования не выявили различий в фармакокинетике препарата у больных гепатитом С и здоровых добровольцев. Исследования *in vitro*, проведенные с человеческими клетками Сасо-2, показали, что даклатавир является субстратом для Р-гликопротеина (Р-gp). Абсолютная биодоступность препарата составляет 67 %.

В исследованиях на здоровых добровольцах было установлено, что однократный прием даклатавира 60 мг через 30 мин после приема пищи с высоким содержанием жира (около 1000 Ккал с содержанием жиров около 50 %) снижает $C_{\max}$ препарата в крови на 28 % и AUC на 23 % . Прием препарата после легкого приема пищи (275 Ккал с содержанием жиров около 15 %) не изменял концентрацию препарата в крови.

Распределение

Объем распределения даклатавира (V_{ss}) после однократного внутривенного введения 100 мкг препарата составляет 47 л. Связь с белками плазмы не зависит от дозы (изучаемый диапазон от 1 мг до 100 мг) и составляет 99 %.

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 ($[^{14}C]$ - 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 $[^{13}C, ^{15}N]$ -даклатавира, 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 умеренной 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, умеренной и тяжелой степенью печеночной недостаточности (классы А-С по шкале Чайлд-Пью) в сравнении с пациентами без нарушения функции печени. Значения C_{max} и AUC 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 (310 человек были в возрасте 65 лет и старше, а 20 - в возрасте 75 лет и старше). Изменения фармакокинетики, а также профилей эффективности и безопасности препарата у пожилых пациентов не наблюдалось.

Пол

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

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

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

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

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 (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;
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- Беременность и период лактации;
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

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

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

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

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Даклатасвир+ Асунапревир

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

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

Даклатасвир+Асунапревир+Пэгинтерферон альфа+Рибавирин

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

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

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Рекомендуемый режим дозирования

Рекомендованная доза препарата Даклинза 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.

Таблица 1. Рекомендуемые схемы терапии препаратом Даклинза при использовании в дозе 60 мг один раз в сутки в составе комбинированной терапии

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

Изменение дозы и приостановка терапии

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

Во время лечения необходимо проводить мониторинг вирусной нагрузки (количество РНК ВГС в крови пациента). Пациенты с неадекватным вирусологическим ответом в ходе лечения с низкой степенью вероятности достигнут УВО, также у этой группы есть вероятность развития резистентности. Прекращение лечения рекомендуется у пациентов с вирусологическим прорывом - увеличение уровня РНК ВГС более чем на 1 log₁₀ 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 3А4 системы цитохрома Р450 (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.

Умеренные индукторы изофермента CYP3A4

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 CYP3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия»). Одновременное применение умеренных индукторов изофермента CYP3A4 противопоказано при применении схем, включающих препарат Сунвепра.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

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

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

Даклатасвир+Асунапревир

Безопасность применения даклатавира в комбинации с асунапревиром оценивалась в 4-х исследованиях со средней продолжительностью терапии 24 недели. Наиболее распространенными (частота 10 % и выше) НЛР, наблюдаемыми в клинических исследованиях при использовании схемы терапии Даклатасвир+Асунапревир, были головная боль (15 %) и повышенная утомляемость (12 %). Большинство НЛР были слабыми и умеренными по тяжести. 6 % пациентов испытали серьезные нежелательные явления (СНЯ), 3 % пациентов прекратили лечение по причине возникновения НЛР. При этом наиболее распространенными нежелательными явлениями (НЯ), приводящими к прекращению лечения, были повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). В клиническом исследовании терапии препаратами 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 ≥ 5 % пациентов с хроническим гепатитом С при применении комбинации Даклатасвир+Асунапревир, представлены ниже. Частота возникновения НЛР приведена в соответствии со шкалой: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $<1/10$).

Таблица 2.

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

^a – 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 в комбинации с асунапревиром, пэгинтерфероном альфа и рибавирином

Безопасность применения даклатасвира в комбинации с асунапревиром, пэгинтерфероном альфа и рибавирином оценивалась в клиническом исследовании HALLMARK QUAD со средней продолжительностью терапии 24 недели. Наиболее распространенными НЛР (частота 15 % и выше), наблюдаемыми в клинических исследованиях при использовании схемы терапии **Даклатасвир+Асунапревир+Пэгинтерферон альфа+Рибавирин** были: повышенная утомляемость (39 %), головная боль (28 %), зуд (25 %), астения (23 %), гриппоподобное состояние (22 %), бессонница (21 %), анемия (19 %), сыпь (18 %), алопеция (16 %), раздражительность (16 %), тошнота (15 %). Дополнительными побочными эффектами, возникавшими у пациентов с хроническим гепатитом С при использовании схемы терапии Даклатасвир+Асунапревир+Пэгинтерферон альфа+Рибавирин, были: сухость кожи (15 %), снижение аппетита (12 %), боль в мышцах (14 %), лихорадка (15 %), кашель (13 %), одышка (11 %), нейтропения (14 %), лимфопения (1 %), диарея (14 %), боль в суставах (9 %). Большинство НЛР были слабыми и умеренными по тяжести. 6 % пациентов перенесли СНЯ. 5 % пациентов прекратили лечение по причине НЯ, при этом наиболее распространенными НЯ, приводящими к прекращению лечения, были сыпь, недомогание, головокружение и нейтропения.

В клиническом исследовании терапии Даклатасвир+Асунапревир+Пэгинтерферон альфа+Рибавирин частота сообщаемых НЛР была аналогичной между пациентами, получавшими плацебо, и пациентами, получавшими указанную терапию, за исключением 2-х НЛР - астения и гриппоподобное состояние. Указанные НЛР были единственными, возникавшими с частотой минимум на 5 % выше, чем среди пациентов, получавших плацебо.

Результаты лабораторных исследований

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

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

Параметр^а	Даклатасвир в комбинации с асунапревиром n= 918	Даклатасвир в комбинации с асунапревиром, пэгинтерфероном альфа, рибавирином n= 398
Повышение активности АЛТ (>5,1 x ВГН ^б)	4 %	3 %
Повышение активности АСТ (>5,1 x ВГН)	3 %	3 %
Повышение уровня общего билирубина (>2,6 ВГН)	1 %	1 %

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

^б – верхняя граница нормы

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

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 рекомендуется.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И ДРУГИЕ ФОРМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Ввиду того, что препарат Даклинза применяется в составе комбинированных схем лечения, следует ознакомиться с возможными взаимодействиями с каждым из препаратов

схемы. При назначении сопутствующей терапии следует соблюдать наиболее консервативные рекомендации.

Даклатасвир является субстратом изофермента CYP3A4, поэтому умеренные и сильные индукторы изофермента CYP3A4 могут снижать уровень даклатасвира в плазме и терапевтический эффект даклатасвира. Сильные ингибиторы изофермента CYP3A4 могут повышать сывороточную концентрацию даклатасвира. Даклатасвир является также субстратом Р-гликопротеина (Р-рр), но совместного применения средств, влияющих только на свойства Р-рр (без одновременного влияния на CYP3A), недостаточно для получения клинически значимого влияния на концентрацию даклатасвира в плазме.

Даклатасвир является ингибитором Р-рр, транспортного полипептида органических анионов (ТПОА) 1В1 и 1В3 и белка резистентности рака молочной железы (BCRP). Применение препарата Даклинза может повышать системное воздействие лекарственных препаратов, являющихся субстратами Р-гликопротеина или транспортного полипептида органических анионов 1В1/1В3 или BCRP, что может увеличить или пролонгировать их терапевтический эффект и усилить нежелательные явления. Следует соблюдать осторожность при совместном применении даклатасвира и субстратов указанных изоферментов/переносчиков, особенно в случае узкого терапевтического диапазона последних.

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

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

<i>Механизм взаимодействия</i>	<i>Результат взаимодействия</i>	<i>Лекарственные средства, противопоказанные к применению совместно с препаратом Даклинза^а</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>)

^а - приведен не полный перечень веществ, индуцирующих изофермент CYP3A4

В таблице 5 представлены клинические рекомендации для установленных и потенциально значимых лекарственных взаимодействий препарата Даклинза с другими лекарственными препаратами. Клинически значимые повышения концентрации обозначены значком "↑", клинически значимые уменьшения – значком "↓" и отсутствие клинически значимых изменений – значком «↔».

Таблица 5. Установленные потенциально значимые межлекарственные взаимодействия

Класс препарата/ Название лекарственного препарата	Влияние на концентрацию	Комментарий по клинической значимости взаимодействия
<i>Противовирусные препараты, ВГС</i>		
Асунапревир	↔ даклатасвир ↔ асунапревир	Изменения дозы асунапревира не требуется.
Пэгинтерферон альфа 180 мкг один раз в неделю и рибавирин 500 мг или 600 мг два раза в сутки	↔ даклатасвир ↔ пэгинтерферон альфа ↔ рибавирин	Изменения дозы даклатасвира, пэгинтерферона альфа или рибавирина не требуется.
Симепревир	↔ даклатасвир ↔ симепревир	Изменения дозы даклатасвира и симепревира не требуется.
Софосбувир	↔ даклатасвир ↔ GS-331007 (основной метаболит софосбувира)	Изменения дозы даклатасвира и софосбувира не требуется.
Телапревир	↑даклатасвир ↔ телапревир	Совместное применение увеличивает концентрацию даклатасвира в плазме.
<i>ВИЧ и ВГВ (вирусный гепатит В) противовирусные препараты</i>		
Ингибиторы протеазы: Атазанавир/ритонавир	↑даклатасвир	Дозу даклатасвира следует снизить до 30 мг один раз в сутки при сопутствующем применении атазанавира/ритонавира или других сильных ингибиторов изофермента CYP3A4.
Дарунавир/ритонавир Лопинавир/ритонавир	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ввиду ингибирования изофермента CYP3A4 ингибиторами протеазы: ↑даклатасвир.	В связи с недостаточностью данных совместное применение Даклинзы и дарунавира или лопинавира не рекомендуется.
Боцепревир	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ↑даклатасвир ввиду ингибирования изофермента CYP3A4 боцепревиrom.	Дозу препарата Даклинза следует снизить до 30 мг один раз в сутки при сопутствующем применении

Класс сопутствующего препарата/ Название лекарственного препарата	Влияние на концентрацию	Комментарий по клинической значимости взаимодействия
		боцепревира или других сильных ингибиторов изофермента CYP3A4.
<i>Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)</i>		
Тенофовир	↔ 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.
<i>Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)</i>		
Эфавиренз	↓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.	В связи с недостаточностью данных совместное применение препарата Даклинза и этравирин или невирапина не рекомендуется.
Рилпивирин	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ↔ даклатасвир ↔ рилпивирин	Изменения дозы даклатасвира и рилпивирин не требуется.
<i>Ингибиторы интегразы</i>		
Ралтегравир Долутегравир	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ↔ даклатасвир ↔ ингибиторы интегразы	Изменения дозы даклатасвира и ингибиторов интегразы не требуется.
<i>Ингибитор слияния</i>		
Энфувиртид	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ↔ даклатасвир ↔ энфувиртид	Изменения дозы даклатасвира и энфувиртида не требуется.
<i>Антагонист CCR5 рецепторов</i>		

Класс сопутствующего препарата/ Название лекарственного препарата	Влияние на концентрацию	Комментарий по клинической значимости взаимодействия
Маравирик	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ↔ даклатасвир ↔ маравирик	Изменения дозы даклатасвира и маравирока не требуется.
Усилитель фармакокинетики		
Терапия с использованием препарата кобицистат	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ввиду ингибирования изофермента CYP3A4 кобицистатом: ↑даклатасвир.	Дозу препарата Даклинза следует снизить до 30 мг один раз в сутки при сопутствующем применении кобицистата или других сильных ингибиторов изофермента CYP3A4.
СРЕДСТВА, ПОДАВЛЯЮЩИЕ КИСЛОТООБРАЗОВАНИЕ		
Антагонист H2-гистаминовых рецепторов		
Фамотидин	↔ даклатасвир	Изменения дозы даклатасвира не требуется.
Ингибиторы протонной помпы		
Омепразол	↔ даклатасвир	Изменения дозы даклатасвира не требуется.
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Кларитромицин Телитромицин	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ввиду ингибирования изофермента CYP3A4 антибиотиками: ↑даклатасвир.	Дозу препарата Даклинза следует снизить до 30 мг один раз в сутки при сопутствующем применении кларитромицина, телитромицина или других сильных ингибиторов изофермента CYP3A4.
Эритромицин	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ввиду ингибирования изофермента CYP3A4 антибиотиком: ↑даклатасвир.	Совместное применение препарата Даклинза и эритромицина может привести к увеличению концентрации даклатасвира. Применять с осторожностью.
Азитромицин	Взаимодействие не изучалось.	Изменения дозы

<i>Класс сопутствующего препарата/ Название лекарственного препарата</i>	<i>Влияние на концентрацию</i>	<i>Комментарий по клинической значимости взаимодействия</i>
Ципрофлоксацин	Ожидается ↔ даклатасвир ↔ азитромицин ↔ ципрофлоксацин	даклатасвира и азитромицина или ципрофлоксацина не требуется.
АНТИКОАГУЛЯНТЫ		
Дабигатрана этексилат	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ввиду ингибирования Р-гр даклатасвиром: ↑дабигатрана этексилат.	Рекомендуется тщательный мониторинг безопасности применения в начале применения схем с препаратом Даклинза у пациентов, принимающих дабигатрана этексилат или другие субстраты Р-гр с узким терапевтическим диапазоном.
Варфарин	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ↔ даклатасвир ↔ варфарин	Изменения дозы даклатасвира и варфарина не требуется.
АНТИДЕПРЕССАНТЫ		
<i>Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина</i>		
Эсциталопрам	↔ даклатасвир ↔ эсциталопрам	Изменения дозы даклатасвира и эсциталопрама не требуется.
ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА		
Кетоконазол 400 мг	↑ даклатасвир Подавление изофермента CYP3A и Р-гр со стороны кетоконазола	Дозу препарата Даклинза следует снизить до 30 мг один раз в сутки при сопутствующем применении кетоконазола или других сильных ингибиторов изофермента CYP3A4.
Итраконазол Позаконазол Вориконазол	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ввиду ингибирования изофермента CYP3A противогрибковыми средствами: ↑даклатасвир	
Флуконазол	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ↑даклатасвир	При совместном применении ожидается умеренное повышение

Класс сопутствующего препарата/ Название лекарственного препарата	Влияние на концентрацию	Комментарий по клинической значимости взаимодействия
	↔ флуконазол ввиду ингибирования изофермента СYP3A противогрибковыми средствами	концентрации даклатасвира в крови, не требующее изменения дозы обоих препаратов.
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ СРЕДСТВА		
<i>Антиаритмические средства</i>		
Дигоксин	↑ дигоксин Подавление Р-гр со стороны даклатасвира	Дигоксин и другие субстраты Р-гр с узким терапевтическим диапазоном следует применять с осторожностью при применении совместно с даклатасвиром. Следует назначать наименьшую дозу дигоксина и следить за уровнем дигоксина в плазме крови. Для достижения желаемого терапевтического эффекта следует использовать титрование дозы.
<i>Блокаторы «медленных» кальциевых каналов</i>		
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 Р-гр верапамил: ↑ даклатасвир	Применение препарата Даклинза совместно с препаратом верапамил может привести к повышению концентрации

Класс препарата/ Название лекарственного препарата	Влияние на концентрацию	Комментарий по клинической значимости взаимодействия
		даклатасвира в плазме крови. Такие комбинации необходимо применять с осторожностью.
ПЕРОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ		
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	↔ этинилэстрадиол ↔ норэлгестромин ↔ норгестрел	Совместное применение не имеет клинически значимого влияния на фармакокинетику даклатасвира.
Этинилэстрадиол 30 мкг один раз в сутки / норэтиндрона ацетат 1,5 мг один раз в сутки (высокодозированное противозачаточное средство)	↔ этинилэстрадиол* ↔ норэтиндрон* ↔ этинилэстрадиол* ↔ норэтиндрон* * Фармакокинетика этинилэстрадиола/норэтиндрона при совместном применении высоких доз пероральных контрацептивов с асунапревиром и даклатасвиром по сравнению с фармакокинетикой этинилэстрадиола/норэтиндрона при применении только низких доз пероральных контрацептивов (этинилэстрадиола 20 мкг один раз в сутки / норэтиндрона 1 мг один раз в сутки).	
ИММУНОСУПРЕССОРЫ		
Циклоспорин 400 мг один раз в сутки	↔ даклатасвир ↔ циклоспорин	Изменения дозы даклатасвира и циклоспорина не требуется.
Такролимус 5 мг один раз в сутки	↔ даклатасвир ↔ такролимус	Изменения дозы даклатасвира и такролимуса не требуется.
Сиролимус Микофенолата мофетил	Взаимодействие не изучалось. Ожидается	Изменения дозы даклатасвира и

Класс сопутствующего препарата/ Название лекарственного препарата	Влияние на концентрацию	Комментарий по клинической значимости взаимодействия
	↔ даклатасвир ↔ иммуносупрессор	иммуносупрессоров не требуется.
ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА		
Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы		
Розувастатин	↑розувастатин	Следует соблюдать осторожность при совместном применении препарата Даклинза и розувастатина или других субстратов ОАТР1В1, ОАТР1В3 и BCRP.
Аторвастатин	Взаимодействие не изучалось. Ожидается увеличение концентрации статинов в плазме из-за ингибирования ОАТР 1В1 и/или BCRP препаратом даклатасвир	
Флувастатин		
Симвастатин		
Питавастатин		
Правастатин		
НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ		
Бупренорфин/налоксон, От 8/2 мг до 24/6 мг один раз в день, индивидуальная доза* (даклатасвир 60 мг один раз в день) * Оценка проводилась на опиод-зависимых пациентах, получавших терапию бупренорфином/налоксоном	↔ Даклатасвир AUC: ↔* Cmax: ↔* Cmin: ↔* ↔ Бупренорфин ↔ Норбупренорфин	Изменения дозы даклатасвира и бупренорфина не требуется.
Метадон 40-120 мг однократно Ежедневная доза* (даклатасвир 60 мг 1 раз в день) * Оценка проводилась на опиод-зависимых пациентах, получавших терапию метадоном	↔ даклатасвир ↔ R-метадон	Изменения дозы даклатасвира и метадона не требуется.
СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА		
Бензодиазепины		
Мидазолам 5 мг однократно	↔ мидазолам	Изменения дозы мидазолама и других субстратов изофермента CYP3A4 не требуется.
Триазолам Алпразолам	Взаимодействие не изучалось. Ожидается ↔ триазолам ↔ алпразолам	

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препарат Даклинза не должен использоваться в виде монотерапии.

Из более чем 2000 пациентов, включенных в клинические исследования комбинированной терапии с препаратом Даклинза, 372 пациента имели компенсированный цирроз (класс А по шкале Чайлд-Пью). Различий в показателях безопасности и эффективности терапии

среди пациентов с компенсированным циррозом и пациентов без цирроза не наблюдалось. Безопасность и эффективность применения препарата Даклинза у пациентов с декомпенсированным циррозом не установлена. Не требуется изменения дозы препарата Даклинза у пациентов со слабым (класс А по шкале Чайлд-Пью), умеренным (класс В по шкале Чайлд-Пью) или тяжелым (класс С по шкале Чайлд-Пью) нарушением функции печени.

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

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

Не изучалось применение препарата для лечения хронического гепатита С у пациентов с сопутствующей инфекцией вируса гепатита В или вируса иммунодефицита человека.

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

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

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

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

Бристол-Майерс Сквибб Компани, США
4601 Хайвэй, 62 Ист, Маунт Вернон, Индиана 47620, США
Bristol-Myers Squibb Company, 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

Е.В. Скороход



МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП-003088 - 140715

СОГЛАСОВАНО

Прошито и пронумеровано и скреплено печатью

19 листа(ов).

Менеджер отдела регистрации и качества

Е.В. Скороход

Е.В. Скороход

(подпись)

М.П.

«26»

06

2015

года

