

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Daklinza 30 mg comprimate filmate
Daklinza 60 mg comprimate filmate
Daklinza 90 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Daklinza 30 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține daclatasvir diclorhidrat echivalent cu daclatasvir 30 mg.

Daklinza 60 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține daclatasvir diclorhidrat echivalent cu daclatasvir 60 mg.

Daklinza 90 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține daclatasvir diclorhidrat echivalent cu daclatasvir 90 mg

Excipient(ti) cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat a 30 mg conține lactoză 58 mg (sub formă anhidră).
Fiecare comprimat filmat a 60 mg conține lactoză 116 mg (sub formă anhidră).
Fiecare comprimat filmat a 90 mg conține lactoză 173 mg (sub formă anhidră).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Daklinza 30 mg comprimate filmate

Comprimat cu formă pentagonală, biconvex, de culoare verde, cu dimensiuni de 7,2 mm x 7,0 mm, inscripționat cu "BMS" pe una dintre fețe și cu "213" pe cealaltă față.

Daklinza 60 mg comprimate filmate

Comprimat cu formă pentagonală, biconvex, de culoare verde deschis, cu dimensiuni de 9,1 mm x 8,9 mm, inscripționat cu "BMS" pe una dintre fețe și cu "215" pe cealaltă față.

Daklinza 90 mg comprimate filmate

Comprimat cu formă rotundă, biconvex, de culoare verde deschis, cu dimensiunea diametrului de 10,16 mm, gravat cu "BMS" pe una dintre fețe și cu "011" pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Daklinza este indicat, în asociere cu alte medicamente, pentru tratamentul infecției cronice cu virusul hepatitic C (VHC) la adulți (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

Pentru activitatea specifică împotriva genotipului VHC, vezi pct. 4.4 și 5.1.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Daklinza trebuie inițiat și monitorizat de către un medic cu experiență în tratamentul hepatitei cronice C.

Doze

Doza recomandată de Daklinza este de 60 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală, cu sau fără alimente.

Daklinza trebuie administrat în asociere cu alte medicamente. Înainte de a iniția tratamentul cu Daklinza, trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru celelalte medicamente din schema terapeutică.

Tabelul 1: Schemele terapeutice recomandate pentru tratamentul combinat fără interferon pe bază de Daklinza

| Grupă de pacienți* | Schemă terapeutică și durată |
|---|--|
| <i>VHC GT 1 sau 4</i> | |
| Pacienți fără ciroză | Daklinza + sofosbuvir timp de 12 săptămâni |
| Pacienți cu ciroză <i>CP A sau B</i> | Daklinza + sofosbuvir + ribavirină timp de 12 săptămâni sau Daklinza + sofosbuvir (fără ribavirină) timp de 24 săptămâni |
| <i>CP C</i> | Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirină timp de 24 săptămâni (vezi pct. 4.4 și 5.1) |
| <i>VHC GT 3</i> | |
| Pacienți fără ciroză | Daklinza + sofosbuvir timp de 12 săptămâni |
| Pacienți cu ciroză | Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirină timp de 24 săptămâni (vezi pct. 5.1) |
| <i>Infecție cu VHC recurentă, după transplant hepatic (GT 1, 3 sau 4)</i> | |
| Pacienți fără ciroză | Daklinza + sofosbuvir + ribavirină timp de 12 săptămâni (vezi pct. 5.1) |
| Pacienți cu ciroză CP A sau B GT 1 sau 4 GT 3 | Daklinza + sofosbuvir + ribavirină timp de 12 săptămâni Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirină timp de 24 săptămâni |
| Pacienți cu ciroză CP C | Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirină timp de 24 săptămâni (vezi pct. 4.4 și 5.1) |

GT: Genotip; CP: Child Pugh

* Include pacienți care sunt infectați concomitent cu HIV(virusul imunodeficienței umane). Pentru recomandările de dozare cu agenți antivirali HIV, vezi pct. 4.5.

Daklinza + peginterferon alfa + ribavirină

Această schemă terapeutică este o schemă terapeutică alternativă recomandată pacienților cu infecție cu genotipul 4, fără ciroză sau cu ciroză compensată. Daklinza se administrează timp de 24 de săptămâni, în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină pentru 24-48 de săptămâni :

- Dacă valorile ARN VHC sunt nedetectabile în săptămânile de tratament 4 și 12, se va continua tratamentul cu toate cele 3 componente ale schemei terapeutice pe o durată totală de 24 săptămâni.
- Dacă se ating valori ARN VHC nedetectabile, însă nu în ambele săptămâni de tratament, 4 și 12, se va întrerupe administrarea Daklinza după 24 de săptămâni și se va continua administrarea peginterferon alfa și ribavirină pe o durată totală de 48 săptămâni.

Indicații de administrarea a ribavirinei

Atunci când este administrată în asociere cu Daklinza, doza de ribavirină se stabilește în funcție de greutate (1000 sau 1200 mg la pacienții cu greutatea <75 kg sau, respectiv, ≥75 kg). Vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru ribavirină.

La pacienții cu ciroză Child-Pugh A, B sau C sau cu recurență a infecției cu VHC după transplant hepatic, doza inițială recomandată de ribavirină este de 600 mg zilnic, cu alimente. Dacă doza de început este tolerată bine, aceasta poate fi crescută treptat până la maxim 1000-1200 mg pe zi (valoare de întrerupere 75 kg). Dacă doza de început nu este tolerată bine, aceasta trebuie redusă conform indicațiilor clinice, pe baza măsurătorilor clearance-ului creatininei și hemoglobinei (vezi Tabelul 2).

Tabelul 2: Indicații de administrare a ribavirinei pentru administrare în asociere cu schema terapeutică Daklinza la pacienții cu ciroză sau post-transplant

| Valoare de laborator/Criterii clinice | Indicații de administrare a ribavirinei |
|--|--|
| Hemoglobină | |
| >12 g/dl | 600 mg zilnic |
| >10 până la ≤12 g/dl | 400 mg zilnic |
| >8,5 până la ≤10 g/dl | 200 mg zilnic |
| ≤8,5 g/dl | Întrerupere ribavirină |
| Clearance al creatininei | |
| >50 ml/min | Se vor respecta indicațiile de mai sus privind hemoglobina |
| >30 până la ≤50 ml/min | 200 mg o dată la două zile |
| ≤30 ml/min sau hemodializă | Întrerupere ribavirină |

Modificarea dozei, întreruperea și oprirea tratamentului

Nu se recomandă modificarea dozei de Daklinza pentru a gestiona reacțiile adverse. Dacă este necesară întreruperea tratamentului cu celelalte medicamente din schema terapeutică din cauza reacțiilor adverse, Daklinza nu trebuie administrat în monoterapie.

Nu există reguli de oprire a tratamentului virusologic care se aplică asocierii Daklinza cu sofosbuvir.

Oprirea tratamentului la pacienții cu răspuns virusologic inadecvat la tratament în timpul tratamentului cu Daklinza, peginterferon alfa și ribavirină

Este puțin probabil că pacienții cu răspuns virusologic inadecvat la tratament vor obține un răspuns virusologic susținut (RVS); prin urmare, oprirea tratamentului este recomandată la acești pacienți. Valorile prag ale ARN VHC care necesită oprirea tratamentului (de exemplu regulile de oprire a tratamentului) sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3: Regulile de oprire a tratamentului la pacienții tratați cu Daklinza în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină cu răspuns virusologic inadecvat la tratament

| ARN VHC | Acțiune |
|--|---|
| Săptămâna 4 de tratament: >1000 UI/ml | Se oprește tratamentul cu Daklinza, peginterferon alfa și ribavirină |
| Săptămâna 12 de tratament: ≥25 UI/ml | Se oprește tratamentul cu Daklinza, peginterferon alfa și ribavirină |
| Săptămâna 24 de tratament: ≥25 UI/ml | Se oprește tratamentul cu peginterferon alfa și ribavirină (tratamentul cu Daklinza este complet în săptămâna 24) |

Doza recomandată pentru medicamentele administrate concomitent

Inhibitori puternici ai enzimei 3A4 a citocromului P450 (CYP3A4)

Doza de Daklinza trebuie scăzută la 30 mg o dată pe zi în cazul administrării concomitente cu inhibitori puternici ai CYP3A4.

Inductori moderați ai CYP3A4

Doza de Daklinza trebuie crescută la 90 mg o dată pe zi în cazul administrării concomitente cu inductori moderați ai CYP3A4. Vezi pct. 4.5.

Dozele omise

Pacienții trebuie instruiți că, în cazul în care omit o doză de Daklinza, doza trebuie administrată cât de curând posibil dacă pacientul și-a amintit în interval de 20 ore de la momentul dozei programate. Cu toate acestea, dacă pacientul și-a amintit de doza omisă după mai mult de 20 ore de la momentul dozei programate, doza trebuie omisă și doza următoare trebuie administrată la momentul potrivit.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de Daklinza pentru pacienții cu vârsta ≥65 ani (vezi pct 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de Daklinza pentru pacienții cu orice grad de insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de Daklinza pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child-Pugh, scor 5-6), moderată (clasa B conform clasificării Child-Pugh, scor 7-9) sau severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh, scor ≥10) (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Daklinza la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Daklinza se administrează pe cale orală, cu sau fără alimente. Pacienții trebuie instruiți să înghită comprimatul întreg. Comprimatul filmat nu trebuie mestecat sau zdrobit din cauza gustului neplăcut al substanței active.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Administrarea concomitentă cu medicamente care sunt inductori puternici ai citocromului P450 3A4 (CYP3A4) și ai transportorului glicoproteinei P (gp-P); astfel pot duce la o expunere mai mică și la

pierderea eficacității Daklinza. Aceste substanțe active includ, dar nu se limitează la fenitoină, carbamazepină, oxcarbazepină, fenobarbital, rifampicină, rifabutină, rifapentină, dexametazonă administrată sistemic, și preparate pe bază de sunătoare (*Hypericum perforatum*).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Daklinza nu trebuie administrat în monoterapie. Daklinza trebuie administrat în asociere cu alte medicamente indicate pentru tratamentul infecției cronice cu VHC (vezi pct. 4.1 și 4.2).

Bradycardie severă și bloc la nivel cardiac

Au fost observate cazuri de bradicardie severă și bloc cardiac atunci când Daklinza se utilizează în asociere cu sofosbuvir și cu amiodarona administrată concomitent, cu sau fără alte medicamente care scad frecvența cardiacă. Mecanismul nu este stabilit.

Utilizarea concomitentă a amiodaronei a fost limitată prin dezvoltarea clinică a sofosbuvirului administrat în asociere cu medicamente antivirale cu acțiune directă (AAD). Aceste cazuri pot pune viața în pericol, prin urmare amiodarona trebuie utilizată la pacienții cărora li se administrează Daklinza și sofosbuvir doar atunci când alte tratamente alternative cu medicamente antiaritmice nu sunt tolerate sau sunt contraindicate.

Dacă se consideră că este necesară utilizarea concomitentă a amiodaronei, se recomandă supravegherea atentă a pacienților în momentul inițierii tratamentului cu Daklinza în asociere cu sofosbuvir. Pacienții identificați că prezintă un risc crescut de bradiaritmie trebuie supravegheați în permanență timp de 48 de ore, într-un mediu spitalicesc adecvat.

Din cauza timpului lung de înjumătățire plasmatică al amiodaronei, trebuie efectuată o supraveghere corespunzătoare și în cazul pacienților care au întrerupt tratamentul cu amiodaronă în ultimele luni și care urmează să înceapă tratamentul cu Daklinza în asociere cu sofosbuvir.

De asemenea, toți pacienții tratați cu Daklinza și sofosbuvir concomitent cu amiodarona, cu sau fără alte medicamente care scad frecvența cardiacă, trebuie avertizați asupra simptomelor asociate bradicardiei și blocului la nivel cardiac și trebuie îndrumați să solicite de urgență sfatul medicului în cazul în care manifestă astfel de simptome.

Activitatea antivirală specifică genotipului

Pentru informații referitoare la schemele terapeutice recomandate în cazul genotipurilor VHC diferite, vezi pct. 4.2. Pentru informații referitoare la activitatea virusologică și clinică specifică genotipului viral, vezi pct. 5.1.

Datele care susțin tratamentul infecției cu genotip 2, cu Daklinza și sofosbuvir sunt limitate.

Datele din studiul ALLY-3(AI444218) susțin o durată de tratament cu Daklinza + sofosbuvir de 12 săptămâni pentru tratamentul infecției cu genotip 3 fără ciroză la pacienții care nu au fost tratați anterior și la pacienții tratați anterior. Pentru pacienții cu ciroză au fost observate rate de RVS scăzute (vezi pct. 5.1). Datele obținute din studiile cu medicamente neaprobate încă, la pacienții la care aceste tratamente sunt considerate de ultimă instanță, care includ pacienți cu infecție cu genotip 3 și ciroză, susțin administrarea tratamentului cu Daklinza+sofosbuvir la acești pacienți pentru 24 de săptămâni. Relevanța adăugării de ribavirină la această schemă terapeutică nu este cunoscută (vezi pct. 5.1). Datele clinice care susțin utilizarea Daklinza și a sofosbuvir la pacienții infectați cu VHC genotip 4 și 6 sunt limitate. Nu există date clinice privind pacienții cu genotip 5 (vezi pct. 5.1).

Pacienți cu boală hepatică cu scor Child-Pugh C

Siguranța și eficacitatea Daklinza în tratamentul infecției cu VHC la pacienți cu boală hepatică Child-Pugh C au fost stabilite în studiul clinic ALLY-1 (AI444215, Daklinza + sofosbuvir + ribavirină timp de 12 săptămâni); însă ratele RVS au fost mai mici decât la pacienții cu Child-Pugh A și B. Prin urmare, pacienților cu Child-Pugh C li se propune o schemă terapeutică conservatoare, constând în Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirină timp de 24 de săptămâni (vezi pct. 4.2 și 5.1). Ribavirina se poate adăuga în funcție de evaluarea clinică a fiecărui pacient.

Infecție concomitentă VHC/VHB (virusul hepatitic B)

În timpul sau după tratamentul cu medicamente antivirale cu acțiune directă au fost raportate cazuri de reactivare a virusului hepatitic B (VHB), unele dintre acestea fiind letale. Screeningul pentru VHB trebuie să fie efectuat la toți pacienții înainte de începerea tratamentului. Pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/VHB prezintă riscul de reactivare a VHB și, în consecință, trebuie monitorizați și tratați conform ghidurilor clinice curente.

Repetarea tratamentului cu daclatasvir

Eficacitatea Daklinza în cadrul unei scheme terapeutice de repetare a tratamentului la pacienții cu expunere anterioară la un inhibitor al NS5A nu a fost stabilită.

Sarcina și cerințele privind contracepția

Daklinza nu trebuie utilizat în timpul sarcinii sau la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. Utilizarea metodelor contraceptive foarte eficiente trebuie continuată timp de 5 săptămâni după finalizarea tratamentului cu Daklinza (vezi pct. 4.6).

Atunci când Daklinza se utilizează în asociere cu ribavirină, contraindicațiile și atenționările pentru acest medicament sunt valabile. La toate speciile de animale expuse la ribavirină s-au observat efecte teratogene și/sau embriocide semnificative; prin urmare, este necesară prudență extremă pentru a evita sarcina la paciente și la partenerii pacienților de sex masculin (vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină).

Interacțiuni cu alte medicamente

Administrarea concomitentă a Daklinza poate influența concentrația altor medicamente și alte medicamente pot avea astfel de efect asupra concentrației de daclatasvir. Vezi pct. 4.3 pentru a vedea lista medicamentelor care nu trebuie utilizate concomitent cu administrarea Daklinza din cauza posibilității dispariției efectului terapeutic. Vezi pct. 4.5 pentru interacțiunile medicamentoase cunoscute și potențial semnificative.

Copii și adolescenți

Daklinza nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani deoarece siguranța și eficacitatea acestuia nu au fost stabilite la această grupă de pacienți.

Informații importante privind unele componente din Daklinza

Daklinza conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Contraindicații privind utilizarea concomitentă (vezi pct. 4.3)

Daklinza este contraindicat în asociere cu medicamente care au efect inductor puternic asupra CYP3A4 și gp-P, cum ar fi fenitoină, carbamazepină, oxcarbazepină, fenobarbital, rifampicină, rifabutină, rifapentină, dexametazonă administrată sistemic, și medicamente pe bază de sunătoare (*Hypericum perforatum*) și care ar putea duce la expunere mai mică și la pierderea eficacității Daklinza.

Interacțiuni potențiale cu alte medicamente

Daclatasvir este un substrat al CYP3A4, al gp-P și al transportorilor de cationi organici (organic cation transporter-OCT)1. Inductorii puternici sau moderați ai CYP3A4 și ai gp-P pot să scadă concentrațiile plasmatice și efectul terapeutic pentru daclatasvir. Administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A4 și ai gp-P este contraindicată, în timp ce ajustarea dozei de Daklinza este recomandată în cazul administrării concomitente cu inductori moderați ai CYP3A4 și ai gp-P (vezi Tabelul 4).

Inhibitorii puternici ai CYP3A4 pot să crească concentrațiile plasmatice ale daclatasvir. Ajustarea dozei de Daklinza este recomandată atunci când se administrează concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (vezi Tabelul 4). Administrarea concomitentă a medicamentelor care inhibă activitatea gp-P sau OCT 1 este probabil să aibă un efect limitat asupra expunerii la daclatasvir.

Daclatasvir este un inhibitor al gp-P, al polipeptidei transportoare de anioni organici (organic anion transporting polypeptide - OATP) 1B1, OCT 1 și al proteinei de rezistență în cancerul mamar (breast cancer resistance protein - BCRP). Administrarea Daklinza poate crește expunerea sistemică la medicamente care sunt substraturi ale gp-P, OATP 1B1, OCT 1 sau BCRP, care poate accentua sau prelungi efectul terapeutic al acestora și reacțiile adverse la acestea. Este necesară prudență dacă medicamentul are indice terapeutic mic (vezi Tabelul 4).

Daclatasvir este un inductor foarte slab al CYP3A4 și determină o scădere cu 13% a expunerii la midazolam. Cu toate acestea, deoarece acesta este un efect limitat, ajustarea dozei substraturilor CYP3A4 administrate concomitent nu este necesară.

Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru informații privind interacțiunile medicamentoase ale altor medicamente din schema terapeutică.

Rezumatul interacțiunilor medicamentoase sub formă tabelară

Tabelul 4 conține informații din studiile de interacțiuni medicamentoase efectuate cu daclatasvir, incluzând recomandări clinice pentru interacțiunile medicamentoase semnificative, stabilite sau potențiale. Creșterea relevantă clinic a concentrației plasmatice este indicată prin “↑”, scăderea relevantă clinic a concentrației plasmatice este indicată prin “↓”, modificarea fără relevanță clinică prin “↔”. Dacă sunt disponibile, sunt prezentate între paranteze rapoartele mediilor geometrice, cu interval de încredere (Î) 90%. Studiile prezentate în Tabelul 4 au fost efectuate la subiecți adulți sănătoși, cu excepția cazurilor în care se menționează altfel. Tabelul nu include toate posibilitățile de interacțiune.

Tabelul 4: Recomandări privind doza și interacțiunile cu alte medicamente

| Medicamente în funcție de aria terapeutică | Interacțiuni | Recomandări privind administrarea concomitentă |
|---|--|---|
| ANTIVIRALE, VHC | | |
| <i>Analog nucleotidic inhibitor de polimerază</i> | | |
| <p>Sofosbuvir 400 mg o dată pe zi (daclatasvir 60 mg o dată pe zi)</p> <p>Studiu efectuat la pacienți cu infecție cronică cu VHC</p> | <p>↔ Daclatasvir*</p> <p>ASC: 0,95 (0,82, 1,10) C_{max}: 0,88 (0,78, 0,99) C_{min}: 0,91 (0,71, 1,16)</p> <p>↔ GS-331007**</p> <p>ASC: 1,0 (0,95, 1,08) C_{max}: 0,8 (0,77, 0,90) C_{min}: 1,4 (1,35, 1,53)</p> <p>*Comparația pentru daclatasvir a fost o referință istorică (date din 3 studii cu daclatasvir 60 mg o dată pe zi în asocieră cu peginterferon alfa și ribavirină). **GS-331007 este principalul metabolit circulant al promedicamentului sofosbuvir.</p> | <p>Nu este necesară ajustarea dozei de Daklinza sau de sofosbuvir.</p> |
| <i>Inhibitori de protează (IP)</i> | | |
| Boceprevir | <p>Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Este de așteptat din cauza inhibării CYP3A4 de către boceprevir:</i></p> <p>↑ Daclatasvir</p> | <p>Doza de Daklinza trebuie scăzută la 30 mg o dată pe zi atunci când se administrează concomitent cu boceprevir sau alți inhibitori puternici ai CYP3A4.</p> |
| <p>Simeprevir 150 mg o dată pe zi (daclatasvir 60 mg o dată pe zi)</p> | <p>↑ Daclatasvir</p> <p>ASC: 1,96 (1,84, 2,10) C_{max}: 1,50 (1,39, 1,62) C_{min}: 2,68 (2,42, 2,98)</p> <p>↑ Simeprevir</p> <p>ASC: 1,44 (1,32, 1,56) C_{max}: 1,39 (1,27, 1,52) C_{min}: 1,49 (1,33, 1,67)</p> | <p>Nu este necesară ajustarea dozei de Daklinza sau de simeprevir.</p> |

Tabelul 4: Recomandări privind doza și interacțiunile cu alte medicamente

| Medicamente în funcție de aria terapeutică | Interacțiuni | Recomandări privind administrarea concomitentă |
|---|--|--|
| Telaprevir 500 mg la 12 ore (daclatasvir 20 mg o dată pe zi) Telaprevir 750 mg la 8 ore (daclatasvir 20 mg o dată pe zi) | ↑ Daclatasvir ASC: 2,32 (2,06, 2,62) C _{max} : 1,46 (1,28, 1,66) ↔ Telaprevir ASC: 0,94 (0,84, 1,04) C _{max} : 1,01 (0,89, 1,14) ↑ Daclatasvir ASC: 2,15 (1,87, 2,48) C _{max} : 1,22 (1,04, 1,44) ↔ Telaprevir ASC: 0,99 (0,95, 1,03) C _{max} : 1,02 (0,95, 1,09) Inhibarea CYP3A4 de către telaprevir | Doza de Daklinza trebuie scăzută la 30 mg o dată pe zi atunci când se administrează concomitent cu telaprevir sau alți inhibitori puternici ai CYP3A4. |

Tabelul 4: Recomandări privind doza și interacțiunile cu alte medicamente

| Medicamente în funcție de aria terapeutică | Interacțiuni | Recomandări privind administrarea concomitentă |
|--|--|--|
| <i>Alte antivirale anti-VHC</i> | | |
| <p>Peginterferon alfa 180 μg o dată pe săptămână și ribavirină 1000 mg sau 1200 mg/zi împărțită în două prize (daclatasvir 60 mg o dată pe zi)</p> <p>Studiu efectuat la pacienți cu infecție cronică cu VHC.</p> | <p>↔ Daclatasvir ASC: ↔* C_{max}: ↔* C_{min}: ↔*</p> <p>↔ Peginterferon alfa C_{min}: ↔*</p> <p>↔ Ribavirină ASC: 0,94 (0,80, 1,11) C_{max}: 0,94 (0,79, 1,11) C_{min}: 0,98 (0,82, 1,17)</p> <p>*Parametrii farmacocinetici (FC) pentru daclatasvir, atunci când a fost administrat cu peginterferon alfa și ribavirină în acest studiu, au fost similari celor observați într-un studiu efectuat la subiecți infectați cu VHC cărora li s-a administrat daclatasvir în monoterapie timp de 14 zile. Valorile minime ale parametrilor FC pentru peginterferon alfa la pacienții cărora li s-a administrat peginterferon alfa, ribavirină și daclatasvir au fost similare celor de la pacienții cărora li s-a administrat peginterferon alfa, ribavirină și placebo.</p> | <p>Nu este necesară ajustarea dozei de Daklinza, de peginterferon alfa sau de ribavirină.</p> |
| ANTIVIRALE, HIV sau VHB | | |
| <i>Inhibitori de protează (IP)</i> | | |
| <p>Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg o dată pe zi (daclatasvir 20 mg o dată pe zi)</p> | <p>↑ Daclatasvir ASC*: 2,10 (1,95, 2,26) C_{max}*: 1,35 (1,24, 1,47) C_{min}*: 3,65 (3,25, 4,11)</p> <p>Efect inhibitor al ritonavir asupra CYP3A4</p> <p>*rezultatele sunt normalizate cu doza de 60 mg.</p> | <p>Doza de Daklinza trebuie scăzută la 30 mg o dată pe zi atunci când se administrează concomitent cu atazanavir/ritonavir, atazanavir/cobicistat sau alți inhibitori puternici ai CYP3A4.</p> |
| Atazanavir/cobicistat | <p>Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Este de așteptat din cauza inhibării CYP3A4 de către inhibitorul de protează:</i> ↑ Daclatasvir</p> | |

Tabelul 4: Recomandări privind doza și interacțiunile cu alte medicamente

| Medicamente în funcție de aria terapeutică | Interacțiuni | Recomandări privind administrarea concomitentă |
|--|--|---|
| Darunavir 800 mg/ritonavir 100 mg o dată pe zi (daclatasvir 30 mg o dată pe zi) | ↔ Daclatasvir ASC: 1,41 (1,32, 1,50) C _{max} : 0,77 (0,70, 0,85) ↔ Darunavir ASC: 0,90 (0,73, 1,11) C _{max} : 0,97 (0,80, 1,17) C _{min} : 0,98 (0,67, 1,44) | Nu este necesară ajustarea dozei de Daklinza 60 mg o dată pe zi, darunavir/ritonavir (800/100 mg o dată pe zi sau 600/100 mg de două ori pe zi) sau de darunavir/cobicistat . |
| Darunavir/cobicistat | Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Este de așteptat:</i> ↔ Daclatasvir | |
| Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg de două ori pe zi (daclatasvir 30 mg o dată pe zi) | ↔ Daclatasvir ASC: 1,15 (1,07, 1,24) C _{max} : 0,67 (0,61, 0,74) ↔ Lopinavir* ASC: 1,15 (0,77, 1,72) C _{max} : 1,22 (1,06, 1,41) C _{min} : 1,54 (0,46, 5,07) * efectul de daclatasvir 60 mg asupra lopinavir poate fi mare . | Nu este necesară ajustarea dozei de Daklinza 60 mg sau de lopinavir/ritonavir. |
| <i>Inhibitori nucleozidici/nucleotidici ai reverstranscriptazei (INRT)</i> | | |
| Fumarat de tenofovir disoproxil 300 mg o dată pe zi (daclatasvir 60 mg o dată pe zi) | ↔ Daclatasvir ASC: 1,10 (1,01, 1,21) C _{max} : 1,06 (0,98, 1,15) C _{min} : 1,15 (1,02, 1,30) ↔ Tenofovir ASC: 1,10 (1,05, 1,15) C _{max} : 0,95 (0,89, 1,02) C _{min} : 1,17 (1,10, 1,24) | Nu este necesară ajustarea dozei de Daklinza sau de tenofovir. |
| Lamivudină Zidovudină Emtricitabină Abacavir Didanozină Stavudină | Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Este de așteptat:</i> ↔ Daclatasvir ↔ INRT | Nu este necesară ajustarea dozei de Daklinza sau de INRT. |

Tabelul 4: Recomandări privind doza și interacțiunile cu alte medicamente

| Medicamente în funcție de aria terapeutică | Interacțiuni | Recomandări privind administrarea concomitentă |
|--|--|---|
| <i>Inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (INNRT)</i> | | |
| Efavirenz 600 mg o dată pe zi (daclatasvir 60 mg o dată pe zi / 120 mg o dată pe zi) | ↓ Daclatasvir ASC*: 0,68 (0,60, 0,78) C _{max} *: 0,83 (0,76, 0,92) C _{min} *: 0,41 (0,34, 0,50) Efect inductor al efavirenz asupra CYP3A4 *rezultatele sunt normalizate cu doza de 60 mg. | Doza de Daklinza trebuie crescută până la 90 mg o dată pe zi atunci când se administrează concomitent cu efavirenz. |
| Etravirină Nevirapină | Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Este de așteptat din cauza efectului inductor asupra CYP3A4 al etravirinei sau nevirapinei:</i> ↓ Daclatasvir | Din cauza lipsei de date, administrarea concomitentă de Daklinza și etravirină sau nevirapină nu este recomandată. |
| Rilpivirină | Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Este de așteptat:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Rilpivirină | Nu este necesară ajustarea dozei de Daklinza sau de rilpivirină. |
| <i>Inhibitori de integrază</i> | | |
| Dolutegravir 50 mg o dată pe zi (daclatasvir 60 mg o dată pe zi) | ↔ Daclatasvir ASC: 0,98 (0,83, 1,15) C _{max} : 1,03 (0,84, 1,25) C _{min} : 1,06 (0,88, 1,29) ↔ Dolutegravir ASC: 1,33 (1,11, 1,59) C _{max} : 1,29 (1,07, 1,57) C _{min} : 1,45 (1,25, 1,68) Inhibarea gp-P și BCRP de către daclatasvir | Nu este necesară ajustarea dozei de Daklinza sau dolutegravir |
| Raltegravir | Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Este de așteptat:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Raltegravir | Nu este necesară ajustarea dozei de Daklinza sau raltegravir. |
| Elvitegravir, cobicistat, emtricitabină, fumarat de tenofovir disoproxil | Interacțiunea nu a fost studiată pentru combinația în doze fixe a comprimatelor. <i>Este de așteptat din cauza inhibării CYP3A4 de către cobicistat:</i> ↑ Daclatasvir | Doza de Daklinza trebuie scăzută la 30 mg o dată pe zi în cazul administrării concomitente cu cobicistat sau alți inhibitori puternici ai CYP3A4. |
| <i>Inhibitori de fuziune</i> | | |
| Enfuvirtide | Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Este de așteptat:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Enfuvirtide | Nu este necesară ajustarea dozei de Daklinza sau de enfuvirtide. |
| <i>Antagonist al receptorilor CCR5</i> | | |
| Maraviroc | Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Este de așteptat:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Maraviroc | Nu este necesară ajustarea dozei de Daklinza sau de maraviroc. |

Tabelul 4: Recomandări privind doza și interacțiunile cu alte medicamente

| Medicamente în funcție de aria terapeutică | Interacțiuni | Recomandări privind administrarea concomitentă |
|---|---|--|
| MEDICAMENTE PENTRU REDUCEREA ACIDITĂȚII GASTRICE | | |
| <i>Antagoniști ai receptorilor H₂</i> | | |
| Famotidină 40 mg doză unică (daclatasvir 60 mg doză unică) | ↔ Daclatasvir ASC: 0,82 (0,70, 0,96) C _{max} : 0,56 (0,46, 0,67) C _{min} : 0,89 (0,75, 1,06) Creștere a pH-ului gastric | Nu este necesară ajustarea dozei de Daklinza. |
| <i>Inhibitori ai pompei de protoni</i> | | |
| Omeprazol 40 mg o dată pe zi (daclatasvir 60 mg doză unică) | ↔ Daclatasvir ASC: 0,84 (0,73, 0,96) C _{max} : 0,64 (0,54, 0,77) C _{min} : 0,92 (0,80, 1,05) Creștere a pH-ului gastric | Nu este necesară ajustarea dozei de Daklinza. |
| ANTIBACTERIENE | | |
| Claritromicină Telitromicină | Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Este de așteptat din cauza inhibării CYP3A4 de către medicamentul antibacterian:</i> ↑ Daclatasvir | Doza de Daklinza trebuie scăzută la 30 mg o dată pe zi în cazul administrării concomitente cu claritromicină, telitromicină sau alți inhibitori puternici ai CYP3A4. |
| Eritromicină | Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Este de așteptat din cauza inhibării CYP3A4 de către medicamentul antibacterian:</i> ↑ Daclatasvir | Administrarea concomitentă de Daklinza și eritromicină poate duce la creșterea concentrațiilor de daclatasvir. Se recomandă precauție. |
| Azitromicină Ciprofloxacina | Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Este de așteptat:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Azitromicină sau ciprofloxacina | Nu este necesară ajustarea dozei de Daklinza sau de azitromicină sau de ciprofloxacina. |
| ANTICOAGULANTE | | |
| Dabigatran etexilat | Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Este de așteptat din cauza inhibării gp-P de către daclatasvir:</i> ↑ Dabigatran etexilat | Se recomandă monitorizarea siguranței în cazul inițierii tratamentului cu Daklinza la pacienții cărora li se administrează dabigatran etexilat sau alte substraturi ale gp-P la nivel intestinal cu indice terapeutic mic. |
| Warfarină | Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Este de așteptat:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Warfarină | Nu este necesară ajustarea dozei de Daklinza sau de warfarină. |

Tabelul 4: Recomandări privind doza și interacțiunile cu alte medicamente

| Medicamente în funcție de aria terapeutică | Interacțiuni | Recomandări privind administrarea concomitentă |
|---|---|--|
| ANTICONVULSIVANTE | | |
| Carbamazepină Oxcarbazepină Fenobarbital Fenitoină | Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Este de așteptat din cauza efectului inductor asupra CYP3A4 al anticonvulsivantului:</i> ↓ Daclatasvir | Este contraindicată administrarea concomitentă a Daklinza cu carbamazepină, oxcarbazepină, fenobarbital, fenitoină sau alți inductori puternici ai CYP3A4 (vezi pct. 4.3). |
| ANTIDEPRESIVE | | |
| <i>Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei</i> | | |
| Escitalopram 10 mg o dată pe zi (daclatasvir 60 mg o dată pe zi) | ↔ Daclatasvir ASC: 1,12 (1,01, 1,26) C _{max} : 1,14 (0,98, 1,32) C _{min} : 1,23 (1,09, 1,38) ↔ Escitalopram ASC: 1,05 (1,02, 1,08) C _{max} : 1,00 (0,92, 1,08) C _{min} : 1,10 (1,04, 1,16) | Nu este necesară ajustarea dozei de Daklinza sau de escitalopram. |
| ANTIFUNGICE | | |
| Ketoconazol 400 mg o dată pe zi (daclatasvir 10 mg doză unică) | ↑ Daclatasvir ASC: 3,00 (2,62, 3,44) C _{max} : 1,57 (1,31, 1,88) Efect inhibitor al ketoconazol asupra CYP3A4 | Doza de Daklinza trebuie scăzută la 30 mg o dată pe zi atunci când se administrează concomitent cu ketoconazol sau alți inhibitori puternici ai CYP3A4. |
| Itraconazol Posaconazol Voriconazol | Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Este de așteptat din cauza inhibării CYP3A4 de către antifungic:</i> ↑ Daclatasvir | |
| Fluconazol | Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Este de așteptat din cauza inhibării CYP3A4 de către antifungic:</i> ↑ Daclatasvir ↔ Fluconazol | Sunt de așteptat creșteri minime ale concentrațiilor de daclatasvir, însă nu este necesară ajustarea dozei de Daklinza sau de fluconazol. |
| ANTIMICOBACTERIENE | | |
| Rifampicină 600 mg o dată pe zi (daclatasvir 60 mg doză unică) | ↓ Daclatasvir ASC: 0,21 (0,19, 0,23) C _{max} : 0,44 (0,40, 0,48) Efect inductor al rifampicinei asupra CYP3A4 | Administrarea concomitentă a Daklinza cu rifampicină, rifabutină, rifapentină sau alți inductori puternici ai CYP3A4 este contraindicată (vezi pct. 4.3). |
| Rifabutină Rifapentină | Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Este de așteptat din cauza efectului inductor asupra CYP3A4 al medicamentului antimicobacterian:</i> ↓ Daclatasvir | |

Tabelul 4: Recomandări privind doza și interacțiunile cu alte medicamente

| Medicamente în funcție de aria terapeutică | Interacțiuni | Recomandări privind administrarea concomitentă |
|---|--|---|
| MEDICAMENTE CARDIOVASCULARE | | |
| <i>Antiaritmice</i> | | |
| Digoxină 0,125 mg o dată pe zi (daclatasvir 60 mg o dată pe zi) | ↑ Digoxină ASC: 1,27 (1,20, 1,34) C _{max} : 1,65 (1,52, 1,80) C _{min} : 1,18 (1,09, 1,28) Efect inhibitor al daclatasvir asupra gp-P | Digoxina trebuie utilizată cu precauție atunci când este administrată concomitent cu Daklinza. Cea mai mică doză de digoxină trebuie prescrisă inițial. Concentrațiile serice de digoxină trebuie monitorizate și utilizate pentru ajustarea treptată a dozei de digoxină pentru a obține efectul clinic dorit. |
| Amiodaronă | Interacțiunea nu a fost studiată. | A se utiliza numai dacă nu este disponibil niciun alt tratament alternativ. Dacă acest medicament se administrează concomitent cu Daklinza în asociere cu sofosbuvir, se recomandă supravegherea atentă (vezi pct. 4.4 și 4.8). |
| <i>Blocante ale canalelor de calciu</i> | | |
| Diltiazem Nifedipină Amlodipină | Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Este de așteptat din cauza inhibării CYP3A4 de către blocantul canalelor de calciu:</i> ↑ Daclatasvir | Administrarea concomitentă a Daklinza cu oricare dintre aceste blocante ale canalelor de calciu poate duce la creșterea concentrațiilor de daclatasvir. Se recomandă precauție. |
| Verapamil | Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Este de așteptat din cauza inhibării CYP3A4 și gp-P de către verapamil:</i> ↑ Daclatasvir | Administrarea Daklinza cu verapamil poate duce la concentrații crescute de daclatasvir. Se recomandă precauție. |
| CORTICOSTEROIZI | | |
| Dexametazonă administrată sistemic | Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Este de așteptat din cauza efectului inductor asupra CYP3A4 al dexametazonei:</i> ↓ Daclatasvir | Este contraindicată administrarea concomitentă a Daklinza cu dexametazonă administrată sistemic sau alți inductori puternici ai CYP3A4 (vezi pct. 4.3). |
| SUPLIMENTE PE BAZĂ DE PLANTE | | |
| Sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>) | Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Este de așteptat din cauza efectului inductor al sunătorii asupra CYP3A4:</i> ↓ Daclatasvir | Este contraindicată administrarea concomitentă a Daklinza cu sunătoare sau alți inductori puternici ai CYP3A4 (vezi pct. 4.3). |

Tabelul 4: Recomandări privind doza și interacțiunile cu alte medicamente

| Medicamente în funcție de aria terapeutică | Interacțiuni | Recomandări privind administrarea concomitentă |
|--|--|---|
| CONTRACEPTIVE HORMONALE | | |
| Etinilestradiol 35 μg o dată pe zi timp de 21 zile + norgestimat 0,180/0,215/0,250 mg o dată pe zi timp de 7/7/7 zile (daclatasvir 60 mg o dată pe zi) | <p>↔ Etinilestradiol ASC: 1,01 (0,95, 1,07) C_{max}: 1,11 (1,02, 1,20)</p> <p>↔ Norelgestromin ASC: 1,12 (1,06, 1,17) C_{max}: 1,06 (0,99, 1,14)</p> <p>↔ Norgestrel ASC: 1,12 (1,02, 1,23) C_{max}: 1,07 (0,99, 1,16)</p> | Un contraceptiv oral care conține etinilestradiol 35 μg și norgestimat 0,180/0,215/0,250 mg este recomandat pentru utilizare cu Daklinza. Alte contraceptive orale nu au fost studiate. |
| IMUNOSUPRESOARE | | |
| Ciclosporină 400 mg doză unică (daclatasvir 60 mg o dată pe zi) | <p>↔ Daclatasvir ASC: 1,40 (1,29, 1,53) C_{max}: 1,04 (0,94, 1,15) C_{min}: 1,56 (1,41, 1,71)</p> <p>↔ Ciclosporină ASC: 1,03 (0,97, 1,09) C_{max}: 0,96 (0,91, 1,02)</p> | Nu este necesară ajustarea dozei niciunui dintre medicamente în cazul în care Daklinza este administrat concomitent cu ciclosporină, tacrolimus, sirolimus sau micofenolat mofetil. |
| Tacrolimus 5 mg doză unică (daclatasvir 60 mg o dată pe zi) | <p>↔ Daclatasvir ASC: 1,05 (1,03, 1,07) C_{max}: 1,07 (1,02, 1,12) C_{min}: 1,10 (1,03, 1,19)</p> <p>↔ Tacrolimus ASC: 1,00 (0,88, 1,13) C_{max}: 1,05 (0,90, 1,23)</p> | |
| Sirolimus Micofenolat mofetil | Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Este de așteptat:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Imunosupresor | |
| MEDICAMENTE HIPOLIPEMIANTE | | |
| <i>Inhibitori de HMG-CoA reductază</i> | | |
| Rosuvastatină 10 mg doză unică (daclatasvir 60 mg o dată pe zi) | <p>↑ Rosuvastatină ASC: 1,58 (1,44, 1,74) C_{max}: 2,04 (1,83, 2,26)</p> <p>Efect inhibitor al daclatasvir asupra OATP 1B1 și BCRP</p> | Este necesară prudență atunci când Daklinza se administrează concomitent cu rosuvastatină sau cu alte substraturi ale OATP 1B1 sau BCRP. |
| Atorvastatină Fluvastatină Simvastatină Pitavastatină Pravastatină | Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Este de așteptat din cauza inhibării OATP 1B1 și/sau BCRP de către daclatasvir:</i> ↑ Concentrației de statină | |

Tabelul 4: Recomandări privind doza și interacțiunile cu alte medicamente

| Medicamente în funcție de aria terapeutică | Interacțiuni | Recomandări privind administrarea concomitentă |
|--|---|--|
| ANALGEZICE NARCOTICE | | |
| <p>Buprenorfină/naloxonă, doză individualizată între 8/2 mg și 24/6 mg o dată pe zi* (daclatasvir 60 mg o dată pe zi)</p> <p>* Evaluare la adulți dependenți de opioide tratați cu terapie de întreținere cu buprenorfină/naloxonă în doze stabile.</p> | <p>↔ Daclatasvir ASC: ↔* C_{max}: ↔* C_{min}: ↔*</p> <p>↑ Buprenorfină ASC: 1,37 (1,24, 1,52) C_{max}: 1,30 (1,03, 1,64) C_{min}: 1,17 (1,03, 1,32)</p> <p>↑ Norbuprenorfină ASC: 1,62 (1,30, 2,02) C_{max}: 1,65 (1,38, 1,99) C_{min}: 1,46 (1,12, 1,89)</p> <p>*Comparativ cu datele cunoscute.</p> | <p>Nu este necesară ajustarea dozei de Daklinza sau de buprenorfină, dar este recomandat ca pacienții să fie monitorizați pentru semnele de toxicitate cu opioide.</p> |
| <p>Metadonă, doză individualizată între 40-120 mg o dată pe zi* (daclatasvir 60 mg pe zi)</p> <p>* Evaluare la adulți dependenți de opioide tratați cu terapie de întreținere cu metadonă în doze stabile.</p> | <p>↔ Daclatasvir ASC: ↔* C_{max}: ↔* C_{min}: ↔*</p> <p>↔ R-metadonă ASC: 1,08 (0,94, 1,24) C_{max}: 1,07 (0,97, 1,18) C_{min}: 1,08 (0,93, 1,26)</p> <p>*Comparativ cu datele cunoscute.</p> | <p>Nu este necesară ajustarea dozei de Daklinza sau de metadonă.</p> |
| SEDATIVE | | |
| <i>Benzodiazepine</i> | | |
| <p>Midazolam 5 mg doză unică (daclatasvir 60 mg o dată pe zi)</p> | <p>↔ Midazolam ASC: 0,87 (0,83, 0,92) C_{max}: 0,95 (0,88, 1,04)</p> | <p>Nu este necesară ajustarea dozei de midazolam, altor benzodiazepine sau altor substraturi ale CYP3A4 în cazul administrării concomitente cu Daklinza.</p> |
| <p>Triazolam Alprazolam</p> | <p>Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Este de așteptat:</i> ↔ Triazolam ↔ Alprazolam</p> | |

Nu se așteaptă efecte relevante clinic asupra farmacocineticii oricăruia dintre medicamente în cazul administrării concomitente a daclatasvir cu oricare dintre următoarele: inhibitori ai PDE-5, medicamente din clasa inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) (de exemplu enalapril), medicamente din clasa antagoniștilor receptorilor de angiotensină II (de exemplu losartan, irbesartan, olmesartan, candesartan, valsartan), disopiramidă, propafenonă, flecainidă, mexilitină, chinidină sau medicamente antiacide.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea daclatasvir la femeile gravide.

Studiile cu daclatasvir la animale au evidențiat efecte embriotoxice și teratogene (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut.

Daklinza nu trebuie utilizat în timpul sarcinii sau la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive (vezi pct. 4.4). Utilizarea metodelor contraceptive foarte eficiente trebuie continuată timp de 5 săptămâni după oprirea tratamentului cu Daklinza (vezi pct. 4.5).

Deoarece Daklinza se utilizează în asociere cu alte medicamente, contraindicațiile și atenționările pentru acele medicamente sunt valabile.

Pentru recomandări detaliate privind sarcina și contracepția, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină și peginterferon alfa.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă daclatasvir se excretă în laptele uman. Datele farmacocinetice și toxicologice la animale au evidențiat excreția daclatasvir și a metaboliților acestuia în lapte (vezi pct. 5.3). Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născut/sugar. Mamele trebuie instruite să nu alăpteze dacă urmează tratament cu Daklinza.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date la om privind efectul Daklinza asupra fertilității.

La șobolan, nu a fost observat niciun efect asupra capacității de reproducere sau asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Au fost raportate amețeli în timpul tratamentului cu Daklinza administrat în asociere cu sofosbuvir și au fost raportate amețeli, tulburări de atenție, vedere încețoșată și scăderea acuității vizuale în timpul tratamentului cu Daklinza administrat în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul general de siguranță al daclatasvir se bazează pe datele de la 2215 pacienți cu infecție cronică cu VHC, dintr-un total de 14 studii clinice, cărora li s-a administrat Daklinza o dată pe zi fie în asociere cu sofosbuvir cu sau fără ribavirină (n=679, date cumulate), fie în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină (n=1536, date cumulate).

Daklinza în asociere cu sofosbuvir

Cele mai frecvent raportate reacții adverse au fost fatigabilitate, cefalee și greață. S-au raportat reacții adverse de grad 3 la mai puțin de 1% dintre pacienți și nu au fost raportate reacții adverse de grad 4. Patru pacienți au oprit tratamentul cu Daklinza din cauza evenimentelor adverse, dintre care doar unul a fost considerat în legătură cu tratamentul din studiu.

Daklinza în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină

Cele mai frecvent raportate reacții adverse au fost fatigabilitate, cefalee, prurit, anemie, stare pseudo-gripală, greață, insomnie, neutropenie, astenie, erupție cutanată tranzitorie, apetit alimentar scăzut, xerodermie, alopecie, pirexie, mialgie, iritabilitate, tuse, diaree, dispnee și artralgie. Cele mai frecvent raportate reacții adverse cu severitate de minim grad 3 (frecvență de 1% sau mai mare) au fost neutropenie, anemie, limfopenie și trombocitopenie. Profilul de siguranță al daclatasvir administrat în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină a fost similar celui observat sub tratament numai cu peginterferon alfa și ribavirină, inclusiv la pacienții cu ciroză.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt enumerate în Tabelul 5 în funcție de schema terapeutică, clasa de aparate, sisteme și organe și frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 5: Reacții adverse în studiile clinice

| Clasă de aparate, sisteme și organe | Reacții adverse | |
|---|---|---------------------------------------|
| Frecvența | <i>Daklinza +sofosbuvir + ribavirină N=203</i> | <i>Daklinza +sofosbuvir N=476</i> |
| Tulburări hematologice și limfatice | | |
| foarte frecvente | anemie | |
| Tulburări metabolice și de nutriție | | |
| frecvente | apetit alimentar scăzut | |
| Tulburări psihice | | |
| frecvente | insomnie, iritabilitate | insomnie |
| Tulburări ale sistemului nervos | | |
| foarte frecvent | cefalee | cefalee |
| frecvente | amețeli, migrenă | amețeli, migrenă |
| Tulburări vasculare | | |
| frecvente | bufeuri | |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | | |
| | | |
| frecvente | dispnee, dispnee de efort, tuse, congestie nazală | |
| Tulburări gastro-intestinale | | |
| foarte frecvente | greață | |
| frecvente | diaree, vărsături, durere abdominală, boală de reflux gastro-esofagian, constipație, xerostomie, flatulență | greață, diaree, durere abdominală |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | | |
| | | |
| frecvente | erupție cutanată tranzitorie, alopecie, prurit, xerodermie | |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | | |
| frecvente | artralgie, mialgie | artralgie, mialgie |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | | |
| foarte frecvente | fatigabilitate | fatigabilitate |

Valori anormale ale parametrilor de laborator

În studiile clinice efectuate cu Daklinza în asociere cu sofosbuvir și cu sau fără ribavirină, 2% dintre pacienți au prezentat scăderea de grad 3 a hemoglobinei; toți acești pacienți erau tratați cu Daklinza + sofosbuvir + ribavirină. Creșterile de grad 3/4 ale bilirubinei totale au fost observate la 5% dintre pacienți (toate la pacienți cu infecție concomitentă cu HIV, cărora li se administra tratament concomitent cu atazanavir, cu ciroză cu scor Child-Pugh A, B sau C sau după transplant hepatic).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Aritmii cardiace

Au fost observate cazuri de bradicardie severă și bloc la nivel cardiac atunci când Daklinza se utilizează în asociere cu sofosbuvir și concomitent cu amiodarona și/sau alte medicamente care scad frecvența cardiacă (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Daklinza la copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Există experiență limitată privind supradozajul accidental cu daclatasvir în studiile clinice. În studiile clinice de fază I, subiecții sănătoși cărora li s-au administrat doze de până la 100 mg o dată pe zi timp de până la 14 zile sau doze unice de până la 200 mg nu au avut reacții adverse neașteptate.

Nu există un antidot cunoscut pentru supradozajul cu daclatasvir. Tratamentul supradozajului cu daclatasvir constă în măsuri generale de susținere, incluzând monitorizarea semnelor vitale, și observarea stării clinice a pacientului. Deoarece daclatasvir se leagă în proporție mare de proteine (99%) și are o greutate moleculară >500, este puțin probabil ca dializa să scadă semnificativ concentrațiile plasmatice ale daclatasvir.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antivirale cu acțiune directă, codul ATC: J05AX14

Mecanism de acțiune

Daclatasvir este un inhibitor al proteinei nonstructurale 5A (NS5A), o proteină multifuncțională care este o componentă esențială a complexului de replicare VHC. Daclatasvir inhibă atât replicarea ARN viral, cât și asamblarea virionului.

Activitatea antivirală pe culturi de celule

Daclatasvir este un inhibitor al replicării VHC genotipurile 1a și 1b în testele pe culturi celulare pe bază de replicon cu valori ale concentrației efective (reducere de 50%, CE₅₀) de 0,003-0,050 și, respectiv, 0,001-0,009 nM, în funcție de metoda de testare. Valorile CE₅₀ pentru daclatasvir în sistemul replicon au fost de 0,003-1,25 nM pentru genotipurile 3a, 4a, 5a și 6a, și 0,034-19 nM pentru genotipul 2a, precum și de 0,020 nM pentru genotipul 2a (tulpina JFH-1) al virusului infecțios. În studiile privind asocierea acestora, utilizând culturile celulare pe bază de sistem replicon al VHC, daclatasvir a evidențiat interacțiuni aditive până la sinergice cu interferon alfa, IP a proteinei nonstructurale 3 (NS3) a VHC, inhibitorii non-nucleozidici ai proteinei nonstructurale 5B (NS5B) a VHC și analogii nucleozidici NS5B ai VHC. Nu a fost observat antagonism al activității antivirale. Nu s-a observat activitate antivirală semnificativă din punct de vedere clinic pentru o gamă largă de virusuri ARN și ADN, inclusiv HIV, confirmând faptul că daclatasvir, care inhibă o țintă specifică VHC, are selectivitate înaltă pentru VHC.

Rezistența în culturi de celule

Substituții care conferă rezistență la daclatasvir la genotipurile 1-4 au fost observate în regiunea N-terminală a aminoacidului 100 al NS5A în culturi de celule pe bază de sistem replicon. L31V și Y93H

au fost frecvent observate ca substituții de rezistență la genotipul 1b, în timp ce M28T, L31V/M, Q30E/H/R și Y93C/H/N au fost frecvent observate ca substituții de rezistență la genotipul 1a. Aceste substituții au conferit rezistență de nivel scăzut ($CE_{50} < 1$ nM) pentru genotipul 1b și nivele mai mari de rezistență pentru genotipul 1a (CE_{50} până la 350 nM). Variantele cele mai rezistente cu o singură substituție de aminoacid la genotipul 2a și genotipul 3a au fost F28S ($CE_{50} > 300$ nM) și, respectiv, Y93H ($CE_{50} > 1000$ nM). La genotipul 4 s-au selectat frecvent substituții de aminoacizi la 30 și 93 ($EC_{50} < 16$ nM).

Rezistență încrucișată

Repliconii VHC care exprimă substituțiile de rezistență asociate daclatasvir au rămas pe deplin sensibile la interferon alfa și alte medicamente anti-VHC cu mecanisme de acțiune diferite, cum sunt inhibitorii (nucleozidici și non-nucleozidici) de protează NS3 și de polimerază NS5B.

Eficacitate și siguranță clinică

În studiile clinice efectuate cu daclatasvir în asociere cu sofosbuvir sau cu peginterferon alfa și ribavirină, valorile plasmatice de ARN VHC au fost determinate folosind testul COBAS TaqMan HCV (versiunea 2.0) pentru utilizare cu High Pure System, cu o limită inferioară de cuantificare (LIC) de 25 UI/ml. RVS a fost criteriul principal de evaluare pentru a determina rata de vindecare a infecției cu VHC, definită ca valoare a ARN VHC mai mică decât LIC la 12 săptămâni după finalizarea tratamentului (RVS12) pentru studiile AI444040, ALLY-1 (AI444215), ALLY-2 (AI444216), ALLY-3 (AI444218), AI444042 și AI444043 și ca ARN VHC nedetectabil la 24 săptămâni după finalizarea tratamentului (RVS24) pentru studiul AI444010.

Daclatasvir în asociere cu sofosbuvir

Eficacitatea și siguranța daclatasvir 60 mg o dată pe zi în asociere cu sofosbuvir 400 mg o dată pe zi în tratamentul pacienților cu infecție cronică cu VHC au fost evaluate în patru studii deschise (AI444040, ALLY-1, ALLY-2 și ALLY-3).

În studiul AI444040, la 211 adulți cu infecție cu VHC genotip 1,2 sau 3, fără ciroză, li s-a administrat daclatasvir și sofosbuvir, cu sau fără ribavirină. Dintre cei 167 pacienți cu infecție cu VHC genotip 1, 126 nu au fost tratați anterior și 41 au avut eșec la tratamentul anterior cu un IP (boceprevir sau telaprevir). Cei 44 pacienți cu infecție cu VHC genotip 2 (n=26) sau 3 (n=18) nu au fost tratați anterior. Durata tratamentului a fost de 12 săptămâni pentru 82 pacienți care nu au fost tratați anterior cu infecție cu VHC genotip 1 și 24 săptămâni pentru restul pacienților din studiu. Cei 211 pacienți au avut vârsta mediană de 54 ani (interval: 20 până la 70); 83% au aparținut rasei albe; 12% au aparținut rasei negre; 2% rasei galbene; 20% au fost hispanici sau latino-americieni. Scorul mediu al FibroTestului (un test diagnostic non-invaziv validat) a fost 0,460 (interval: 0,03 până la 0,89). Conversia scorului obținut prin FibroTest în scorul METAVIR corespunzător sugerează că 35% dintre toți pacienții (49% dintre pacienții cu eșec la tratamentul anterior cu IP, 30% dintre pacienții cu genotip 2 sau 3) au avut fibroză hepatică stadiul $\geq F3$. Cei mai mulți pacienți (71%, incluzând 98% eșecuri anterioare la IP) au avut genotipurile non-CC pentru gena IL-28B rs12979860.

RVS12 a fost atins de către 99% pacienți cu infecție cu VHC genotip 1, 96% dintre cei cu genotip 2 și 89% dintre cei cu genotip 3 (vezi Tabelele 6 și 7). Răspunsul a fost rapid (încărcătura virală în Săptămâna 4 a evidențiat că mai mult de 97% dintre pacienți au răspuns la tratament) și nu a fost influențat de subtipul VHC (1a/1b), genotipul IL28B sau utilizarea ribavirinei. Printre pacienții care nu au fost tratați anterior cu rezultate disponibile ale ARN VHC în Săptămânile 12 și 24 de urmărire, concordanța între RVS12 și RVS24 a fost de 99,5%, independent de durata tratamentului.

Pacienții cu infecție cu VHC genotip 1 care nu au fost tratați anterior cărora li s-a administrat tratament timp de 12 săptămâni au avut un răspuns similar cu cei tratați timp de 24 săptămâni (Tabelul 6).

Tabelul 6: Rezultatele tratamentului, daclatasvir în asociere cu sofosbuvir, VHC genotip 1, în studiul AI444040

| | Care nu au fost tratați anterior | | | Eșec anterior la terapie cu telaprevir sau boceprevir | | |
|---|----------------------------------|---|----------------|---|---|---------------|
| | daclatasvir + sofosbuvir N=70 | daclatasvir + sofosbuvir + ribavirină N=56 | Total N=126 | daclatasvir + sofosbuvir N=21 | daclatasvir + sofosbuvir + ribavirină N=20 | Total N=41 |
| Finalul tratamentului ARN VHC nedetectabil | 70 (100%) | 56 (100%) | 126 (100%) | 19 (91%) | 19 (95%) | 38 (93%) |
| RVS12 (total)* | 70 (100%) | 55 (98%)* | 125 (99%)* | 21 (100%) | 20 (100%) | 41 (100%) |
| Tratament cu durata de 12 săptămâni | 41/41 (100%) | 40/41 (98%) | 81/82 (99%) | -- | -- | -- |
| Tratament cu durata de 24 săptămâni | 29/29 (100%) | 15/15 (100%) | 44/44 (100%) | 21 (100%) | 20 (100%) | 41 (100%) |
| Fibroză hepatică ≥ F3 | -- | -- | 41/41 (100%) | -- | -- | 20/20 (100%) |

* Pacienții pentru care nu existau date la săptămâna 12 de urmărire au fost considerați pacienți cu răspuns dacă următoarea valoare a ARN VHC disponibilă a fost <LIC. Pentru un pacient netratat anterior nu au existat date la ambele săptămâni 12 și 24 după tratament.

Tabelul 7: Rezultatele tratamentului, daclatasvir în asociere cu sofosbuvir timp de 24 săptămâni, pacienți cu infecție cu VHC genotip 2 sau 3 care nu au fost tratați anterior, în studiul AI444040

| | Genotip 2 | | | Genotip 3 | | |
|---|----------------------------------|--|----------------------------|----------------------------------|--|----------------------------|
| | daclatasvir + sofosbuvir N=17 | daclatasvir + sofosbuvir + ribavirină N=9 | Total Genotip 2 N=26 | daclatasvir + sofosbuvir N=13 | daclatasvir + sofosbuvir + ribavirină N=5 | Total Genotip 3 N=18 |
| Finalul tratamentului ARN VHC nedetectabil | 17 (100%) | 9 (100%) | 26 (100%) | 11 (85%) | 5 (100%) | 16 (89%) |
| RVS12* | 17 (100%) | 8 (89%)* | 25 (96%)* | 11 (85%) | 5 (100%) | 16 (89%) |
| Fibroză hepatică ≥F3 | | | 8/8 (100%) | | | 5/5 (100%) |
| Eșec virusologic | | | | | | |
| Recădere virusologică** | 0 | 0 | 0 | 1 (8%) | 0 | 1 (6%) |
| Recidivă** | 0 | 0 | 0 | 1/11 (9%) | 0 | 1/16 (6%) |

* Pacienții pentru care nu existau date la săptămâna 12 de urmărire au fost considerați pacienți cu răspuns dacă următoarea valoare disponibilă a ARN VHC a fost <LIC. Pentru un pacient cu infecție cu VHC genotip 2 nu au existat date la ambele săptămâni 12 și 24 după tratament.

** Pacientul cu recădere virusologică a întrunit definiția din versiunea originală a protocolului referitoare la valoarea confirmată a ARN VHC <LIC, detectabilă la săptămâna 8 de tratament. Recidiva a fost definită ca ARN VHC ≥LIC pe durata perioadei de urmărire după ARN VHC <LIC la finalizarea tratamentului. Datele referitoare la recidivă includ observații până în săptămâna 24 a perioadei de urmărire.

Ciroză avansată și perioada ulterioară transplantului hepatic (ALLY-1)

În studiul ALLY-1, schema terapeutică cu daclatasvir, sofosbuvir și ribavirină administrată timp de 12 săptămâni a fost evaluată la 113 adulți cu hepatită C cronică și ciroză cu scor Child-Pugh A, B sau C (n=60) sau recurență VHC după transplant hepatic (n=53). Pacienții cu infecție cu VHC cu genotip 1, 2, 3, 4, 5 sau 6 au fost eligibili pentru înrolare. Pacienților li s-a administrat daclatasvir 60 mg o dată pe zi, sofosbuvir 400 mg o dată pe zi și ribavirină (doză de început 600 mg) timp de 12 săptămâni și au fost monitorizați timp de 24 săptămâni post-tratament. Demografia pacienților și caracteristicile principale ale bolii sunt prezentate pe scurt în Tabelul 8.

Tabelul 8: Demografie și caracteristicile principale ale bolii în studiul ALLY-1

| | Cohortă cirotică N = 60 | Post-transplant hepatic N = 53 |
|-------------------------------------|------------------------------------|---|
| Vârstă (ani): mediană (interval) | 58 (19-75) | 59 (22-82) |
| Rasă: Albă | 57 (95%) | 51 (96%) |
| Neagră/Afroamericani | 3 (5%) | 1 (2%) |
| Altele | 0 | 1 (2%) |
| Genotip VHC: | | |
| 1a | 34 (57%) | 31 (58%) |
| 1b | 11 (18%) | 10 (19%) |
| 2 | 5 (8%) | 0 |
| 3 | 6 (10%) | 11 (21%) |
| 4 | 4 (7%) | 0 |
| 6 | 0 | 1 (2%) |
| Stadiu fibroză | | |
| F0 | 0 | 6 (11%) |
| F1 | 1 (2%) | 10 (19%) |
| F2 | 3 (5%) | 7 (13%) |
| F3 | 8 (13%) | 13 (25%) |
| F4 | 48 (80%) | 16 (30%) |
| Neraportat | 0 | 1 (2%) |
| Clase CP | | ND |
| CP A | 12 (20%) | |
| CP B | 32 (53%) | |
| CP C | 16 (27%) | |
| Scor MELD | | ND |
| mediu | 13,3 | |
| median | 13,0 | |
| Q1, Q3 | 10, 16 | |
| Min, Max | 8, 27 | |

ND: Nedeterminat

RVS12 a fost atins de 83% (50/60) dintre pacienții din cohorta cu ciroză, cu o diferență semnificativă între pacienții cu scor Child-Pugh A sau B (92-94%) comparativ cu cei cu scor Child-Pugh C și 94% dintre pacienții din cohorta post-transplant hepatic (Tabelul 9). Ratele RVS au fost comparabile indiferent de vârstă, rasă, sex, statusul alelelor IL28B sau valoarea ARN VHC inițială. În cohorta cu pacienți cirolici, 4 pacienți cu diagnostic de carcinom hepatocelular au primit transplant hepatic după 1–71 zile de tratament; la 3 dintre cei 4 pacienți s-au administrat 12 săptămâni în plus de tratament post-transplant hepatic iar 1 pacient tratat timp de 23 de zile înainte de transplant nu a beneficiat de prelungirea tratamentului. Toți cei 4 pacienți au atins RVS12.

Tabelul 9: Rezultatele tratamentului, daclatasvir în asociere cu sofosbuvir și ribavirină timp de 12 săptămâni, pacienți cu ciroză sau recurență VHC după transplant hepatic, studiul ALLY-1

| | Cohortă cirotică N=60 | Post-transplant hepatic N=53 |
|--|----------------------------------|---|
|--|----------------------------------|---|

Tabelul 9: Rezultatele tratamentului, daclatasvir în asociere cu sofosbuvir și ribavirină timp de 12 săptămâni, pacienți cu ciroză sau recurență VHC după transplant hepatic, studiul ALLY-1

| | Cohortă cirotică N=60 | | Post-transplant hepatic N=53 | |
|-------------------------|----------------------------------|-----------------|---|-----------------|
| Sfârșitul tratamentului | | | | |
| ARN VHC nedetectabil | 58/60 (97%) | | 53/53 (100%) | |
| | RVS12 | Recădere | RVS12 | Recădere |
| Toți pacienții | 50/60 (83%) | 9/58* (16%) | 50/53 (94%) | 3/53 (6%) |
| Ciroză | | | ND | ND |
| CP A | 11/12 (92%) | 1/12 (8%) | | |
| CP B | 30/32 (94%) | 2/32 (6%) | | |
| CP C | 9/16 (56%) | 6/14 (43%) | | |
| Genotip 1 | 37/45 (82%) | 7/45 (16%) | 39/41 (95%) | 2/41 (5%) |
| 1a | 26/34 (77%) | 7/33 (21%) | 30/31 (97%) | 1/31 (3%) |
| 1b | 11/11 (100%) | 0% | 9/10 (90%) | 1/10 (10%) |
| Genotip 2 | 4/5 (80%) | 1/5 (20%) | -- | -- |
| Genotip 3 | 5/6 (83%) | 1/6 (17%) | 10/11 (91%) | 1/11 (9%) |
| Genotip 4 | 4/4 (100%) | 0% | -- | -- |
| Genotip 6 | -- | -- | 1/1 (100%) | 0% |

ND: nedeterminat

* 2 pacienți prezentau ARN VHC detectabil la sfârșitul tratamentului; 1 dintre acești pacienți a atins RVS.

Infecție concomitentă cu VHC/HIV (ALLY-2)

În studiul ALLY-2, combinația de daclatasvir și sofosbuvir administrată timp de 12 săptămâni a fost evaluată la 153 de adulți cu hepatită C cronică și infecție concomitentă cu HIV; 101 pacienți nu au fost tratați anterior pentru VHC, iar 52 de pacienți nu răspunseseră la tratamentul VHC anterior. Pacienții cu infecție cu VHC genotip 1, 2, 3, 4, 5 sau 6 au fost eligibili pentru înrolare, inclusiv pacienții cu ciroză compensată (Child-Pugh A). Doza de daclatasvir a fost ajustată pentru utilizarea concomitentă a antiretroviralelor. Demografia pacienților și caracteristicile inițiale ale bolii sunt prezentate pe scurt în Tabelul 10.

Tabelul 10: Demografie și caracteristici inițiale în studiul ALLY-2

| Disponerea pacienților | daclatasvir + sofosbuvir 12 săptămâni N = 153 |
|----------------------------------|--|
| Vârsta (ani): mediană (interval) | 53 (24-71) |
| Rasă: | |
| Albă | 97 (63%) |
| Neagră/Afroamericani | 50 (33%) |
| Altele | 6 (4%) |
| Genotip VHC: | |
| 1a | 104 (68%) |
| 1b | 23 (15%) |
| 2 | 13 (8%) |
| 3 | 10 (7%) |
| 4 | 3 (2%) |
| Ciroză compensată | 24 (16%) |
| Tratament HIV concomitent: | |
| Pe bază de IP | 70 (46%) |
| Pe bază de NNRTI | 40 (26%) |
| Altele | 41 (27%) |
| Niciuna | 2 (1%) |

Per total, RVS12 a fost obținut de 97% (149/153) dintre pacienții cărora li s-a administrat daclatasvir și sofosbuvir timp de 12 săptămâni în ALLY-2. Ratele RVS au fost de >94% în schemele de tratament

antiretroviral combinat (cART), inclusiv tratamente pe bază de IP potențat, NNRTI și inhibitori de integrază (INSTI).

Ratele RVS au fost comparabile indiferent de schema terapeutică HIV, vârstă, rasă, sex, statusul alelelor IL28B sau valoarea ARN VHC inițială. Rezultatele obținute prin experiența cu tratament anterior sunt prezentate în Tabelul 11.

Un al treilea grup de tratament din studiul ALLY-2 a inclus 50 de pacienți infectați concomitent cu HIV, netratați anterior cu tratament pentru VHC, cărora li s-a administrat daclatasvir și sofosbuvir timp de 8 săptămâni. Caracteristicile demografice și inițiale ale acestor 50 de pacienți au fost în general comparabile cu cele ale pacienților cărora li s-a administrat 12 săptămâni de tratament de studiu. Rata RVS pentru pacienții tratați timp de 8 săptămâni a fost mai mică în cazul acestei durate a tratamentului, prezentate pe scurt în Tabelul 11.

Tabelul 11: Rezultatele tratamentului, daclatasvir în asociere cu sofosbuvir la pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/HIV în Studiul ALLY-2

| | 8 săptămâni de tratament | 12 săptămâni de tratament | |
|---|---|--|---|
| | Netratați anterior cu tratament VHC N=50 | Netratați anterior cu tratament VHC N=101 | Experimentați la tratament VHC* N=52 |
| Sfârșitul tratamentului ARN VHC nedetectabil | 50/50 (100%) | 100/101 (99%) | 52/52 (100%) |
| RVS12 | 38/50 (76%) | 98/101 (97%) | 51/52 (98%) |
| Fără ciroză** | 34/44 (77%) | 88/90 (98%) | 34/34 (100%) |
| Cu ciroză** | 3/5 (60%) | 8/9 (89%) | 14/15 (93%) |
| Genotip 1 | 31/41 (76%) | 80/83 (96%) | 43/44 (98%) |
| 1a | 28/35 (80%) | 68/71 (96%) | 32/33 (97%) |
| 1b | 3/6 (50%) | 12/12 (100%) | 11/11 (100%) |
| Genotip 2 | 5/6 (83%) | 11/11 (100%) | 2/2 (100%) |
| Genotip 3 | 2/3 (67%) | 6/6 (100%) | 4/4 (100%) |
| Genotip 4 | 0 | 1/1 (100%) | 2/2 (100%) |
| Eșec virologic | | | |
| ARN VHC detectabil la sfârșitul tratamentului | 0 | 1/101 (1%) | 0 |
| Recădere | 10/50 (20%) | 1/100 (1%) | 1/52 (2%) |
| Date post-tratament lipsă | 2/50 (4%) | 1/101 (1%) | 0 |

* În principal tratament pe bază de interferon +/-NS3/4 PI.

** Ciroza a fost diagnosticată pe baza biopsiei hepatice, scor FibroScan >14,6 kPa sau scor FibroTest ≥0,75 și indice al raportului aspartat aminotransferază (AST): indicele raportului de trombocite (APRI) >2. La 5 pacienți, statusul cirozei a fost nedeterminat.

Genotip VHC 3 (ALLY-3)

În studiul ALLY-3, combinația daclatasvir și sofosbuvir administrată pentru 12 săptămâni fost evaluată la 152 adulți infectați cu VHC genotip 3; 101 pacienți au fost pacienți netratați anterior și 51 pacienți au avut eșec la o terapiei antivirale anterioară. Vârsta mediană a fost de 55 de ani (interval: 24 până la 73); 90% dintre pacienți au aparținut rasei albe; 4% au aparținut rasei negre/afroamericane; 5% rasei galbene; 16% au fost hispanici sau latino-americani. Încărcătura virală mediană a fost de 6,42 log₁₀ UI/ml, și 21% dintre pacienți au avut ciroză compensată. Majoritatea pacienților (61%) au avut genotipurile non-CC pentru gena IL-28B rs12979860.

RVS12 a fost atins la 90% dintre pacienții care nu au fost tratați anterior și la 86% dintre pacienții tratați anterior. Răspunsul a fost rapid (încărcătura virală la Săptămâna 4 a arătat că mai mult de 95% dintre pacienți au răspuns la terapie) și nu a fost influențat de genotipul IL28B. Ratele RVS12 au fost scăzute la pacienții cu ciroză (vezi Tabelul 12).

Tabelul 12: Rezultatele tratamentului, daclatasvir în asociere cu sofosbuvir timp de 12 săptămâni, pacienți cu infecție cu VHC genotip 3 în studiul ALLY-3

| | Care nu au fost tratați anterior N=101 | Care au fost tratați anterior* N=51 | Total N=152 |
|--|---|--|----------------|
| Finalul tratamentului ARN VHC nedetectabil | 100 (99%) | 51 (100%) | 151 (99%) |
| RVS12 | 91 (90%) | 44 (86%) | 135 (89%) |
| Fără ciroză** | 73/75 (97%) | 32/34 (94%) | 105/109 (96%) |
| Cu ciroză** | 11/19 (58%) | 9/13 (69%) | 20/32 (63%) |
| Eșec virusologic | | | |
| Exacerbarea virusologică | 0 | 0 | 0 |
| ARN VHC detectabil la finalul tratamentului | 1 (1%) | 0 | 1 (0,7%) |
| Recidivă | 9/100 (9%) | 7/51 (14%) | 16/151 (11%) |

* În principal terapie pe bază de interferon, dar la 7 dintre pacienți s-a administrat sofosbuvir + ribavirină și la 2 pacienți li s-a administrat un inhibitor de cyclophilină.

** Ciroza a fost confirmată prin biopsie hepatică (METAVIR F4) pentru 14 pacienți, prin FiroScan >14,6 kPa pentru 11 pacienți sau prin scorul FibroTest $\geq 0,75$ și prin scorul APRI (aspartate aminotransferase (AST): platelet ratio index) >2 pentru 7 pacienți. Pentru 11 pacienți, statusul cirozei nu a fost menționat sau nu a fost concludent (scorul FibroTest >0,48 la <0,75 sau APRI >1 la ≤ 2).

Tratament de ultimă instanță

Pacienții cu infecție cu VHC (indiferent de genotip), cu risc crescut de decompensare sau de deces în termen de 12 luni dacă erau netratați, au fost tratați prin programele tratamentelor de ultimă instanță. Printr-o analiză preliminară s-a arătat că la pacienții cu infecție cu genotip 3 care au fost tratați cu daclatasvir+sofosbuvir +/- ribavirină timp de 12 sau 14 săptămâni, durata ce mai mare de tratament a fost asociată cu un risc mai scăzut de recidivă (în jur de 5%). Relevanța includerii ribavirinei ca parte a schemei terapeutice de 24 de săptămâni nu este cunoscută. Într-o cohortă majoritatea pacienților au fost tratați cu daclatasvir + sofosbuvir + ribavirină pentru 12 săptămâni. Rata de recidivă a fost de aproximativ 15%, și a fost similară pentru pacienții cu Child-Pugh A, B și C. Programele nu permit compararea directă a eficacității schemelor terapeutice de 12 și 24 de săptămâni.

Daclatasvir în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină

AI444042 și AI444010 au fost studii randomizate, de tip dublu-orb care au evaluat eficacitatea și siguranța tratamentului cu daclatasvir în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină (pegIFN/RBV) în tratamentul infecției cronice cu VHC la pacienți adulți care nu au fost tratați anterior cu boală hepatică compensată (inclusiv ciroză). Studiul AI444042 a înrolat pacienți cu infecție cu VHC genotip 4 și AI444010 a înrolat pacienți cu genotip 1 sau 4. AI444043 a fost un studiu deschis, cu un singur braț, cu utilizarea daclatasvir cu pegIFN/RBV în tratamentul adulților cu infecție cu VHC genotip 1, netratați anterior, care au fost infectați concomitent cu HIV.

AI444042: Pacienților li s-a administrat daclatasvir 60 mg o dată pe zi (n=82) sau placebo (n=42) plus pegIFN/RBV timp de 24 săptămâni. Pacienții din grupul de tratament cu daclatasvir care nu au avut ARN VHC nedetectabil atât la săptămâna 4 cât și la săptămâna 12 și toți pacienții cărora li s-a administrat placebo au continuat tratamentul cu pegIFN/RBV timp de încă 24 săptămâni. Pacienții tratați au avut vârsta mediană de 49 ani (interval: 20 până la 71); 77% dintre aceștia au aparținut rasei albe; 19% au aparținut rasei negre; 4% au fost hispanici sau latino-americieni. Dintre pacienți, 10% au avut ciroză compensată, iar 75% genotipurile non-CC pentru gena IL-28B rs12979860. Rezultatele tratamentului în studiul AI444042 sunt prezentate în Tabelul 13. Răspunsul a fost rapid (la săptămâna 4, 91% dintre pacienții tratați cu daclatasvir au avut ARN VHC <LIC). Ratele de RVS 12 au fost mai mari pentru pacienții cu genotipul CC pentru IL-28B decât pentru cei cu genotipuri non-CC și

pentru pacienții cu valori inițiale ale ARN VHC sub 800 000 UI/ml, dar constant mai mari în rândul pacienților tratați cu daclatasvir comparativ cu cei care la care s-a administrat placebo în toate subgrupurile.

AI444010: Pacienților li s-a administrat daclatasvir 60 mg o dată pe zi (n=158) sau placebo (n=78) plus pegIFN/RBV până la Săptămâna 12. Pacienții care au fost repartizați în grupul de tratament cu daclatasvir 60 mg o dată pe zi, care au avut ARN VHC <LIC la Săptămâna 4 și ARN VHC nedetectabil la Săptămâna 10, au fost apoi randomizați să li se administreze daclatasvir 60 mg + pegIFN/RBV sau placebo + pegIFN/RBV timp de alte 12 săptămâni, pentru o durată totală a tratamentului de 24 săptămâni. Pacienții repartizați inițial în grupul la care s-a administrat placebo și cei din grupul de tratament cu daclatasvir care nu au obținut valori ale ARN VHC <LIC în Săptămâna 4 și nedetectabil în Săptămâna 10 au continuat tratamentul cu pegIFN/RBV pentru a finaliza 48 săptămâni de tratament. Pacienții tratați au avut vârsta mediană de 50 ani (interval: 18 până la 67); 79% dintre pacienți au aparținut rasei albe; 13% au aparținut rasei negre; 1% au aparținut rasei galbene; 9% au fost hispanici sau latino-americieni. Șapte procente dintre pacienți au avut ciroză compensată; 92% au avut infecție cu VHC genotip 1 (72% 1a și 20% 1b) și 8% au avut infecție cu VHC genotip 4; 65% dintre pacienți au avut genotipuri non-CC pentru gena IL-28B rs12979860.

Rezultatele tratamentului în studiul AI444010 pentru pacienții cu VHC genotip 4 sunt prezentate în Tabelul 13. Pentru pacienții cu VHC genotip 1, ratele de RVS12 au fost de 64% (54% pentru 1a; 84% pentru 1b) la pacienții tratați cu daclatasvir + pegIFN/RBV și de 36% la pacienții cărora li s-a administrat placebo + pegIFN/RBV. În cazul pacienților tratați cu daclatasvir, cu rezultate ale ARN VHC în Săptămânile 12 și 24 de urmărire, concordanța RVS12 și RVS24 a fost de 97% pentru VHC genotip 1 și 100% pentru VHC genotip 4.

Tabelul 13: Rezultatele tratamentului, daclatasvir în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină (pegIFN/RBV), pacienți cu infecție cu VHC genotip 4 care nu au fost tratați anterior

| | Studiul AI444042 | | Studiul AI444010 | |
|--|-------------------------------------|--------------------|-------------------------------------|-------------------|
| | daclatasvir + pegIFN/RBV N=82 | pegIFN/RBV N=42 | daclatasvir + pegIFN/RBV N=12 | pegIFN/RBV N=6 |
| Finalul tratamentului | | | | |
| ARN VHC nedetectabil | 74 (90%) | 27 (64%) | 12 (100%) | 4 (67%) |
| RVS12* | 67 (82%) | 18 (43%) | 12 (100%) | 3 (50%) |
| Fără ciroză | 56/69 (81%)** | 17/38 (45%) | 12/12 (100%) | 3/6 (50%) |
| Cu ciroză | 7/9 (78%)** | 1/4 (25%) | 0 | 0 |
| Eșec virusologic | | | | |
| Eșec virusologic pe durata tratamentului | 8 (10%) | 15 (36%) | 0 | 0 |
| Recidivă | 2/74 (3%) | 8/27 (30%) | 0 | 1/4 (25%) |

* Pacienții cu date lipsă în Săptămâna 12 a perioadei de urmărire au fost considerați pacienți cu răspuns dacă următoarea valoare disponibilă a ARN VHC a fost <LIC.

** Statusul cirozei nu a fost raportat în cazul a patru pacienți în grupul de tratament cu daclatasvir + pegIFN/RBV.

AI444043: 301 pacienți în tratament, netratați anterior, cu infecție cu VHC genotipul 1 și infectați concomitent cu HIV (10% cu ciroză compensată) au fost tratați cu daclatasvir în combinație cu pegIFN/RBV. Doza de daclatasvir a fost de 60 mg o dată pe zi, cu doze ajustate în cazul administrării concomitente a tratamentului antiretroviral (vezi pct. 4.5). Pacienții ce au atins răspuns virusologic [ARN-VHC nedetectabil la săptămânile 4 și 12] au completat terapia în 24 de săptămâni, în timp ce

aceia care nu au atins răspuns virusologic, au fost tratați suplimentar 24 de săptămâni cu pegIFN/RBV, pentru a finaliza un total de 48 de săptămâni de terapie de studiu. RVS12 a fost realizat cu 74% din pacienții din acest studiu (genotip 1a: 70% , genotip 1b: 79%).

Date de eficacitate pe termen lung

Date limitate sunt disponibile dintr-un studiu de urmărire aflat în desfășurare pentru a evalua durabilitatea răspunsului până la 3 ani după tratamentul cu daclatasvir. Printre pacienții care au atins RVS12 cu daclatasvir și sofosbuvir (\pm ribavirină) cu o perioadă mediană de urmărire post-RVS12 de 15 luni, nu a fost înregistrată nicio recidivă. Dintre pacienții care au obținut RVS12 cu daclatasvir + pegIFN/RBV cu o perioadă mediană de urmărire post-RVS12 de 22 luni, 1% au prezentat recidivă.

Rezistența în studii clinice

Frecvența variantelor asociate cu rezistența (VAR) NS5A la momentul inițial

VAR NS5A inițiale au fost observate frecvent în studiile clinice derulate pe daclatasvir. În 9 studii de fază 2/3 cu daclatasvir în combinație cu peginterferon alfa + ribavirină sau în combinație cu sofosbuvir +/- ribavirină, inițial au fost observate următoarele frecvențe de astfel de VAR: 7% în infecția cu genotip 1a (M28T, Q30, L31, și/sau Y93), 11% în infecția cu genotip 1b (L31 și/sau Y93H), 51% în infecția cu genotip 2 (L31M), 8% în infecția cu genotip 3 (Y93H) și 64% în infecția cu genotip 4 (L28 și/sau L30).

Daclatasvir în asociere cu sofosbuvir

Impactul VAR NS5A asupra ratelor de vindecare

VAR NS5A inițiale descrise mai sus nu au avut un impact important asupra ratelor de vindecare la pacienții tratați cu sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirină, cu excepția Y93H RAV în infecția cu genotip 3 (identificată la 16/192 [8%] pacienți). Rata RVS12 la pacienții cu infecție cu genotip 3 cu această VAR este redusă (în practică sub forma recăderii după răspunsul la finalul tratamentului), în special la pacienții cu ciroză. Rata globală de vindecare la pacienții cu infecție cu genotip 3 tratați timp de 12 săptămâni cu sofosbuvir + daclatasvir (fără ribavirină) în prezența și absența VAR Y93H a fost 7/13 (54%), respectiv 134/145 (92%). Nu a existat VAR Y93H la momentul inițial pentru pacienții cu infecție cu genotipul 3 tratați timp de 12 săptămâni cu sofosbuvir + daclatasvir + ribavirină și, prin urmare, nu se pot evalua rezultatele RVS.

Rezistența rezultată

Într-o analiză comasată derulată pe 629 de pacienți cărora li s-a administrat daclatasvir și sofosbuvir cu sau fără ribavirină în studii de fază II și III, timp de 12 sau 24 de săptămâni, 34 de pacienți s-au calificat pentru analiza de rezistență ca urmare a eșecului virusologic sau a retragerii timpurii din studiu și cu o valoare ARN VHC peste 1000 UI/ml. Variantele asociate cu rezistența NS5A emergente constatate sunt raportate în Tabelul 14.

Tabelul 14: Rezumatul substituțiilor NS5A VHC emergente nou observate pe durata tratamentului sau în perioada de urmărire la subiecții non-RVS12 tratați, infectați cu VHC genotipul 1 până la 3

| Categorie/ Substituție, n (%) | Genotip 1a N=301 | Genotip 1b N=79 | Genotip 2 N=44 | Genotip 3 N=197 |
|---|-----------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Non-responderi (non-RVS12) cu secvență la momentul inițial și după momentul inițial, cu VAR | 14* | 1 | 2* | 21** |
| NS5A emergente*** | 10 (83%) | 1 (100%) | 0 | 16 (80%) |
| M28: T | 2 (17%) | -- | -- | 0 |
| Q30: H, K, R | 9 (75%) | -- | -- | -- |
| L31: I, M, V | 2 (17%) | 0 | 0 | 1 (5%) |
| ștergere P32 | 0 | 1 (100%) | 0 | 0 |
| H58: D, P | 2 (17%) | -- | -- | -- |
| S62: L | -- | -- | -- | 2 (10%) |
| Y93: C, H, N | 2 (17%) | 0 | 0 | 11 (55%) |

* Pacienții cu care s-a pierdut legătura în perioada de urmărire

** Un pacient considerat eșec de protocol (non-RVS) a atins RVS

*** VAR NS5A monitorizate în pozițiile aminoacizilor sunt 28, 29, 30, 31, 32, 58, 62, 92 și 93

Substituția S282T asociată cu rezistența la sofosbuvir s-a manifestat la un singur pacient non-RVS12 infectat cu genotipul 3.

Nu există date disponibile privind persistența substituițiilor asociate cu rezistența la daclatasvir la mai mult de 6 luni post-tratament la pacienții tratați cu daclatasvir și sofosbuvir cu/fără ribavirină. S-a arătat că substituițiile rezultate asociate cu rezistența la daclatasvir persistă timp de 2 ani post-tratament și mai mult pentru pacienții tratați cu alte scheme terapeutice pe bază de daclatasvir.

Daclatasvir în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină

VAR NS5A inițiale (la M28T, Q30, L31, și Y93 pentru genotipul 1a; la L31 și Y93 pentru genotipul 1b) cresc riscul de a nu răspunde la tratamentul pentru pacienții infectați cu genotipul 1b și cu genotipul 1a, netratați anterior. Impactul VAR NS5A inițiale pe ratele de vindecare ale infecției cu genotipul 4 nu este evident.

În cazul pacienților care nu au răspuns la terapia cu daclatasvir + peginterferon alfa + ribavirină, VAR NS5A au apărut, în general, la eșec (139/153 genotip 1a și 49/57 genotip 1b). Cele mai frecvent detectate VAR ale NS5A au inclus Q30E sau Q30R în asociere cu L31M. Majoritatea eșecurilor pentru genotipul 1a au avut variante emergente detectate NS5A la Q30 (127/139 [91%]) și majoritatea eșecurilor pentru genotipul 1b au avut variante emergente detectate NS5A la L31 (37/49 [76%]) și/sau Y93H (34/49 [69%]). La un număr limitat de pacienții cu infecție cu genotip 4, care nu au răspuns la tratament, substituiții L28M și L30H/S au fost detectați la eșecul acestuia.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu daclatasvir la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul hepatitei cronice C (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale daclatasvir au fost evaluate la subiecți adulți sănătoși și la pacienți cu infecție cronică cu VHC. După doze orale multiple de daclatasvir 60 mg o dată pe zi în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină la pacienți cu infecție cronică cu VHC genotip 1 care nu au fost tratați anterior, media geometrică (CV%) pentru C_{max} a daclatasvir a fost 1534 (58) ng/ml, pentru ASC_{0-24h} a fost 14122 (70) ng•ora/ml și pentru C_{min} a fost 232 (83) ng/ml.

Absorbție

Daclatasvir administrat sub formă de comprimat a fost rapid absorbit după administrarea de doze multiple pe cale orală, concentrațiile plasmatice maxime apărând între 1 și 2 ore.

C_{max} , ASC și C_{min} ale daclatasvir au crescut aproximativ direct proporțional cu doza. Starea de echilibru a fost atinsă după 4 zile pentru administrare o dată pe zi. La doza de 60 mg, expunerea la daclatasvir a fost similară pentru pacienții sănătoși și cei infectați cu VHC.

Studiile *in vitro* și *in vivo* au evidențiat faptul că daclatasvir este un substrat al gp-P.

Biodisponibilitatea absolută a comprimatului este de 67%.

Efectul alimentelor asupra absorbției după administrare pe cale orală

La subiecții sănătoși, administrarea daclatasvir 60 mg comprimat după o masă bogată în lipide a scăzut C_{max} și ASC pentru daclatasvir cu 28% și, respectiv, 23%, comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Administrarea daclatasvir 60 mg comprimat după o masă ușoară nu a determinat scăderea expunerii la daclatasvir.

Distribuție

La starea de echilibru, legarea daclatasvir de proteine la pacienții infectați cu VHC a fost de aproximativ 99% și independentă de doză pentru intervalul de doze studiat (1 mg până la 100 mg). La pacienții cărora li s-a administrat pe cale orală daclatasvir comprimat 60 mg urmate de o doză intravenoasă de daclatasvir 100 μg marcat [^{13}C , ^{15}N], volumul de distribuție estimat la starea de

echilibru a fost de 47 l. Studiile *in vitro* indică faptul că daclatasvir este transportat activ și pasiv în hepatocite. Transportul activ este mediat de OCT 1 și de transportori de absorbție neidentificați, dar nu de transportorul de anioni organici (OAT)2, polipeptida co-transportoare a taurocolatului de sodiu (NTCP -sodium-taurocholate cotransporting polypeptide) sau de OATP-uri.

Daclatasvir este un inhibitor al gp-P, OATP 1B1 și BCRP. *In vitro*, daclatasvir este un inhibitor al transportorilor de absorbție renală, OAT 1 și 3 și al OCT 2, însă nu este de așteptat să aibă un efect clinic asupra proprietăților farmacocinetice ale substraturilor acestor transportori.

Metabolizare

Studiile *in vitro* și *in vivo* demonstrează faptul că daclatasvir este un substrat al CYP3A, CYP3A4 fiind principala izoformă CYP responsabilă pentru metabolizare. Nu au existat metaboliți circulanți la concentrații mai mari de 5% din concentrația daclatasvir sub formă nemodificată. *In vitro*, daclatasvir nu a inhibat ($CI_{50} > 40 \mu M$) enzimele 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 sau 2D6 ale citocromului CYP.

Eliminare

După administrarea unei singure doze pe cale orală de daclatasvir marcat cu ^{14}C la subiecți sănătoși, 88% din radioactivitatea totală a fost eliminată în materiile fecale (53% sub formă nemodificată) și 6,6% a fost excretată în urină (în principal sub formă nemodificată). Aceste date indică faptul că ficatul este organul principal responsabil de eliminare pentru daclatasvir la om. Studiile *in vitro* indică faptul că daclatasvir este transportat activ și pasiv în hepatocite. Transportul activ este mediat de OCT1 și de alți transportatori de absorbție neidentificați. După administrarea de doze multiple de daclatasvir la pacienți infectați cu VHC, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al daclatasvir a fost cuprins în intervalul 12 până la 15 ore. La pacienții cărora li s-a administrat daclatasvir comprimat 60 mg pe cale orală și apoi o doză intravenoasă de daclatasvir 100 μg marcat [^{13}C , ^{15}N], clearance-ul total a fost de 4,24 l/oră.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Proprietățile farmacocinetice ale daclatasvir după o doză unică orală de 60 mg au fost studiate la subiecți cu insuficiență renală, fără infecție VHC. ASC estimată pentru fracțiunea nelegată de daclatasvir a fost cu 18%, 39% și 51% mai mare la subiecții cu valori ale clearance-ului creatininei (Cl_{cr}) de 60, 30 și respectiv 15 ml/min, raportat la subiecții cu funcție renală normală. Subiecții cu boală renală în stadiu terminal care necesitau hemodializă au avut o creștere de 27% a ASC pentru daclatasvir și o creștere de 20% a ASC pentru fracțiunea nelegată comparativ cu subiecții cu funcție renală normală (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Parametrii farmacocinetici ai daclatasvir după administrarea orală a unei doze unice de 30 mg au fost studiați la subiecți fără infecție cu VHC cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A), moderată (Child-Pugh B) și severă (Child-Pugh C) comparativ cu subiecții fără insuficiență. C_{max} și ASC ale daclatasvir total (medicament sub formă legată de proteinele plasmaticice și sub formă liberă) au fost mai mici la subiecții cu insuficiență hepatică; cu toate acestea, insuficiența hepatică nu a avut efect clinic semnificativ asupra concentrațiilor medicamentului daclatasvir sub formă liberă (vezi pct. 4.2).

Vârșnici

Analiza de farmacocinetică populațională privind datele din studiile clinice a indicat faptul că vârsta nu a avut niciun efect evident asupra farmacocineticii daclatasvir.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica daclatasvir nu a fost evaluată la copii și adolescenți.

Sex

Analiza de farmacocinetică populațională a identificat sexul ca fiind o covariabilă semnificativă statistic privind clearance-ul oral aparent al daclatasvir (CL/F), subiecții de sex feminin având valoare ușor mai mică a CL/F, dar magnitudinea efectului asupra expunerii daclatasvir nu este importantă din punct de vedere clinic.

Rasă

Analiza de farmacocinetică populațională privind datele din studiile clinice a identificat rasa (categori "alta" [pacienți care nu aparțin rasei albe, rasei negre sau rasei galbene] și "rasa neagră") ca fiind o covariabilă semnificativă statistic privind clearance-ul oral aparent al daclatasvir (CL/F) și volumul aparent de distribuție (Vc/F), ducând la expuneri ușor mai mari comparativ cu cei care aparțin rasei albe, însă magnitudinea efectului asupra expunerii la daclatasvir nu este importantă din punct de vedere clinic.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicologie

În studiile de toxicologie după doze repetate la animale, efectele hepatice (hipertrofie/hiperplazie a celulelor Kupffer, infiltrate cu celule mononucleare și hiperplazie a ductului biliar) și efecte la nivelul glandelor suprarenale (modificări ale vacuolizării citoplasmatică și hipertrofie/hiperplazie a corticosuprarenalelor au fost observate la expuneri similare sau ușor mai mari decât expunerea ASC clinică. La câine, hipocelularitatea măduvei osoase cu modificări clinice patologice corelate au fost observate la expuneri de 9 ori expunerea ASC clinică. Niciunul dintre aceste efecte nu a fost observat la om.

Carcinogeneză și mutageneză

Daclatasvir nu a fost carcinogen la șoarece sau la șobolan la expuneri de 8 ori sau, respectiv, de 4 ori expunerea ASC clinică. Nu au fost observate dovezi privind activitatea mutagenă sau clastogenă la testele de mutageneză (Ames) efectuate *in vitro*, la testele de mutageneză la mamifere efectuate în celule ovariene de hamster chinezesc sau într-un studiu al micronucleilor orali efectuat *in vivo* la șobolan.

Fertilitate

Daclatasvir nu a avut efecte asupra fertilității la șobolani femele la oricare doză testată. Cea mai mare valoare a ASC la femelele neafectate a fost de 18 ori expunerea ASC clinică. La șobolani masculi, efectele asupra parametrilor privind reproducerea au fost limitate la scăderea greutatei prostatei/veziculelor seminale și creșterea minimă a dismorfiei spermei la 200 mg/kg și zi; cu toate acestea, nu s-a identificat afectarea în sens negativ a fertilității sau a numărului de fetoși viabili. Valoarea ASC asociată cu această doză la masculi este de 19 ori mai mare față de expunerea ASC clinică.

Dezvoltare embrio-fetală

Daclatasvir este embriotoxic și teratogen la șobolan și iepure la expuneri de sau peste 4 ori (șobolan) și 16 ori (iepure) expunerea ASC clinică. Toxicitatea asupra dezvoltării embrio-fetale a constat în letalitate embrio-fetală crescută, scădere a greutății corporale a fătului și incidență crescută a malformațiilor fetale și a modificărilor. La șobolan, malformațiile au afectat în special creierul, craniul, ochii, urechile, nasul, buzele, palatul sau membrele, iar la iepure coastele și aparatul cardiovascular. Toxicitatea maternă, inclusiv mortalitate, avorturi, semne clinice adverse, scăderi ale greutății corporale și consumului de alimente, a fost observată la ambele specii la expuneri de 25 ori (șobolan) și 72 ori (iepure) expunerea ASC clinică.

Într-un studiu privind dezvoltarea pre- și postnatală la șobolan, nu a existat nici toxicitate maternă, nici asupra dezvoltării embrio-fetale la doze de până la 50 mg/kg și zi, asociată cu valori ale ASC de 2 ori expunerea ASC clinică. La cea mai mare doză (100 mg/kg și zi), toxicitatea maternă a inclus mortalitate și distocie; toxicitatea asupra dezvoltării embrio-fetale a inclus scăderi ușoare ale viabilității puilor în perioadele peri- și neonatală; și scăderi ale greutății corporale la naștere care au persistat la vârsta adultă. Valoarea ASC asociată cu această doză este de 4 ori expunerea ASC clinică.

Excreția în lapte

Daclatasvir a fost excretat în laptele femelelor de șobolan care alăptau, cu concentrații de 1,7 până la 2 ori mai mari față de concentrațiile plasmatică materne.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Lactoză anhidră
Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Dioxid de siliciu (E551)
Stearat de magneziu

Filmul comprimatului

Hipromeloză
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 400
Carmin indigo - lac de aluminiu (E132)
Oxid galben de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Daklinza 30 mg și 60 mg comprimate filmate
30 luni

Daklinza 90 mg comprimate filmate
2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister clar din policlorură de vinil/policloro-trifluoro-etilenă (PVC/PCTFE)/folie protectoare din aluminiu

Cutie a 28 comprimate filmate în blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate

Cutie a 28 comprimate filmate în blistere neperforate tip calendar

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/939/001

EU/1/14/939/002

EU/1/14/939/003

EU/1/14/939/004

EU/1/14/939/005

EU/1/14/939/006

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 august 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Loc. Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Italia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

| Descrierea | Data de finalizare |
|---|-----------------------------|
| Pentru a evalua recurența carcinomului hepatocelular asociat cu Daklinza, DAPP va efectua și va depune rezultatele unui studiu prospectiv privind siguranța utilizând date provenite de la o cohortă alcătuită dintr-un grup de pacienți bine definit, pe baza unui protocol convenit. Raportul final al studiului va fi depus până în: | trimestrul 2 al anului 2021 |

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**TEXT CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Daklinza 30 mg comprimate filmate
daclatasvir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține daclatasvir 30 mg (sub formă de diclorhidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.
A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 comprimate filmate
28 x 1 comprimat filmat

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/939/001 28 comprimate (ambalaj tip calendar)
EU/1/14/939/002 28 x 1 comprimat

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Daklinza 30 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

TEXT BLISTER (PERFORAT) PENTRU ELIBERAREA UNEI UNITĂȚI DOZATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Daklinza 30 mg comprimate
daclatasvir

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BMS

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

TEXT BLISTER (NEPERFORAT) TIP CALENDAR

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Daklinza 30 mg comprimate
daclatasvir

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Luni Marți Miercuri Joi Vineri Sâmbătă Duminică

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**TEXT CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Daklinza 60 mg comprimate filmate
daclatasvir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține daclatasvir 60 mg (sub formă de diclorhidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.
A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 comprimate filmate
28 x 1 comprimat filmat

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/939/003 28 comprimate (ambalaj tip calendar)
EU/1/14/939/004 28 x 1 comprimat

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Daklinza 60 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

TEXT BLISTER (PERFORAT) PENTRU ELIBERAREA UNEI UNITĂȚI DOZATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Daklinza 60 mg comprimate
daclatasvir

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BMS

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

TEXT BLISTER (NEPERFORAT) TIP CALENDAR

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Daklinza 60 mg comprimate
daclatasvir

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Luni Marți Miercuri Joi Vineri Sâmbătă Duminică

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
TEXT CUTIE**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Daklinza 90 mg comprimate filmate
daclatasvir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține daclatasvir 90 mg (sub formă de diclorhidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.
A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 comprimate filmate
28 x 1 comprimat filmat

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/939/005 28 comprimate (ambalaj tip calendar)
EU/1/14/939/006 28 x 1 comprimat

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Daklinza 90 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

TEXT BLISTER (PERFORAT) PENTRU ELIBERAREA UNEI UNITĂȚI DOZATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Daklinza 90 mg comprimate
daclatasvir

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BMS

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

TEXT BLISTER (NEPERFORAT) TIP CALENDAR

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Daklinza 90 mg comprimate
daclatasvir

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Luni Marți Miercuri Joi Vineri Sâmbătă Duminică

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Daklinza 30 mg comprimate filmate

Daklinza 60 mg comprimate filmate

Daklinza 90 mg comprimate filmate

daclatasvir

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Daklinza și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Daklinza
3. Cum să luați Daklinza
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Daklinza
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Daklinza și pentru ce se utilizează

Daklinza conține substanța activă daclatasvir. Acest medicament este utilizat pentru a trata adulți cu hepatită C, o boală infecțioasă care afectează ficatul, provocată de virusul hepatitic C.

Acest medicament acționează prin oprirea virusului hepatitic C să se multiplice și să infecteze noi celule. Acest lucru scade cantitatea de virus hepatitic C din organismul dumneavoastră și elimină virusul din sângele dumneavoastră într-un interval de timp.

Daklinza trebuie întotdeauna utilizat împreună cu alte medicamente împotriva infecției cu virusul hepatitic C și niciodată nu trebuie utilizat singur.

Este foarte important să citiți și prospectele pentru celelalte medicamente pe care le luați împreună cu Daklinza. Dacă aveți orice întrebări referitoare la medicamentele pe care le primiți, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Daklinza

Nu luați Daklinza

- dacă sunteți alergic la daclatasvir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6 din acest prospect)
- dacă luați (prin înghițire sau orice altă cale care afectează întregul organism) oricare dintre următoarele medicamente
 - fenitoină, carbamazepină, oxcarbazepină sau fenobarbital, utilizate pentru a trata convulsiile epileptice

- rifampicină, rifabutină sau rifapentină, antibiotice utilizate pentru a trata tuberculoza
- dexametazonă, un corticosteroid utilizat pentru a trata afecțiuni alergice și inflamatorii
- medicamente care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*, un preparat pe bază de plante).

Aceste medicamente scad efectul Daklinza și este posibil ca tratamentul dumneavoastră să nu dea rezultate. Dacă luați oricare dintre aceste medicamente, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Deoarece Daklinza trebuie întotdeauna utilizat în asociere cu alte medicamente împotriva infecției cu virusul hepatitic C, vă rugăm să vă asigurați că citiți punctul "Nu luați" din prospectele acestor medicamente. Dacă nu sunteți sigur de oricare dintre informațiile din prospecte, vă rugăm să contactați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Daklinza, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă oricare dintre următoarele sunt valabile:

- dacă luați în prezent sau ați luat în ultimele luni medicamentul amiodaronă pentru tratamentul tulburărilor ritmului băților inimii (este posibil ca medicul dumneavoastră să aibă în vedere tratamente alternative dacă ați luat acest medicament)
- aveți o infecție anterioară sau curentă cu virusul hepatitic B, deoarece este posibil ca medicul să dorească să vă monitorizeze mai îndeaproape
- ficatul dumneavoastră este afectat și nu funcționează corespunzător (boală hepatică decompensată)

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă luați orice tip de medicamente pentru tratarea bolilor inimii și dacă în timpul tratamentului manifestați:

- dificultăți la respirație
- stare de confuzie
- palpitații
- leșin

Copii și adolescenți

Daklinza nu este recomandat la pacienți cu vârsta sub 18 ani. Daklinza nu a fost încă studiat la copii și adolescenți.

Daklinza împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Spuneți acest lucru deoarece Daklinza poate influența modul în care acționează unele medicamente. În plus, unele medicamente pot influența modul în care acționează Daklinza. Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să modifice doza de Daklinza sau este posibil ca dumneavoastră să nu puteți lua Daklinza împreună cu anumite medicamente.

Nu luați Daklinza dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- fenitoină, carbamazepină, oxcarbazepină sau fenobarbital, utilizate pentru a trata convulsiile epileptice
- rifampicină, rifabutină sau rifapentină, antibiotice utilizate pentru a trata tuberculoza
- dexametazonă, un corticosteroid utilizat pentru a trata afecțiuni alergice și inflamatorii
- medicamente care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*, un preparat pe bază de plante).

Aceste medicamente scad efectul Daklinza, astfel că tratamentul dumneavoastră nu va da rezultate. Dacă luați oricare dintre aceste medicamente, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- amiodaronă sau digoxin, utilizată în tratamentul băților neregulate ale inimii
- atazanavir/ritonavir, atazanavir/cobicistat, combinație de comprimate de elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/ fumarat de tenofovir disoproxil, etravirină, nevirapină sau efavirenz, utilizate pentru a trata infecția cu HIV

- boceprevir sau telaprevir, utilizate pentru tratamentul infecției cu virus hepatitic C
- claritromicină, telitromicină sau eritromicină, utilizate pentru tratamentul infecțiilor bacteriene
- dabigatran etexilat, utilizat pentru a preveni formarea de cheaguri în sânge
- ketoconazol, itraconazol, posaconazol sau voriconazol, utilizate pentru a trata infecții fungice
- verapamil, diltiazem, nifedipină sau amlodipină, utilizate pentru scăderea tensiunii arteriale
- rosuvastatină, atorvastatină, fluvastatină, simvastatină, pitavastatină sau pravastatină, utilizate pentru a scădea concentrația colesterolului din sânge
- contraceptive administrate oral.

Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să modifice doza de Daklinza pentru administrare în asociere cu unele dintre aceste medicamente.

Sarcina și contracepția

Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Opriți tratamentul cu Daklinza și spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă rămâneți gravidă.

Nu trebuie să luați Daklinza dacă sunteți gravidă.

Dacă puteți rămâne gravidă, utilizați metode eficiente de contracepție în timpul tratamentului cu Daklinza și timp de 5 săptămâni după oprirea acestuia.

Uneori, Daklinza este utilizat împreună cu ribavirină. Ribavirina îi poate face rău copilului nenăscut. De aceea, este foarte important ca dumneavoastră (sau partenera dumneavoastră) să nu rămâneți (rămână) gravidă pe durata acestui tratament.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Daklinza trece în laptele uman. Nu trebuie să alăptați pe durata tratamentului cu Daklinza.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unii pacienți au raportat amețeli, dificultate de concentrare și tulburări de vedere în timpul administrării Daklinza împreună cu alte medicamente pentru tratamentul infecției cu virusul hepatitic C. Dacă aveți oricare dintre aceste reacții adverse, nu conduceți vehicule sau nu utilizați niciun fel de unelte sau utilaje.

Daklinza conține lactoză

Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la unele categorii de glucide (de exemplu lactoză), discutați cu acesta înainte de a lua Daklinza.

3. Cum să luați Daklinza

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată

Doza recomandată de Daklinza este de **60 mg o dată pe zi**. Înghițiți comprimatul întreg. Nu spargeți sau sfărâmați comprimatul deoarece are un gust foarte neplăcut. Daklinza poate fi administrat cu sau fără alimente.

Unele medicamente pot interacționa cu Daklinza, modificând concentrațiile de Daklinza din organismul dumneavoastră. Dacă luați oricare dintre aceste medicamente, medicul dumneavoastră poate decide să vă modifice doza zilnică de Daklinza pentru a se asigura că tratamentul este sigur și eficient pentru dumneavoastră.

Deoarece Daklinza trebuie utilizat întotdeauna împreună cu alte medicamente împotriva infecției cu virusul hepatitic C, vă rugăm să citiți prospectele pentru aceste medicamente. Dacă aveți orice întrebări, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Cât timp să luați Daklinza

Asigurați-vă că luați Daklinza atât timp cât medicul dumneavoastră v-a spus să-l luați.

Durata tratamentului dumneavoastră cu Daklinza va fi de 12 sau de 24 săptămâni. Durata tratamentului dumneavoastră depinde de administrarea sau nu a unui tratament anterior pentru infecția cu virusul hepatitic C, boala care vă afectează ficatul, și de ce alte medicamente veți lua împreună cu Daklinza. Este posibil să fie necesar să luați alte medicamente pentru diferite perioade de timp.

Dacă luați mai mult Daklinza decât trebuie

Dacă luați în mod accidental mai multe comprimate de Daklinza decât v-a recomandat medicul dumneavoastră, contactați imediat medicul dumneavoastră sau mergeți la cel mai apropiat spital pentru recomandări. Păstrați cu dumneavoastră blisterul în care sunt ambalate comprimatele pentru a putea descrie cu ușurință ce ați luat.

Dacă uitați să luați Daklinza

Este important să nu omiteți nicio doză din acest medicament.

Dacă omiteți o doză:

- și vă dați seama în decurs de 20 ore de la ora la care luați în mod obișnuit Daklinza, trebuie să luați comprimatul cât mai curând posibil. Apoi luați doza următoare la ora obișnuită.
- și vă dați seama că au trecut 20 ore sau mai mult de la ora la care luați în mod obișnuit Daklinza, așteptați și luați doza următoare la ora obișnuită. Nu luați o doză dublă (două doze la distanță prea mică una de alta).

Dacă încetați să luați Daklinza

Este important să continuați să luați Daklinza pe întreaga durată a tratamentului. Altfel, este posibil ca medicamentul să nu acționeze împotriva virusului hepatitic C. **Nu opriți tratamentul cu Daklinza decât dacă medicul dumneavoastră v-a spus să-l opriți.**

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Atunci când Daklinza a fost utilizat împreună cu sofosbuvir (fără ribavirină), au fost raportate următoarele reacții adverse.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- durere de cap, oboseală

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- tulburări de somn
- amețeli
- migrenă
- greață (senzație de rău), diaree, durere abdominală
- dureri articulare, durere sau sensibilitate musculară, care nu este provocată de exerciții fizice

Atunci când Daklinza s-a utilizat împreună cu sofosbuvir și ribavirină, s-au raportat următoarele reacții adverse.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- durere de cap, greață (senzație de rău), oboseală
- scădere a numărului de globule roșii din sânge (anemie)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- scădere a poftei de mâncare
- tulburări de somn, iritabilitate
- amețeli
- migrenă
- scurtare a respirației, tuse, congestie nazală (nas înfundat)
- bufeuri
- uscăciune a pielii, cădere neobișnuită sau subțiere a părului, erupție trecătoare pe piele, mâncărime
- diaree, vărsături, durere abdominală, constipație, senzație de arsură în capul pieptului, gaze în exces în stomac sau intestin
- uscăciune a gurii
- dureri articulare, durere sau sensibilitate musculară, care nu este provocată de exerciții fizice

Atunci când Daklinza s-a utilizat împreună cu peginterferon alfa și ribavirină, reacțiile adverse raportate sunt identice cu cele enumerate în prospectul acestor medicamente. Mai jos sunt enumerate cele mai frecvente dintre aceste reacții adverse.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- scădere a poftei de mâncare
- tulburări de somn
- durere de cap
- scurtare a respirației
- greață
- oboseală
- boală asemănătoare gripei, febră
- mâncărimi, uscăciune a pielii, cădere neobișnuită sau subțiere a părului, erupție trecătoare pe piele
- diaree
- tuse
- durere articulară, durere sau sensibilitate musculară, care nu este provocată de exerciții fizice, slăbiciune neobișnuită
- iritabilitate
- scădere a numărului de globule roșii din sânge (anemie), scădere a numărului de globule albe din sânge

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Daklinza

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după "EXP". Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Daklinza

- Substanța activă este daclatasvir. Fiecare comprimat filmat conține daclatasvir 30 mg, 60 mg sau 90 mg (sub formă de diclorhidrat)
- Celelalte componente sunt
 - *Nucleul comprimatului:* lactoză anhidră (vezi pct. 2), celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, dioxid de siliciu (E551) și stearat de magneziu
 - *Filmul:* hipromeloză, dioxid de titan (E171), macrogol 400, carmin indigo - lac de aluminiu (E132), oxid galben de fier (E172)

Cum arată Daklinza și conținutul ambalajului

Daklinza 30 mg: comprimatul filmat este de culoare verde, cu formă pentagonală, biconvex, inscripționat cu "BMS" pe una dintre fețe și cu "213" pe cealaltă față.

Daklinza 60 mg: comprimatul filmat este de culoare verde deschis, cu formă pentagonală, biconvex, inscripționat cu "BMS" pe una dintre fețe și cu "215" pe cealaltă față.

Daklinza 90 mg: comprimatul filmat este de culoare verde deschis, cu formă rotundă, biconvex, gravat cu "BMS" pe una dintre fețe și cu "011" pe cealaltă față.

Daklinza 30 mg, 60 mg sau 90 mg comprimate filmate sunt disponibile în ambalaje cu 28 comprimate în blistere neperforate tip calendar și blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Marea Britanie

Fabricantul

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Loc. Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Italia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: +370 52 369140

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Danmark

Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tel: +372 640 1030 Tlf: + 47 67 55 53 50

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0) 1 58 83 84 96

Hrvatska

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
TEL: +385 1 2078 508

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: +371 67708347 Tel: + 44 (0800) 731 1736

Norge**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,
S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: +386 1 2355 100

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA IV
CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

Concluzii științifice

Frecvența coinfecției cu virusul hepatitei B (VHB) și virusul hepatitei C (VHC) nu este scăzută, cauza fiind căile de transmitere multiple. Este cunoscut faptul că infecția cu VHC duce la supresia replicării VHB la pacienții coinfectați. Aspectele virale și imunologice ale coinfecției VHB/VHC nu sunt pe deplin cunoscute. Cu toate că activitatea și progresia bolii sunt, în general, mult mai severe în prezența dublei infecții, replicarea VHB este deseori suprimată în prezența coinfecției cu VHC. Tratamentul pentru hepatita C recomandat de Asociația europeană pentru studiul bolilor hepatice (EASL) face referire la potențialul risc al reactivării VHB în timpul sau după clearance-ul VHC.

Antiviralele cu acțiune directă (AAD) acționează ținând asupra proteinelor nestructurale ale virusului hepatitei C, ducând la întreruperea replicării și infecției. Ca urmare a activității crescute împotriva VHC și lipsei activității anti-VHB, riscul reactivării VHB poate fi mai mare în asociere cu administrarea noii terapii comparativ cu tratamentele bazate pe interferon aprobate anterior împotriva VHC. Cazuri din literatură (Balagopal et al., 2015; Collins et al., 2015; Ende et al., 2015) descriu creșterea încărcăturii virale cu VHB după scaderea rapidă a încărcăturii virale cu VHC la pacienții tratați cu antivirale cu acțiune directă (AAD) în regimuri terapeutice fără interferon; s-au identificat și alte cazuri în EudraVigilance. Unele cazuri identificate cu AAD au consecințe grave, cu înrăutățirea funcției hepatice și cel puțin un caz în care pacientul a necesitat transplant hepatic.

Replicarea VHB după inițierea tratamentului cu AAD pentru infecția cu VHC nu este în prezent descrisă în informațiile referitoare la produs ale produselor autorizate în prezent și, având în vedere gravitatea evenimentelor descrise, necesitatea intervenției asupra replicării VHB și plauzibilitatea biologică a replicării, s-a considerat că investigarea mai aprofundată este justificată. Procedura de sesizare în curs a fost inițiată de Comisia Europeană (CE) pentru a permite investigarea mai aprofundată a riscului replicării virusului hepatitei B după inițierea tratamentului cu AAD și pentru a recomanda orice măsură adecvată pentru a minimiza riscul.

După inițierea acestei analize, rezultatele unui studiu (Reig et al. 2016) derulat între octombrie 2014 și decembrie 2015 în secțiile de hepatologie din patru spitale universitare spaniole pe pacienți cu hepatită C cronică și istoric de carcinom hepatocelular (CHC) tratați cu AAD au sugerat recurența timpurie neașteptată a CHC.

S-a considerat că, pe lângă reactivarea virusului hepatitei B, trebuie investigat și riscul carcinomului hepatocelular și trebuie acordată o atenție deosebită pentru a optimiza siguranța și utilizarea eficientă a acestor medicamente. De aceea, în aprilie 2016, Comisia Europeană a extins sfera de aplicare a procedurii pentru a permite luarea în considerare a altor date pentru evaluarea riscului carcinomului hepatocelular și a impactului acestuia asupra raportului beneficiu-risc pentru toate AAD în tratamentul hepatitei cronice C.

Deoarece ambele solicitări pentru procedura inițiată rezultă din evaluarea datelor obținute din activități de farmacovigilență, CE a cerut ca avizul să fie adoptat de Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP) pe baza unei recomandări a Comitetului de farmacovigilență pentru evaluarea riscului (PRAC).

Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

În realizarea evaluării, PRAC a luat în considerare toate datele depuse de titularii autorizației de punere pe piață, precum și informațiile din literatură și informațiile suplimentare furnizate de un grup științific consultativ cu privire la riscul reactivării hepatitei B și la recurența și apariția carcinomului hepatocelular.

Reactivarea virusului hepatitei B

În ceea ce privește riscul reactivării hepatitei B, întrucât hepatita B cronică (HbsAg+) a fost considerată un criteriu de excludere, iar culegerea de date cu privire la serologia și ADN-ul VHB nu a

fost obligatorie în dezvoltarea programului cu agenți AAD, informațiile cu privire la reactivarea hepatitei B, accesibile din studii clinice finalizate, sunt limitate. De aceea, datele despre reactivarea VHB cu AAD au apărut, în mare parte, ulterior punerii pe piață.

Datele disponibile furnizează dovada că reactivarea replicării VHB poate să apară în contextul tratamentului infecției active cronice cu VHC, cu orice formă de tratament eficient la pacienții coinfectați cu VHB și VHC. Reactivarea poate să apară, în mare parte, la subiecți cu HBsAg detectabili și replicare VHB activă la orice nivel, evaluată pe baza nivelurilor măsurabile de ADN-VHB, dar poate să apară și la subiecți cu HBsAg nedetectabili și cu anticorpi anti-HBc detectabili, din care un procent mic poate, de asemenea, să prezinte niveluri variabile ale replicării active a VHB.

Deși au fost descrise în literatură cazuri grave și chiar fatale ale reactivării VHB, datele disponibile indică faptul că reactivarea replicării VHB poate fi, în mare parte, moderată și fără consecințe clinice. Caracteristicile impactului infecției cronice cu VHC, cum ar fi genotipul VHC, încărcătura virală și examenele histopatologice, asupra riscului de apariție a reactivării VHB, nu au putut fi clarificate pe baza datelor disponibile. Totuși, se poate presupune că pacienții cu boala hepatică mai avansată pot prezenta un risc mai mare de complicații clinice grave în cazul reactivării VHB. În general, reactivarea s-a produs la scurt timp după inițierea tratamentului, tiparul constând într-o corelație cu scăderea rapidă a încărcăturii virale VHC care caracterizează dinamica încărcăturii virale cu AAD.

Per ansamblu, PRAC a fost de părere că există dovezi ale riscului de reactivare VHB la pacienții coinfectați VHB/VHC tratați cu AAD și, prin urmare, reactivarea la pacienții coinfectați trebuie considerată un risc identificat important care trebuie monitorizat cu atenție prin activități de rutină de minimizare a riscului.

Pentru a minimiza riscul reactivării VHB, PRAC a recomandat ca toți pacienții să fie testați pentru infecția cu VHB înainte de inițierea tratamentului cu AAD și ca pacienții coinfectați cu VHB/VHC să fie monitorizați și tratați conform ghidurilor clinice curente. Informațiile referitoare la produs trebuie să reflecte aceste recomandări și să informeze profesioniștii din domeniul sănătății asupra riscului. În plus, pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului dacă au fost vreodată infectați cu VHB, deoarece este necesară o monitorizare atentă.

Carcinomul hepatocelular

Cu privire la analiza CHC cu AAD, titularilor autorizației de punere pe piață li s-a solicitat să efectueze o analiză complexă a tuturor datelor disponibile din studii clinice, studii observaționale, rapoarte spontane și literatura publicată cu privire la CHC la pacienți cu hepatită cronică C după tratament cu AAD.

Un studiu derulat de Reig et al. (2016) a arătat că există un semnal de recurență a CHC la pacienții tratați cu AAD; rezultate asemănătoare au fost obținute de Conti et al. (2016). Alte date publicate din cohorte mari nu au susținut concluziile (Pol et al, 2016). Aceste cohorte însă fie nu erau concepute pentru evaluarea recurenței CHC, acesta fiind cazul cohortei ANRS CO22 HEPATHER, fie au cuprins un număr limitat de pacienți cu CHC care au atins răspunsul radiologic complet și au fost tratați ulterior cu AAD în cohorta ANRS CO12 CirVir.

Per ansamblu, PRAC a considerat studiile ulterioare vor caracteriza cu certitudine riscul recurenței CHC asociat cu AAD, pentru a aborda neclaritățile rămase despre acest potențial risc și a concluzionat asupra necesității recomandărilor suplimentare în managementul clinic. Luând în considerare toate datele disponibile, PRAC a fost de părere că titularii autorizației de punere pe piață trebuie să deruleze și să depună rezultatele unui studiu prospectiv de siguranță folosind date obținute din cohorta unei grupe de pacienți foarte bine definite, pe baza unui protocol convenit care să stabilească criteriile de înrolare și urmărire a pacienților în termeni de planificare în timp și metode de selectare. Protocolul acestui studiu va fi depus la PRAC până pe 15 iunie 2017, iar rezultatele finale ale studiului până în trimestrul 4 al anului 2019.

Pe baza concluziilor trase de Reig et al, s-au ridicat întrebări și privind evoluția *de novo* a CHC la pacienții cirofici cu VHC, tratați cu AAD, deoarece acești pacienți pot avea CHC nedagnosticat încă. Datele din studii clinice privind incidența CHC cu debut nou indică estimări mai ridicate pentru CHC după atingerea răspunsului virologic susținut (RVS) prin administrarea tratamentelor fără interferon comparativ cu administrarea tratamentelor care conțin interferon, chiar și la stratificarea în funcție de prezența cirozei. S-a recunoscut însă dificultatea de a controla pe deplin confuziile în această comparație nerandomizată. S-a considerat însă că impactul terapiilor cu AAD asupra incidenței și tipului de novo al CHC trebuie investigat mai aprofundat de către titularii autorizației de punere pe piață printr-un studiu prospectiv de tip cohortă derulat pe pacienți infectați cu VHC cu ciroză compensată (CTP-A), fără istoric de CHC și tratați cu AAD. Cercetarea trebuie să acopere prospectiv factorii de risc cunoscuți pentru CHC și testarea imagistică periodică pentru diagnosticul CHC, conform ghidurilor clinice europene în vigoare (EASL). O evaluare a fezabilității utilizării surselor de date existente pentru acest scop trebuie depusă la PRAC în scopul evaluării până la 15 iunie 2017. Dacă utilizarea surselor de date existente nu este fezabilă, trebuie furnizată o propunere pentru culegerea prospectivă de date.

PRAC a fost, de asemenea, de părere că „apariția carcinomului hepatocelular” și „recurența carcinomului hepatocelular” trebuie considerate riscuri potențiale importante. În plus, „pacienții cu CHC anterior” trebuie considerați informații absente, deoarece această populație a fost exclusă din studiile clinice disponibile. Planul de management al riscului (PMR) pentru medicamentele relevante va fi actualizat corespunzător.

În concluzie, PRAC a considerat că raportul beneficiu-risc al produselor ce conțin AAD rămâne favorabil, sub rezerva modificării termenilor autorizațiilor de punere pe piață.

Motive pentru recomandarea PRAC

Întrucât

- PRAC a considerat că procedura intră sub incidența Articolului 20 al Regulamentului (CE) nr 726/2004 rezultând din datele de farmacovigilență pentru antivirale cu acțiune directă (AAD) indicate în tratamentul hepatitei cronice C.
- PRAC a revizuit toate datele depuse în scris și în timpul expunerilor orale de către titularii autorizației de punere pe piață în legătură cu riscul reactivării hepatitei B și cu întrebările ridicate în urma rapoartelor privind carcinomul hepatocelular la pacienți ce au utilizat AAD, cât și cu privire la rezultatul ședinței grupului științific consultativ asupra infecției HIV/bolilor virale.
- În ceea ce privește reactivarea VHB, PRAC a concluzionat că datele disponibile furnizează dovezi ale riscului reactivării VHB la pacienții coinfectați cu VHB/VHC tratați pentru hepatită cronică C cu AAD. PRAC a fost de părere că toți pacienții trebuie testați pentru infecția cu virusul hepatitei B înainte de inițierea tratamentului cu AAD. Pacienții coinfectați cu VHB/VHC trebuie monitorizați în timpul și după tratament, conform ghidurilor clinice actuale. Informațiile referitoare la produs trebuie să includă o atenționare de informare asupra riscului reactivării hepatitei B și să reflecte aceste recomandări.
- În ceea ce privește riscul recurenței CHC la pacienții ce utilizează AAD, PRAC a considerat că sunt necesare date suplimentare asupra impactului tratamentului cu AAD asupra incidenței recurenței CHC. Toți titularii autorizației de punere pe piață pentru AAD trebuie să deruleze un studiu prospectiv de siguranță într-o grupă de pacienți clar definită, pe baza unui protocol convenit care stabilește criteriile de înrolare și urmărire. Este încurajată derularea unui studiu de tip joint.
- PRAC a fost, de asemenea, de părere că impactul tratamentului cu AAD asupra incidenței și tipului de carcinom hepatocelular de novo trebuie investigat mai aprofundat printr-un studiu

prospectiv de tip cohortă derulat pe pacienți infectați cu VHC și diagnosticați cu ciroză. Este încurajată derularea unui studiu de tip joint.

Ținând seama de cele de mai sus, PRAC a considerat că raportul beneficiu-risc al AAD rămâne favorabil, sub rezerva modificării termenilor autorizațiilor de punere pe piață.

În consecință, PRAC recomandă diferențierea termenilor autorizațiilor de punere pe piață pentru Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi și Viekirax.

Avizul CHMP și explicație detaliată a argumentelor științifice pentru diferențele față de recomandarea PRAC

După ce a analizat recomandarea PRAC, CHMP a fost de acord cu concluziile științifice generale și cu motivele recomandării.

În conformitate cu recomandarea PRAC, pentru a evalua recurența carcinomului hepatocelular asociat cu antivirale cu acțiune directă, titularii autorizației de punere pe piață trebuie să deruleze și să depună rezultatele unui studiu prospectiv de siguranță folosind date obținute din cohorta unei grupe de pacienți foarte bine definite, pe baza unui protocol convenit care stabilește criteriile de înrolare și urmărirea pacienților în termeni de planificare în timp și metode de selectare.

După examinarea mai atentă a termenelor propuse pentru depunerea raportului final al studiului și, luând în considerare că termenul pentru depunerea protocolului este 15 iunie 2017, CHMP a fost de părere că data pentru depunerea raportului final al studiului trebuie amânată până în trimestrul 2 al anului 2021 pentru a aloca suficient timp stabilirii unui acord asupra protocolului de tip joint și culegerii unui volum suficient de date pentru a răspunde corespunzător întrebării științifice.

Formularea condiției autorizației de punere pe piață a fost modificată corespunzător.

În plus, rezultatele intermediare trebuie depuse pentru evaluarea de către PRAC până trimestrul 4 al anului 2019.

Planul de management al riscului (PMR) trebuie actualizat corespunzător în 3 luni de la avizul CHMP.

Concluzie generală

În consecință, CHMP a considerat că raportul beneficiu-risc al Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi și Viekirax rămâne favorabil, sub rezerva modificării informațiilor referitoare la produs și a condițiilor descrise mai sus.

Prin urmare, CHMP recomandă diferențierea termenilor autorizațiilor de punere pe piață pentru Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi și Viekirax.