

MyDekla™ 30

MyDekla™ 60

Daclatasvir Film - Coated Tablets
30 mg / 60 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Daclatasvir film-coated tablets 30 mg
Daclatasvir film-coated tablets 60 mg

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

MyDekla 30

Each film coated tablet contains:

Daclatasvir Dihydrochloride equivalent to Daclatasvir.....30 mg

Excipient(s) with known effect:

Each 30 mg film-coated tablet contains 58 mg of lactose (as anhydrous).

For the full list of excipients, see section 6.1.

MyDekla 60

Each film coated tablet contains:

Daclatasvir Dihydrochloride equivalent to Daclatasvir.....60 mg

Excipient(s) with known effect:

Each 60 mg film-coated tablet contains 116 mg of lactose (as anhydrous).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Daclatasvir film-coated tablets 30 mg

A dark green film-coated, pentagon shaped, biconvex tablet debossed with "DT" on one side and "30" on the other side.

Daclatasvir film-coated tablets 60 mg

A green film-coated, pentagon shaped, biconvex tablet debossed with "DT" on one side and "60" on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic Indications

Daclatasvir is indicated in combination with other medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) infection in adults (see sections 4.2, 4.4 and 5.1).

For HCV genotype specific activity, see sections 4.4 and 5.1.

4.2 Posology and method of administration

Treatment with Daclatasvir should be initiated and monitored by a physician experienced in the management of chronic hepatitis C.

Posology

The recommended dose of Daclatasvir is 60 mg once daily, to be taken orally with or without meals.

Daclatasvir must be administered in combination with other medicinal products. The Summary of Product Characteristics for the other medicinal products in the regimen should also be consulted before initiation of therapy with Daclatasvir.

Recommended regimens and treatment duration are provided in Table 1 below (see sections 4.4 and 5.1):

Table 1: Recommended regimens and treatment duration for Daclatasvir combination therapy

Patient population*	Regimen and duration
HCV GT 1 or 4	
Patients without cirrhosis	Daclatasvir + sofosbuvir for 12 weeks
Patients with cirrhosis CP A or B	Daclatasvir + sofosbuvir + ribavirin for 12 weeks or Daclatasvir + sofosbuvir (without ribavirin) for 24 weeks
CP C	Daclatasvir + sofosbuvir +/- ribavirin for 24 weeks (see sections 4.4 and 5.1)
HCV GT 3	
Patients without cirrhosis	Daclatasvir + sofosbuvir for 12 weeks
Patients with cirrhosis	Daclatasvir + sofosbuvir +/- ribavirin for 24 weeks (see section 5.1)
Recurrent HCV infection post-liver transplant (GT 1, 3 or 4)	
Patients without cirrhosis	Daclatasvir + sofosbuvir + ribavirin for 12 weeks (see section 5.1)
Patients with CP A or B cirrhosis GT 1 or 4	Daclatasvir + sofosbuvir + ribavirin for 12 weeks Daclatasvir + sofosbuvir +/- ribavirin for 24 weeks
GT 3	Daclatasvir + sofosbuvir +/- ribavirin for 24 weeks
Patients with CP C cirrhosis	Daclatasvir + sofosbuvir +/- ribavirin for 24 weeks (see sections 4.4 and 5.1)

GT: Genotype; CP: Child Pugh

* Includes patients co-infected with human immunodeficiency virus (HIV). For dosing recommendations with HIV antiviral agents, refer to section 4.5.

Daclatasvir + peginterferon alfa + ribavirin

This regimen is an alternative recommended regimen for patients with genotype 4 infection, without cirrhosis or with compensated cirrhosis. Daclatasvir is given for 24 weeks, in combination with 24-48 weeks of peginterferon alfa and ribavirin:

- If HCV RNA is undetectable at both treatment weeks 4 and 12, all 3 components of the regimen should be continued for a total duration of 24 weeks.

- If undetectable HCV RNA is achieved, but not at both treatment weeks 4 and 12, Daclatasvir should be discontinued at 24 weeks and peginterferon alfa and ribavirin continued for a total duration of 48 weeks.

Ribavirin Dosing Guidelines

The dose of ribavirin, when combined with Daclatasvir, is weight-based (1,000 or 1,200 mg in patients <75 kg or ≥75 kg, respectively). Refer to the Summary of Product Characteristics of ribavirin.

For patients with Child-Pugh A, B, or C cirrhosis or recurrence of HCV infection after liver transplantation, the recommended initial dose of ribavirin is 600 mg daily with food. If the starting dose is well-tolerated, the dose can be titrated up to a maximum of 1,000-1,200 mg daily (breakpoint 75 kg). If the starting dose is not well-tolerated, the dose should be reduced as clinically indicated, based on haemoglobin and creatinine clearance measurements (see Table 2).



Laboratory Value/Clinical Criteria	Ribavirin Dosing Guideline
Haemoglobin	
> 12 g/dL	600 mg daily
> 10 to ≤ 12 g/dL	400 mg daily
> 8.5 to ≤ 10 g/dL	200 mg daily
≤ 8.5 g/dL	Discontinue ribavirin
Creatinine Clearance	
> 50 mL/min	Follow guidelines above for haemoglobin
> 30 to ≤ 50 mL/min	200 mg every other day
≤ 30 mL/min or haemodialysis	Discontinue ribavirin

Dose modification, interruption and discontinuation

Dose modification of Daclatasvir to manage adverse reactions is not recommended. If treatment interruption of components in the regimen is necessary because of adverse reactions, Daclatasvir must not be given as monotherapy.

There are no virologic treatment stopping rules that apply to the combination of Daclatasvir with sofosbuvir.

Treatment discontinuation in patients with inadequate on-treatment virologic response during treatment with Daclatasvir, peginterferon alfa and ribavirin

It is unlikely that patients with inadequate on-treatment virologic response will achieve a sustained virologic response (SVR); therefore discontinuation of treatment is recommended in these patients. The HCV RNA thresholds that trigger discontinuation of treatment (i.e. treatment stopping rules) are presented in Table 3.

Table 3: Treatment stopping rules in patients receiving Daclatasvir in combination with peginterferon alfa and ribavirin with inadequate on-treatment virologic response

HCV RNA	Action
Treatment week 4: > 1000 IU/ml	Discontinue Daclatasvir, peginterferon alfa and ribavirin
Treatment week 12: .25 IU/ml	Discontinue Daclatasvir, peginterferon alfa and ribavirin
Treatment week 24: .25 IU/ml	Discontinue peginterferon alfa and ribavirin (treatment with Daclatasvir is complete at week 24)

Dose recommendation for concomitant medicines

Strong inhibitors of cytochrome P450 enzyme 3A4 (CYP3A4)

The dose of Daclatasvir should be reduced to 30 mg once daily when co-administered with strong inhibitors of CYP3A4.

Moderate inducers of CYP3A4

The dose of Daclatasvir should be increased to 90 mg once daily when co-administered with moderate inducers of CYP3A4. See section 4.5.

Missed doses

Patients should be instructed that, if they miss a dose of Daclatasvir, the dose should be taken as soon as possible if remembered within 20 hours of the scheduled dose time. However, if the missed dose is remembered more than 20 hours after the scheduled dose, the dose should be skipped and the next dose taken at the appropriate time.

Special populations

Elderly

No dose adjustment of Daclatasvir is required for patients aged ≥ 65 years (see sections 4.4 and 5.2).

Renal impairment

No dose adjustment of Daclatasvir is required for patients with any degree of renal impairment (see section 5.2).

Hepatic impairment

No dose adjustment of Daclatasvir is required for patients with mild (Child-Pugh A, score 5-6), moderate (Child-Pugh B, score 7-9) or severe (Child-Pugh C, score ≥ 10) hepatic impairment. Daclatasvir has not been studied in patients with decompensated cirrhosis (see sections 4.4 and 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of Daclatasvir in children and adolescents aged below 18 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration

Daclatasvir is to be taken orally with or without meals. Patients should be instructed to swallow the tablet whole. The film-coated tablet should not be chewed or crushed due to the unpleasant taste of the active substance.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Co-administration with medicinal products that strongly induce cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) and P-glycoprotein transporter (P-gp) and thus may lead to lower exposure and loss of efficacy of Daclatasvir. These active substances include but are not limited to phenytoin, carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, rifampicin, rifabutin, rifapentine, systemic dexamethasone, and the herbal product St John's wort (*Hypericum perforatum*).

4.4 Special warnings and precautions for use

Daclatasvir must not be administered as monotherapy. Daclatasvir must be administered in combination with other medicinal products for the treatment of chronic HCV infection (see sections 4.1 and 4.2).

Severe bradycardia and heart block

Cases of severe bradycardia and heart block have been observed when Daclatasvir is used in combination with sofosbuvir and concomitant amiodarone with or without other drugs that lower heart rate. The mechanism is not established.

The concomitant use of amiodarone was limited through the clinical development of sofosbuvir plus direct-acting antivirals (DAAs). Cases are potentially life threatening, therefore amiodarone should only be used in patients on Daclatasvir and sofosbuvir when other alternative antiarrhythmic treatments are not tolerated or are contraindicated.

Should concomitant use of amiodarone be considered necessary it is recommended that patients are closely monitored when initiating Daclatasvir in combination with sofosbuvir. Patients who are identified as being at high risk of bradyarrhythmia should be continuously monitored for 48 hours in an appropriate clinical setting.

Due to the long half-life of amiodarone, appropriate monitoring should also be carried out for patients who have discontinued amiodarone within the past few months and are to be initiated on Daclatasvir in combination with sofosbuvir.

All patients receiving Daclatasvir and sofosbuvir in combination with amiodarone with or without other drugs that lower heart rate should also be warned of the symptoms of bradycardia and heart block and should be advised to seek medical advice urgently should they experience them.

Genotype-specific activity

Concerning recommended regimens with different HCV genotypes, see section 4.2. Concerning genotype-specific virological and clinical activity, see section 5.1.

Data to support the treatment of genotype 2 infection with Daclatasvir and sofosbuvir are limited.

Data from study ALLY-3 (A1444218) support a 12-week treatment duration of Daclatasvir + sofosbuvir for treatment-naïve and -experienced patients with genotype 3 infection without cirrhosis. Lower rates of SVR were observed for patients with cirrhosis (see section 5.1). Data from compassionate use programmes which included patients with genotype 3 infection and cirrhosis, support the use of Daclatasvir + sofosbuvir for 24 weeks in these patients. The relevance of adding ribavirin to that regimen is unclear (see section 5.1).

The clinical data to support the use of Daclatasvir and sofosbuvir in patients infected with HCV genotypes 4 and 6 are limited. There are no clinical data in patients with genotype 5 (see section 5.1).

Patients with Child-Pugh C liver disease

The safety and efficacy of Daclatasvir in the treatment of HCV infection in patients with Child-Pugh C liver disease have been established in the clinical study ALLY-1 (A1444215, Daclatasvir + sofosbuvir + ribavirin for 12 weeks); however, SVR rates were lower than in patients with Child-Pugh A and B. Therefore, a conservative treatment regimen of Daclatasvir + sofosbuvir +/- ribavirin for 24 weeks is



proposed for patients with Child-Pugh C (see sections 4.2 and 5.1). Ribavirin may be added based on clinical assessment of an individual patient.

Retreatment with daclatasvir

The efficacy of Daclatasvir as part of a retreatment regimen in patients with prior exposure to a NS5A inhibitor has not been established.

Pregnancy and contraception requirements

Daclatasvir should not be used during pregnancy or in women of childbearing potential not using contraception. Use of highly effective contraception should be continued for 5 weeks after completion of Daclatasvir therapy (see section 4.6).

When Daclatasvir is used in combination with ribavirin, the contraindications and warnings for that medicinal product are applicable. Significant teratogenic and/or embryocidal effects have been demonstrated in all animal species exposed to ribavirin; therefore, extreme care must be taken to avoid pregnancy in female patients and in female partners of male patients (see the Summary of Product Characteristics for ribavirin).

HCV/HBV (hepatitis B virus) co-infection

The safety and efficacy of Daclatasvir in the treatment of HCV infection in patients who are co-infected with HBV have not been investigated.

Interactions with medicinal products

Co-administration of Daclatasvir can alter the concentration of other medicinal products and other medicinal products may alter the concentration of daclatasvir. Refer to section 4.3 for a listing of medicinal products that are contraindicated for use with Daclatasvir due to potential loss of therapeutic effect. Refer to section 4.5 for established and other potentially significant drug-drug interactions.

Paediatric population

Daclatasvir is not recommended for use in children and adolescents aged below 18 years because the safety and efficacy have not been established in this population.

Important information about some of the ingredients in Daclatasvir

Daclatasvir contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Contraindications of concomitant use (see section 4.3)

Daclatasvir is contraindicated in combination with medicinal products that strongly induce CYP3A4 and P-gp, e.g. phenytoin, carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, rifampicin, rifabutin, rifapentine, systemic dexamethasone, and the herbal product St John's wort (*Hypericum perforatum*), and thus may lead to lower exposure and loss of efficacy of Daclatasvir.

Potential for interaction with other medicinal products

Daclatasvir is a substrate of CYP3A4, P-gp and organic cation transporter (OCT) 1. Strong or moderate inducers of CYP3A4 and P-gp may decrease the plasma levels and therapeutic effect of daclatasvir. Co-administration with strong inducers of CYP3A4 and P-gp is contraindicated while dose adjustment of Daclatasvir is recommended when co-administered with moderate inducers of CYP3A4 and P-gp (see Table 4). Strong inhibitors of CYP3A4 may increase the plasma levels of daclatasvir. Dose adjustment of Daclatasvir is recommended when co-administered with strong inhibitors of CYP3A4 (see Table 4). Co-administration of medicines that inhibit P-gp or OCT1 activity is likely to have a limited effect on daclatasvir exposure.

Daclatasvir is an inhibitor of P-gp, organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1, OCT1 and breast cancer resistance protein (BCRP). Administration of Daclatasvir may increase systemic exposure to medicinal products that are substrates of P-gp, OATP 1B1, OCT1 or BCRP, which could increase or prolong their therapeutic effect and adverse reactions. Caution should be used if the medicinal product has a narrow therapeutic range (see Table 4).

Daclatasvir is a very weak inducer of CYP3A4 and caused a 13% decrease in midazolam exposure. However, as this is a limited effect, dose adjustment of concomitantly administered CYP3A4 substrates is not necessary.

Refer to the respective Summary of Product Characteristics for drug interaction information for other medicinal products in the regimen.

Tabulated summary of interactions

Table 4 provides information from drug interaction studies with daclatasvir including clinical recommendations for established or potentially significant drug interactions. Clinically relevant increase in concentration is indicated as "↑", clinically relevant decrease as "↓", no clinically relevant change as "↔". If available, ratios of geometric means are shown, with 90% confidence intervals (CI) in parentheses. The studies presented in Table 4 were conducted in healthy adult subjects unless otherwise noted. The table is not all-inclusive.

Table 4: Interactions and dose recommendations with other medicinal products

Medicinal products by therapeutic areas	Interaction	Recommendations concerning Co-administration
ANTIVIRALS, HCV		
<i>Nucleotide analogue polymerase inhibitor</i>		
Sofosbuvir 400 mg once daily (daclatasvir 60 mg once daily) Study conducted in patients with chronic HCV infection	↔ Daclatasvir* AUC: 0.95 (0.82, 1.10) C _{max} : 0.88 (0.78, 0.99) C _{min} : 0.91 (0.71, 1.16) ↔ GS-331007** AUC: 1.0 (0.95, 1.08) C _{max} : 0.8 (0.77, 0.90) C _{min} : 1.4 (1.35, 1.53) *Comparison for daclatasvir was to a historical reference (data from 3 studies of daclatasvir 60 mg once daily with peginterferon alfa and ribavirin). **GS-331007 is the major circulating metabolite of the prodrug sofosbuvir.	No dose adjustment of Daclatasvir or sofosbuvir is required.
<i>Protease inhibitors (PIs)</i>		
Boceprevir	Interaction not studied. Expected due to CYP3A4 inhibition by boceprevir: ↑ Daclatasvir	The dose of Daclatasvir should be reduced to 30 mg once daily when co-administered with boceprevir or other strong inhibitors of CYP3A4.
Simeprevir 150 mg once daily (daclatasvir 60 mg once daily)	↑ Daclatasvir AUC: 1.96 (1.84, 2.10) C _{max} : 1.50 (1.39, 1.62) C _{min} : 2.68 (2.42, 2.98) ↑ Simeprevir AUC: 1.44 (1.32, 1.56) C _{max} : 1.39 (1.27, 1.52) C _{min} : 1.49 (1.33, 1.67)	No dose adjustment of Daclatasvir or simeprevir is required.



<p>Telaprevir 500 mg q12h (daclatasvir 20 mg once daily)</p> <p>Telaprevir 750 mg q8h (daclatasvir 20 mg once daily)</p>	<p>↑ Daclatasvir AUC: 2.32 (2.06, 2.62) C_{max}: 1.46 (1.28, 1.66)</p> <p>↔ Telaprevir AUC: 0.94 (0.84, 1.04) C_{max}: 1.01 (0.89, 1.14)</p> <p>↑ Daclatasvir AUC: 2.15 (1.87, 2.48) C_{max}: 1.22 (1.04, 1.44)</p> <p>↔ Telaprevir AUC: 0.99 (0.95, 1.03) C_{max}: 1.02 (0.95, 1.09)</p> <p>CYP3A4 inhibition by telaprevir</p>	<p>The dose of Daclatasvir should be reduced to 30 mg once daily when co-administered with telaprevir or other strong inhibitors of CYP3A4.</p>
<i>Other HCV antivirals</i>		
<p>Peginterferon alfa 180 µg once weekly and ribavirin 1000 mg or 1200 mg/day in two divided doses (daclatasvir 60 mg once daily)</p> <p>Study conducted in patients with chronic HCV infection</p>	<p>↔ Daclatasvir AUC: ↔* C_{max}: ↔* C_{min}: ↔*</p> <p>↔ Peginterferon alfa C_{min}: ↔*</p> <p>↔ Ribavirin AUC: 0.94 (0.80, 1.11) C_{max}: 0.94 (0.79, 1.11) C_{min}: 0.98 (0.82, 1.17)</p> <p>*PK parameters for daclatasvir when administered with peginterferon alfa and ribavirin in this study were similar to those observed in a study of HCV-infected subjects administered daclatasvir monotherapy for 14 days. PK trough levels for peginterferon alfa in patients who received peginterferon alfa, ribavirin, and daclatasvir were similar to those in patients who received peginterferon alfa, ribavirin, and placebo.</p>	<p>No dose adjustment of Daclatasvir, peginterferon alfa, or ribavirin is required.</p>
ANTIVIRALS, HIV or HBV		
<i>Protease inhibitors (PIs)</i>		
<p>Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg once daily (daclatasvir 20 mg once daily)</p>	<p>↑ Daclatasvir AUC*: 2.10 (1.95, 2.26) C_{max}*: 1.35 (1.24, 1.47) C_{min}*: 3.65 (3.25, 4.11)</p> <p>CYP3A4 inhibition by ritonavir *results are dose-normalised to 60 mg dose.</p>	<p>The dose of Daclatasvir should be reduced to 30 mg once daily when co-administered with atazanavir/ritonavir, atazanavir/cobicistat or other strong inhibitors of CYP3A4.</p>
<p>Atazanavir/cobicistat</p>	<p>Interaction not studied.</p> <p><i>Expected due to CYP3A4 inhibition by atazanavir/cobicistat:</i></p> <p>↑ Daclatasvir</p>	
<p>Darunavir 800 mg/ritonavir 100 mg once daily (daclatasvir 30 mg once daily)</p>	<p>↔ Daclatasvir AUC: 1.41 (1.32, 1.50) C_{max}: 0.77 (0.70, 0.85)</p> <p>↔ Darunavir AUC: 0.90 (0.73, 1.11) C_{max}: 0.97 (0.80, 1.17) C_{min}: 0.98 (0.67, 1.44)</p>	<p>No dose adjustment of Daclatasvir 60 mg once daily, darunavir/ritonavir (800/100 mg once daily) or darunavir/cobicistat is required.</p>
<p>Darunavir/cobicistat</p>	<p>Interaction not studied.</p> <p>Expected: ↔ Daclatasvir</p>	<p>No dose adjustment of Daclatasvir 60 mg once daily or lopinavir/ritonavir is required.</p>
<p>Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg twice daily (daclatasvir 30 mg once daily)</p>	<p>↔ Daclatasvir AUC: 1.15 (1.07, 1.24) C_{max}: 0.67 (0.61, 0.74)</p> <p>↔ Lopinavir* AUC: 1.15 (0.77, 1.72) C_{max}: 1.22 (1.06, 1.41) C_{min}: 1.54 (0.46, 5.07)</p> <p>* the effect of 60 mg daclatasvir on lopinavir may be higher.</p>	
<i>Nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)</i>		
<p>Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg once daily (daclatasvir 60 mg once daily)</p>	<p>↔ Daclatasvir AUC: 1.10 (1.01, 1.21) C_{max}: 1.06 (0.98, 1.15) C_{min}: 1.15 (1.02, 1.30)</p> <p>↔ Tenofovir AUC: 1.10 (1.05, 1.15)</p>	<p>No dose adjustment of Daclatasvir or tenofovir is required.</p>



	C_{max} : 0.95 (0.89, 1.02) C_{min} : 1.17 (1.10, 1.24)	
Lamivudine Zidovudine Emtricitabine Abacavir Didanosine Stavudine	Interaction not studied. Expected: ↔ Daclatasvir ↔ NRTI	No dose adjustment of Daclatasvir or the NRTI is required.
<i>Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)</i>		
Efavirenz 600 mg once daily (daclatasvir 60 mg once daily/120 mg once daily)	↓ Daclatasvir AUC*: 0.68 (0.60, 0.78) C_{max} *: 0.83 (0.76, 0.92) C_{min} *: 0.41 (0.34, 0.50) Induction of CYP3A4 by efavirenz *results are dose-normalised to 60 mg dose.	The dose of Daclatasvir should be increased to 90 mg once daily when co-administered with efavirenz.
Etravirine Nevirapine	Interaction not studied. Expected due to CYP3A4 induction by etravirine or nevirapine: ↓ Daclatasvir	Due to the lack of data, Co-administration of Daclatasvir and etravirine or nevirapine is not recommended.
Rilpivirine	Interaction not studied. Expected: ↔ Daclatasvir ↔ Rilpivirine	No dose adjustment of Daclatasvir or rilpivirine is required.
<i>Integrase inhibitors</i>		
Dolutegravir 50 mg once daily (daclatasvir 60 mg once daily)	↔ Daclatasvir AUC: 0.98 (0.83, 1.15) C_{max} : 1.03 (0.84, 1.25) C_{min} : 1.06 (0.88, 1.29) ↑ Dolutegravir AUC: 1.33 (1.11, 1.59) C_{max} : 1.29 (1.07, 1.57) C_{min} : 1.45 (1.25, 1.68) Inhibition of P-gp and BCRP by daclatasvir	No dose adjustment of Daclatasvir or dolutegravir is required.
Raltegravir	Interaction not studied. Expected: ↔ Daclatasvir ↔ Raltegravir	No dose adjustment of Daclatasvir or raltegravir is required.
Elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate	Interaction not studied for this fixed dose combination tablet. Expected due to CYP3A4 inhibition by cobicistat: ↑ Daclatasvir	The dose of Daclatasvir should be reduced to 30 mg once daily when co-administered with cobicistat or other strong inhibitors of CYP3A4.
<i>Fusion inhibitor</i>		
Enfuvirtide	Interaction not studied. Expected: ↔ Daclatasvir ↔ Enfuvirtide	No dose adjustment of Daclatasvir or enfuvirtide is required.
<i>CCR5 receptor antagonist</i>		
Maraviroc	Interaction not studied. Expected: ↔ Daclatasvir ↔ Maraviroc	No dose adjustment of Daclatasvir or maraviroc is required.
ACID REDUCING AGENTS		
<i>H2-receptor antagonists</i>		
Famotidine 40 mg single dose (daclatasvir 60 mg single dose)	↔ Daclatasvir AUC: 0.82 (0.70, 0.96) C_{max} : 0.56 (0.46, 0.67) C_{min} : 0.89 (0.75, 1.06) Increase in gastric pH	No dose adjustment of Daclatasvir is required.
<i>Proton pump inhibitors</i>		
Omeprazole 40 mg once daily (daclatasvir 60 mg single dose)	↔ Daclatasvir AUC: 0.84 (0.73, 0.96) C_{max} : 0.64 (0.54, 0.77) C_{min} : 0.92 (0.80, 1.05) Increase in gastric pH	No dose adjustment of Daclatasvir is required.
ANTIBACTERIALS		
Clarithromycin Telithromycin	Interaction not studied. Expected due to CYP3A4 inhibition by the antibacterial: ↑ Daclatasvir	The dose of Daclatasvir should be reduced to 30 mg once daily when co-administered with clarithromycin, telithromycin or other strong inhibitors of CYP3A4.
Erythromycin	Interaction not studied. Expected due to CYP3A4 inhibition by the antibacterial: ↑ Daclatasvir	Administration of Daclatasvir with erythromycin may result in increased concentrations of daclatasvir. Caution is advised.
Azithromycin Ciprofloxacin	Interaction not studied. Expected:	No dose adjustment of Daclatasvir or azithromycin or ciprofloxacin is required.



	↔ Daclatasvir ↔ Azithromycin or Ciprofloxacin	
ANTICOAGULANTS		
Dabigatran etexilate	Interaction not studied. <i>Expected due to inhibition of P-gp by daclatasvir.</i> ↑ Dabigatran etexilate	Safety monitoring is advised when initiating treatment with Daclatasvir in patients receiving dabigatran etexilate or other intestinal P-gp substrates that have a narrow therapeutic range.
Warfarin	Interaction not studied. <i>Expected:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Warfarin	No dose adjustment of Daclatasvir or warfarin is required.
ANTICONVULSANTS		
Carbamazepine Oxcarbazepine Phenobarbital Phenytoin	Interaction not studied. <i>Expected due to CYP3A4 induction by the anticonvulsant.</i> ↓ Daclatasvir	Co-administration of Daclatasvir with carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin or other strong inducers of CYP3A4 is contraindicated (see section 4.3).
ANTIDEPRESSANTS		
<i>Selective serotonin reuptake inhibitors</i>		
Escitalopram 10 mg once daily (daclatasvir 60 mg once daily)	↔ Daclatasvir AUC: 1.12 (1.01, 1.26) C _{max} : 1.14 (0.98, 1.32) C _{min} : 1.23 (1.09, 1.38) ↔ Escitalopram AUC: 1.05 (1.02, 1.08) C _{max} : 1.00 (0.92, 1.08) C _{min} : 1.10 (1.04, 1.16)	No dose adjustment of Daclatasvir or escitalopram is required.
ANTIFUNGALS		
Ketoconazole 400 mg once daily (daclatasvir 10 mg single dose)	↑ Daclatasvir AUC: 3.00 (2.62, 3.44) C _{max} : 1.57 (1.31, 1.88) CYP3A4 inhibition by ketoconazole	The dose of Daclatasvir should be reduced to 30 mg once daily when co-administered with ketoconazole or other strong inhibitors of CYP3A4.
Itraconazole Posaconazole Voriconazole	Interaction not studied. <i>Expected due to CYP3A4 inhibition by the antifungal:</i> ↑ Daclatasvir	
Fluconazole	Interaction not studied. <i>Expected due to CYP3A4 inhibition by the antifungal:</i> ↑ Daclatasvir ↔ Fluconazole	Modest increases in concentrations of daclatasvir are expected, but no dose adjustment of Daclatasvir or fluconazole is required.
ANTIMYCOBACTERIALS		
Rifampicin 600 mg once daily (daclatasvir 60 mg single dose)	↓ Daclatasvir AUC: 0.21 (0.19, 0.23) C _{max} : 0.44 (0.40, 0.48) CYP3A4 induction by rifampicin	Co-administration of Daclatasvir with rifampicin, rifabutin, rifapentine or other strong inducers of CYP3A4 is contraindicated (see section 4.3).
Rifabutin Rifapentine	Interaction not studied. <i>Expected due to CYP3A4 induction by the antimycobacterial:</i> ↓ Daclatasvir	
CARDIOVASCULAR AGENTS		
<i>Antiarrhythmics</i>		
Digoxin 0.125 mg once daily (daclatasvir 60 mg once daily)	↑ Digoxin AUC: 1.27 (1.20, 1.34) C _{max} : 1.65 (1.52, 1.80) C _{min} : 1.18 (1.09, 1.28) P-gp inhibition by daclatasvir	Digoxin should be used with caution when co-administered with Daclatasvir. The lowest dose of digoxin should be initially prescribed. The serum digoxin concentrations should be monitored and used for titration of digoxin dose to obtain the desired clinical effect.
Amiodarone	Interaction not studied.	Use only if no other alternative is available. Close monitoring is recommended if this medicinal product is administered with Daclatasvir in combination with sofosbuvir (see sections 4.4 and 4.8).
<i>Calcium channel blockers</i>		
Diltiazem Nifedipine Amlodipine	Interaction not studied. <i>Expected due to CYP3A4 inhibition by the calcium channel blocker:</i> ↑ Daclatasvir	Administration of Daclatasvir with any of these calcium channel blockers may result in increased concentrations of daclatasvir. Caution is advised.
Verapamil	Interaction not studied. <i>Expected due to CYP3A4 and P-gp inhibition by verapamil:</i> ↑ Daclatasvir	Administration of Daclatasvir with verapamil may result in increased concentrations of daclatasvir. Caution is advised.
CORTICOSTEROIDS		





Systemic dexamethasone	Interaction not studied. <i>Expected due to CYP3A4 induction by dexamethasone:</i> ↓ Daclatasvir	Co-administration of Daclatasvir with systemic dexamethasone or other strong inducers of CYP3A4 is contraindicated (see section 4.3).
HERBAL SUPPLEMENTS		
St. John's wort (Hypericum perforatum)	Interaction not studied. <i>Expected due to CYP3A4 induction by St. John's wort:</i> ↓ Daclatasvir	Co-administration of Daclatasvir with St. John's wort or other strong inducers of CYP3A4 is contraindicated (see section 4.3).
HORMONAL CONTRACEPTIVES		
Ethinylestradiol 35 µg once daily for 21 days + norgestimate 0.180/0.215/0.250 mg once daily for 7/7/7 days (daclatasvir 60 mg once daily)	↔ Ethinylestradiol AUC: 1.01 (0.95, 1.07) C _{max} : 1.11 (1.02, 1.20) ↔ Norelgestromin AUC: 1.12 (1.06, 1.17) C _{max} : 1.06 (0.99, 1.14) ↔ Norgestrel AUC: 1.12 (1.02, 1.23) C _{max} : 1.07 (0.99, 1.16)	An oral contraceptive containing ethinylestradiol 35 µg and norgestimate 0.180/0.215/0.250 mg is recommended with Daclatasvir. Other oral contraceptives have not been studied.
IMMUNOSUPPRESSANTS		
Cyclosporine 400 mg single dose (daclatasvir 60 mg once daily)	↔ Daclatasvir AUC: 1.40 (1.29, 1.53) C _{max} : 1.04 (0.94, 1.15) C _{min} : 1.56 (1.41, 1.71) ↔ Cyclosporine AUC: 1.03 (0.97, 1.09) C _{max} : 0.96 (0.91, 1.02)	No dose adjustment of either medicinal product is required when Daclatasvir is co-administered with cyclosporine, tacrolimus, sirolimus or mycophenolate mofetil.
Tacrolimus 5 mg single dose (daclatasvir 60 mg once daily)	↔ Daclatasvir AUC: 1.05 (1.03, 1.07) C _{max} : 1.07 (1.02, 1.12) C _{min} : 1.10 (1.03, 1.19) ↔ Tacrolimus AUC: 1.00 (0.88, 1.13) C _{max} : 1.05 (0.90, 1.23)	
Sirolimus Mycophenolate mofetil	↔ Daclatasvir ↔ Immunosuppressant	
LIPID LOWERING AGENTS		
<i>HMG-CoA reductase inhibitors</i>		
Rosuvastatin 10 mg single dose (daclatasvir 60 mg once daily)	↑ Rosuvastatin AUC: 1.58 (1.44, 1.74) C _{max} : 2.04 (1.83, 2.26) Inhibition of OATP 1B1 and BCRP by daclatasvir	Caution should be used when Daclatasvir is co-administered with rosuvastatin or other substrates of OATP 1B1 or BCRP.
Atorvastatin Fluvastatin Simvastatin Pitavastatin Pravastatin	Interaction not studied. <i>Expected due to inhibition of OATP 1B1 and/or BCRP by daclatasvir:</i> ↑ Concentration of statin	
NARCOTIC ANALGESICS		
Buprenorphine/naloxone, 8/2 mg to 24/6 mg once daily individualized dose* (daclatasvir 60 mg once daily) <small>* Evaluated in opioid-dependent adults on stable buprenorphine/naloxone maintenance therapy.</small>	↔ Daclatasvir AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↔* ↔ Buprenorphine AUC: 1.31 (1.15, 1.48) C _{max} : 1.30 (1.03, 1.64) C _{min} : 1.20 (1.15, 1.48) ↔ Norbuprenorphine AUC: 1.62 (1.33, 1.95) C _{max} : 1.65 (1.38, 1.99) C _{min} : 1.46 (1.16, 1.83) *Compared to historical data.	No dose adjustment of Daclatasvir or buprenorphine is required
Methadone, 40-120 mg once daily individualized dose* (daclatasvir 60 mg once daily) <small>* Evaluated in opioid-dependent adults on stable methadone maintenance therapy.</small>	↔ Daclatasvir AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↔* ↔ R-methadone AUC: 1.08 (0.94, 1.24) C _{max} : 1.07 (0.97, 1.18) C _{min} : 1.08 (0.93, 1.26) *Compared to historical data.	No dose adjustment of Daclatasvir or methadone is required.
SEDATIVES		
<i>Benzodiazepines</i>		
Midazolam 5 mg single dose (daclatasvir 60 mg once daily)	↔ Midazolam AUC: 0.87 (0.83, 0.92)	No dose adjustment of midazolam, other



	C_{max} : 0.95 (0.88, 1.04)	benzodiazepines or other CYP3A4 substrates is required when co-administered with Daclatasvir.
Triazolam Alprazolam	Interaction not studied. <i>Expected:</i> ↔ Triazolam ↔ Alprazolam	

No clinically relevant effects on the pharmacokinetics of either medicinal product are expected when daclatasvir is co-administered with any of the following: PDE-5 inhibitors, medicinal products in the ACE inhibitor class (e.g. enalapril), medicinal products in the angiotensin II receptor antagonist class (e.g. losartan, irbesartan, olmesartan, candesartan, valsartan), disopyramide, propafenone, flecainide, mexilitine, quinidine or antacids.

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data from the use of daclatasvir in pregnant women.

Studies of daclatasvir in animals have shown embryotoxic and teratogenic effects (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.

Daclatasvir should not be used during pregnancy or in women of childbearing potential not using contraception (see section 4.4). Use of highly effective contraception should be continued for 5 weeks after completion of Daclatasvir therapy (see section 4.5).

Since Daclatasvir is used in combination with other agents, the contraindications and warnings for those medicinal products are applicable.

For detailed recommendations regarding pregnancy and contraception, refer to the Summary of Product Characteristics for ribavirin and peginterferon alfa.

Breast-feeding

It is not known whether daclatasvir is excreted in human milk. Available pharmacokinetic and toxicological data in animals have shown excretion of daclatasvir and metabolites in milk (see section 5.3). A risk to the newborn/infant cannot be excluded. Mothers should be instructed not to breastfeed if they are taking Daclatasvir.

Fertility

No human data on the effect of daclatasvir on fertility are available.

In rats, no effect on mating or fertility was seen (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Dizziness has been reported during treatment with Daclatasvir in combination with sofosbuvir, and dizziness, disturbance in attention, blurred vision and reduced visual acuity have been reported during treatment with Daclatasvir in combination with peginterferon alfa and ribavirin.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The overall safety profile of daclatasvir is based on data from 2215 patients with chronic HCV infection who received Daclatasvir once daily either in combination with sofosbuvir with or without ribavirin (n=679, pooled data) or in combination with peginterferon alfa and ribavirin (n=1536, pooled data) from a total of 14 clinical studies.

Daclatasvir in combination with sofosbuvir

The most frequently reported adverse reactions were fatigue, headache, and nausea. Grade 3 adverse reactions were reported in less than 1% of patients, and no patients had a Grade 4 adverse reaction. Four patients discontinued the Daclatasvir regimen for adverse events, only one of which was considered related to study therapy.

Daclatasvir in combination with peginterferon alfa and ribavirin

The most frequently reported adverse reactions were fatigue, headache, pruritus, anaemia, influenza-like illness, nausea, insomnia, neutropenia, asthenia, rash, decreased appetite, dry skin, alopecia, pyrexia, myalgia, irritability, cough, diarrhoea, dyspnoea and arthralgia. The most frequently reported adverse reactions of at least Grade 3 severity (frequency of 1% or greater) were neutropenia, anaemia, lymphopenia and thrombocytopenia. The safety profile of daclatasvir in combination with peginterferon alfa and ribavirin was similar to that seen with peginterferon alfa and ribavirin alone, including among patients with cirrhosis.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions are listed in Table 5 by regimen, system organ class and frequency: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$) and very rare ($< 1/10,000$). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 5: Adverse reactions in clinical studies

System Organ Class	Adverse Reactions	
Frequency	Daclatasvir +sofosbuvir + ribavirin N=203	Daclatasvir +sofosbuvir N=476
Blood and lymphatic system disorders		
very common	anaemia	
Metabolism and nutrition disorders		
common	decreased appetite	
Psychiatric disorders		
common	insomnia, irritability	insomnia
Nervous system disorders		
very common	headache	headache
common	dizziness, migraine	dizziness, migraine
Vascular disorders		
common	hot flush	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
common	dyspnoea, dyspnoea exertional, Cough, nasal congestion	
Gastrointestinal disorders		
very common	nausea	
common	diarrhoea, vomiting, abdominal pain, gastroesophageal reflux disease, constipation, dry mouth, flatulence	nausea, diarrhoea, abdominal pain
Skin and subcutaneous tissue disorders		
common	rash, alopecia, pruritus, dry skin	
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
common	arthralgia, myalgia	arthralgia, myalgia
General disorders and administration site conditions		
very common	fatigue	fatigue

Laboratory abnormalities

In clinical studies of Daclatasvir in combination with sofosbuvir with or without ribavirin, one patient had a Grade 3 haemoglobin decrease; this patient was in a ribavirin treatment group. Laboratory abnormalities among patients treated with Daclatasvir, peginterferon alfa and ribavirin were similar to those among patients treated with placebo, peginterferon and ribavirin.

Description of selected adverse reactions

Cardiac arrhythmias

Cases of severe bradycardia and heart block have been observed when Daclatasvir is used in



combination with sofosbuvir and concomitant amiodarone and/or other drugs that lower heart rate (see sections 4.4 and 4.5).

Paediatric population

The safety and efficacy of Daclatasvir in children and adolescents aged <18 years have not yet been established. No data are available.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system.

4.9 Overdose

There is limited experience of accidental overdose of daclatasvir in clinical studies. In phase 1 clinical studies, healthy subjects who received up to 100 mg once daily for up to 14 days or single doses up to 200 mg had no unexpected adverse reactions.

There is no known antidote for overdose of daclatasvir. Treatment of overdose with daclatasvir should consist of general supportive measures, including monitoring of vital signs, and observation of the patient's clinical status. Because daclatasvir is highly protein bound (99%) and has a molecular weight >500, dialysis is unlikely to significantly reduce plasma concentrations of daclatasvir.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Direct-acting antiviral, ATC code: J05AX14

Zimbabwe Pharmacological classification: 7.13 - Antivirals

Namibia Pharmacological classification: 20.2.8 - Antiviral agents

Mechanism of action

Daclatasvir is an inhibitor of nonstructural protein 5A (NS5A), a multifunctional protein that is an essential component of the HCV replication complex. Daclatasvir inhibits both viral RNA replication and virion assembly.

Antiviral activity in cell culture

Daclatasvir is an inhibitor of HCV genotypes 1a and 1b replication in cell-based replicon assays with effective concentration (50% reduction, EC₅₀) values of 0.003-0.050 and 0.001-0.009 nM, respectively, depending on the assay method. The daclatasvir EC₅₀ values in the replicon system were 0.003-1.25 nM for genotypes 3a, 4a, 5a and 6a, and 0.034-19 nM for genotype 2a as well as 0.020 nM for infectious genotype 2a (JFH-1) virus.

Daclatasvir showed additive to synergistic interactions with interferon alpha, HCV nonstructural protein 3 (NS3) PIs, HCV nonstructural protein 5B (NS5B) non-nucleoside inhibitors, and HCV NS5B nucleoside analogues in combination studies using the cell-based HCV replicon system. No antagonism of antiviral activity was observed.

No clinically relevant antiviral activity was observed against a variety of RNA and DNA viruses, including HIV, confirming that daclatasvir, which inhibits a HCV-specific target, is highly selective for HCV.

Resistance in cell culture

Substitutions conferring daclatasvir resistance in genotypes 1-4 were observed in the N-terminal 100 amino acid region of NS5A in a cell-based replicon system. L31V and Y93H were frequently observed resistance substitutions in genotype 1b, while M28T, L31V/M, Q30E/H/R, and Y93C/H/N were frequently observed resistance substitutions in genotype 1a. These substitutions conferred low level resistance (EC₅₀ <1 nM) for genotype 1b, and higher levels of resistance for genotype 1a (EC₅₀ up to 350 nM). The most resistant variants with single amino acid substitution in genotype 2a and genotype 3a were F28S (EC₅₀ >300 nM) and Y93H (EC₅₀ >1,000 nM), respectively. In genotype 4, amino acid substitutions at 30 and 93 (EC₅₀ <16 nM) were frequently selected.

Cross-resistance

HCV replicons expressing daclatasvir-associated resistance substitutions remained fully sensitive to interferon alpha and other anti-HCV agents with different mechanisms of action, such as NS3 protease and NS5B polymerase (nucleoside and non-nucleoside) inhibitors.

Clinical efficacy and safety

In clinical studies of Daclatasvir in combination with sofosbuvir or with peginterferon alpha and ribavirin, plasma HCV RNA values were measured using the COBAS TaqMan HCV test (version 2.0), for use with the High Pure System, with a lower limit of quantification (LLOQ) of 25 IU/ml. SVR was the primary endpoint to determine the HCV cure rate, which was defined as HCV RNA less than LLOQ at 12 weeks after the end of treatment (SVR12) for studies AI444040, ALLY-1 (AI444215), ALLY-2 (AI444216), ALLY-3 (AI444218), AI444042 and AI444043 and as HCV RNA undetectable at 24 weeks after the end of treatment (SVR24) for study AI444010.

Daclatasvir in combination with sofosbuvir

The efficacy and safety of daclatasvir 60 mg once daily in combination with sofosbuvir 400 mg once daily in the treatment of patients with chronic HCV infection were evaluated in two open-label studies (AI444040, ALLY-1, ALLY-2 and ALLY-3).

In study AI444040, 211 adults with HCV genotype 1, 2, or 3 infection and without cirrhosis received daclatasvir and sofosbuvir, with or without ribavirin. Among the 167 patients with HCV genotype 1 infection, 126 were treatment-naïve and 41 had failed prior therapy with a PI regimen (boceprevir or telaprevir). All 44 patients with HCV genotype 2 (n=26) or 3 (n=18) infection were treatment-naïve. Treatment duration was 12 weeks for 82 treatment-naïve HCV genotype 1 patients, and 24 weeks for all other patients in the study. The 211 patients had a median age of 54 years (range: 20 to 70); 83% were white; 12% were black/African-American; 2% were Asian; 20% were Hispanic or Latino. The mean score on the FibroTest (a validated non-invasive diagnostic assay) was 0.460 (range: 0.03 to 0.89). Conversion of the FibroTest score to the corresponding METAVIR score suggests that 35% of all patients (49% of patients with prior PI failure, 30% of patients with genotype 2 or 3) had ≥F3 liver fibrosis. Most patients (71%, including 98% of prior PI failures) had IL-28B rs12979860 non-GC genotypes.

SVR12 was achieved by 99% patients with HCV genotype 1, 96% of those with genotype 2 and 89% of those with genotype 3 (see Tables 5 and 6). Response was rapid (viral load at Week 4 showed that more than 97% of patients responded to therapy), and was not influenced by HCV subtype (1a/1b), IL28B genotype, or use of ribavirin. Among treatment-naïve patients with HCV RNA results at both follow-up Weeks 12 and 24, concordance between SVR12 and SVR24 was 99.5% independent of treatment duration.

Treatment-naïve patients with HCV genotype 1 who received 12 weeks of treatment had a similar response as those treated for 24 weeks (Table 6).

Table 6: Treatment outcomes, daclatasvir in combination with sofosbuvir, HCV genotype 1 in Study AI444040

	Treatment-naïve			Prior telaprevir or boceprevir failures		
	daclatasvir + sofosbuvir N=70	daclatasvir + sofosbuvir + ribavirin N=56	All N=126	daclatasvir + sofosbuvir N=21	daclatasvir + sofosbuvir + ribavirin N=20	All N=41
End of treatment HCV RNA undetectable	70 (100%)	56 (100%)	126 (100%)	19 (91%)	19 (95%)	38 (93%)
SVR12 (overall)*	70 (100%)	55 (98%)*	125 (99%)*	21 (100%)	20 (100%)	41 (100%)
12 weeks treatment duration	41/41 (100%)	40/41 (98%)	81/82 (99%)	--	--	--
24 weeks treatment duration	29/29 (100%)	15/15 (100%)	44/44 (100%)	21 (100%)	20 (100%)	41 (100%)
≥ F3 liver fibrosis	--	--	41/41 (100%)	--	--	20/20 (100%)

* Patients who had missing data at follow-up Week 12 were considered responders if their next available HCV RNA value was <LLOQ. One treatment-naïve patient was missing both post-treatment Weeks 12 and 24 data.



Table 6: Treatment outcomes, daclatasvir in combination with sofosbuvir for 24 weeks, treatment-naïve patients with HCV genotype 2 or 3 in Study AI444040

	Genotype 2			Genotype 3		
	daclatasvir + sofosbuvir N=17	daclatasvir + sofosbuvir + ribavirin N=9	All Genotype 2 N=26	daclatasvir + sofosbuvir N=13	daclatasvir + sofosbuvir + ribavirin N=5	All Genotype 3 N=18
End of treatment HCV RNA undetectable	17 (100%)	9 (100%)	26 (100%)	11 (85%)	5 (100%)	16 (89%)
SVR12*	17 (100%)	8 (89%)*	25 (96%)*	11 (85%)	5 (100%)	16 (89%)
≥ F3 liver fibrosis			8/8 (100%)			5/5 (100%)
Virologic failure						
Virologic breakthrough**	0	0	0	1 (8%)	0	1 (6%)
Relapse**	0	0	0	1/11 (9%)	0	1/16 (6%)

* Patients who had missing data at follow-up Week 12 were considered responders if their next available HCV RNA value was <LLOQ. One patient with HCV genotype 2 infection was missing both post-treatment Week 12 and 24 data.

** The patient with virologic breakthrough met the original protocol definition of confirmed HCV RNA <LLOQ, detectable at treatment Week 8. Relapse was defined as HCV RNA ≥LLOQ during follow-up after HCV RNA <LLOQ at end of treatment. Relapse includes observations through follow-up Week 24.

Advanced cirrhosis and post-liver transplant (ALLY-1)

In study ALLY-1, the regimen of daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin administered for 12 weeks was evaluated in 113 adults with chronic hepatitis C and Child-Pugh A, B or C cirrhosis (n=60) or HCV recurrence after liver transplantation (n=53). Patients with HCV genotype 1, 2, 3, 4, 5 or 6 infection were eligible to enroll. Patients received daclatasvir 60 mg once daily, sofosbuvir 400 mg once daily, and ribavirin (600 mg starting dose) for 12 weeks and were monitored for 24 weeks post treatment. Patients demographics and main disease characteristics are summarised in Table 8.

Table 8: Demographics and main disease characteristics in Study ALLY-1

	Cirrhotic cohort N = 60	Post-Liver Transplant N = 53
Age (years): median (range)	58 (19-75)	59 (22-82)
Race: White	57 (95%)	51 (96%)
Black/African American	3 (5%)	1 (2%)
Other	0	1 (2%)
HCV genotype:		
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%)
Fibrosis stage		
F0	0	6 (11%)
F1	1 (2%)	10 (19%)
F2	3 (5%)	7 (13%)
F3	8 (13%)	13 (25%)
F4	48 (80%)	16 (30%)
Not reported	0	1 (2%)
CP classes		ND
CP A	12 (20%)	

Table 8: Demographics and main disease characteristics in Study ALLY-1

	Cirrhotic cohort N = 60	Post-Liver Transplant N = 53
CP B	32 (53%)	
CP C	16 (27%)	
MELD score		ND
mean	13.3	
median	13.0	
Q1, Q3	10, 16	
Min, Max	8, 27	

ND: Not determined

SVR12 was achieved by 83% (50/60) of patients in the cirrhosis cohort, with a marked difference between patients with Child-Pugh A or B (92-94%) as compared to those with Child-Pugh C and 94% of patients in the post-liver transplant cohort (Table 9). SVR rates were comparable regardless of age, race, gender, IL28B allele status, or baseline HCV RNA level. In the cirrhosis cohort, 4 patients with hepatocellular carcinoma underwent liver transplantation after 1-71 days of treatment; 3 of the 4 patients received 12 weeks of post-liver transplant treatment extension and 1 patient, treated for 23 days before transplantation, did not receive treatment extension. All 4 patients achieved SVR12.

Table 9: Treatment outcomes, daclatasvir in combination with sofosbuvir and ribavirin for 12 weeks, patients with cirrhosis or HCV recurrence after liver transplantation, Study ALLY-1

	Cirrhotic cohort N=60	Post-Liver/Transplant N=53
End of treatment HCV RNA undetectable	58/60 (97%)	53/53 (100%)
SVR12	Relapse	SVR12 Relapse



All patients	50/60 (83%)	9/58* (16%)	50/53 (94%)	3/53 (6%)
Cirrhosis			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%)		
Genotype 1	37/45 (82%)	7/45 (16%)	39/41 (97%)	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%)
Genotype 2	4/5 (80%)	1/5 (20%)	--	--
Genotype 3	5/6 (83%)	1/6 (17%)	10/11 (91%)	1/11 (9%)
Genotype 4	4/4 (100%)	0%	--	--
Genotype 6	--	--	1/1 (100%)	0%

ND: Not determined

* 2 patients had detectable HCV RNA at end of treatment; 1 of these patients achieved SVR.

HCV/HIV co-infection (ALLY-2)

In study ALLY-2, the combination of daclatasvir and sofosbuvir administered for 12 weeks was evaluated in 153 adults with chronic hepatitis C and HIV co-infection; 101 patients were HCV treatment-naïve and 52 patients had failed prior HCV therapy. Patients with HCV genotype 1, 2, 3, 4, 5, or 6 infection were eligible to enroll, including patients with compensated cirrhosis (Child-Pugh A). The dose of daclatasvir was adjusted for concomitant antiretroviral use. Patient demographics and baseline disease characteristics are summarised in Table 10.

Table 10: Demographics and baseline characteristics in Study ALLY-2

Patient disposition	daclatasvir + sofosbuvir 12 weeks N = 153
Age (years): median (range)	53 (24-71)
Race:	97 (63%)
White	
Black/African American	50 (33%)
Other	6 (4%)
HCV genotype:	104 (68%)
1a	
1b	23 (15%)
2	13 (8%)
3	10 (7%)
4	3 (2%)
Compensated cirrhosis	24 (16%)
Concomitant HIV therapy:	70 (46%)
PI-based	
NNRTI-based	40 (26%)
Other	41 (27%)
None	2 (1%)

Overall, SVR12 was achieved by 97% (149/153) of patients administered daclatasvir and sofosbuvir for 12 weeks in ALLY-2. SVR rates were >94% across combination antiretroviral therapy (cART) regimens, including boosted-PI-, NNRTI-, and integrase inhibitor (INSTI)-based therapies.

SVR rates were comparable regardless of HIV regimen, age, race, gender, IL28B allele status, or baseline HCV RNA level. Outcomes by prior treatment experience are presented in Table 11.

A third treatment group in study ALLY-2 included 50 HCV treatment-naïve HIV co-infected patients who received daclatasvir and sofosbuvir for 8 weeks. Demographic and baseline characteristics of these 50 patients were generally comparable to those for patients who received 12 weeks of study treatment. The SVR rate for patients treated for 8 weeks was lower with this treatment duration as summarized in Table 11.

Table 11: Treatment outcomes, daclatasvir in combination with sofosbuvir in patients with HCV/HIV co-infection in Study ALLY-2

	8 weeks therapy	12 weeks therapy	
	HCV Treatment-naïve N = 50	HCV Treatment-naïve N = 101	HCV Treatment-experienced* N = 52
End of treatment HCV RNA undetectable	50/50 (100%)	100/101 (99%)	52/52 (100%)
SVR12	38/50 (76%)	98/101 (97%)	51/52 (98%)
No cirrhosis**	34/44 (77%)	88/90 (98%)	34/34 (100%)
With cirrhosis**	3/5 (60%)	8/9 (89%)	14/15 (93%)
Genotype 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%)
Genotype 2	5/6 (83%)	11/11 (100%)	2/2 (100%)
Genotype 3	2/3 (67%)	6/6 (100%)	4/4 (100%)
Genotype 4	0	1/1 (100%)	2/2 (100%)
Virologic failure			
Detectable at end of treatment	0	1/101 (1%)	0
Relapse	10/50 (20%)	1/100 (1%)	1/52 (2%)
Missing post-treatment data	2/50 (4%)	1/101 (1%)	0

* Mainly interferon-based therapy +/-NS3/4 PI.

** Cirrhosis was determined by liver biopsy, FibroScan >14.6 kPa, or FibroTest score ≥0.75 and aspartate aminotransferase (AST): platelet ratio index (APRI) >2. For 5 patients, cirrhosis status was indeterminate.

HCV Genotype 3 (ALLY-3)

In study ALLY-3, the combination of daclatasvir and sofosbuvir administered for 12 weeks was evaluated in 152 adults infected with HCV genotype 3; 101 patients were treatment-naïve and 51 patients had failed prior antiviral therapy. Median age was 55 years (range: 24 to 73); 90% of patients were white; 4% were black/African-American; 5% were Asian; 16% were Hispanic or Latino. The median viral load was 6.42 log₁₀ IU/ml, and 21% of patients had compensated cirrhosis. Most patients (61%) had IL-28B rs12979860 non-CC genotypes.

SVR12 was achieved in 90% of treatment-naïve patients and 86% of treatment-experienced patients. Response was rapid (viral load at Week 4 showed that more than 95% of patients responded to therapy) and was not influenced by IL28B genotype. SVR12 rates were lower among patients with cirrhosis (see Table 12).

Table 12: Treatment outcomes, daclatasvir in combination with sofosbuvir for 12 weeks, patients with HCV genotype 3 in Study ALLY-3



	Treatment-naïve N=101	Treatment-experienced* N=51	Total N=152
End of treatment HCV RNA undetectable	100 (99%)	51 (100%)	151 (99%)
SVR12	91 (90%)	44 (86%)	135 (89%)
No cirrhosis**	73/75 (97%)	32/34 (94%)	105/109 (96%)
With cirrhosis**	11/19 (58%)	9/13 (69%)	20/32 (63%)
Virologic failure			
Virologic breakthrough	0	0	0
Detectable HCV RNA at end of treatment	1 (1%)	0	1 (0.7%)
Relapse	9/100 (9%)	7/51 (14%)	16/151 (11%)

* Mainly interferon-based therapy, but 7 patients received sofosbuvir + ribavirin and 2 patients received a cyclophilin inhibitor.

** Cirrhosis was determined by liver biopsy (METAVIR F4) for 14 patients, FibroScan > 14.6 kPa for 11 patients or FibroTest score ≥ 0.75 and aspartate aminotransferase (AST); platelet ratio index (APRI) > 2 for 7 patients. For 11 patients, cirrhosis status was missing or inconclusive (FibroTest score > 0.48 to < 0.75 or APRI > 1 to ≤ 2).

Compassionate Use

Patients with HCV infection (across genotypes) at high risk of decompensation or death within 12 months if left untreated were treated under compassionate use programmes. Patients with genotype 3 infection were treated with daclatasvir + sofosbuvir +/- ribavirin for 12 or 24 weeks, where the longer treatment duration was associated with a lower risk for relapse (around 5%) in a preliminary analysis. The relevance of including ribavirin as part of the 24-week regimen is unclear. In one cohort the majority of patients were treated with daclatasvir + sofosbuvir + ribavirin for 12 weeks. The relapse rate was around 15%, and similar for patients with Child-Pugh A, B and C. The programmes do not allow for a direct comparison of efficacy between the 12- and 24-week regimens.

Daclatasvir in combination with peginterferon alfa and ribavirin

A1444042 and A1444010 were randomised, double-blind studies that evaluated the efficacy and safety of daclatasvir in combination with peginterferon alfa and ribavirin (pegIFN/RBV) in the treatment of chronic HCV infection in treatment-naïve adults with compensated liver disease (including cirrhosis). A1444042 enrolled patients with HCV genotype 4 infection and A1444010 enrolled patients with either genotype 1 or 4. A1444043 was an open-label, single-arm study of daclatasvir with pegIFN/RBV in treatment-naïve adults with chronic HCV genotype 1 infection who were co-infected with HIV.

A1444042: Patients received daclatasvir 60 mg once daily (n=82) or placebo (n=42) plus pegIFN/RBV for 24 weeks. Patients in the daclatasvir treatment group who did not have HCV RNA undetectable at both Weeks 4 and 12 and all placebo-treated patients continued pegIFN/RBV for another 24 weeks. Treated patients had a median age of 49 years (range: 20 to 71); 77% of patients were white; 19% were black/African-American; 4% were Hispanic or Latino. Ten percent of patients had compensated cirrhosis, and 75% of patients had IL-28B rs12979860 non-CC genotypes. Treatment outcomes in study A1444042 are presented in Table 13. Response was rapid (at Week 4 91% of daclatasvir-treated patients had HCV RNA < LLOQ). SVR12 rates were higher for patients with the IL-28B CC genotype than for those with non-CC genotypes and for patients with baseline HCV RNA less than 800,000 IU/ml but consistently higher in the daclatasvir-treated patients than for placebo-treated patients in all subgroups.

A1444010: Patients received daclatasvir 60 mg once daily (n=158) or placebo (n=78) plus pegIFN/RBV through Week 12. Patients assigned to daclatasvir 60 mg once-daily treatment group who had HCV RNA < LLOQ at Week 4 and undetectable at Week 10 were then randomised to receive another 12 weeks of daclatasvir 60 mg + pegIFN/RBV or placebo + pegIFN/RBV for a total treatment duration of 24 weeks. Patients originally assigned to placebo and those in the daclatasvir group who did not achieve HCV RNA < LLOQ at Week 4 and undetectable at Week 10 continued pegIFN/RBV to complete 48 weeks of treatment. Treated patients had a median age of 50 years (range: 18 to 67); 79% of patients were white; 13% were black/African-American; 1% were Asian; 9% were Hispanic or Latino. Seven percent of patients had compensated cirrhosis; 92% had HCV genotype 1 (72% 1a and 20% 1b) and 8% had HCV genotype 4; 65% of patients had IL-28B rs12979860 non-CC genotypes.

Treatment outcomes in study A1444010 for patients with HCV genotype 4 are presented in Table 13. For HCV genotype 1, SVR12 rates were 64% (54% for 1a; 84% for 1b) for patients treated with daclatasvir + pegIFN/RBV and 36% for patients treated with placebo + pegIFN/RBV. For daclatasvir-treated patients with HCV RNA results at both follow-up Weeks 12 and 24, concordance of SVR12 and SVR24 was 97% for HCV genotype 1 and 100% for HCV genotype 4.

Table 13: Treatment outcomes, daclatasvir in combination with peginterferon alfa and ribavirin (pegIFN/RBV), treatment-naïve patients with HCV genotype 4

	Study A1444042		Study A1444010	
	daclatasvir + pegIFN/ RBV N=82	pegIFN/RBV N=42	daclatasvir + pegIFN/ RBV N=12	pegIFN/RBV N=6
End of treatment HCV RNA undetectable	74 (90%)	27 (64%)	12 (100%)	4 (67%)
SVR12*	67 (82%)	18 (43%)	12 (100%)	3 (50%)
No cirrhosis	56/69 (81%)**	17/38 (45%)	12/12 (100%)	3/6 (50%)
With cirrhosis	7/9 (78%)**	1/4 (25%)	0	0
Virologic failure				
On-treatment virologic failure	8 (10%)	15 (36%)	0	0
Relapse	2/74 (3%)	8/27 (30%)	0	1/4 (25%)

* Patients who had missing data at follow-up Week 12 were considered responders if their next available HCV RNA value was < LLOQ.

** Cirrhosis status was not reported for four patients in the daclatasvir + pegIFN/RBV group.

A1444043: 301 treatment-naïve patients with HCV genotype 1 infection and HIV co-infection (10% with compensated cirrhosis) were treated with daclatasvir in combination with pegIFN/RBV. The dose of daclatasvir was 60 mg once daily, with dose adjustments for concomitant antiretroviral use (see section 4.5). Patients achieving virologic response [HCV RNA undetectable at weeks 4 and 12] completed therapy after 24 weeks while those who did not achieve virologic response received an additional 24 weeks of treatment with pegIFN/RBV, to complete a total of 48 weeks of study therapy. SVR12 was achieved by 74% of patients in this study (genotype 1a: 70%, genotype 1b: 79%).

Long term efficacy data

Limited data are available from an ongoing follow-up study to assess durability of response up to 3 years after treatment with daclatasvir. Among patients who achieved SVR12 with daclatasvir and sofosbuvir (\pm ribavirin) with a median duration of post-SVR12 follow-up of 15 months, no relapses have occurred. Among patients who achieved SVR12 with daclatasvir + pegIFN/RBV with a median duration of post-SVR12 follow-up of 22 months, 1% of patients relapsed.

Resistance in clinical studies

Daclatasvir in combination with sofosbuvir

Frequency of baseline NS5A resistance-associated variants (RAVs)

Baseline NS5A RAVs were frequently observed in clinical studies of daclatasvir plus sofosbuvir +/- ribavirin, with approximately 11% in genotype 1 infection (GT1a: 28, 30, 31, or 93; GT1b: 31 or 93), 50% in genotype 2 infection (L31M), 8% in genotype 3 infection (Y93H) and in 71% in genotype 4 infection (L28M or L30R).

Impact of baseline NS5A RAVs on cure rates

The baseline NS5A RAVs described above had no major impact on cure rates in patients treated with sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirin, with the exception of the Y93H RAV in genotype 3 infection (seen in 16/192 [8%] of patients). The SVR12 rate in genotype-3 infected patients with this RAV is reduced (in practice as relapse after end of treatment response), especially in patients with cirrhosis. The overall cure rate for genotype-3 infected patients who were treated for 12 weeks with sofosbuvir + daclatasvir (without ribavirin) in the presence and absence of the Y93H RAV was 7/13 (54%) and 134/145 (92%), respectively. There was no Y93H RAV present at baseline for genotype-3 infected patients treated for 12-weeks with sofosbuvir + daclatasvir + ribavirin, and thus SVR outcomes cannot be assessed.



Emerging resistance

In a pooled analysis of 629 patients who received daclatasvir and sofosbuvir with or without ribavirin in Phase 2 and 3 studies for 12 or 24 weeks, 36 patients qualified for resistance analysis due to virologic failure or early study discontinuation and having HCV RNA greater than 1,000 IU/ml. Observed emergent NS5A resistance-associated variants are reported in Table 14.

Table 14: Summary of noted newly emergent HCV NS5A substitutions on treatment or during follow-up in treated non-SVR12 subjects infected with HCV genotypes 1 through 3

Category/Substitution, n (%)	Genotype 1a N=301	Genotype 1b N=79	Genotype 2 N=44	Genotype 3 N=197
Non-responders (non-SVR12)	14*	1	2*	21**
with baseline and post-baseline sequence	12	1	1	20
with emergent NS5A RAVs***	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%)
P32-deletion	0	1 (100%)	0	0
H58: D, P	2 (17%)	--	--	--
S62: L	--	--	--	2 (10%)
Y93: C, H, N	2 (17%)	0	0	11 (55%)

* One patient was lost to follow-up

** One patient considered a protocol failure (non-SVR) achieved SVR

*** NS5A RAVs monitored at amino acid positions are 28, 29, 30, 31, 32, 58, 62, 92, and 93

The sofosbuvir resistance-associated substitution S282T emerged in only 1 non-SVR12 patient infected with genotype 3.

No data are available on the persistence of daclatasvir resistance-associated substitutions beyond 6 months post-treatment in patients treated with daclatasvir and sofosbuvir with/without ribavirin. Emergent daclatasvir resistance-associated substitutions have been shown to persist for 2 years post-treatment and beyond for patients treated with other daclatasvir-based regimens.

Daclatasvir in combination with peginterferon alfa and ribavirin

Baseline NS5A RAVs were seen in approximately 10% of treatment-naïve patients with genotype 1 infection (GT1a: 28, 30, 31, or 93; GT1b: 31 or 93) and 61% with genotype 4 infection (28, 30, 31).

The majority of patients (5/9 [56%] genotype 1a, 6/8 [75%] genotype 1b and 52/57 [91%] genotype 4 patients) with these pretreatment NS5A RAVs described above achieved SVR.

NS5A RAVs generally emerged at failure (139/153 genotype 1a and 49/57 genotype 1b). The most frequently detected NS5A RAVs included Q30E or Q30R in combination with L31M. The majority of genotype 1a failures had emergent NS5A variants detected at Q30 (127/139 [91%]), and the majority of genotype 1b failures had emergent NS5A variants detected at L31 (37/49 [76%]) and/or Y93H (34/49 [69%]).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetic properties of daclatasvir were evaluated in healthy adult subjects and in patients with chronic HCV. Following multiple oral doses of daclatasvir 60 mg once daily in combination with peginterferon alfa and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 chronic HCV, the geometric mean (CV%) daclatasvir C_{max} was 1534 (58) ng/ml, AUC_{0-24h} was 14122 (70) ng•h/ml, and C_{min} was 232 (83) ng/ml.

Absorption

Daclatasvir administered as a tablet was readily absorbed following multiple oral doses with peak plasma concentrations occurring between 1 and 2 hours.

Daclatasvir C_{max} , AUC, and C_{min} increased in a near dose-proportional manner. Steady state was achieved after 4 days of once-daily administration. At the 60 mg dose, exposure to daclatasvir was similar between healthy subjects and HCV-infected patients.

In vitro and *in vivo* studies showed that daclatasvir is a substrate of P-gp. The absolute bioavailability of the tablet formulation is 67%.

Effect of food on oral absorption

In healthy subjects, administration of daclatasvir 60 mg tablet after a high-fat meal decreased daclatasvir C_{max} and AUC by 28% and 23%, respectively, compared with administration under fasting conditions. Administration of daclatasvir 60 mg tablet after a light meal resulted in no reduction in daclatasvir exposure.

Distribution

At steady state, protein binding of daclatasvir in HCV-infected patients was approximately 99% and independent of dose at the dose range studied (1 mg to 100 mg). In patients who received daclatasvir 60 mg tablet orally followed by 100 µg [¹⁴C,³H]-daclatasvir intravenous dose, estimated volume of distribution at steady state was 47 l. *In vitro* studies indicate that daclatasvir is actively and passively transported into hepatocytes. The active transport is mediated by OCT1 and other unidentified uptake transporters, but not by organic anion transporter (OAT) 2, sodium-taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP), or OATPs.

Daclatasvir is an inhibitor of P-gp, OATP 1B1 and BCRP. *In vitro* daclatasvir is an inhibitor of renal uptake transporters, OAT1 and 3, and OCT2, but is not expected to have a clinical effect on the pharmacokinetics of substrates of these transporters.

Biotransformation

In vitro and *in vivo* studies demonstrate that daclatasvir is a substrate of CYP3A, with CYP3A4 being the major CYP isoform responsible for the metabolism. No metabolites circulated at levels more than 5% of the parent concentration. Daclatasvir *in vitro* did not inhibit (IC₅₀ > 40 µM) CYP enzymes 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, or 2D6.

Elimination

Following single-dose oral administration of ¹⁴C-daclatasvir in healthy subjects, 88% of total radioactivity was recovered in feces (53% as unchanged drug) and 6.6% was excreted in the urine (primarily as unchanged drug). These data indicate that the liver is the major clearance organ for daclatasvir in humans. *In vitro* studies indicate that daclatasvir is actively and passively transported into hepatocytes. The active transport is mediated by OCT1 and other unidentified uptake transporters. Following multiple-dose administration of daclatasvir in HCV-infected patients, the terminal elimination half-life of daclatasvir ranged from 12 to 15 hours. In patients who received daclatasvir 60 mg tablet orally followed by 100 µg [¹⁴C,³H]-daclatasvir intravenous dose, the total clearance was 4.24 l/h.

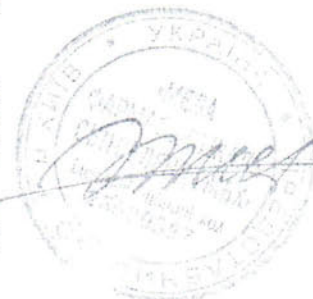
Special populations

Renal impairment

The pharmacokinetics of daclatasvir following a single 60 mg oral dose were studied in non-HCV infected subjects with renal impairment. Daclatasvir unbound AUC was estimated to be 18%, 39% and 51% higher for subjects with creatinine clearance (CL_{cr}) values of 60, 30 and 15 ml/min, respectively, relative to subjects with normal renal function. Subjects with end-stage renal disease requiring haemodialysis had a 27% increase in daclatasvir AUC and a 20% increase in unbound AUC compared to subjects with normal renal function (see section 4.2).

Hepatic impairment

The pharmacokinetics of daclatasvir following a single 30 mg oral dose were studied in non-HCV infected subjects with mild (Child-Pugh A), moderate (Child-Pugh B), and severe (Child-Pugh C) hepatic impairment compared with unimpaired subjects. The C_{max} and AUC of total daclatasvir (free and protein-



bound drug) were lower in subjects with hepatic impairment; however, hepatic impairment did not have a clinically significant effect on the free drug concentrations of daclatasvir (see section 4.2).

Elderly

Population pharmacokinetic analysis of data from clinical studies indicated that age had no apparent effect on the pharmacokinetics of daclatasvir. Data on patients ≥ 65 years are limited (see section 4.4).

Paediatric population

The pharmacokinetics of daclatasvir in paediatric patients have not been evaluated.

Gender

Population pharmacokinetic analysis identified gender as a statistically significant covariate on daclatasvir apparent oral clearance (CL/F) with female subjects having slightly lower CL/F, but the magnitude of the effect on daclatasvir exposure is not clinically important.

Race

Population pharmacokinetic analysis of data from clinical studies identified race (categories "other" [patients who are not white, black or Asian] and "black") as a statistically significant covariate on daclatasvir apparent oral clearance (CL/F) and apparent volume of distribution (Vc/F) resulting in slightly higher exposures compared to white patients, but the magnitude of the effect on daclatasvir exposure is not clinically important.

5.3 Preclinical safety data

Toxicology

In repeat-dose toxicology studies in animals, hepatic effects (Kupffer-cell hypertrophy/ hyperplasia, mononuclear cell infiltrates and bile duct hyperplasia) and adrenal gland effects (changes in cytoplasmic vacuolation and adrenal cortical hypertrophy/hyperplasia) were observed at exposures similar or slightly higher than the clinical AUC exposure. In dogs, bone marrow hypocellularity with correlating clinical pathology changes were observed at exposures 9-fold the clinical AUC exposure. None of these effects have been observed in humans.

Carcinogenesis and mutagenesis

Daclatasvir was not carcinogenic in mice or in rats at exposures 8-fold or 4-fold, respectively, the clinical AUC exposure. No evidence of mutagenic or clastogenic activity was observed in *in vitro* mutagenesis (Ames) tests, mammalian mutation assays in Chinese hamster ovary cells, or in an *in vivo* oral micronucleus study in rats.

Fertility

Daclatasvir had no effects on fertility in female rats at any dose tested. The highest AUC value in unaffected females was 18-fold the clinical AUC exposure. In male rats, effects on reproductive endpoints were limited to reduced prostate/seminal vesicle weights, and minimally increased dysmorphic sperm at 200 mg/kg/day; however, neither finding adversely affected fertility or the number of viable conceptuses sired. The AUC associated with this dose in males is 19-fold the clinical AUC exposure.

Embryo-foetal development

Daclatasvir is embryotoxic and teratogenic in rats and rabbits at exposures at or above 4-fold (rat) and 16-fold (rabbit) the clinical AUC exposure. Developmental toxicity consisted of increased embryofoetal lethality, reduced foetal body weights and increased incidence of foetal malformations and variations. In rats, malformations mainly affected the brain, skull, eyes, ears, nose, lip, palate or limbs and in rabbits, the ribs and cardiovascular area. Maternal toxicity including mortality, abortions, adverse clinical signs, decreases in body weight and food consumption was noted in both species at exposures 25-fold (rat) and 72-fold (rabbit) the clinical AUC exposure.

In a study of pre- and postnatal development in rats, there was neither maternal nor developmental toxicity at doses up to 50 mg/kg/day, associated with AUC values 2-fold the clinical AUC exposure. At the highest dose (100 mg/kg/day), maternal toxicity included mortality and dystocia; developmental toxicity included slight reductions in offspring viability in the peri- and neonatal periods; and reductions in birth weight that persisted into adulthood. The AUC value associated with this dose is 4-fold the clinical AUC exposure.

Excretion into milk

Daclatasvir was excreted into the milk of lactating rats with concentrations 1.7- to 2-fold maternal plasma levels.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

MyDekia 30

Core Tablet

Lactose Anhydrous
Silicified Microcrystalline cellulose.
Croscarmellose Sodium,
Silica Colloidal anhydrous,
Magnesium Stearate.

Film-Coat:

Opadry green 03B510054 (Hypromellose, Iron Oxide Yellow, FD&C Blue # 2 – Indigo Carmine Aluminium Lake, Macrogols, Titanium Dioxide & FD&C Blue # 2 – Indigo Carmine AL 3% to 5%)

MyDekia 60

Core Tablet

Lactose Anhydrous
Silicified Microcrystalline cellulose.
Croscarmellose Sodium,
Silica Colloidal anhydrous,
Magnesium Stearate.

Film-Coat:

Opadry green 03B510052 (Hypromellose, Iron Oxide Yellow, FD&C Blue # 2 – Indigo Carmine Aluminium Lake, Macrogols, Titanium Dioxide & FD&C Blue # 2 – Indigo Carmine AL 3% to 5%)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

Mydekia 30

24 months

Mydekia 60

24 months

6.4 Special precautions for storage

Do not Store above 30°C, Store in original container.

6.5 Nature and contents of container

MyDekia 30

7's PVC/Aclar Blister Pack & HDPE Bottle of 28's.

MyDekia 60

7's PVC/Aclar Blister Pack & HDPE Bottle of 28's.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Mylan Laboratories Limited, India.

Manufactured at

Mylan Laboratories Limited
F-4 & F-12, MIDC, Malegaon, Sinnar,
Nashik - 422 113, Maharashtra, INDIA

8. DATE OF REVISION OF THE TEXT

May 2016

Reference

SmPC of Daklinza [EMEA] (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG)

ZAMBIA Regn No.:

ZIMBABWE Regn No.:

BOTSWANA Regn No.:

NAMIBIA Regn No.:

NAMIBIA SCHEDULING STATUS.: NS2



POM Schedule 2 PP List - 1



Mfd. by :
Mylan Laboratories Limited
F-4 & F-12, MIDC, Malegaon, Sinnar,
Nashik - 422 113, Maharashtra, INDIA

July 2016

75059187



**Daclatasvir Comprimés Pelliculé
30 mg / 60 mg**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Daclatasvir comprimés pelliculés 30 mg et 60 mg

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

MyDekla 30

Chaque comprimé pelliculé contient :

Dichlorhydrate de daclatasvir équivalent en daclatasvir à30 mg

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé de 30 mg contient 58 mg de lactose (sous forme anhydre).

Pour la liste complète des excipients voir rubrique 6.1.

MyDekla 60

Chaque comprimé pelliculé contient :

Dichlorhydrate de daclatasvir, équivalent en daclatasvir à60 mg

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé de 60 mg contient 116 mg de lactose (sous forme anhydre).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Daclatasvir comprimés pelliculés 30 mg

Comprimé pelliculé vert foncé, en forme de pentagone, biconvexe, portant l'inscription « DT » marquée en creux sur une face et « 30 » sur l'autre face.

Daclatasvir comprimés pelliculés 60 mg

Comprimé pelliculé vert, en forme de pentagone, biconvexe, portant l'inscription « DT » marquée en creux sur une face et « 60 » sur l'autre face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Daclatasvir est indiqué en association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les adultes (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

Pour l'activité en fonction du génotype du virus de l'hépatite C (VHC), voir rubriques 4.4 et 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Daclatasvir doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hépatite C chronique.

Posologie

La dose recommandée de Daclatasvir est de 60 mg une fois par jour, par voie orale, à prendre avec ou sans nourriture.

Daclatasvir doit être administré en association avec d'autres médicaments. Les Résumés des Caractéristiques du Produit des médicaments co-administrés doivent également être consultés avant l'instauration du traitement par Daclatasvir.

Les médicaments co-administrés et la durée du traitement recommandés sont indiqués dans le Tableau 1 ci-dessous (voir également rubriques 4.4 et 5.1) :

Tableau 1 : protocoles thérapeutiques et durées de traitement recommandés pour le traitement par le daclatasvir en association

Population de patients*	Protocole thérapeutique et durée
VHC GT 1 ou 4	
Patients sans cirrhose	Daclatasvir + sofosbuvir pendant 12 semaines
Patients avec cirrhose CP A ou B	Daclatasvir + sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines ou Daclatasvir + sofosbuvir (sans ribavirine) pendant 24 semaines
CP C	Daclatasvir + sofosbuvir +/- ribavirine pendant 24 semaines (voir rubriques 4.4 et 5.1)
VHC GT 3	
Patients sans cirrhose	Daclatasvir + sofosbuvir pendant 12 semaines
Patients avec cirrhose	Daclatasvir + sofosbuvir +/- ribavirine pendant 24 semaines (voir rubrique 5.1)
Infection récidivante par le VHC après transplantation hépatique (GT 1, 3 ou 4)	
Patients sans cirrhose	Daclatasvir + sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines (voir rubrique 5.1)
Patients avec cirrhose CP A ou B	Daclatasvir + sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines
GT 1 ou 4	Daclatasvir + sofosbuvir +/- ribavirine pendant 24 semaines
GT 3	Daclatasvir + sofosbuvir +/- ribavirine pendant 24 semaines
Patients avec cirrhose CP C	Daclatasvir + sofosbuvir +/- ribavirine pendant 24 semaines (voir rubriques 4.4 et 5.1)

GT : génotype ; CP : Child-Pugh

* Inclut les patients co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Pour les recommandations posologiques en association avec les antiviraux contre le VIH, voir la rubrique 4.5.

Daclatasvir + peginterféron alpha + ribavirine

Ce protocole thérapeutique constitue une autre possibilité de traitement recommandée chez les patients présentant une infection de génotype 4, sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée. Le daclatasvir est administré pendant 24 semaines, en association avec 24 à 48 semaines de traitement par le peginterféron alpha et la ribavirine :

- Si l'ARN du VHC est indétectable en semaines 4 et 12 du traitement, les 3 composants du traitement doivent continuer d'être administrés pendant une durée totale de 24 semaines.

- Si un taux d'ARN du VHC indétectable est obtenu, mais pas lors des deux mesures en semaines 4 et 12 du traitement, le daclatasvir doit être arrêté au bout de 24 semaines et l'administration du peginterféron alpha et de la ribavirine doit être poursuivie pendant une durée totale de 48 semaines.

Recommandations concernant la posologie de la ribavirine

La dose de ribavirine, utilisée en association avec le daclatasvir, est fonction du poids (1 000 mg ou 1 200 mg, respectivement, chez les patients pesant < 75 kg ou ≥ 75 kg). Voir le Résumé des caractéristiques du produit de la ribavirine.

Chez les patients présentant une cirrhose avec un score Child-Pugh A, B ou C ou une infection récidivante par le VHC après une transplantation hépatique, la dose initiale recommandée pour la ribavirine est de 600 mg par jour avec de la nourriture. Si la dose initiale est bien tolérée, elle peut être progressivement augmentée jusqu'à un maximum de 1 000 à 1 200 mg par jour (selon que le poids est inférieur ou supérieur à 75 kg). Si la dose initiale n'est pas bien tolérée, elle doit être réduite selon les indications cliniques, en fonction des mesures du taux d'hémoglobine et de la clairance de la créatinine (voir le tableau 2).

Paramètre biologique/critères cliniques	Posologie recommandée pour la ribavirine
Taux d'hémoglobine	
> 12 g/dL	600 mg par jour
> 10 à ≤ 12 g/dL	400 mg par jour



> 8,5 à ≤ 10 g/dL	200 mg par jour
≤ 8,5 g/dL	Arrêt de la ribavirine
Clairance de la créatinine	
> 50 mL/min	Suivre les recommandations ci-dessus concernant le taux d'hémoglobine
> 30 à ≤ 50 mL/min	200 mg un jour sur deux
≤ 30 mL/min ou sous hémodialyse	Arrêt de la ribavirine

Modification posologique, interruption de traitement et arrêt

Il n'est pas recommandé de modifier la posologie de Daclatasvir pour la prise en charge des effets indésirables. Si l'interruption des médicaments co-administrés est nécessaire en raison d'effets indésirables, Daclatasvir ne doit pas être utilisé en monothérapie.

Il n'y a pas de règles d'arrêt de traitement basées sur la réponse virologique qui s'appliquent à l'association du Daclatasvir avec le sofosbuvir.

Arrêt du traitement chez les patients ayant une réponse virologique insuffisante pendant le traitement par Daclatasvir, peg-interféron alfa et ribavirine

Il est peu probable que les patients présentant une réponse virologique insuffisante durant le traitement parviennent à une réponse virologique soutenue (RVS) ; ainsi, l'arrêt du traitement est recommandé chez ces patients. Les seuils des taux d'ARN du VHC qui conduisent à l'arrêt du traitement (c'est-à-dire les règles d'arrêt du traitement) sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3: Règles d'arrêt du traitement chez les patients recevant Daclatasvir en association au peg-interféron et à la ribavirine ayant une réponse virologique insuffisante sous traitement

Taux d'ARN du VHC	Action
Semaine 4 du traitement : > 1000 UI/ml	Arrêter le traitement par Daclatasvir, peg-interféron alfa et ribavirine
Semaine 12 du traitement : > 25 UI/ml	Arrêter le traitement par Daclatasvir, peg-interféron alfa et ribavirine
Semaine 24 du traitement : ≥ 25 UI/ml	Arrêter le traitement par peg-interféron alfa et ribavirine (la semaine 24 correspond à la fin du traitement par Daclatasvir)

Recommandations posologiques pour les médicaments concomitants

Inhibiteurs puissants de l'enzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4)

La dose de Daclatasvir doit être réduite à 30 mg une fois par jour en cas de co-administration avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4.

Inducteurs modérés du CYP3A4

La dose de Daclatasvir doit être augmentée à 90 mg une fois par jour en cas de co-administration avec des inducteurs modérés du CYP3A4. Voir rubrique 4.5.

Oubli de doses

Les patients doivent être informés que s'ils oublient une dose de Daclatasvir, la dose oubliée doit être prise dès que possible dans les 20 heures suivant l'heure de prise habituelle. Cependant, si l'oubli est constaté plus de 20 heures après l'heure de prise habituelle, la dose doit être omise et la dose suivante sera prise à l'heure prévue.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique de Daclatasvir n'est nécessaire chez les patients ≥ 65 ans (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique de Daclatasvir n'est nécessaire chez les patients en insuffisance rénale quel qu'en soit le stade (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique de Daclatasvir n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A, score 5-6), modérée (Child-Pugh B, score 7-9) ou sévère (Child-Pugh C, score ≥ 10).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Daclatasvir chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Daclatasvir doit être pris par voie orale avec ou sans nourriture.

Les patients devront être informés qu'ils devront avaler le comprimé en entier. Le comprimé pelliculé ne doit pas être croqué ni écrasé en raison du goût désagréable de la substance active.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Co-administration avec des médicaments inducteurs puissants du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et du transporteur, glycoprotéine P (P-gp) qui sont susceptibles d'entraîner une diminution de l'exposition et une perte d'efficacité de Daclatasvir. Ces substances actives incluent notamment la phénytoïne, la carbamazépine, l'oxcarbazépine, le phénobarbital, la rifampicine, la ritabutine, la rifampentine, la dexaméthasone à usage systémique et le millepertuis (*Hypericum perforatum*).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Daclatasvir ne doit pas être administré en monothérapie. Daclatasvir doit être administré en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'infection à VHC chronique (voir rubriques 4.1 et 4.2).

Bradycardie sévère et troubles de la conduction

Des cas de bradycardie sévère et de troubles de la conduction ont été observés avec Daclatasvir en association avec sofosbuvir lors de la co-administration avec l'amiodarone avec ou sans autres médicaments diminuant la fréquence cardiaque. Le mécanisme n'est pas établi.

L'utilisation concomitante de l'amiodarone a été limitée dans le développement clinique de sofosbuvir en association à des antiviraux à action directe (AAD). Certains cas ont entraîné une mise en jeu du pronostic vital. Par conséquent, l'amiodarone ne doit être utilisée chez les patients traités par Daclatasvir et sofosbuvir qu'en cas d'intolérance ou de contre-indication aux autres traitements anti-arythmiques.

Si l'utilisation concomitante de l'amiodarone est jugée nécessaire, il est recommandé de surveiller étroitement les patients lors de l'initiation du traitement par Daclatasvir en association avec sofosbuvir. Les patients identifiés comme étant à risque élevé de bradyarythmie doivent faire l'objet d'une surveillance continue pendant 48 heures en milieu hospitalier adapté.

Compte tenu de la longue demi-vie de l'amiodarone, une surveillance appropriée doit également être effectuée chez les patients qui ont arrêté l'amiodarone au cours des derniers mois et qui doivent débiter un traitement par Daclatasvir en association avec sofosbuvir.

Tous les patients traités par Daclatasvir et sofosbuvir et recevant de l'amiodarone avec ou sans autres médicaments bradycardisants doivent également être avertis des symptômes de bradycardie et de troubles de la conduction, et ils doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en urgence s'ils ressentent ces symptômes.

Activité spécifique à chaque génotype

S'agissant des protocoles thérapeutiques recommandés pour les différents génotypes du VHC, voir la rubrique 4.2. S'agissant de l'activité virologique et clinique spécifique à chaque génotype, voir la rubrique 5.1.

Les données disponibles à l'appui du traitement de l'infection de génotype 2 par le daclatasvir et le sofosbuvir sont limitées.

Les données issues de l'étude ALLY-3 (A144218) plaident pour un traitement par le daclatasvir + le sofosbuvir d'une durée de 12 semaines chez les patients vierges de traitement ou déjà traités précédemment présentant une infection de génotype 3 sans cirrhose. Les taux de réponse virologique prolongée (RVP) observés chez les patients atteints de cirrhose ont été plus faibles (voir rubrique 5.1). Les données issues des programmes d'usage compassionnel, comprenant des patients présentant une infection de génotype 3 et une cirrhose, plaident pour l'utilisation de daclatasvir + sofosbuvir pendant 24 semaines chez ces patients. La pertinence de l'ajout de ribavirine à ce protocole thérapeutique n'est pas clairement établie (voir rubrique 5.1).

Les données cliniques étayant l'utilisation de daclatasvir et de sofosbuvir chez les patients infectés par un VHC de génotype 4 ou 6 sont limitées. Aucune donnée clinique n'est disponible concernant les patients infectés par le génotype 5 (voir rubrique 5.1).

Patients présentant une atteinte hépatique avec un score Child-Pugh C

La sécurité et l'efficacité du daclatasvir pour le traitement de l'infection par le VHC chez les patients présentant une atteinte hépatique avec un score Child-Pugh C ont été établies dans le cadre de l'étude



clinique ALLY-1 (AI444215 ; daclatasvir + sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines) ; cependant, les taux de RVP ont été plus faibles que chez les patients ayant un score Child-Pugh A et B. Par conséquent, un traitement conservateur à base de daclatasvir + sofosbuvir +/- ribavirine pendant 24 semaines est proposé chez les patients ayant un score Child-Pugh C (voir rubriques 4.2 et 5.1). De la ribavirine peut être ajoutée en fonction de l'évaluation clinique de chaque patient.

Retraitement avec daclatasvir

L'efficacité de Daclatasvir chez les patients ayant déjà été exposés à un inhibiteur de NS5A lors d'un traitement antérieur n'a pas été encore établie.

Exigences relatives à la grossesse et la contraception

Daclatasvir ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. L'utilisation d'une méthode de contraception hautement efficace doit être maintenue pendant 5 semaines après la fin de traitement par Daclatasvir (voir rubrique 4.6).

Lorsque Daclatasvir est utilisé en association avec la ribavirine, les contre-indications et mises en garde de ce médicament sont applicables. Des effets tératogènes et/ou embryocides significatifs ont été démontrés dans toutes les espèces animales exposées à la ribavirine ; par conséquent, toutes les précautions doivent être prises pour éviter toute grossesse chez les patientes et les partenaires féminines de patients (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine).

Co-infection à VHC/VHB (virus de l'hépatite B)

La sécurité et l'efficacité de Daclatasvir dans le traitement de l'infection à VHC chez les patients co-infectés par le VHB n'ont pas été étudiées.

Interactions avec les médicaments

La co-administration de Daclatasvir avec d'autres médicaments peut modifier la concentration de ces derniers et d'autres médicaments peuvent altérer la concentration du daclatasvir. Se référer à la rubrique 4.3 pour la liste des médicaments contre-indiqués qui peuvent entraîner une perte potentielle de l'effet thérapeutique de Daclatasvir. Se référer à la rubrique 4.5 pour les interactions médicamenteuses connues et autres interactions potentiellement significatives.

Population pédiatrique

Daclatasvir n'est pas recommandé chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans, car la sécurité et l'efficacité de Daclatasvir n'ont pas été établies dans cette population.

Informations importantes concernant certains composants de Daclatasvir

Daclatasvir contient du lactose. Il ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Traitements concomitants contre-indiqués (voir rubrique 4.3)

Daclatasvir est contre-indiqué en association avec des médicaments inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, comme par exemple, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital, la rifampicine, la rifabutine, la rifapentine, la dexaméthasone à usage systémique, et le millepertuis (*Hypericum perforatum*), qui peuvent être à l'origine d'une diminution de l'exposition et d'une perte d'efficacité de Daclatasvir.

Interactions potentielles avec d'autres médicaments

Le daclatasvir est un substrat du CYP3A4, de la P-gp et des transporteurs de cations organiques (OCT) 1. Les inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 et de la P-gp sont susceptibles de diminuer les taux plasmatiques et l'effet thérapeutique de daclatasvir. La co-administration avec des inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp est contre-indiquée alors qu'une adaptation posologique de Daclatasvir est recommandée quand il est co-administré avec des inducteurs modérés du CYP3A4 et de la P-gp (voir Tableau 4). Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 peuvent augmenter les taux plasmatiques de daclatasvir. Une adaptation posologique de Daclatasvir est recommandée quand il est co-administré avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir Tableau 4). Il est probable que la co-administration avec des médicaments inhibant l'activité de la P-gp ou des OCT1 ait un effet limité sur l'exposition au daclatasvir.

Le daclatasvir est un inhibiteur de la P-gp, des polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP) 1B1, des OCT1 et de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). L'administration de Daclatasvir peut augmenter l'exposition systémique aux médicaments qui sont des substrats des P-gp, OATP 1B1, OCT1 ou BCRP, ce qui peut augmenter ou prolonger leurs effets thérapeutiques et leurs effets indésirables. Des précautions sont nécessaires si le médicament a un index thérapeutique étroit (voir Tableau 4).

Daclatasvir est un très faible inducteur du CYP3A4 et induit une diminution de 13% de l'exposition au midazolam. Cependant, s'agissant d'un effet limité, une adaptation posologique des substrats du CYP3A4 administrés de façon concomitante n'est pas nécessaire.

Pour plus d'informations sur les interactions médicamenteuses des médicaments co-administrés, il convient de consulter les Résumés des Caractéristiques du Produit respectifs.

Tableau des interactions

Le Tableau 4 présente des informations issues des études d'interactions médicamenteuses relatives à daclatasvir, incluant des recommandations cliniques pour des interactions médicamenteuses établies ou potentiellement significatives. L'augmentation cliniquement significative de la concentration est indiquée par le symbole « ↑ », la diminution cliniquement significative par le symbole « ↓ », l'absence de modification significative par le symbole « ↔ ». Les rapports de moyennes géométriques, si ces données sont disponibles, sont présentés avec leurs intervalles de confiance (IC) à 90 % entre parenthèses. Les études présentées dans le Tableau 4 ont été menées chez des volontaires sains adultes, sauf mention contraire. Le tableau n'est pas exhaustif.

Tableau 4 : Interactions avec les autres médicaments et recommandations posologiques

Médicaments par classes thérapeutiques	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
ANTIVIRAUX, VHC		
<i>Inhibiteur nucléotidique de la polymérase</i>		
Sofosbuvir 400 mg once daily (daclatasvir 60 mg once daily) Study conducted in patients with chronic HCV infection	↔ Daclatasvir* ASC : 0,95 (0,82, 1,10) C _{max} : 0,88 (0,78, 0,99) C _{min} : 0,91 (0,71, 1,16) ↔ GS-331007** ASC : 1,0 (0,95, 1,08) C _{max} : 0,8 (0,77, 0,90) C _{min} : 1,4 (1,35, 1,53) * La comparaison par rapport au daclatasvir a été effectuée à titre de référence historique (données de 3 études sur l'administration de daclatasvir 60 mg une fois par jour en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine). ** GS-331007 est le métabolite circulant majeur de la prodrogue du sofosbuvir.	Aucune adaptation posologique de Daclatasvir ou du sofosbuvir n'est nécessaire.
<i>Inhibiteurs de protéase</i>		
Bocéprévir	Interaction non étudiée. Prévisible en raison d'une inhibition du CYP3A4 par le bocéprévir : ↑ Daclatasvir	La dose de Daclatasvir doit être réduite à 30 mg une fois par jour en cas de co-administration avec le bocéprévir ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4.



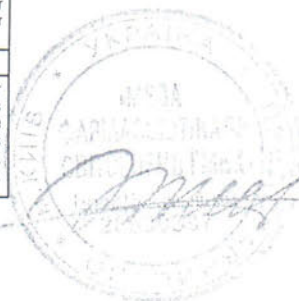
Siméprévir 150 mg une fois par jour (daclatasvir 60 mg une fois par jour)	<p>↑ Daclatasvir ASC : 1,96 (1,84, 2,10) C_{max} : 1,50 (1,39, 1,62) C_{min} : 2,68 (2,42, 2,98)</p> <p>↑ Siméprévir ASC : 1,44 (1,32, 1,56) C_{max} : 1,39 (1,27, 1,52) C_{min} : 1,49 (1,33, 1,67)</p>	Aucune adaptation posologique de Daclatasvir ou du siméprévir n'est nécessaire.
Télaprévir 500 mg toutes les 12h (daclatasvir 20 mg une fois par jour)	<p>↑ Daclatasvir AUC: 2.32 (2.06, 2.62) C_{max}: 1.46 (1.28, 1.66)</p> <p>↔ Telaprévir AUC: 0.94 (0.84, 1.04) C_{max}: 1.01 (0.89, 1.14)</p> <p>↑ Daclatasvir AUC: 2.15 (1.87, 2.48) C_{max}: 1.22 (1.04, 1.44)</p> <p>↔ Telaprévir AUC: 0.99 (0.95, 1.03) C_{max}: 1.02 (0.95, 1.09)</p> <p>CYP3A4 inhibition by telaprevir</p>	La dose de Daclatasvir doit être réduite à 30 mg une fois par jour en cas de co-administration avec le télaprévir ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4.
Autres antiviraux VHC		
Peg-interféron alfa 180 µg une fois par semaine et ribavirine 1000 mg ou 1200 mg/jour en deux prises (daclatasvir 60 mg une fois par jour)	<p>↔ Daclatasvir ASC : ↔* C_{max} : ↔* C_{min} : ↔*</p> <p>↔ Peg-interféron alfa C_{min} : ↔*</p> <p>↔ Ribavirine 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>* Les paramètres PK du daclatasvir administré en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine dans cette étude ont été similaires à ceux observés dans une étude dans laquelle des sujets infectés par le VHC ont reçu du daclatasvir en monothérapie pendant 14 jours. Les concentrations PK minimales du peg-interféron alfa chez les patients ayant reçu du peg-interféron alfa, de la ribavirine et du daclatasvir ont été comparables à celles observées chez les patients ayant reçu du peg-interféron alfa, de la ribavirine et un placebo.</p>	Aucune adaptation posologique de Daclatasvir, du peg-interféron alfa ou de la ribavirine n'est nécessaire.
Étude menée chez des patients atteints d'hépatite C chronique		
ANTIVIRAUX, VIH ou VHB		
<i>Inhibiteurs de la protéase</i>		
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg une fois par jour (daclatasvir 20 mg une fois par jour)	<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) Inhibition du CYP3A4 par le ritonavir</p> <p>* Les résultats sont normalisés pour une dose de 60 mg.</p>	La dose de Daclatasvir doit être réduite à 30 mg une fois par jour en cas de co-administration avec l'atazanavir/ritonavir, atazanavir/cobicistat ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4.
Atazanavir/cobicistat	Interaction non étudiée. Prévisible en raison d'une inhibition du CYP3A4 par atazanavir/cobicistat : ↑ Daclatasvir	
Darunavir 800 mg/ritonavir 100 mg une fois par jour (daclatasvir 30 mg une fois par jour)	<p>↔ Daclatasvir ASC : 1,41 (1,32, 1,50) C_{max} : 0,77 (0,70, 0,85)</p> <p>↔ Darunavir ASC : 0,90 (0,73, 1,11) C_{max} : 0,97 (0,80, 1,17) C_{min} : 0,98 (0,67, 1,44)</p>	Aucune adaptation posologique de Daclatasvir 60 mg une fois par jour, darunavir/ritonavir (800/100 mg une fois par jour ou 600/100 mg deux fois par jour) ou darunavir/cobicistat n'est nécessaire.
Darunavir/cobicistat	Interaction non étudiée. Prévisible : ↔ Daclatasvir	
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg deux fois par jour (daclatasvir 30 mg, une fois par jour)	<p>↔ Daclatasvir ASC : 1,15 (1,07, 1,24) C_{max} : 0,67 (0,61, 0,74)</p> <p>↔ Lopinavir* ASC : 1,15 (0,77, 1,72) C_{max} : 1,22 (1,06, 1,41) C_{min} : 1,54 (0,46, 5,07)</p> <p>* l'effet de 60 mg de daclatasvir sur le lopinavir peut être plus élevé.</p>	Aucune adaptation posologique de Daclatasvir 60 mg une fois par jour ou lopinavir/ritonavir n'est nécessaire.
<i>Inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)</i>		
Fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg une fois par jour (daclatasvir 60 mg une fois par jour)	<p>↔ Daclatasvir ASC : 1,10 (1,01, 1,21) C_{max} : 1,06 (0,98, 1,15) C_{min} : 1,15 (1,02, 1,30)</p>	Aucune adaptation posologique de Daclatasvir ou du ténofovir n'est nécessaire.



	↔ Ténofovir ASC : 1,10 (1,05, 1,15) C _{max} : 0,95 (0,89, 1,02) C _{min} : 1,17 (1,10, 1,24)	
Lamivudine Zidovudine Emtricitabine Abacavir Didanosine Stavudine	Interaction non étudiée. Prévisible : ↔ Daclatasvir ↔ INTI	Aucune adaptation posologique de Daclatasvir ou d'un INTI n'est nécessaire.
<i>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)</i>		
Éfavirenz 600 mg une fois par jour (daclatasvir 60 mg une fois par jour/120 mg une fois par jour)	↓ Daclatasvir ASC* : 0,68 (0,60, 0,78) C _{max} * : 0,83 (0,76, 0,92) C _{min} * : 0,41 (0,34, 0,50) Induction du CYP3A4 par l'éfavirenz * Les résultats sont normalisés pour une dose de 60 mg.	La dose de Daclatasvir doit être augmentée à 90 mg une fois par jour en cas de co-administration avec l'éfavirenz.
Etravirine Névirapine	Interaction non étudiée. Prévisible en raison d'une induction du CYP3A4 par l'étravirine ou la névirapine : ↓ Daclatasvir	Du fait du manque de données, la co-administration de Daclatasvir avec l'étravirine ou la névirapine n'est pas recommandée.
Rilpivirine	Interaction non étudiée. Prévisible : ↔ Daclatasvir ↔ Rilpivirine	Aucune adaptation posologique de Daclatasvir ou de la rilpivirine n'est nécessaire.
<i>Inhibiteurs d'intégrase</i>		
Dolutégravir 50 mg une fois par jour (daclatasvir 60 mg une fois par jour)	↔ Daclatasvir ASC : 0,98 (0,83, 1,15) C _{max} : 1,03 (0,84, 1,25) C _{min} : 1,06 (0,88, 1,29) ↑ Dolutégravir ASC : 1,33 (1,11, 1,59) C _{max} : 1,29 (1,07, 1,57) C _{min} : 1,45 (1,25, 1,68) L'inhibition de la P-gp et de la BCRP par daclatasvir	Aucune adaptation posologique de Daclatasvir ou de dolutégravir n'est nécessaire.
Raltégravir	Interaction non étudiée. Prévisible : ↔ Daclatasvir ↔ Raltégravir	Aucune adaptation posologique de Daclatasvir ou de raltégravir n'est nécessaire.
Elvitégravir, cobicistat, emtricitabine, fumarate de ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée pour le comprimé en association fixe. Prévisible en raison d'une inhibition du CYP3A4 par le cobicistat : ↑ Daclatasvir	La dose de Daclatasvir doit être réduite à 30 mg une fois par jour en cas de co-administration avec le cobicistat ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4.
<i>Inhibiteur de fusion</i>		
Enfuvirtide	Interaction non étudiée. Prévisible : ↔ Daclatasvir ↔ Enfuvirtide	Aucune adaptation posologique de Daclatasvir ou de l'enfuvirtide n'est nécessaire.
<i>Antagoniste du récepteur CORS</i>		
Maraviroc	Interaction non étudiée. Prévisible : ↔ Daclatasvir ↔ Maraviroc	Aucune adaptation posologique de Daclatasvir ou du maraviroc n'est nécessaire.
ANTI-ACIDES		
<i>Antagonistes des récepteurs histaminiques H2</i>		
Famotidine 40 mg dose unique (daclatasvir 60 mg dose unique)	↔ Daclatasvir ASC : 0,82 (0,70, 0,96) C _{max} : 0,56 (0,46, 0,67) C _{min} : 0,89 (0,75, 1,06) Augmentation du pH gastrique	Aucune adaptation posologique de Daclatasvir n'est nécessaire.
<i>Inhibiteurs de la pompe à protons</i>		
Oméprazole 40 mg une fois par jour (daclatasvir 60 mg dose unique)	↔ Daclatasvir ASC : 0,84 (0,73, 0,96) C _{max} : 0,64 (0,54, 0,77) C _{min} : 0,92 (0,80, 1,05) Augmentation du pH gastrique	Aucune adaptation posologique de Daclatasvir n'est nécessaire.
ANTI-BACTERIENS		
Clarithromycine Télichromycine	Interaction non étudiée. Prévisible en raison de l'inhibition du CYP3A4 par l'antibactérien : ↑ Daclatasvir	La dose de Daclatasvir doit être réduite à 30 mg une fois par jour quand il est co-administré avec la clarithromycine, la télichromycine ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4.
Erythromycine	Interaction non étudiée. Prévisible en raison de l'inhibition du CYP3A4 par l'antibactérien : ↑ Daclatasvir	L'administration de Daclatasvir avec de l'érythromycine peut conduire à une augmentation des concentrations de daclatasvir. La prudence est recommandée.
Azithromycine	Interaction non étudiée.	Aucune adaptation



Ciprofloxacine	Prévisible : ↔ Daclatasvir ↔ Azithromycine or Ciprofloxacine	posologique de Daclatasvir, ou de l'azithromycine ou de la ciprofloxacine n'est nécessaire.
ANTICOAGULANTS		
Dabigatran éxétilate	Interaction non étudiée. Prévisible en raison d'une inhibition de la P-gp par le daclatasvir: ↑ Dabigatran éxétilate	Une surveillance de la tolérance est recommandée en cas d'initiation d'un traitement par Daclatasvir chez les patients recevant du dabigatran éxétilate ou d'autres substrats intestinaux de la P-gp qui ont un index thérapeutique étroit.
Warfarine	Interaction non étudiée. Prévisible : ↔ Daclatasvir ↔ Warfarine	Aucun adaptation posologique de Daclatasvir ou de la warfarine n'est nécessaire.
ANTICONVULSANTS		
Carbamazépine Oxcarbazépine Phénobarbital Phénytoïne	Interaction non étudiée. Prévisible en raison d'une induction du CYP3A4 par l'anticonvulsivant : ↓ Daclatasvir	La co-administration de Daclatasvir avec la carbamazépine, l'oxcarbazépine, le phénobarbital, la phénytoïne ou d'autres inducteurs puissants du CYP3A4 est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
ANTI-DÉPRESSEURS		
<i>Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine</i>		
Escitalopram 10 mg une fois par jour (daclatasvir 60 mg une fois par jour)	↔ 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)	Aucune adaptation posologique de Daclatasvir ou de l'escitalopram n'est nécessaire.
ANTIFONGIQUES		
Kétoconazole 400 mg une fois par jour (daclatasvir 10 mg dose unique)	↑ Daclatasvir ASC : 3,00 (2,62, 3,44) C _{max} : 1,57 (1,31, 1,88) Inhibition du CYP3A4 par le kétoconazole	La dose de Daclatasvir doit être diminuée à 30 mg une fois par jour en cas de co-administration avec le kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4.
Itraconazole Posaconazole Voriconazole	Interaction non étudiée. Prévisible en raison d'une inhibition du CYP3A4 par l'antifongique : ↑ Daclatasvir	
Fluconazole	Interaction non étudiée. Prévisible en raison d'une inhibition du CYP3A4 par l'antifongique : ↑ Daclatasvir ↔ Fluconazole	Des augmentations modérées des concentrations de daclatasvir sont attendues, mais aucune adaptation posologique de Daclatasvir ou du fluconazole n'est nécessaire.
ANTIMYCOBACTÉRIENS		
Rifampicine 600 mg une fois par jour (daclatasvir 60 mg dose unique)	↓ Daclatasvir ASC : 0,21 (0,19, 0,23) C _{max} : 0,44 (0,40, 0,48) Induction du CYP3A4 par la rifampicine	La co-administration de Daclatasvir avec la rifampicine, la rifabutine, la rifapentine ou d'autres inducteurs puissants du CYP3A4 est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Rifabutine Rifapentine	Interaction non étudiée. Prévisible en raison d'une induction du CYP3A4 par l'antimycobactérien : ↓ Daclatasvir	
CARDIOVASCULAR AGENTS		
<i>Antiarrhythmics</i>		
Digoxine 0,125 mg une fois par jour (daclatasvir 60 mg une fois par jour)	↑ Digoxine ASC : 1,27 (1,20, 1,34) C _{max} : 1,65 (1,52, 1,80) C _{min} : 1,18 (1,09, 1,28) Inhibition de la P-gp par le daclatasvir	La digoxine doit être utilisée avec précaution en cas de co-administration avec Daclatasvir. Il convient de prescrire initialement la plus faible dose de digoxine. Les concentrations sériques de digoxine doivent être surveillées et utilisées pour adapter la posologie de la digoxine afin d'obtenir l'effet clinique souhaité.
Amiodarone	Interaction non étudiée.	N'utiliser que si aucun traitement alternatif n'est disponible. Une surveillance étroite est recommandée en cas de co-administration de ce médicament et de Daclatasvir en association avec sofosbuvir (voir rubriques 4.4 et 4.8).
<i>Inhibiteurs des canaux calciques</i>		
Diltiazem Nifédipine Amlodipine	Interaction non étudiée. Prévisible en raison d'une inhibition du CYP3A4 par l'inhibiteur calcique : ↑ Daclatasvir	L'administration de Daclatasvir avec l'un de ces inhibiteurs calciques peut conduire à une augmentation des concentrations de daclatasvir. La prudence est recommandée.



Vérapamil	Interaction non étudiée. <i>Prévisible en raison d'une inhibition du CYP3A4 et de la P-gp par le vérapamil :</i> ↑ Daclatasvir	L'administration de Daclatasvir avec le vérapamil peut conduire à une augmentation des concentrations de daclatasvir. La prudence est recommandée.
CORTICOSTÉROÏDES		
Dexaméthasone à usage systémique	Interaction non étudiée. <i>Prévisible en raison d'une induction du CYP3A4 par la dexaméthasone :</i> ↓ Daclatasvir	La co-administration de Daclatasvir avec la dexaméthasone à usage systémique ou d'autres inducteurs puissants du CYP3A4 est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
PRODUITS DE PHYTOTHÉRAPIE		
Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interaction non étudiée. <i>Prévisible en raison d'une induction du CYP3A4 par le millepertuis :</i> ↓ Daclatasvir	La co-administration de Daclatasvir avec le millepertuis ou d'autres inducteurs puissants du CYP3A4 est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
CONTRACEPTIFS HORMONAUX		
Éthinylestradiol 35 µg une fois par jour pendant 21 jours + norgestimate 0,180/0,215/0,250 mg une fois par jour pendant 7/7/7 jours (daclatasvir 60 mg une fois par jour)	↔ Éthinylestradiol ASC : 1,01 (0,95, 1,07) C _{max} : 1,11 (1,02, 1,20) ↔ Norelgestromine ASC : 1,12 (1,06, 1,17) C _{max} : 1,06 (0,99, 1,14) ↔ Norgestrel ASC : 1,12 (1,02, 1,23) C _{max} : 1,07 (0,99, 1,16)	Un contraceptif oral contenant 35 µg d'éthinylestradiol et 0,180/0,215/0,250 mg de norgestimate est recommandé avec Daclatasvir. Les autres contraceptifs oraux n'ont pas été étudiés.
IMMUNOSUPPESSEURS		
Ciclosporine 400 mg dose unique (daclatasvir 60 mg une fois par jour)	↔ Daclatasvir ASC : 1,40 (1,29, 1,53) C _{max} : 1,04 (0,94, 1,15) C _{min} : 1,56 (1,41, 1,71) ↔ Ciclosporine ASC : 1,03 (0,97, 1,09) C _{max} : 0,96 (0,91, 1,02)	Quand Daclatasvir est co-administré avec la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus ou le mycophénolate mofétil, aucune adaptation posologique de l'un de ces médicaments n'est nécessaire.
Tacrolimus 5 mg dose unique (daclatasvir 60 mg une fois par jour)	↔ Daclatasvir ASC : 1,05 (1,03, 1,07) C _{max} : 1,07 (1,02, 1,12) C _{min} : 1,10 (1,03, 1,19) ↔ Tacrolimus ASC : 1,00 (0,88, 1,13) C _{max} : 1,05 (0,90, 1,23)	
Sirolimus Mycophénolate mofétil	Interaction non étudiée. Prévisible : ↔ Daclatasvir ↔ Immunosuppresseur	
MÉDICAMENTS HYPOLIPÉMIANTS		
<i>Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase</i>		
Rosuvastatine 10 mg dose unique (daclatasvir 60 mg une fois par jour)	↑ Rosuvastatine ASC : 1,58 (1,44, 1,74) C _{max} : 2,04 (1,83, 2,26) Inhibition de l'OATP 1B1 et de la BCRP par le daclatasvir	Des précautions sont nécessaires en cas de co-administration de Daclatasvir et de rosuvastatine ou d'autres substrats de l'OATP 1B1 ou de la BCRP.
Atorvastatine Fluvastatine Simvastatine Pitavastatine Pravastatine	Interaction non étudiée. <i>Prévisible en raison d'une inhibition de l'OATP1B1 et/ou de la BCRP par daclatasvir :</i> ↑ de la concentration de la statine	
ANALGÉSIFIQUES NARCOTIQUES		
Buprénorphine/naloxone, 8/2 mg à 24/6 mg une fois par jour en dose individuelle* (60 mg de daclatasvir une fois par jour) * évaluée chez des adultes présentant une dépendance aux opioïdes recevant un traitement d'entretien stable par buprénorphine/naloxone.	↔ Daclatasvir ASC : ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↔* ↔ Buprénorphine ASC : 1,31 (1,15, 1,48) C _{max} : 1,30 (1,03, 1,64) C _{min} : 1,20 (1,15, 1,48) ↔ Norbuprénorphine ASC : 1,62 (1,33, 1,96) C _{max} : 1,65 (1,38, 1,99) C _{min} : 1,46 (1,16, 1,83) * Par rapport aux données historiques.	Aucune adaptation posologique de Daclatasvir ou de la buprénorphine n'est nécessaire.
Méthadone, 40-120 mg une fois par jour en dose individuelle* (60 mg de daclatasvir une fois par jour) * évaluée chez des adultes présentant une dépendance aux opioïdes recevant un traitement d'entretien stable par la méthadone.	↔ Daclatasvir ASC : ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↔* ↔ R-méthadone ASC : 1,08 (0,94, 1,24) C _{max} : 1,07 (0,97, 1,18) C _{min} : 1,08 (0,93, 1,26) * Par rapport aux données historiques.	
SÉDATIFS		
<i>Benzodiazépines</i>		



Midazolam 5 mg dose unique (daclatasvir 60 mg une fois par jour)	↔ Midazolam ASC : 0,87 (0,83, 0,92) C _{max} : 0,95 (0,88, 1,04)	Aucune adaptation posologique du midazolam, des autres benzodiazépines ou des substrats du CYP3A4 n'est nécessaire en cas de co-administration avec Daclatasvir
Triazolam Alprazolam	Interaction non étudiée. Prévisible : ↔ Triazolam ↔ Alprazolam	

Aucun effet pharmacocinétique cliniquement significatif n'est attendu lors de la co-administration du daclatasvir avec l'un des médicaments suivants : Inhibiteurs de la PDE-5, médicaments de la classe des inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) de l'Angiotensine (i.e. Anapril), médicaments de la classe des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (i.e. losartan, irbesartan, olmesartan, candésartan, valsartan), disopyramide, propafénone, flécaïnide, mexilétine, quinidine ou antiacides.

Population pédiatrique

Les études d'interaction ont été menées uniquement chez les adultes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de daclatasvir chez la femme enceinte.

Les études sur le daclatasvir effectuées chez l'animal ont mis en évidence des effets embryotoxiques et tératogènes (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'Homme n'est pas connu.

Daclatasvir ne devrait pas être utilisé pendant la grossesse ou chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception (voir rubrique 4.4). L'utilisation d'une contraception hautement efficace doit être poursuivie pendant 5 semaines après la fin de traitement par Daclatasvir (voir rubrique 4.5).

Daclatasvir étant utilisé en association avec d'autres médicaments, les contre-indications et mises en garde de ces autres médicaments sont applicables.

Pour des recommandations plus détaillées concernant la grossesse et la contraception, consulter les Résumés des Caractéristiques du Produit respectifs de la ribavirine et du peg-interféron alfa.

Allaitement

On ignore si le daclatasvir est excrété dans le lait maternel. Les données pharmacocinétiques et toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de daclatasvir ou de ses métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3). Un risque pour le nouveau né/nourrisson ne peut être exclu. Il sera demandé aux mères de ne pas allaiter si elles prennent Daclatasvir.

Fertilité

Il n'existe pas de données relatives à l'effet du daclatasvir sur la fertilité chez l'Homme.

Chez les rats, aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité n'a été observé (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Des sensations vertigineuses ont été décrites lors d'un traitement par Daclatasvir en association au sofosbuvir, et des sensations vertigineuses, troubles de l'attention, vision trouble et baisse de l'acuité visuelle ont été décrits pendant le traitement par Daclatasvir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité global du daclatasvir repose sur les données de 2215 patients atteints d'infection à VHC chronique, ayant reçu un traitement par Daclatasvir une fois par jour en association au sofosbuvir avec ou sans ribavirine (n = 679, données poolées) ou en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine (n = 1536, données poolées), issues de 14 études cliniques au total.

Daclatasvir en association avec le sofosbuvir

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment ont été la fatigue, les céphalées et les nausées. Des effets indésirables de grade 3 ont été signalés chez moins de 1 % des patients et aucun patient n'a connu d'effet indésirable de grade 4. Quatre patients ont arrêté le traitement par le daclatasvir en raison d'effets indésirables, ces effets ayant été considérés comme liés au traitement de l'étude dans un cas uniquement.

Daclatasvir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les suivants : fatigue, céphalée, prurit, anémie, syndrome pseudo-grippal, nausées, insomnie, neutropénie, asthénie, rash, appétit diminué, sécheresse cutanée, alopecie, pyrexie, myalgie, irritabilité, toux, diarrhée, dyspnée et arthralgie. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ayant une sévérité d'au moins de Grade 3 (fréquence supérieure ou égale à 1 %) ont été la neutropénie, l'anémie, la lymphopénie et la thrombocytopénie. Le profil de sécurité du daclatasvir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine était similaire à celui observé avec le peg-interféron alfa et la ribavirine seuls, y compris pour les patients avec cirrhose.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables présentés dans le Tableau 5 sont classés par schéma thérapeutique, système-organe et par fréquence : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 5 : Effets indésirables dans les études cliniques

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	
Fréquence	Daclatasvir +sofosbuvir + ribavirine N=90	Daclatasvir +sofosbuvir N=273
Affections hématologiques et du système lymphatique		
très fréquent	anémie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
fréquent	appétit diminué	
Affections psychiatriques		
fréquent	insomnie, irritabilité	insomnie
Affections du système nerveux		
très fréquent	céphalée	
fréquent	sensations vertigineuses, migraine	sensations vertigineuses, migraine
Affections vasculaires		
fréquent	bouffées de chaleur	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
fréquent	dyspnée, dyspnée d'effort, toux, congestion nasale	
Affections gastro-intestinales		
très fréquent	nausée	
fréquent	diarrhée, vomissement, douleur abdominale, reflux gastro-oesophagien, constipation, bouche sèche, flatulence	nausée, diarrhée, douleur abdominale
Affections de la peau et du tissu sous cutané		
fréquent	rash, alopecie, prurit, sécheresse cutanée	
Affections musculo squelettiques et systémiques		
fréquent	arthralgie, myalgie	arthralgie, myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
très fréquent	fatigue	

Anomalies biologiques

Dans des études cliniques associant Daclatasvir au sofosbuvir avec ou sans ribavirine, un patient a



présenté une diminution d'hémoglobine de Grade 3 ; ce patient était dans le groupe de traitement de la ribavirine. Les anomalies biologiques parmi les patients traités par Daclatasvir, le peg-interféron alfa et la ribavirine étaient similaires à celles des patients traités par placebo, le peg-interféron et la ribavirine.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Arythmies cardiaques

Des cas de bradycardie sévère et de troubles de la conduction ont été observés avec Daclatasvir en association avec sofosbuvir lors de la co-administration avec l'amiodarone et/ou d'autres médicaments diminuant la fréquence cardiaque (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Daclatasvir chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

4.9 Surdosage

Les données sur le surdosage accidentel de daclatasvir dans les études cliniques sont limitées. Dans les études cliniques de phase 1, les volontaires sains ayant reçu jusqu'à 100 mg une fois par jour pendant 14 jours ou des doses uniques atteignant 200 mg n'ont présenté aucun effet indésirable inattendu.

Il n'existe aucun antidote connu en cas de surdosage par le daclatasvir. Le traitement du surdosage du daclatasvir doit consister en la prise de mesures générales de soutien, incluant une surveillance des signes vitaux, et l'observation de l'état clinique du patient. Comme le daclatasvir est fortement lié aux protéines (99 %) et a un poids moléculaire > 500, la dialyse n'est pas susceptible de réduire significativement les concentrations plasmatiques du daclatasvir.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviral à action directe, Code ATC : J05AX14

Zimbabwe Classification pharmacologique : 7.13 - Antiviraux

Namibia Classification pharmacologique : 20.2.8 - Les agents Antiviraux

Mécanisme d'action

Le daclatasvir est un inhibiteur de la protéine non structurale 5A (NS5A), une protéine multifonctionnelle constituant un composant essentiel du complexe de réplication du VHC. Le daclatasvir inhibe la réplication de l'ARN viral et l'assemblage des virions.

Activité antivirale en culture cellulaire

Le daclatasvir est un inhibiteur de la réplication du VHC de génotypes 1a et 1b dans les cellules contenant des réplicons, avec des valeurs de concentration efficace (diminution de 50 %, CE_{50}) de respectivement 0,003-0,050 et 0,001-0,009 nM, en fonction du test utilisé. Les valeurs de CE_{50} du daclatasvir dans les systèmes de réplicons étaient de 0,003-1,25 nM pour les génotypes 3a, 4a, 5a, et 6a, et de 0,034-19 nM pour le génotype 2a, ainsi que de 0,020 nM pour le génotype 2a (JFH-1) infectieux.

Le daclatasvir a présenté des interactions additives à synergiques avec l'interféron alfa, les inhibiteurs de protéase de la protéine non structurale 3 (NS3) du VHC, les inhibiteurs non nucléosidiques de la protéine non-structurale 5B (NS5B) du VHC, et les analogues nucléosidiques de NS5B du VHC dans les études d'association utilisant des cellules contenant des réplicons du VHC. Aucun antagonisme de l'activité antivirale n'a été observé.

Aucune activité antivirale significative n'a été observée contre une variété de virus à ARN et à ADN dont le VIH, ce qui confirme que le daclatasvir inhibe de façon très spécifique et sélective le VHC.

Résistance en culture cellulaire

Des substitutions conférant une résistance au daclatasvir aux virus de génotypes 1 - 4 ont été observées dans la région N-terminale de 100 acides aminés de la protéine NS5A lors de l'utilisation d'un système de réplicons sur cellules. Les substitutions L31V et Y93H associées à une résistance ont été fréquemment observées dans les virus de génotype 1b, tandis que les substitutions M28T, L31V/M, Q30E/H/R et Y93C/H/N associées à une résistance ont été fréquemment observées dans les virus de génotype 1a. Ces substitutions ont conféré une résistance de faible niveau ($CE_{50} < 1$ nM) aux virus de génotype 1b et une résistance de niveau plus élevé aux virus de génotype 1a (CE_{50} allant jusqu'à 350 nM). Les variantes donnant la plus grande résistance avec une substitution unique d'acide aminé, pour les virus de génotype 2a et de génotype 3a, ont été respectivement F26S ($CE_{50} > 300$ nM) et Y93H ($CE_{50} > 1000$ nM). Dans les virus de génotype 4, des substitutions d'acides aminés en position 30 et 93 ($CE_{50} < 16$ nM) ont été fréquemment sélectionnées.

Résistance croisée

Les réplicons de VHC exprimant des substitutions associées à une résistance au daclatasvir sont restés pleinement sensibles à l'interféron alfa et d'autres médicaments anti-VHC ayant d'autres mécanismes d'action, comme les inhibiteurs de protéase NS3 et les inhibiteurs (nucléosidiques et non nucléosidiques) de polymérase NS5B.

Efficacité et sécurité clinique

Lors des études cliniques sur le daclatasvir en association avec le sofosbuvir ou avec le peginterféron alpha et la ribavirine, les taux plasmatiques d'ARN du VHC ont été mesurés à l'aide du test COBAS TaqMan HCV (version 2.0), en utilisant le High Pure System, avec une limite inférieure de quantification (LIQ) de 25 UI/mL. La RVP était le principal critère d'évaluation utilisé pour déterminer le taux de guérison du VHC, laquelle était établie sur la base d'un taux d'ARN du VHC inférieur à la LIQ 12 semaines après la fin du traitement (RVP12) dans les études AI444040, ALLY-1 (AI444215), ALLY-2 (AI444216), ALLY-3 (AI444218), AI444042 et AI444043 et sur la base d'un taux d'ARN du VHC indétectable 24 semaines après la fin du traitement (RVP24) dans l'étude AI444010.

Daclatasvir en association avec le sofosbuvir

L'efficacité et la sécurité du daclatasvir à 60 mg une fois par jour en association avec 400 mg de sofosbuvir une fois par jour pour le traitement de l'infection chronique par le VHC ont été évaluées dans le cadre de quatre études en ouvert (AI444040, ALLY-1, ALLY-2 et ALLY-3).

Dans l'étude AI444040, 211 adultes infectés par un VHC de génotype 1, 2 ou 3 et non cirrhotiques ont reçu du daclatasvir et du sofosbuvir, avec ou sans ribavirine. Chez les 167 patients infectés par un VHC de génotype 1, 126 étaient naïfs de tout traitement, et 41 présentaient un échec de traitement antérieur par inhibiteur de protéase (IP) (bocéprévir ou télaprévir). Les 44 patients infectés par un VHC de génotype 2 (n=26) ou 3 (n=18) étaient naïfs de tout traitement. La durée du traitement était de 12 semaines pour les 82 patients infectés par un VHC de génotype 1 naïfs de tout traitement, et de 24 semaines pour tous les autres patients dans l'étude. Chez les 211 patients, l'âge médian était de 54 ans (limites : 20 à 70) ; 83 % étaient caucasiens, 12 % étaient noirs/afro-américains, 2 % étaient asiatiques et 20 % étaient hispaniques ou latino-américains. Le score moyen du FibroTest (méthode diagnostique non invasive validée) était de 0,460 (limites : 0,03 à 0,89). La conversion du score du FibroTest au score METAVIR correspondant suggère que 35 % de l'ensemble des patients (49 % des patients présentant un échec de traitement antérieur par IP, 30 % des patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3) avaient une fibrose hépatique de stade \geq F3. La plupart des patients (71 %, y compris 98 % des échecs de traitement antérieur par IP) avaient des génotypes IL28B rs12979860 non CC.

La RVS12 était atteinte chez 99 % des patients porteurs de VHC de génotype 1, 96 % des patients porteurs de VHC de génotype 2 et 89 % des patients avec un génotype 3 (voir Tableaux 6 et 7). La réponse virologique était rapide (la charge virale mesurée à la semaine 4 a montré que plus de 97 % des patients répondaient au traitement) et n'était pas influencée par le sous-type du VHC (1a/1b), le génotype IL28B, ou l'utilisation de la ribavirine. Chez les patients naïfs de tout traitement pour lesquels la RVS a été documentée à la fois à la semaine 12 et à la semaine 24 de suivi, la concordance entre la RVS12 et la RVS24 était de 99,5 %, indépendamment de la durée du traitement.

Chez les patients naïfs de tout traitement infectés par un VHC de génotype 1, la réponse observée dans le groupe ayant reçu 12 semaines de traitement était similaire à celle observée dans le groupe ayant reçu 24 semaines de traitement (Tableau 6).

Tableau 6 : Résultats du traitement, daclatasvir en association au sofosbuvir, chez des patients infectés par le VHC de génotype 1 dans l'étude AI444040

	Naïfs de tout traitement			Échecs de traitement antérieur par télaprévir ou bocéprévir		
	daclatasvir + sofosbuvir N=70	daclatasvir + sofosbuvir + ribavirine N=56	Tous N=126	daclatasvir + sofosbuvir N=21	daclatasvir + sofosbuvir + ribavirine N=20	Tous N=41
Fin du traitement ARN-VHC indétectable	70 (100%)	56 (100%)	126 (100%)	19 (91%)	19 (95%)	38 (93%)
RVS12 (Global)*	70 (100%)	55 (98%)*	125 (99%)*	21 (100%)	20 (100%)	41 (100%)



Durée de traitement : 12 semaines	41/41 (100%)	40/41 (98%)	81/82 (99%)	--	--	--
Durée de traitement : 24 semaines	29/29 (100%)	15/15 (100%)	44/44 (100%)	21 (100%)	20 (100%)	41 (100%)
Score de fibrose hépatique \geq F3	--	--	41/41 (100%)	--	--	20/20 (100%)

*Les patients qui ont des données manquantes à la semaine 12 de suivi sont considérés répondeurs si le taux d'ARN du VHC à la visite d'après est disponible et est < LIQ. Un patient naïf de traitement avait des données manquantes à la semaine 12 et à la semaine 24 de suivi.

Tableau 7 : Résultats du traitement, daclatasvir en association au sofosbuvir, 24 semaines, chez des patients naïfs de traitement et infectés par le VHC de génotype 2 ou 3

	Génotype 2			Génotype 3		
	daclatasvir + sofosbuvir N=17	daclatasvir + sofosbuvir + ribavirine N=9	Tous Génotype 2 N=26	daclatasvir + sofosbuvir N=13	daclatasvir + sofosbuvir + ribavirine N=5	Tous Génotype 3 N=18
Fin du traitement ARN-VHC indétectable	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%)
Score de fibrose hépatique \geq F3			8/8 (100%)			5/5 (100%)
Echec virologique						
Échappement Virologique**	0	0	0	1 (8%)	0	1 (6%)
Rechute**	0	0	0	1/11 (9%)	0	1/16 (6%)

* Les patients qui ont des données manquantes à la semaine 12 de suivi sont considérés répondeurs si le taux d'ARN du VHC à la visite d'après est disponible et est < LIQ. Un patient de génotype 2 avait des données manquantes à la semaine 12 et à la semaine 24 de suivi.

** Le patient avec échappement virologique avait le critère d'échappement virologique tel que défini dans le protocole : ARN-VHC < LIQ et détectable à la semaine 8 de traitement. La rechute était définie comme un ARN du VHC \geq LIQ durant le suivi après un ARN du VHC < LIQ à la fin du traitement. La rechute inclut les observations jusqu'à la semaine 24 de suivi.

Patients atteints de cirrhose avancée et ayant reçu une transplantation hépatique (ALLY-1)

Au cours de l'étude ALLY-1, le traitement par daclatasvir, sofosbuvir et ribavirine administré sur 12 semaines a été évalué chez 113 adultes atteints d'hépatite C chronique et présentant une cirrhose avec un score Child-Pugh A, B ou C (n = 60) ou une infection récidivante par le VHC après une transplantation hépatique (n = 53). Les patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 étaient éligibles au recrutement. Les patients ont reçu 60 mg de daclatasvir une fois par jour, 400 mg de sofosbuvir une fois par jour et de la ribavirine (dose initiale de 600 mg) pendant 12 semaines et ont été suivis pendant 24 semaines après le traitement. Les données démographiques et les principales caractéristiques de la maladie des patients sont résumés dans le tableau 8.

Tableau 8 : données démographiques et principales caractéristiques de la maladie dans l'étude ALLY-1

	Cohorte avec cirrhose N = 60	Cohorte post-transplantation hépatique N = 53
Âge (années) : médiane (intervalle)	58 (19 - 75)	59 (22 - 82)
Origine ethnique : caucasiens	57 (95 %)	51 (96 %)
Noirs / Afro-américains	3 (5 %)	1 (2 %)
Autre	0	1 (2 %)
Génotype du 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 %)
Stade de fibrose		
F0	0	6 (11 %)
F1	1 (2 %)	10 (19 %)
F2	3 (5 %)	7 (13 %)
F3	8 (13 %)	13 (25 %)
F4	48 (80 %)	16 (30 %)
Non indiqué	0	1 (2 %)
Classification CP		ND
CP A	12 (20 %)	

Tableau 8 : données démographiques et principales caractéristiques de la maladie dans l'étude ALLY-1

	Cohorte avec cirrhose N = 60	Cohorte post-transplantation hépatique N = 53
CP B	32 (53 %)	
CP C	16 (27 %)	
Score MELD		ND
moyenne	13,3	
médiane	13,0	
Q1, Q3	10, 16	
Min., max.	8, 27	

ND : non déterminé

Une RVP12 a été obtenue chez 83 % (50/60) des patients de la cohorte avec cirrhose, avec une différence importante entre les patients ayant un score Child-Pugh A ou B (92 % - 94 %) et ceux ayant un score Child-Pugh C, et chez 94 % des patients de la cohorte post-transplantation hépatique (tableau 9). Les taux de RVP ont été comparables, indépendamment de l'âge, de l'origine ethnique, du sexe, du statut de l'allèle IL28B ou du taux initial d'ARN du VHC. Dans la cohorte avec cirrhose, 4 patients atteints de carcinome hépatocellulaire ont reçu une transplantation hépatique au bout de 1 à 71 jour(s) de traitement ; 3 des 4 patients ont reçu 12 semaines supplémentaires de traitement après



la transplantation hépatique et 1 patient, traité pendant 23 jours avant la transplantation, n'a pas reçu de traitement supplémentaire. Les 4 patients ont tous obtenu une RVP12.

Tableau 9 : résultats du traitement par le daclatasvir en association avec le sofosbuvir et la ribavirine pendant 12 semaines chez les patients atteints de cirrhose ou présentant une infection récidivante par le VHC après une transplantation hépatique dans l'étude ALLY-1

	Cohorte avec cirrhose N = 60		Cohorte post-transplantation hépatique N = 53	
	RVP12		RVP12	
Fin du traitement ARN du VHC indétectable	58/60 (97 %)		53/53 (100 %)	
	Rechute		Rechute	
Totalité des patients	50/60 (83 %)	9/58* (16 %)	50/53 (94 %)	3/53 (6 %)
Cirrhose			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 %)		
Génotype 1	37/45 (82 %)	7/45 (16 %)	39/41 (97 %)	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 %)
Génotype 2	4/5 (80 %)	1/5 (20 %)	--	--
Génotype 3	5/6 (83 %)	1/6 (17 %)	10/11 (91 %)	1/11 (9 %)
Génotype 4	4/4 (100 %)	0 %	--	--
Génotype 6	--	--	1/1 (100 %)	0 %

ND : non déterminé

* 2 patients présentaient un taux d'ARN du VHC détectable à la fin du traitement ; 1 de ces deux patients a obtenu une RVP

Co-infection par le VHC et le VIH (ALLY-2)

Au cours de l'étude ALLY-2, l'association de daclatasvir et de sofosbuvir administrée pendant 12 semaines a été évaluée chez 153 adultes atteints d'hépatite C chronique avec une co-infection par le VIH ; 101 patients étaient vierges de traitement anti-VHC et 52 patients avaient connu un échec thérapeutique lors du traitement anti-VHC précédent. Les patients infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 étaient éligibles au recrutement, y compris ceux présentant une cirrhose compensée (Child-Pugh A). La dose de daclatasvir a été ajustée en fonction du traitement antirétroviral concomitant. Les données démographiques et les caractéristiques initiales de la maladie des patients sont résumées dans le tableau 10.

Tableau 10 : données démographiques et caractéristiques initiales dans l'étude ALLY-2

Profil des patients	daclatasvir + sofosbuvir 12 semaines N = 153
Âge (années) : médiane (intervalle)	53 (24 - 71)
Origine ethnique : Caucasiens	97 (63 %)
Noirs/Afro-américains	50 (33 %)
Autre	6 (4 %)
Génotype du VHC : 1a	104 (68 %)
1b	23 (15 %)
2	13 (8 %)
3	10 (7 %)
4	3 (2 %)
Cirrhose compensée	24 (16 %)
Traitement anti-VIH concomitant : À base d'IP	70 (46 %)
À base d'INNTI	40 (26 %)
Autre	41 (27 %)
Aucun	2 (1 %)

Globalement, une RVP12 a été obtenue chez 97 % (149/153) des patients traités par le daclatasvir et le sofosbuvir pendant 12 semaines au cours de l'étude ALLY-2. Les taux de RVP ont été > 94 % avec les différentes polythérapies antirétrovirales, y compris avec les traitements à base d'IP boosté, à base d'INNTI et à base d'inhibiteur de l'intégrase (INSTI).

Les taux de RVP ont été comparables, indépendamment du traitement anti-VIH, de l'âge, de l'origine ethnique, du sexe, du statut de l'allèle IL28B ou du taux initial d'ARN du VHC. Les résultats en fonction du traitement reçu précédemment sont présentés dans le tableau 11.

L'étude ALLY-2 comprenait un troisième groupe de traitement composé de 50 patients co-infectés par le VIH vierges de traitement anti-VHC qui ont reçu le daclatasvir et le sofosbuvir pendant 8 semaines. Les données démographiques et les caractéristiques initiales de ces 50 patients étaient globalement comparables à celles des patients qui ont reçu le traitement de l'étude sur 12 semaines. Comme indiqué dans le tableau 11, le taux de RVP des patients traités pendant 8 semaines a été plus faible avec cette durée de traitement.

Tableau 11 : résultats du traitement par le daclatasvir en association avec le sofosbuvir chez les patients co-infectés par le VHC et le VIH dans l'étude ALLY-2

	8 semaines de traitement		12 semaines de traitement	
	Vierges de traitement anti-VHC N = 50	Vierges de traitement anti-VHC N = 101	Déjà traités contre le VHC* N = 52	
Fin du traitement ARN du VHC indétectable	50/50 (100 %)	100/101 (99 %)	52/52 (100 %)	
RVP12	38/50 (76 %)	98/101 (97 %)	51/52 (98 %)	
Cirrhose absente**	34/44 (77 %)	88/90 (98 %)	34/34 (100 %)	
Cirrhose présente**	3/5 (60 %)	8/9 (89 %)	14/15 (93 %)	
Génotype 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 %)	
Génotype 2	5/6 (83 %)	11/11 (100 %)	2/2 (100 %)	
Génotype 3	2/3 (67 %)	6/6 (100 %)	4/4 (100 %)	
Génotype 4	0	1/1 (100 %)	2/2 (100 %)	
Échec virologique				
Détectable en fin de traitement	0	1/101 (1 %)	0	
Rechute	10/50 (20 %)	1/100 (1 %)	1/52 (2 %)	
Données post-traitement manquantes	2/50 (4 %)	1/101 (1 %)	0	

* Principalement un traitement à base d'interféron +/- IP NS3/4.



** La cirrhose a été mise en évidence sur la base de la biopsie hépatique, d'un FibroScan > 14,6 kPa ou d'un score FibroTest \geq 0,75 et d'un ratio aspartate aminotransférase (ASAT)/plaquettes (APRI) > 2. Chez 5 patients, le statut cirrhotique était indéterminé.

VHC de génotype 3 (étude ALLY-3)

Au cours de l'étude ALLY-3, l'association de daclatasvir et de sofosbuvir administrée pendant 12 semaines a été évaluée chez 152 adultes infectés par un VHC de génotype 3 ; 101 patients étaient vierges de traitement et 51 patients avaient connu un échec thérapeutique lors du traitement antiviral précédent. L'âge médian était de 55 ans (intervalle : 24 à 73 ans) ; 90 % des patients étaient caucasiens, 4 % étaient noirs/afro-américains, 5 % étaient asiatiques et 16 % étaient hispaniques ou latino-américains. La charge virale médiane était de 6,42 log₁₀ UI/mL et 21 % des patients présentaient une cirrhose compensée. La plupart des patients (61 %) présentaient des génotypes IL-28B rs12979860 non-CC.

Une RVP12 a été obtenue chez 90 % des patients vierges de traitement et chez 86 % des patients déjà traités précédemment. La réponse a été rapide (la charge virale en semaine 4 a montré que plus de 95 % des patients répondaient au traitement) et n'a pas été influencée par le génotype IL28B. Les taux de RVP12 ont été plus faibles chez les patients atteints de cirrhose (voir le tableau 12).

Tableau 12 : résultats du traitement par le daclatasvir en association avec le sofosbuvir pendant 12 semaines chez les patients infectés par un VHC de génotype 3 dans l'étude ALLY-3

	Vierges de traitement N = 101	Déjà traités précédemment* N = 51	Total N = 152
Fin du traitement ARN du VHC indétectable	100 (99 %)	51 (100 %)	151 (99 %)
RVP12	91 (90 %)	44 (86 %)	135 (89 %)
Cirrhose absente**	73/75 (97 %)	32/34 (94 %)	105/109 (96 %)
Cirrhose présente**	11/19 (58 %)	9/13 (69 %)	20/32 (63 %)
Échec virologique			
Échappement virologique	0	0	0
ARN du VHC détectable en fin de traitement	1 (1 %)	0	1 (0,7 %)
Rechute	9/100 (9 %)	7/51 (14 %)	16/151 (11 %)

* Principalement un traitement à base d'interféron, mais 7 patients avaient été traités par sofosbuvir + ribavirine et 2 patients avaient reçu un inhibiteur de la cyclophosphine.

** La cirrhose a été mise en évidence sur la base de la biopsie hépatique (score METAVIR F4) chez 14 patients, d'un FibroScan > 14,6 kPa chez 11 patients ou d'un score FibroTest \geq 0,75 et d'un ratio aspartate aminotransférase (ASAT)/plaquettes (APRI) > 2 chez 7 patients. Chez 11 patients, le statut cirrhotique était inconnu ou non concluant (score FibroTest > 0,48 et < 0,75 ou APRI > 1 et \leq 2).

Usage compassionnel

Des patients atteints d'une infection par le VHC (de différents génotypes) présentant un fort risque de décompensation ou de décès dans les 12 mois en l'absence de traitement ont été traités dans le cadre de programmes d'usage compassionnel. Les patients infectés par un virus de génotype 3 ont été traités par daclatasvir + sofosbuvir +/- ribavirine pendant 12 ou 24 semaines et la durée de traitement la plus longue a été associée à un plus faible risque de rechute (environ 5 %) d'après l'analyse préliminaire. La pertinence de l'ajout de ribavirine au sein du traitement sur 24 semaines n'est pas clairement établie. Dans une cohorte, la majorité des patients ont été traités par daclatasvir + sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines. Le taux de rechute a été d'environ 15 % et il a été similaire chez les patients ayant un score Child-Pugh A, B et C. Les programmes ne permettent pas d'effectuer une comparaison directe de l'efficacité des traitements sur 12 et 24 semaines.

Daclatasvir en association avec le peginterféron alpha et la ribavirine

Les études A1444042 et A1444010 étaient des études randomisées, en double aveugle, évaluant l'efficacité et la sécurité du daclatasvir en association avec le peginterféron alpha et la ribavirine (pegIFN/RBV) pour le traitement de l'infection chronique par le VHC chez des adultes vierges de traitement présentant un atteinte hépatique compensée (y compris une cirrhose). Les patients recrutés dans l'étude A1444042 étaient infectés par un VHC de génotype 4 et ceux recrutés dans l'étude A1444010 étaient infectés par un virus de génotype 1 ou 4. L'étude A1444043 était une étude en ouvert, avec un groupe unique, évaluant le daclatasvir avec pegIFN/RBV chez des adultes vierges de traitement présentant une infection chronique par un VHC de génotype 1 avec une co-infection par le VIH.

Étude A1444042 : les patients ont reçu 60 mg de daclatasvir une fois par jour (n = 82) ou le placebo (n = 42) plus pegIFN/RBV pendant 24 semaines. Les patients du groupe traité par le daclatasvir qui n'ont pas présenté un taux d'ARN du VHC indétectable en semaines 4 et 12 ainsi que la totalité des patients sous placebo ont continué de recevoir le traitement par pegIFN/RBV pendant 24 semaines supplémentaires. L'âge médian des patients traités était de 49 ans (intervalle : 20 à 71 ans) ; 77 % des patients étaient caucasiens, 19 % étaient noirs/afro-américains et 4 % étaient hispaniques ou latino-américains. Une cirrhose compensée était présente chez 10 % des patients et 75 % des patients présentaient des génotypes IL-28B rs12979860 non-CC. Les résultats du traitement observés dans l'étude A1444042 sont présentés dans le tableau 13. La réponse a été rapide (en semaine 4, 91 % des patients traités par le daclatasvir présentaient un taux d'ARN du VHC < LIQ). Les taux de RVP12 ont été plus élevés chez les patients présentant le génotype IL-28B CC que chez ceux présentant des génotypes non-CC et ceux dont le taux initial d'ARN du VHC était inférieur à 800 000 UI/mL mais ils ont été uniformément plus élevés chez les patients traités par le daclatasvir que chez les patients ayant reçu le placebo dans tous les sous-groupes.

Étude A1444010 : les patients ont reçu 60 mg de daclatasvir une fois par jour (n = 158) ou le placebo (n = 78) plus pegIFN/RBV jusqu'en semaine 12. Les patients placés dans le groupe sous daclatasvir à 60 mg une fois par jour qui ont présenté un taux d'ARN du VHC < LIQ en semaine 4 et un taux indétectable en semaine 10 ont ensuite été randomisés en vue de recevoir soit 12 semaines supplémentaires de daclatasvir à 60 mg + pegIFN/RBV soit le placebo + pegIFN/RBV, pour une durée totale de traitement de 24 semaines. Les patients initialement placés sous placebo et ceux du groupe sous daclatasvir qui n'ont pas obtenu un taux d'ARN du VHC < LIQ en semaine 4 et indétectable en semaine 10 ont poursuivi le traitement par pegIFN/RBV jusqu'à atteindre 48 semaines de traitement. L'âge médian des patients traités était de 50 ans (intervalle : 18 à 67 ans) ; 79 % des patients étaient caucasiens, 13 % étaient noirs/afro-américains, 1 % étaient asiatiques et 9 % étaient hispaniques ou latino-américains. Une cirrhose compensée était présente chez 7 % des patients ; 92 % étaient infectés par un VHC de génotype 1 (72 % 1a et 20 % 1b) et 8 % par un VHC de génotype 4 ; 65 % des patients présentaient des génotypes IL-28B rs12979860 non-CC.

Les résultats du traitement observés dans l'étude A1444010 pour le VHC de génotype 4 sont présentés dans le tableau 13. Pour le VHC de génotype 1, les taux de RVP12 ont été de 64 % (54 % pour le génotype 1a ; 84 % pour le génotype 1b) chez les patients traités par daclatasvir + pegIFN/RBV et de 36 % chez les patients traités par placebo + pegIFN/RBV. Chez les patients traités par le daclatasvir pour lesquels les mesures du taux d'ARN du VHC étaient disponibles à la fois en semaine 12 et en semaine 24, le taux de concordance entre RVP12 et RVP24 a été de 97 % pour le génotype 1 du VHC et de 100 % pour le génotype 4 du VHC.

Tableau 13 : résultats du traitement par le daclatasvir en association avec le peginterféron alpha et la ribavirine (pegIFN/RBV) chez les patients vierges de traitement infectés par un VHC de génotype 4

	Étude A1444042		Étude A1444010	
	daclatasvir + pegIFN/RBV N = 82	pegIFN/RBV N = 42	daclatasvir + pegIFN/RBV N = 12	pegIFN/RBV N = 6
Fin du traitement ARN du VHC indétectable	74 (90 %)	27 (64 %)	12 (100 %)	4 (67 %)
RVP12*	67 (82 %)	18 (43 %)	12 (100 %)	3 (50 %)
Cirrhose absente	56/69 (81 %)**	17/38 (45 %)	12/12 (100 %)	3/6 (50 %)
Cirrhose présente	7/9 (78 %)**	1/4 (25 %)	0	0
Échec virologique				
Échec virologique sous traitement	8 (10 %)	15 (36 %)	0	0
Rechute	2/74 (3 %)	8/27 (30 %)	0	1/4 (25 %)

* Les patients dont les données de suivi en semaine 12 étaient manquantes ont été considérés comme

répondant au traitement si la mesure suivante disponible du taux d'ARN du VHC était < LIQ.

** Le statut cirrhotique n'avait pas été indiqué chez quatre patients du groupe sous daclatasvir + pegIFN/RBV.

Étude AI444043 : 301 patients vierges de traitement infectés par un VHC de génotype 1 avec co-infection par le VIH (et cirrhose compensée chez 10 %) ont été traités par le daclatasvir en association avec pegIFN/RBV. La dose de daclatasvir était de 60 mg une fois par jour, avec ajustement de la dose en fonction du traitement antirétroviral concomitant (voir rubrique 4.5). Les patients qui ont obtenu une réponse virologique (ARN du VHC indétectable en semaines 4 et 12) ont arrêté le traitement au bout de 24 semaines tandis que ceux qui n'ont pas obtenu de réponse virologique ont reçu 24 semaines de traitement supplémentaires par pegIFN/RBV, pour un total de 48 semaines de traitement de l'étude. Une RVP12 a été obtenue chez 74 % des patients de cette étude (génotype 1a : 70 %, génotype 1b : 79 %).

Données d'efficacité à long terme

Des données limitées, issues d'une étude de suivi en cours évaluant la durabilité de la réponse sur une durée allant jusqu'à 3 ans après le traitement par le daclatasvir, sont disponibles. Parmi les patients ayant obtenu une RVP12 avec le daclatasvir et le sofosbuvir (\pm ribavirine), avec une durée médiane de suivi post-RVP12 de 15 mois, aucune rechute ne s'est produite. Parmi les patients ayant obtenu une RVP12 avec le daclatasvir + pegIFN/RBV, avec une durée médiane de suivi post-RVP12 de 22 mois, une rechute s'est produite chez 1 % des patients.

Résistance au cours des études cliniques

Daclatasvir en association avec le sofosbuvir

Fréquence des variantes de la NS5A associées à une résistance (VAR) en début d'étude

La présence initiale de VAR de la NS5A a été fréquemment observée au cours des études cliniques sur le daclatasvir plus sofosbuvir +/- ribavirine : chez environ 11 % des patients infectés par le génotype 1 (GT1a : 28, 30, 31 ou 93 ; GT1b : 31 ou 93), 50 % des patients infectés par le génotype 2 (L31M), 8 % des patients infectés par le génotype 3 (Y93H) et 71 % des patients infectés par le génotype 4 (L28M ou L30R).

Impact des VAR initiales de la NS5A sur les taux de guérison

La présence initiale des VAR de la NS5A décrites ci-dessus n'a pas eu d'impact majeur sur les taux de guérison des patients traités par sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirine, à l'exception de la VAR Y93H dans le cadre de l'infection par un virus de génotype 3 (observée chez 16/192 [8 %] des patients). Chez les patients infectés par un virus de génotype 3 porteurs de cette VAR, le taux de RVP12 est réduit (en pratique, sous forme de rechute après réponse en fin de traitement), en particulier chez les patients atteints de cirrhose. Le taux de guérison global, chez les patients infectés par un virus de génotype 3 qui ont été traités pendant 12 semaines par sofosbuvir + daclatasvir (sans ribavirine), en présence et en l'absence de la VAR Y93H, a été respectivement de 7/13 (54 %) et de 134/145 (92 %). Aucune VAR Y93H n'était présente en début d'étude chez les patients infectés par un virus de génotype 3 traités pendant 12 semaines par sofosbuvir + daclatasvir + ribavirine et les résultats en termes de RVP ne peuvent donc pas être évalués.

Résistance émergente

Lors d'une analyse groupée de 629 patients ayant reçu le daclatasvir et le sofosbuvir avec ou sans ribavirine au cours des études de phase 2 et 3 pendant 12 ou 24 semaines, 36 patients ont pu être inclus dans l'analyse de la résistance en raison d'un échec virologique ou de l'arrêt prématuré de l'étude et parce qu'ils présentaient un taux d'ARN du VHC supérieur à 1 000 UI/mL. Les variantes émergentes de la NS5A associées à une résistance qui ont été observées sont présentées dans le tableau 14.

Tableau 14 : résumé des substitutions de la NS5A du VHC nouvellement apparues sous traitement ou lors du suivi chez les sujets traités infectés par un VHC de génotype 1 à 3 n'ayant pas obtenu de RVP12

Catégorie/substitution, n (%)	Génotype 1a N = 301	Génotype 1b N = 79	Génotype 2 N = 44	Génotype 3 N = 197
Patients ne répondant pas au traitement (pas de RVP12)	14*	1	2*	21**
avec séquence à l'inclusion et post-inclusion	12	1	1	20
avec VAR émergentes de la NS5A***	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 %)
Délétion 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 %)

* Un patient a été perdu de vue.

** Un patient considéré comme étant en échec du protocole (pas de RVP) a obtenu une RVP.

*** Les VAR de la NS5A ont été contrôlées en positions d'acides aminés 28, 29, 30, 31, 32, 58, 62, 92 et 93.

La substitution S282T associée à une résistance au sofosbuvir est apparue uniquement chez 1 patient infecté par un virus de génotype 3 n'ayant pas obtenu de RVP12.

Aucune donnée n'est disponible concernant la persistance des substitutions associées à une résistance au daclatasvir au-delà de 6 mois post-traitement chez les patients traités par le daclatasvir et le sofosbuvir avec/sans ribavirine. Une persistance des substitutions émergentes associées à une résistance au daclatasvir a été mise en évidence sur une durée de 2 ans post-traitement et au-delà chez les patients traités par d'autres protocoles à base de daclatasvir.

Daclatasvir en association avec le peginterféron alpha et la ribavirine

Des VAR initiales de la NS5A ont été observées chez environ 10 % des patients vierges de traitement infectés par un virus de génotype 1 (GT1a : 28, 30, 31 ou 93 ; GT1b : 31 ou 93) et 61 % de ceux infectés par un virus de génotype 4 (28, 30, 31).

La majorité des patients (5/9 [56 %] pour le génotype 1a, 6/8 [75 %] pour le génotype 1b et 52/57 [91 %] pour le génotype 4) qui étaient porteurs des VAR de la NS5A décrites ci-dessus avant le traitement ont obtenu une RVP.

Les VAR de la NS5A ont généralement émergé lors de l'échec (139/153 pour le génotype 1a et 49/57 pour le génotype 1b). Les VAR de la NS5A détectées le plus fréquemment comprenaient les variantes Q30E ou Q30R en association avec la variante L31M. Dans la majorité des cas d'échec avec un génotype 1a, des variantes émergentes de la NS5A ont été détectées en Q30 (127/139 [91 %]) et dans la majorité des cas d'échec avec un génotype 1b, des variantes émergentes de la NS5A ont été détectées en L31 (37/49 [76 %]) et/ou en Y93H (34/49 [69 %]).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Daclatasvir dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement d'une hépatite C chronique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du daclatasvir ont été évaluées chez des volontaires sains adultes et chez des patients ayant une infection à VHC chronique. Après des doses orales multiples de daclatasvir 60 mg une fois par jour en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine chez des patients naïfs de tout traitement porteurs d'une infection à VHC chronique de génotype 1, la moyenne géométrique (CV %) de la C_{max} du daclatasvir était de 1 534 (58) ng/ml, celle de l'ASC0-24h était de 14 122 (70) ng·h/ml, et celle de la C_{min} était de 232 (83) ng/ml.

Absorption

Le daclatasvir administré en comprimé a été facilement absorbé après des doses orales multiples, avec des concentrations plasmatiques maximales observées entre 1 et 2 heures après l'administration. Les paramètres C_{max} , ASC, et C_{min} du daclatasvir ont augmenté de manière proportionnelle à la dose. Un équilibre a été atteint après 4 jours d'administration quotidienne. À la dose de 60 mg, l'exposition au daclatasvir était similaire entre les volontaires sains et les patients infectés par le VHC.

Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que le daclatasvir est un substrat de la P-gp. La biodisponibilité absolue de la formulation en comprimé est de 67 %.

Effet de la nourriture sur l'absorption orale

Chez des volontaires sains, l'administration d'un comprimé de daclatasvir 60 mg après un repas riche en lipides a entraîné la diminution de la C_{max} et de l'ASC du daclatasvir de respectivement 28 % et 23 %, comparativement à l'administration à jeun. L'administration d'un comprimé de daclatasvir 60 mg après un repas léger n'a pas induit de diminution de l'exposition au daclatasvir.

Distribution

À l'équilibre, la fixation aux protéines du daclatasvir chez les patients infectés par le VHC était d'environ



99 % et indépendante de la dose selon les doses étudiées (1 mg à 100 mg). Chez les patients ayant reçu un comprimé de daclatasvir 60 mg par voie orale suivi d'une dose à 100 µg de [¹⁴C, ¹⁵N]-daclatasvir en intra-veineux, le volume de distribution à l'état d'équilibre était de 47 l. Des études *in vitro* indiquent que le daclatasvir est activement et passivement transporté dans les hépatocytes. Le transport actif est médié par les OCT1 et d'autres transporteurs de captation non identifiés, mais pas par des transporteurs d'anions organiques (OAT) 2, le polypeptide co-transporteur du taurocholate de sodium (NTCP), ou des OATPs.

Daclatasvir est un inhibiteur des P-gp, OATP1B1 et BCRP. *In vitro*, daclatasvir est un inhibiteur des transporteurs rénaux, des OAT1 et 3, et OCT2, mais il ne devrait pas avoir d'effet clinique sur la pharmacocinétique des substrats de ces transporteurs.

Biotransformation

Les études *in vitro* et *in vivo* indiquent que le daclatasvir est un substrat du CYP3A4 étant la principale isoforme de CYP responsable du métabolisme. Aucun métabolite ne circulait à des taux supérieurs à 5 % de la concentration du produit parent. Le daclatasvir, *in vitro*, n'a pas inhibé (C₅₀ > 40 µM) les enzymes du CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ou 2D6.

Élimination

Après l'administration de doses orales uniques de ¹⁴C-daclatasvir chez des volontaires sains, 88 % de la radioactivité totale ont été récupérés dans les fèces (53 % sous forme de médicament inchangé) et 6,6 % étaient excrétés dans l'urine (principalement sous forme de médicament inchangé). Ces données indiquent que le foie est le principal organe de clairance du daclatasvir chez l'homme. Des études *in vitro* indiquent que le daclatasvir est activement et passivement transporté dans les hépatocytes. Le transport actif est médié par des OCT1 et d'autres transporteurs de captation non identifiés. Après l'administration de doses multiples de daclatasvir chez des patients infectés par le VHC, la demi-vie d'élimination terminale du daclatasvir était comprise entre 12 et 15 heures. Chez les patients ayant reçu un comprimé de daclatasvir 60 mg par voie orale suivi d'une dose à 100 µg de [¹³C, ¹⁵N]-daclatasvir en intra-veineux, la clairance totale était de 4,24 l/h.

Populations particulières

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de daclatasvir suivant une dose orale unique de 60 mg a été étudiée chez des sujets non infectés par le VHC avec une insuffisance rénale. L'ASC de daclatasvir non lié était estimée être 18 %, 39 % et 51 % plus élevée pour les sujets avec des valeurs de la clairance de la créatinine (Cl_{cr}) respectivement de 60, 30 et 15 ml/min, par rapport aux sujets avec une fonction rénale normale. Les sujets avec une insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse avaient une augmentation de 27 % de l'ASC de daclatasvir et de 20 % de l'ASC de daclatasvir non lié par rapport aux sujets avec une fonction rénale normale (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du daclatasvir après l'administration d'une dose orale unique de 30 mg a été étudiée chez des sujets non infectés par le VHC présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A), modérée (Child-Pugh B), et sévère (Child-Pugh C), comparativement à des sujets non insuffisants hépatiques. La C_{max} et l'ASC de daclatasvir total (médicament libre et lié aux protéines) étaient inférieures chez les insuffisants hépatiques ; cependant, l'insuffisance hépatique n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur les concentrations de daclatasvir libre (voir rubrique 4.2).

Sujets âgés

L'analyse de la pharmacocinétique de population effectuée sur les données des études cliniques a indiqué que l'âge n'avait pas d'effet apparent sur la pharmacocinétique du daclatasvir.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique du daclatasvir chez les patients pédiatriques n'a pas été évaluée.

Sexe

L'analyse de la pharmacocinétique de population a montré que le sexe était une covariable statistiquement significative sur la clairance orale apparente du daclatasvir (CL/F), les sujets de sexe féminin ayant une CL/F légèrement inférieure, mais l'amplitude de l'effet sur l'exposition au daclatasvir n'est pas cliniquement important.

Race

L'analyse de la pharmacocinétique de population effectuée sur les données des études cliniques a identifié la race (catégories «autres» [patients qui ne sont ni noirs/afro-américains, ni caucasiens ni asiatiques] et «noirs/afro-américains») comme une co-variable statistiquement significative sur la clairance orale (CL/F) du daclatasvir et sur le volume apparent de distribution (V_c/F) entraînant une légère augmentation de l'exposition par rapport aux caucasiens, mais l'ampleur de l'effet sur l'exposition au daclatasvir n'est pas cliniquement significatif.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicologie

Dans les études de toxicité avec des doses répétées chez l'animal, des effets hépatiques (hypertrophie/hyperplasie des cellules de Kupffer, infiltrat de cellules mononucléées et hyperplasie du canal biliaire) et des effets sur les glandes surrénales (modification de la vacuolisation cytoplasmique et hypertrophie/hyperplasie corticosurrénale) ont été observés à une exposition similaire ou légèrement supérieure à l'exposition clinique humaine sur la base de l'ASC. Chez les chiens, une hypocellularité de la moelle osseuse avec des changements cliniques avait été observée à des expositions 9 fois supérieures à l'exposition clinique humaine. Aucun de ces effets n'a été observé chez l'homme.

Carcinogénèse et mutagénèse

Le daclatasvir n'a pas été carcinogène chez le souris ou le rat à des expositions atteignant respectivement 8 ou 4 fois l'exposition clinique humaine. Aucune donnée montrant une activité mutagène ou clastogène n'a été observée dans les tests de mutagénèse *in vitro* (Ames), les essais de mutations dans les cellules d'ovaires de hamster chinois ou dans une étude de micronoyau *in vivo* après administration orale chez le rat.

Fertilité

Le daclatasvir n'a pas d'effet sur la fertilité chez les rates à toutes les doses testées. La plus forte exposition chez les femelles non affectées était 18 fois supérieure à celle chez l'homme. Chez le rat mâle, les effets sur les paramètres de la reproduction ont été limités à une diminution des poids de la prostate/des vésicules séminales, et une augmentation minimale de spermatozoïdes dysmorphiques à une dose de 200 mg/kg/jour ; cependant, aucun de ces résultats n'a affecté la fertilité ou le nombre de conceptus engendrés viables. L'exposition à cette dose chez les mâles est 19 fois celle chez l'homme.

Développement embryo-foetal

Le daclatasvir est embryotoxique et tératogène chez les rats et les lapins à des expositions ≥ 4 fois (rat) et 16 fois (lapin) celle chez l'homme. La toxicité sur le développement consistait en une augmentation de la létalité embryofoetale, une diminution du poids foetal, et une augmentation de l'incidence des malformations foetales et des variations. Chez les rats, les malformations ont touché en particulier le cerveau, le crâne, les yeux, les oreilles, le nez, la lèvre, le palais ou les membres et chez les lapins, les côtes et le système cardio-vasculaire. La toxicité maternelle incluant une mortalité, des avortements, des signes cliniques indésirables, une perte du poids corporel et une diminution de la prise alimentaire a été notée chez les deux espèces à des expositions 25 fois (rat) et 72 fois (lapin) l'exposition clinique humaine sur la base de l'ASC.

Dans une étude de développement pré- et post-natal chez le rat, on n'a observé ni toxicité maternelle ni toxicité embryofoetale à des doses atteignant 50 mg/kg/jour, associées à des valeurs d'ASC correspondant à 2 fois l'exposition clinique humaine. À la dose la plus élevée (100 mg/kg/jour), la toxicité maternelle incluait la mortalité et la dystocie ; la toxicité sur le développement incluait de légères diminutions de la viabilité de la descendance pendant les périodes péri- et néonatales, ainsi que des diminutions du poids de naissance persistant à l'âge adulte. L'ASC associée à cette dose est de 4 fois l'exposition clinique humaine.

Excrétion dans le lait maternel

Le daclatasvir a été excrété dans le lait maternel de rates à des concentrations correspondant à 1,7- 2 fois les concentrations plasmatiques maternelles.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

MyDekla 30

Noyau du comprimé :

Lactose anhydre
Cellulose microcristalline silicifiée
Croscarmellose sodique
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Pellicule :

Opadry vert 03B510054 (hypromellose, oxyde de fer jaune, FD&C bleu n° 2 – laque aluminique de carmin d'indigo, macrogol, dioxyde de titane & FD&C bleu n° 2 – LA de carmin d'indigo 3 % à 5 %)

MyDekla 60



Noyau du comprimé :
Lactose anhydre
Cellulose microcristalline silicifiée
Croscarmellose sodique
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Pelliculage :

Opadry vert 03B510052 (hypromellose, oxyde de fer jaune, FD&C bleu n° 2 – laque aluminique de carmin d'indigo, macrogol, dioxyde de titane & FD&C bleu n° 2 – LA de carmin d'indigo 3 % à 5 %)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

MyDekia 30

24 mois

MyDekia 60

24 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C. À conserver dans l'emballage d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

MyDekia 30

Par 7 dans une plaquette en PVC/Aclar & par 28 dans un flacon en PEHD.

MyDekia 60

Par 7 dans une plaquette en PVC/Aclar & par 28 dans un flacon en PEHD.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Mylan Laboratories Limited, Inde.

Fabriquée par

Mylan Laboratories Limited

F-4 & F-12, MIDC, Malegaon, Sinnar,

Nashik - 422 113, Maharashtra, INDE

8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Mai 2016

Référence

RCP de Daklinza [EMA] (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG)

ZAMBIA Regn No.:

ZIMBABWE Regn No.:

BOTSWANA Regn No.:

NAMIBIA Regn No.:

NAMIBIA SCHEDULING STATUS.: NS2

POM Schedule 2 PP Liste- 1



Fab. par:

Mylan Laboratories Limited

F-4 & F-12, MIDC, Malegaon, Sinnar,

Mylan Nashik - 422 113, Maharashtra, INDE

Juillet 2016

75059187



Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена уповноваженою особою Заявника (Магура О.І.), інструкції про застосування лікарського засобу

До Реєстраційного посвідчення № UA/17222/02/01 від 19.02.19 р.

МайДекла™ 30 МайДекла™ 60
Даклатасвір, таблетки, вкриті плівковою оболонкою,
30 мг / 60 мг

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Даклатасвір, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 30 мг
Даклатасвір, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 60 мг

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

МайДекла 30

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить:

Даклатасвіру дигідрохлориду еквівалентно даклатасвіру30 мг

Допоміжні речовини з відомою дією:

1 таблетка 30 мг, вкрита плівковою оболонкою, містить 58 мг лактози (безводної).

Повний перелік допоміжних речовин наведено в розділі 6.1.

МайДекла 60

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить:

Даклатасвіру дигідрохлориду еквівалентно даклатасвіру60 мг

Допоміжні речовини з відомою дією:

1 таблетка 60 мг, вкрита плівковою оболонкою, містить 116 мг лактози (безводної).

Повний перелік допоміжних речовин наведений у розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Даклатасвір, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 30 мг

Темно-зелена п'ятикутна двоопукла таблетка, вкрита плівковою оболонкою, з відбитком «DT» на одному боці та «30» на іншому боці.

Даклатасвір, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 60 мг

Зелена п'ятикутна двоопукла таблетка, вкрита плівковою оболонкою, з відбитком «DT» на одному боці та «60» на іншому боці.

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Терапевтичні показання

Даклатасвір показаний у комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування дорослих пацієнтів, які страждають на хронічний вірусний гепатит С (ВГС) (див. розділи 4.2, 4.4 та 5.1).

Дані щодо специфічної активності відносно генотипів ВГС наведено в розділах 4.4 та 5.1.

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____
Дата 10.06.19 Магура О.І.

4.2 Дозування та спосіб застосування

Починати лікування даклатасвіром та контролювати стан пацієнтів повинен лікар із досвідом лікування хронічного гепатиту С.

Дозування

Рекомендована доза даклатасвіру становить 60 мг один раз на добу. Препарат приймається перорально незалежно від прийому їжі.

Даклатасвір необхідно застосовувати в комбінації з іншими лікарськими засобами. Перед початком лікування даклатасвіром також слід ознайомитися з короткими характеристиками лікарського засобу для інших препаратів, що входять до схеми терапії.

Рекомендовані схеми і тривалість лікування представлено в Таблиці 1 нижче (див. розділи 4.4 та 5.1).

Таблиця 1. Рекомендовані схеми і тривалість лікування для комбінованої терапії з даклатасвіром

Популяція пацієнтів*	Схема лікування і його тривалість
ВГС, ГТ 1 або 4	
Пацієнти без цирозу	Даклатасвір + софосбувір протягом 12 тижнів
Пацієнти з цирозом ЧП А або В	Даклатасвір + софосбувір + рибавірин протягом 12 тижнів або Даклатасвір + софосбувір (без рибавірину) протягом 24 тижнів
ЧП С	Даклатасвір + софосбувір +/- рибавірин протягом 24 тижнів (див. розділи 4.4 та 5.1)
ВГС, ГТ 3	
Пацієнти без цирозу	Даклатасвір + софосбувір протягом 12 тижнів
Пацієнти з цирозом	Даклатасвір + софосбувір +/- рибавірин протягом 24 тижнів (див. розділ 5.1)
Рецидив ВГС-інфекції після трансплантації печінки (ГТ 1, 3 або 4)	
Пацієнти без цирозу	Даклатасвір + софосбувір + рибавірин протягом 12 тижнів (див. розділ 5.1)
Пацієнти з цирозом, ЧП А або В ГТ 1 або 4 ГТ 3	Даклатасвір + софосбувір + рибавірин протягом 12 тижнів Даклатасвір + софосбувір +/- рибавірин протягом 24 тижнів
Пацієнти з цирозом, ЧП С	Даклатасвір + софосбувір +/- рибавірин протягом 24 тижнів (див. розділи 4.4 та 5.1)

ГТ: генотип; ЧП: клас за Чайлдом-П'ю

*Включено пацієнтів, одночасно інфікованих вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ). Рекомендації з дозування протівірусних засобів проти ВІЛ наведено в розділі 4.5.

Даклатасвір + пегінтерферон альфа + рибавірин

Ця схема є альтернативною рекомендованою схемою для пацієнтів з інфекцією генотипу 4 без цирозу або з компенсованим цирозом. Даклатасвір застосовують протягом 24 тижнів у комбінації з пегінтерфероном альфа та рибавірином, що застосовують протягом 24–48 тижнів:

- Якщо РНК ВГС не виявляється як на тижні 4, так і на тижні 12 лікування, то застосування всіх трьох компонентів схеми слід продовжувати до загальної тривалості 24 тижні.
- Якщо досягається рівень, коли РНК ВГС не виявляється, але це відбувається не на тижні 4 і не на тижні 12 лікування, то даклатасвір слід відмінити через 24 тижні, а лікування пегінтерфероном альфа та рибавірином продовжити до загальної тривалості 48 тижнів.

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

Дата 10.06.19 Магура О.І.

Рекомендації з дозування рибавіріну

Дозу рибавіріну в разі застосування в комбінації з даклтасвіром визначають залежно від маси тіла (1000 або 1200 мг у пацієнтів із масою тіла <75 кг або ≥75 кг відповідно). Ознайомтеся з текстом короткої характеристики лікарського засобу для рибавіріну.

Для пацієнтів з цирозом класу А, В або С за Чайлдом-П'ю або рецидивом ВГС-інфекції після трансплантації печінки рекомендована початкова доза рибавіріну становить 600 мг на добу під час прийому їжі. Якщо початкова доза добре переноситься, її можна поступово збільшити до максимальної дози 1000–1200 мг на добу (точка розмежування – 75 кг). Якщо початкова доза переноситься незадовільно, її слід зменшити згідно з клінічними показаннями залежно від показників рівня гемоглобіну та кліренсу креатиніну (див. Таблицю 2).

Таблиця 2. Рекомендації з дозування рибавіріну для схеми одночасного застосування з даклтасвіром пацієнтам із цирозом або після трансплантації

Лабораторні показники/клінічні критерії	Рекомендації з дозування рибавіріну
Гемоглобін	
>12 г/дл	600 мг на добу
від >10 до ≤12 г/дл	400 мг на добу
від >8,5 до ≤10 г/дл	200 мг на добу
≤8,5 г/дл	Відмінити рибавірін
Кліренс креатиніну	
>50 мл/хв	Дотримуйтеся наведених вище вказівок щодо гемоглобіну
від >30 до ≤50 мл/хв	200 мг через день
≤30 мл/хв або гемодіаліз	Відмінити рибавірін

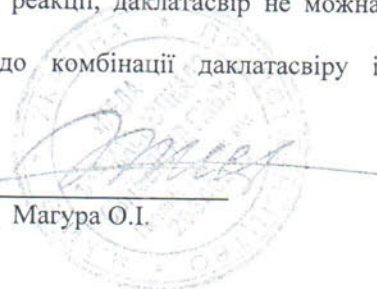
Корекція дози, припинення лікування препаратом та його відміна

Корекція дози даклтасвіру для усунення побічних реакцій не рекомендується. Якщо перерва у лікуванні компонентами схеми необхідна з огляду на небажані реакції, даклтасвір не можна застосовувати як монотерапію.

Правила припинення протівірусного лікування, застосовні до комбінації даклтасвіру і софосбувіру, відсутні.

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата 10.01.19 Магура О.І.



Припинення лікування у пацієнтів з недостатньою вірусологічною відповіддю на фоні лікування даклатасвіром, пегінтерфероном альфа та рибавірином

Досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) в пацієнтів з недостатньою вірусологічною відповіддю на фоні лікування є малоймовірним, тому лікування таких пацієнтів рекомендується припинити. Порогові межі значення РНК ВГС, які слугують критерієм для припинення лікування (тобто правила припинення лікування), наведено в Таблиці 3.

Таблиця 3. Правила припинення лікування пацієнтів із недостатньою вірусологічною відповіддю на фоні лікування даклатасвіром у комбінації з пегінтерфероном альфа та рибавірином

РНК ВГС	Заходи
Тиждень 4 лікування: >1000 МО/мл	Припинити лікування даклатасвіром, пегінтерфероном альфа та рибавірином
Тиждень 12 лікування: ≥25 МО/мл	Припинити лікування даклатасвіром, пегінтерфероном альфа та рибавірином
Тиждень 24 лікування: ≥25 МО/мл	Припинити лікування пегінтерфероном альфа та рибавірином (лікування даклатасвіром завершується на тижні 24 лікування)

Рекомендації щодо дозування лікарських засобів одночасної терапії

Потужні інгібітори ферменту 3A4 (СYP3A4) цитохрому P450

У разі одночасного застосування з потужними інгібіторами СYP3A4 дозу даклатасвіру слід зменшити до 30 мг один раз на добу.

Помірні індуктори СYP3A4

У разі одночасного застосування з помірними індукторами СYP3A4 дозу даклатасвіру слід збільшити до 90 мг один раз на добу. Див. розділ 4.5.

Пропущені дози

Пацієнтів слід проінструктувати, що у разі пропущеного прийому дози даклатасвіру, цю дозу слід прийняти якомога швидше, якщо пацієнт згадав про це протягом 20 годин після запланованого часу прийому. Проте, якщо пацієнт згадав про пропущений прийом дози пізніше, ніж через 20 годин після запланованого часу прийому, цю дозу слід пропустити, а наступну дозу слід прийняти у запланований час.

Особливі категорії пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Пацієнти віком ≥65 років не потребують корекції дози даклатасвіру (див. розділи 4.4 та 5.2).

Порушення функції нирок

Пацієнти з порушенням функції нирок будь-якого ступеня не потребують корекції дози даклатасвіру (див. розділ 5.2).

Порушення функції печінки

Пацієнти з легким (клас А за Чайлдом-П'ю, 5–6 балів), помірним (клас В за Чайлдом-П'ю, 7–9 балів) або тяжким (клас С за Чайлдом-П'ю, ≥10 балів) порушенням функції печінки не потребують

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата 10.01.19 Магура О.І.

корекції дози даклатасвіру. Дослідження даклатасвіру в пацієнтів з декомпенсованим цирозом не проводилися (див. розділи 4.4 та 5.2).

Діти

Безпека та ефективність застосування даклатасвіру дітям та підліткам віком до 18 років на сьогоднішній день не встановлені. Дані відсутні.

Спосіб застосування

Даклатасвір приймають перорально незалежно від прийому їжі. Пацієнтів слід поінформувати, що ковтати таблетку потрібно цілою. Таблетку, вкриту плівковою оболонкою, не слід розжовувати або подрібнювати з огляду на неприємний смак діючої речовини.

4.3 Протипоказання

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі 6.1.

Однотимчасне застосування з лікарськими засобами, що є потужними індукторами цитохрому P450 3A4 (CYP3A4) та транспортера P-глікопротеїну (P-gp), може призвести до зменшення експозиції та втрати ефективності даклатасвіру. До цих діючих речовин, окрім інших, належать фенітоїн, карбамазепін, окскарбазепін, фенобарбітал, рифампіцин, рифабутин, рифапентин, дексаметазон системної дії і препарати рослинного походження, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*).

4.4 Особливі застереження та запобіжні заходи щодо застосування

Даклатасвір не слід застосовувати як монотерапію. Даклатасвір необхідно застосовувати в комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування хронічної інфекції ВГС (див. розділи 4.1 та 4.2).

Тяжка брадикардія та блокада серця

У разі застосування даклатасвіру в комбінації із софосбувіром та з одночасним призначенням аміодарону, а також інших препаратів, що знижують частоту серцевих скорочень, або без таких препаратів, спостерігалися випадки тяжкої брадикардії та блокади серця. Механізм не встановлено. Досвід одночасного застосування аміодарону під час клінічної розробки схеми софосбувір плюс протівірусні засоби прямої дії обмежений. Такі випадки є потенційно небезпечними для життя, тому аміодарон слід застосовувати пацієнтам, які отримують даклатасвір та софосбувір, лише у разі, якщо вони не переносять інші альтернативні антиаритмічні препарати, або такі альтернативні препарати протипоказані.

Якщо одночасне застосування аміодарону вважається необхідним, рекомендується уважно стежити за станом пацієнтів на початку лікування даклатасвіром у комбінації із софосбувіром. Якщо наявність у пацієнтів високого ризику брадіаритмії встановлено, слід забезпечити моніторинг стану таких пацієнтів протягом 48 годин в умовах відповідного медичного закладу.

Враховуючи тривалий період напіввиведення аміодарону, слід також забезпечити належний моніторинг стану пацієнтів, які протягом останніх декількох місяців припинили прийом аміодарону та мають розпочати лікування даклатасвіром у комбінації з софосбувіром.

Усіх пацієнтів, які отримують даклатасвір та софосбувір у комбінації з аміодароном, а також з іншими препаратами, що знижують частоту серцевих скорочень, або без таких препаратів, слід також попередити про симптоми брадикардії та блокади серця і поради їм терміново звернутися до лікаря, якщо в них з'являться такі симптоми.

Генотипспецифічна активність

Інформацію про рекомендовані схеми лікування для різних генотипів ВГС наведено в розділі 4.2. Інформацію про генотипспецифічну вірусологічну та клінічну активність наведено в розділі 5.1.

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

Дата 10.01.19 Магура О.І.

Дані для обґрунтування лікування даклатасвіром та софосбувіром інфекції генотипу 2 обмежені. Дані дослідження ALLY-3 (AI444218) обґрунтовують 12-тижневу тривалість курсу лікування комбінацією даклатасвір + софосбувір у пацієнтів без цирозу та з інфекцією генотипу 3, які раніше отримували або не отримували лікування. У пацієнтів із цирозом спостерігалася нижча частота СВВ (див. розділ 5.1). Дані програм благойдійно-випробувального лікування пацієнтів з інфекцією генотипу 3 та цирозом печінки обґрунтовують застосування комбінації даклатасвір + софосбувір у таких пацієнтів протягом 24 тижнів. Доцільність додавання рибавіріну до цієї схеми не з'ясовано (див. розділ 5.1).

Клінічні дані для обґрунтування застосування даклатасвіру та софосбувіру пацієнтам із ВГС генотипів 4 та 6 обмежені. Для пацієнтів з генотипом 5 клінічні дані відсутні (див. розділ 5.1).

Пацієнти з захворюванням печінки класу С за Чайлдом-П'ю

Безпека та ефективність даклатасвіру для лікування інфекції ВГС у пацієнтів із захворюванням печінки класу С за Чайлдом-П'ю було встановлено в клінічному дослідженні ALLY-1 (AI444215, даклатасвір + софосбувір + рибавірін протягом 12 тижнів), однак частота СВВ була нижчою, ніж у пацієнтів з класами А і В за Чайлдом-П'ю. Отже, для пацієнтів із захворюванням печінки класу С за Чайлдом-П'ю пропонується схема консервативного лікування даклатасвір + софосбувір +/- рибавірін протягом 24 тижнів (див. розділи 4.2 та 5.1). Рибавірін може бути доданий за результатами клінічної оцінки кожного конкретного пацієнта.

Повторне лікування даклатасвіром

Ефективність даклатасвіру в складі схеми повторного лікування пацієнтів, які раніше отримували інгібітор NS5A, не встановлено.

Вимоги щодо вагітності та контрацепції

Даклатасвір не слід застосовувати під час вагітності або в жінок дітородного віку, які не користуються протизаплідними засобами. Застосування високоефективних протизаплідних засобів слід продовжувати протягом 5 тижнів після завершення лікування даклатасвіром (див. розділ 4.6). Якщо даклатасвір призначають у комбінації з рибавіріном, застосовують протипоказання та застереження щодо цього лікарського засобу. Значні тератогенні та/або ембріоцидні ефекти спостерігалися у всіх видів тварин, яким вводили рибавірін, тому слід дотримуватись особливої обережності, щоб не допустити вагітності у пацієнок та партнерок пацієнтів-чоловіків (див. коротку характеристику лікарського засобу для рибавіріну).

Ко-інфекція ВГС/ВГВ (вірусом гепатиту В)

Безпеку та ефективність даклатасвіру для лікування пацієнтів із ВГС-інфекцією, одночасно інфікованих ВГВ, не вивчали.

Взаємодія з лікарськими засобами

Одночасне застосування даклатасвіру може впливати на концентрацію інших лікарських засобів, а інші лікарські засоби можуть впливати на концентрацію даклатасвіру. Див. розділ 4.3, де наведено перелік лікарських засобів, що є протипоказаними для застосування з даклатасвіром з огляду на можливе погіршення терапевтичного ефекту. Див. розділ 4.5, де описано виявлені та інші потенційно значущі взаємодії між лікарськими засобами.

Діти

Даклатасвір не рекомендується застосовувати дітям та підліткам віком до 18 років, оскільки безпеку та ефективність препарату для цієї вікової групи не встановлено.

Важлива інформація про вміст деяких інгредієнтів у даклатасвірі

Даклатасвір містить лактозу. Пацієнтам з такими рідкісними спадковими проблемами, як непереносимість галактози, лактазна недостатність Лаппа або мальабсорбція глюкози-галактози, не слід приймати цей лікарський засіб.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата 10.01.19 Магура О.І.

Протипоказання до одночасного застосування (див. розділ 4.3)

Даклатасвір протипоказаний у комбінації з лікарськими засобами, що є потужними індукторами CYP3A4 та P-гр, такими як фенітоїн, карбамазепін, окскарбазепін, фенобарбітал, рифампіцин, рифабутин, рифапентин, дексаметазон системної дії і препарати рослинного походження, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*), та внаслідок цього можуть зумовити зменшення експозиції та зниження ефективності даклатасвіру.

Ймовірність взаємодії з іншими лікарськими засобами

Даклатасвір є субстратом CYP3A4, P-гр та транспортера органічних катіонів (ОСТ) 1. Потужні або помірні індуктори CYP3A4 та P-гр можуть знижувати плазмові рівні та терапевтичний ефект даклатасвіру. Одночасне застосування з потужними індукторами CYP3A4 та P-гр протипоказане, тоді як у разі одночасного застосування з помірними індукторами CYP3A4 та P-гр рекомендується корекція дози даклатасвіру (див. Таблицю 4). Потужні інгібітори CYP3A4 можуть підвищувати плазмові рівні даклатасвіру. У разі одночасного застосування з потужними інгібіторами CYP3A4 рекомендується корекція дози даклатасвіру (див. Таблицю 4). Одночасне застосування лікарських засобів, що пригнічують активність P-гр або ОСТ1, ймовірно, має обмежений вплив на експозицію даклатасвіру.

Даклатасвір є інгібітором P-гр, транспортного поліпептида органічних аніонів (ОАТФ) 1B1, ОСТ1 і білка резистентності раку молочної залози (BCRP). Введення даклатасвіру може зумовити зростання системної експозиції лікарських засобів, які є субстратами P-гр, ОАТФ 1B1, ОСТ1 або BCRP, що може призводити до посилення або подовження їх терапевтичного ефекту та небажаних реакцій. Необхідно проявляти обережність, якщо лікарський засіб має вузький терапевтичний діапазон (див. Таблицю 4).

Даклатасвір є дуже слабким індуктором CYP3A4 і спричиняв зменшення експозиції мідазоламу на 13 %. Проте, враховуючи обмеженість такого ефекту, корекція дози одночасно застосовуваних субстратів CYP3A4 не потрібна.

Інформацію про взаємодію з іншими лікарськими засобами, що входять до схеми лікування, можна знайти в інструкціях для медичного застосування відповідних лікарських засобів.

Зведена таблиця взаємодії

У Таблиці 4 представлено інформацію, отриману з досліджень взаємодії лікарських засобів з даклатасвіром, в тому числі клінічні рекомендації щодо встановлених або потенційно значущих взаємодій між лікарськими засобами. Клінічно значуще підвищення концентрації позначено як «↑», клінічно значуще зниження – як «↓», відсутність клінічно значущих змін – як «↔». За наявності вказано співвідношення середніх геометричних значень з 90 % довірчими інтервалами (ДІ) в дужках. Дослідження, представлені в Таблиці 4, проводилися за участю здорових дорослих добровольців, якщо не зазначено інше. Таблиця не є вичерпною.

Таблиця 4. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та рекомендації щодо дозування

Лікарські засоби за сферами терапевтичного застосування	Взаємодія	Рекомендації щодо одночасного застосування
ПРОТИВІРУСНІ ПРЕПАРАТИ, ВГС		
Нуклеотидний аналог інгібітора полімерази		

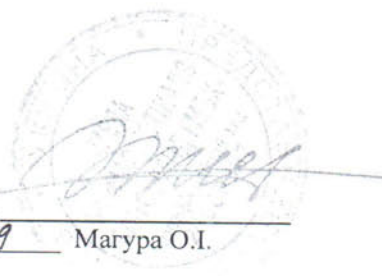
Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата 10.01.19 Маруца О.І.

<p>Софосбувір 400 мг один раз на добу (даклатасвір 60 мг один раз на добу)</p> <p>Дослідження проводилося за участю пацієнтів з хронічною ВГС-інфекцією</p>	<p>↔ Даклатасвір* AUC: 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** AUC: 1,0 (0,95, 1,08) C_{max}: 0,8 (0,77, 0,90) C_{min}: 1,4 (1,35, 1,53)</p> <p>*Порівняння для даклатасвіру проводилося з історичними даними (результатами трьох досліджень даклатасвіру в дозі 60 мг один раз на добу з пегінтерфероном альфа та рибавирином).</p> <p>**GS-331007 є основним циркулюючим метаболітом препарата-попередника софосбувіру.</p>	<p>Корекція дози даклатасвіру або софосбувіру не потрібна.</p>
<p><i>Інгібітори протеази (ІІ)</i></p>		
<p>Боцепревір</p>	<p>Взаємодію не вивчали.</p> <p><i>Очікується з огляду на пригнічення СУР3А4 боцепревіром:</i> ↑ Даклатасвір</p>	<p>Слід зменшити дозу даклатасвіру до 30 мг один раз на добу у разі одночасного застосування з боцепревіром або іншими потужними інгібіторами СУР3А4.</p>
<p>Симепревір 150 мг один раз на добу (даклатасвір 60 мг один раз на добу)</p>	<p>↑ Даклатасвір AUC: 1,96 (1,84, 2,10) C_{max}: 1,50 (1,39, 1,62) C_{min}: 2,68 (2,42, 2,98)</p> <p>↑ Симепревір AUC: 1,44 (1,32, 1,56) C_{max}: 1,39 (1,27, 1,52) C_{min}: 1,49 (1,33, 1,67)</p>	<p>Корекція дози даклатасвіру або симепревіру не потрібна.</p>

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата 10.01.19 Магура О.І.

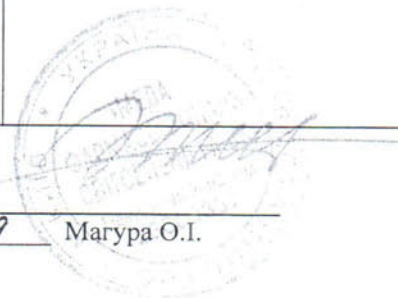


<p>Телапревір 500 мг кожні 12 годин (даклатасвір 20 мг один раз на добу)</p> <p>Телапревір 750 мг кожні 8 годин (даклатасвір 20 мг один раз на добу)</p>	<p>↑ Даклатасвір AUC: 2,32 (2,06, 2,62) C_{max}: 1,46 (1,28, 1,66)</p> <p>↔ Телапревір AUC: 0,94 (0,84, 1,04) C_{max}: 1,01 (0,89, 1,14)</p> <p>↑ Даклатасвір AUC: 2,15 (1,87, 2,48) C_{max}: 1,22 (1,04, 1,44)</p> <p>↔ Телапревір AUC: 0,99 (0,95, 1,03) C_{max}: 1,02 (0,95, 1,09)</p> <p>Пригнічення СУР3А4 теллапревіром</p>	<p>Слід зменшити дозу даклатасвіру до 30 мг один раз на добу у разі одночасного застосування з теллапревіром або іншими потужними інгібіторами СУР3А4.</p>
<p><i>Інші противірусні препарати проти ВГС</i></p>		
<p>Пегінтерферон альфа 180 мкг один раз на тиждень і рибавірин 1000 або 1200 мг на добу, розділені на два прийоми (даклатасвір 60 мг один раз на добу)</p> <p>Дослідження проводилося за участю пацієнтів з хронічною ВГС-інфекцією</p>	<p>↔ Даклатасвір AUC: ↔* C_{max}: ↔* C_{min}: ↔*</p> <p>↔ Пегінтерферон альфа C_{min}: ↔*</p> <p>↔ Рибавірин AUC: 0,94 (0,80, 1,11) C_{max}: 0,94 (0,79, 1,11) C_{min}: 0,98 (0,82, 1,17)</p> <p>*ФК параметри даклатасвіру у разі застосування з пегінтерфероном альфа та рибавірином у цьому дослідженні були близькими за значеннями до тих, що спостерігалися в дослідженні за участю ВГС-інфікованих пацієнтів, які отримували монотерапію даклатасвіром протягом 14 днів. ФК мінімальні залишкові рівні пегінтерферону альфа в пацієнтів, які отримували пегінтерферон альфа,</p>	<p>Корекція дози даклатасвіру, пегінтерферону альфа або рибавірину не потрібна.</p>

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

Дата 10.01.19

Магура О.І.



	рибавірин і даклатасвір, були подібними до рівнів у пацієнтів, які отримували пегінтерферон альфа, рибавірин та плацебо.	
ПРОТИВІРУСНІ ПРЕПАРАТИ, ВІЛ або ВГВ		
<i>Інгібітори протеази (III)</i>		
Атазанавір 300 мг/ритонавір 100 мг один раз на добу (даклатасвір 20 мг один раз на добу)	↑ Даклатасвір AUC*: 2,10 (1,95, 2,26) C _{max} *: 1,35 (1,24, 1,47) C _{min} *: 3,65 (3,25, 4,11) Пригнічення СУР3А4 ритонавіром *результати нормалізовано за дозою 60 мг.	Слід зменшити дозу даклатасвіру до 30 мг один раз на добу у разі одночасного застосування з атазанавіром/ритонавіром, атазанавіром/кобіцистатом або іншими потужними інгібіторами СУР3А4.
Атазанавір/кобіцистат	Взаємодію не вивчали. <i>Очікується з огляду на пригнічення СУР3А4 атазанавіром/кобіцистатом:</i> ↑ Даклатасвір	

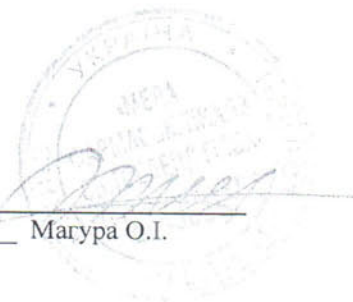
Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата 10.01.19 Магура О.І.



Дарунавір 800 мг/ритонавір 100 мг один раз на добу (даклатасвір 30 мг один раз на добу)	↔ Даклатасвір AUC: 1,41 (1,32, 1,50) C _{max} : 0,77 (0,70, 0,85) ↔ Дарунавір AUC: 0,90 (0,73, 1,11) C _{max} : 0,97 (0,80, 1,17) C _{min} : 0,98 (0,67, 1,44)	Корекція дози даклатасвіру 60 мг один раз на добу, дарунавіру/ритонавіру (800/100 мг один раз на добу або 600/100 мг двічі на добу) або дарунавіру/кобіцистату не потрібна.
Дарунавір/кобіцистат	Взаємодію не вивчали. <i>Очікується:</i> ↔ Даклатасвір	Корекція дози даклатасвіру 60 мг один раз на добу або лопінавіру/ритонавіру не потрібна.
Лопінавір 400 мг/ритонавір 100 мг двічі на добу (даклатасвір 30 мг один раз на добу)	↔ Даклатасвір AUC: 1,15 (1,07, 1,24) C _{max} : 0,67 (0,61, 0,74) ↔ Лопінавір* AUC: 1,15 (0,77, 1,72) C _{max} : 1,22 (1,06, 1,41) C _{min} : 1,54 (0,46, 5,07) * вплив 60 мг даклатасвіру на лопінавір може бути вищим.	
<i>Нуклеозидні/нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази (НІЗТ)</i>		
Тенофовіру дизопроксилу фумарат 300 мг один раз на добу (даклатасвір 60 мг один раз на добу)	↔ Даклатасвір AUC: 1,10 (1,01, 1,21) C _{max} : 1,06 (0,98, 1,15) C _{min} : 1,15 (1,02, 1,30) ↔ Тенофовір AUC: 1,10 (1,05, 1,15) C _{max} : 0,95 (0,89, 1,02) C _{min} : 1,17 (1,10, 1,24)	Корекція дози даклатасвіру або тенофовіру не потрібна.
Ламівудин Зидовудин Емтрицитабін Абакавір Диданозин Ставудин	Взаємодію не вивчали. <i>Очікується:</i> ↔ Даклатасвір ↔ НІЗТ	Корекція дози даклатасвіру або НІЗТ не потрібна.
<i>Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ННІЗТ)</i>		

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

 Дата 10.01.19 Магура О.І.


Ефавіренц 600 мг один раз на добу (даклатасвір 60 мг один раз на добу/120 мг один раз на добу)	↓ Даклатасвір AUC*: 0,68 (0,60, 0,78) C _{max} *: 0,83 (0,76, 0,92) C _{min} *: 0,41 (0,34, 0,50) Індукція CYP3A4 ефавіренцом *результати нормалізовано за дозою 60 мг.	Слід збільшити дозу даклатасвіру до 90 мг один раз на добу у разі одночасного застосування з ефавіренцом.
Етравірін Невірапін	Взаємодію не вивчали. <i>Очікується з огляду на індукцію CYP3A4 етравірином або невірапіном:</i> ↓ Даклатасвір	Через відсутність даних одночасне застосування даклатасвіру та етравірину або невірапіну не рекомендується.
Рилпівірін	Взаємодію не вивчали. <i>Очікується:</i> ↔ Даклатасвір ↔ Рилпівірін	Корекція дози даклатасвіру або рилпівірину не потрібна.
<i>Інгібітори інтегрази</i>		
Долутегравір 50 мг один раз на добу (даклатасвір 60 мг один раз на добу)	↔ Даклатасвір AUC: 0,98 (0,83, 1,15) C _{max} : 1,03 (0,84, 1,25) C _{min} : 1,06 (0,88, 1,29) ↑ Долутегравір AUC: 1,33 (1,11, 1,59) C _{max} : 1,29 (1,07, 1,57) C _{min} : 1,45 (1,25, 1,68) Пригнічення P-gp і BCRP даклатасвіром	Корекція дози даклатасвіру або долутегравіру не потрібна.
Ралтегравір	Взаємодію не вивчали. <i>Очікується:</i> ↔ Даклатасвір ↔ Ралтегравір	Корекція дози даклатасвіру або ралтегравіру не потрібна.
Елвітегравір, кобіцистат, емтрицитабін, тенофовіру дизопроксилилу фумарат	Дослідження взаємодії для цієї комбінації з фіксованими дозами в таблетках не проводилися. <i>Очікується з огляду на пригнічення CYP3A4 кобіцистатом:</i> ↑ Даклатасвір	Дозу даклатасвіру слід зменшити до 30 мг один раз на добу у разі одночасного застосування з кобіцистатом або іншими потужними інгібіторами CYP3A4.

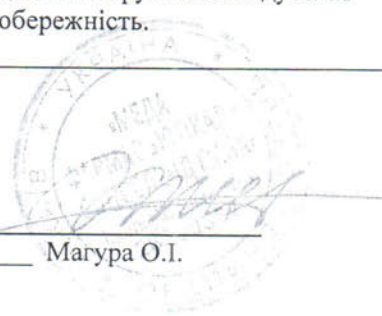
Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

 Дата 10.01.19 Магура О.І.


<i>Інгібітор злиття</i>		
Енфувіртид	Взаємодію не вивчали. <i>Очікується:</i> ↔ Даклатасвір ↔ Енфувіртид	Корекція дози даклатасвіру або енфувіртиду не потрібна.
<i>Антагоніст рецептора CCR5</i>		
Маравірок	Взаємодію не вивчали. <i>Очікується:</i> ↔ Даклатасвір ↔ Маравірок	Корекція дози даклатасвіру або маравіроку не потрібна.
ПРЕПАРАТИ, ЩО ЗНИЖУЮТЬ КИСЛОТНІСТЬ		
<i>Антагоністи H₂-рецепторів</i>		
Фамотидин 40 мг одноразово (даклатасвір 60 мг одноразово)	↔ Даклатасвір AUC: 0,82 (0,70, 0,96) C _{max} : 0,56 (0,46, 0,67) C _{min} : 0,89 (0,75, 1,06) Підвищення рН шлункового соку	Корекція дози даклатасвіру не потрібна.
<i>Інгібітори протонної помпи</i>		
Омепразол 40 мг один раз на добу (даклатасвір 60 мг одноразово)	↔ Даклатасвір AUC: 0,84 (0,73, 0,96) C _{max} : 0,64 (0,54, 0,77) C _{min} : 0,92 (0,80, 1,05) Підвищення рН шлункового соку	Корекція дози даклатасвіру не потрібна.
АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ		
Кларитроміцин Телітроміцин	Взаємодію не вивчали. <i>Очікується з огляду на пригнічення CYP3A4 антибактеріальними препаратами:</i> ↑ Даклатасвір	Слід зменшити дозу даклатасвіру до 30 мг один раз на добу в разі одночасного застосування з кларитроміцином, телітроміцином або іншими потужними інгібіторами CYP3A4.
Еритроміцин	Взаємодію не вивчали. <i>Очікується з огляду на пригнічення CYP3A4 антибактеріальними препаратами:</i> ↑ Даклатасвір	Застосування даклатасвіру з еритроміцином може призвести до підвищення концентрацій даклатасвіру. Рекомендується обережність.

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

Дата 10.01.19 Магура О.І.



Азитроміцин Ципрофлоксацин	Взаємодію не вивчали. <i>Очікується:</i> ↔ Даклатасвір ↔ Азитроміцин або ципрофлоксацин	Корекція дози даклатасвіру або азитроміцину, або ципрофлоксацину не потрібна.
АНТИКОАГУЛЯНТИ		
Дабігатрану етексилат	Взаємодію не вивчали. <i>Очікується з огляду на пригнічення P-gp даклатасвіром:</i> ↑ Дабігатрану етексилат	На початку застосування даклатасвіру пацієнтам, які отримують дабігатрану етексилат або інші субстрати кишкового P-gp з вузьким терапевтичним діапазоном, рекомендується ретельний моніторинг з безпеки.
Варфарин	Взаємодію не вивчали. <i>Очікується:</i> ↔ Даклатасвір ↔ Варфарин	Корекція дози даклатасвіру або варфарину не потрібна.
ПРОТИСУДОМНІ ПРЕПАРАТИ		
Карбамазепін Окскарбазепін Фенобарбітал Фенітоїн	Взаємодію не вивчали. <i>Очікується з огляду на індукцію CYP3A4 протисудомними препаратами:</i> ↓ Даклатасвір	Одночасне застосування даклатасвіру з карбамазепіном, окскарбазепіном, фенобарбіталом, фенітоїном або іншими потужними індукторами CYP3A4 протипоказане (див. розділ 4.3).
АНТИДЕПРЕСАНТИ		
<i>Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну</i>		
Есциталопрам 10 мг один раз на добу (даклатасвір 60 мг один раз на добу)	↔ Даклатасвір AUC: 1,12 (1,01, 1,26) C _{max} : 1,14 (0,98, 1,32) C _{min} : 1,23 (1,09, 1,38) ↔ Есциталопрам AUC: 1,05 (1,02, 1,08) C _{max} : 1,00 (0,92, 1,08) C _{min} : 1,10 (1,04, 1,16)	Корекція дози даклатасвіру або есциталопраму не потрібна.
ПРОТИГРИБКОВІ ПРЕПАРАТИ		
Кетоконазол 400 мг один раз на добу (даклатасвір 10 мг одноразово)	↑ Даклатасвір AUC: 3,00 (2,62, 3,44) C _{max} : 1,57 (1,31, 1,88) Пригнічення CYP3A4 кетоконазолом	Слід зменшити дозу даклатасвіру до 30 мг один раз на добу в разі одночасного застосування з кетоконазолом або іншими потужними інгібіторами CYP3A4.

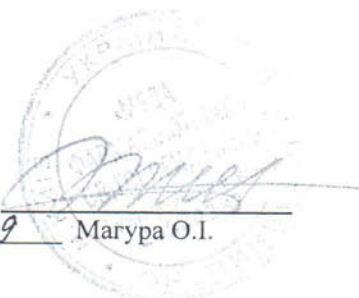
Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата 10.01.19 Магура О.І.

Ітраконазол Посаконазол Вориконазол	Взаємодію не вивчали. <i>Очікується з огляду на пригнічення СУР3А4 протигрибковими препаратами:</i> ↑ Даклатасвір	
Флуконазол	Взаємодію не вивчали. <i>Очікується з огляду на пригнічення СУР3А4 протигрибковими препаратами:</i> ↑ Даклатасвір ↔ Флуконазол	Очікується помірне підвищення концентрацій даклатасвіру, але корекція дози даклатасвіру або флуконазолу не потрібна.
АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ		
Рифампіцин 600 мг один раз на добу (даклатасвір 60 мг одноразово)	↓ Даклатасвір AUC: 0,21 (0,19, 0,23) C _{max} : 0,44 (0,40, 0,48) Індукція СУР3А4 рифампіцином	Одночасне застосування даклатасвіру з рифампіцином, рифабутином, рифапентином або іншими потужними індукторами СУР3А4 протипоказане (див. розділ 4.3).
Рифабутин Рифапентин	Взаємодію не вивчали. <i>Очікується з огляду на індукцію СУР3А4 антимікобактеріальними препаратами:</i> ↓ Даклатасвір	
СЕРЦЕВО-СУДИННІ ЗАСОБИ		
<i>Антиаритмічні препарати</i>		
Дигоксин 0,125 мг один раз на добу (даклатасвір 60 мг один раз на добу)	↑ Дигоксин AUC: 1,27 (1,20, 1,34) C _{max} : 1,65 (1,52, 1,80) C _{min} : 1,18 (1,09, 1,28) Пригнічення Р-гр даклатасвіром	Дигоксин слід застосовувати з обережністю у разі одночасного застосування з даклатасвіром. Спочатку слід призначити найнижчу дозу дигоксину. Слід контролювати концентрації дигоксину в сироватці крові та використовувати їх для титрування дози дигоксину до отримання бажаного клінічного ефекту.

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата 10.01.19 Магура О.І.



Аміодарон	Взаємодію не вивчали.	Застосовувати лише тоді, коли немає іншої альтернативи. Якщо цей лікарський засіб застосовують одночасно з даклатасвіром у комбінації з софосбувіром, рекомендується забезпечити ретельний моніторинг (див. розділи 4.4 та 4.8).
Блокатори кальцієвих каналів		
Дилтіазем Ніфедипін Амлодипін	Взаємодію не вивчали. <i>Очікується з огляду на пригнічення CYP3A4 блокаторами кальцієвих каналів:</i> ↑ Даклатасвір	Застосування даклатасвіру з будь-яким із цих блокаторів кальцієвих каналів може призвести до підвищення концентрацій даклатасвіру. Рекомендується обережність.
Верапаміл	Взаємодію не вивчали. <i>Очікується з огляду на пригнічення CYP3A4 та P-gp верапамілом:</i> ↑ Даклатасвір	Застосування даклатасвіру з верапамілом може призвести до підвищення концентрацій даклатасвіру. Рекомендується обережність.
КОРТИКОСТЕРОЇДИ		
Дексаметазон системної дії	Взаємодію не вивчали. <i>Очікується з огляду на індукцію CYP3A4 дексаметазоном:</i> ↓ Даклатасвір	Одночасне застосування даклатасвіру з дексаметазоном системної дії або іншими потужними індукторами CYP3A4 протипоказане (див. розділ 4.3).
ХАРЧОВІ ДОБАВКИ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ		
Звіробій (<i>Hypericum perforatum</i>)	Взаємодію не вивчали. <i>Очікується з огляду на індукцію CYP3A4 звіробієм:</i> ↓ Даклатасвір	Одночасне застосування даклатасвіру зі звіробієм або іншими потужними індукторами CYP3A4 протипоказане (див. розділ 4.3).
ГОРМОНАЛЬНІ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Етинілестрадіол 35 мкг один раз на добу протягом 21 дня + норгестимат 0,180/0,215/0,250 мг один раз на добу протягом 7/7/7 днів (даклатасвір 60 мг один раз на добу)	↔ Етинілестрадіол AUC: 1,01 (0,95, 1,07) C _{max} : 1,11 (1,02, 1,20) ↔ Норелгестромін AUC: 1,12 (1,06, 1,17) C _{max} : 1,06 (0,99, 1,14) ↔ Норгестрел AUC: 1,12 (1,02, 1,23) C _{max} : 1,07 (0,99, 1,16)	Для одночасного застосування з даклатасвіром рекомендується пероральний контрацептив, що містить етинілестрадіол 35 мкг та норгестимат 0,180/0,215/0,250 мг. Інші пероральні контрацептиви не вивчалися.

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата 10.01.19 Магура О.І.

ІМУНОДЕПРЕСАНТИ		
Циклоспорин 400 мг одноразово (даклатасвір 60 мг один раз на добу)	↔ Даклатасвір AUC: 1,40 (1,29, 1,53) C _{max} : 1,04 (0,94, 1,15) C _{min} : 1,56 (1,41, 1,71) ↔ Циклоспорин AUC: 1,03 (0,97, 1,09) C _{max} : 0,96 (0,91, 1,02)	У разі одночасного застосування даклатасвіру із циклоспорином, такролімусом, сиролімусом або мікофенолату мофетилом корекція дози цих препаратів не потрібна.
Такролімус 5 мг одноразово (даклатасвір 60 мг один раз на добу)	↔ Даклатасвір AUC: 1,05 (1,03, 1,07) C _{max} : 1,07 (1,02, 1,12) C _{min} : 1,10 (1,03, 1,19) ↔ Такролімус AUC: 1,00 (0,88, 1,13) C _{max} : 1,05 (0,90, 1,23)	
Сиролімус Мікофенолату мофетил	↔ Даклатасвір ↔ Імунодепресант	
ГІПОЛІПІДЕМІЧНІ ПРЕПАРАТИ		
<i>Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази</i>		
Розувастатин 10 мг одноразово (даклатасвір 60 мг один раз на добу)	↑ Розувастатин AUC: 1,58 (1,44, 1,74) C _{max} : 2,04 (1,83, 2,26) Пригнічення ОАТР 1В1 і VCRP даклатасвіром	Слід з обережністю одночасно застосовувати даклатасвір з розувастатином або іншими субстратами ОАТР 1В1 чи VCRP.
Аторвастатин Флувастатин Симвастатин Пітавастатин Правастатин	Взаємодію не вивчали. Очікується з огляду на пригнічення ОАТР 1В1 та/або VCRP даклатасвіром: ↑ Концентрація статину	
НАРКОТИЧНІ АНАЛЬГЕТИКИ		

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата 10.01.19 Магура О.І.



<p>Бупренорфін/налоксон, від 8/2 мг до 24/6 мг один раз на добу, індивідуалізована доза * (даклатасвір 60 мг один раз на добу)</p> <p>*Оцінювали в опіоїд-залежних дорослих пацієнтів, які отримували підтримувальне лікування бупренорфіном/налоксоном у стабільних дозах.</p>	<p>↔ Даклатасвір AUC: ↔* C_{max}: ↔* C_{min}: ↔*</p> <p>↑ Бупренорфін AUC: 1,31 (1,15, 1,48) C_{max}: 1,30 (1,03, 1,64) C_{min}: 1,20 (1,15, 1,48)</p> <p>↑ Норбупренорфін AUC: 1,62 (1,33, 1,96) C_{max}: 1,65 (1,38, 1,99) C_{min}: 1,46 (1,16, 1,83)</p> <p>* Порівняно з історичними даними.</p>	<p>Корекція дози даклатасвіру або бупренорфіну не потрібна.</p>
<p>Метадон, 40-120 мг один раз на добу, індивідуалізована доза* (даклатасвір 60 мг один раз на добу)</p> <p>*Оцінювали в опіоїд-залежних дорослих пацієнтів, які отримували підтримувальне лікування метадоном у стабільних дозах.</p>	<p>↔ Даклатасвір AUC: ↔* C_{max}: ↔* C_{min}: ↔*</p> <p>↑ R-метадон AUC: 1,08 (0,94, 1,24) C_{max}: 1,07 (0,97, 1,18) C_{min}: 1,08 (0,93, 1,26)</p> <p>*Порівняно з історичними даними.</p>	<p>Корекція дози даклатасвіру або метадону не потрібна.</p>
<p>СЕДАТИВНІ ЗАСОБИ</p>		
<p><i>Бензодіазепіни</i></p>		
<p>Мідазолам 5 мг одноразово (даклатасвір 60 мг один раз на добу)</p>	<p>↔ Мідазолам AUC: 0,87 (0,83, 0,92) C_{max}: 0,95 (0,88, 1,04)</p>	<p>Корекція дози мідазоламу, інших бензодіазепінів або інших субстратів CYP3A4 у разі одночасного застосування з даклатасвіром не потрібна.</p>
<p>Тріазолам Алпразолам</p>	<p>Взаємодію не вивчали. <i>Очікується:</i> ↔ Тріазолам ↔ Алпразолам</p>	

Жодного клінічно значущого впливу на фармакокінетику будь-якого лікарського засобу не очікується, якщо даклатасвір застосовують одночасно з будь-яким з перелічених нижче засобів: інгібітори ФДЕ-5, лікарські засоби класу інгібіторів АПФ (наприклад еналаприл), лікарські засоби

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата 10.01.19 Магура О.І.

класу антагоністів рецепторів ангіотензину II (наприклад лосартан, ірбесартан, олмесартан, кандесартан, валсартан), дизопірамід, пропафенон, флекаїнід, мексилітин, хінідин або антацидні препарати.

Діти

Дослідження взаємодії проводилися тільки у дорослих.

4.6 Фертильність, вагітність та лактація

Вагітність

Дані щодо застосування даклатасвіру вагітним жінкам відсутні.

Дослідження даклатасвіру на тваринах продемонстрували ембріотоксичний та тератогенний ефекти (див. розділ 5.3). Потенційний ризик для людини невідомий.

Даклатасвір не слід застосовувати під час вагітності або жінкам дітородного віку, які не користуються протизаплідними засобами (див. розділ 4.4). Застосування високоефективних протизаплідних засобів слід продовжувати протягом 5 тижнів після завершення лікування даклатасвіром (див. розділ 4.5).

Оскільки даклатасвір призначають у комбінації з іншими лікарськими засобами, слід враховувати протипоказання та застереження щодо цих лікарських засобів.

Детальні рекомендації щодо вагітності та контрацепції викладено в коротких характеристиках лікарського засобу для рибавіріну та пегінтерферону альфа.

Годування груддю

Інформація про екскрецію даклатасвіру у грудне молоко людини відсутня. Наявні дані фармакокінетичних і токсикологічних досліджень на тваринах показали, що даклатасвір і його метаболіти потрапляють у молоко (див. розділ 5.3). Не можна виключити наявності ризику для новонародженого/немовляти. Матерів слід проінформувати не годувати груддю, якщо вони приймають даклатасвір.

Фертильність

Дані щодо впливу даклатасвіру на фертильність людини відсутні. У дослідженнях на щурах жодного впливу на спарювання або фертильність не спостерігалось (див. розділ 5.3).

4.7 Вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами

Повідомлялося про запаморочення на фоні лікування даклатасвіром у комбінації зі софосбувіром, та про запаморочення, порушення уваги, затьмарення зору та зниження гостроти зору на фоні лікування даклатасвіром у комбінації з пегінтерфероном альфа та рибавірином.

4.8 Небажані ефекти

Резюме профілю безпеки

Загальний профіль безпеки даклатасвіру визначено на основі даних 2215 пацієнтів із хронічною інфекцією ВГС, які отримували даклатасвір один раз на добу або в комбінації із софосбувіром та рибавірином чи без рибавіріну (n=679, об'єднані дані), або в комбінації з пегінтерфероном альфа та рибавірином (n=1536, об'єднані дані), загалом у 14 клінічних дослідженнях.

Даклатасвір у комбінації із софосбувіром

Найчастіше повідомлялося про такі небажані реакції: підвищена втомлюваність, головний біль та нудота. Небажані реакції 3-го ступеня тяжкості спостерігалися менш ніж у 1 % пацієнтів, і в жодного пацієнта не було небажаних реакцій 4-го ступеня тяжкості. Чотири пацієнти були змушені достроково припинити лікування даклатасвіром через небажані явища; лише один з випадків розглядався як пов'язаний із досліджуваною терапією.

Даклатасвір у комбінації з пегінтерфероном альфа та рибавірином

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата 10.01.19 Магура О.І.

Найчастіше повідомлялося про такі небажані реакції: підвищена втомлюваність, головний біль, свербіння, анемія, грипоподібне захворювання, нудота, безсоння, нейтропенія, астенія, висип, зниження апетиту, сухість шкіри, алопеція, гіпертермія, міалгія, дратівливість, кашель, діарея, задишка та артралгія. Найчастіше повідомлялося про такі небажані реакції принаймні 3-го ступеня тяжкості (частота 1 % або більше): нейтропенія, анемія, лімфопенія та тромбоцитопенія. Профіль безпеки даклатасвіру в комбінації з пегінтерфероном альфа та рибавірином був подібним до такого, що спостерігався при застосуванні пегінтерферону альфа та рибавіріну окремо, в тому числі у пацієнтів з цирозом.

Табличний перелік небажаних реакцій

Небажані реакції перелічено в Таблиці 5 за схемами лікування, категоріями «система-клас-орган» та частотою: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$) і дуже рідко ($< 1/10\ 000$). У кожній групі за частотою небажані реакції представлено в порядку зменшення серйозності.

Таблиця 5. Небажані реакції в клінічних дослідженнях

Система-орган-клас	Небажані реакції	
	Даклатасвір + софосбувір + рибавірин N=203	Даклатасвір + софосбувір N=476
Частота		
Розлади з боку крові та лімфатичної системи		
дуже часто	анемія	
Розлади метаболізму та харчування		
часто	зниження апетиту	
Психічні розлади		
часто	безсоння, дратівливість	безсоння
Розлади з боку нервової системи		
дуже часто	головний біль	головний біль
часто	запаморочення, мігрень	запаморочення, мігрень
Розлади з боку судин		
часто	гарячі припливи	
Розлади з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння		
часто	задишка, задишка при фізичному навантаженні, кашель, закладеність носа	
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту		
дуже часто	нудота	
часто	діарея, блювання, біль у животі, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, запор, сухість у роті, метеоризм	нудота, діарея, біль у животі
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини		

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата 10.01.19 Магура О.І.

часто	висип, алопеція, свербіння, сухість шкіри	
Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини		
часто	артралгія, міалгія	артралгія, міалгія
Загальні розлади та реакції в місці введення препарату		
дуже часто	підвищена втомлюваність	підвищена втомлюваність

Відхилення від норми, виявлені за результатами лабораторних досліджень

У клінічних дослідженнях даклатасвіру в комбінації із софосбувіром та рибавірином або без рибавірину в одного пацієнта спостерігалось зниження рівня гемоглобіну 3-го ступеня тяжкості; це був пацієнт у групі лікування рибавірином. Відхилення від норми лабораторних показників у пацієнтів, які отримували лікування даклатасвіром, пегінтерфероном альфа та рибавірином, були подібними до тих, що спостерігалися в пацієнтів, які отримували плацебо, пегінтерферон і рибавірин.

Опис окремих небажаних реакцій

Серцеві аритмії

На фоні лікування даклатасвіром у комбінації зі софосбувіром з одночасним призначенням аміодарону та/або інших препаратів, що знижують частоту серцевих скорочень, спостерігалися випадки тяжкої брадикардії та блокади серця (див. розділи 4.4 та 4.5).

Діти

Безпеку та ефективність застосування даклатасвіру дітям та підліткам віком <18 років на даний час не встановлено. Дані відсутні.

Повідомлення про підозрювані небажані реакції

Повідомлення про підозрювані небажані реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу здійснювати постійний моніторинг співвідношення користі та ризиків лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані небажані реакції через національну систему повідомлення.

4.9 Передозування

Досвід випадкового передозування даклатасвіру в клінічних дослідженнях обмежений. У клінічних дослідженнях 1 фази у здорових добровольців, які приймали до 100 мг препарату один раз на добу протягом 14 днів або одноразові дози до 200 мг, не спостерігалось жодних непередбачених небажаних реакцій.

Відомого антидоту на випадок передозування даклатасвіру не існує. Лікування передозування даклатасвіру повинно складатися із загальних підтримувальних заходів, таких як моніторинг важливих життєвих показників та спостереження за клінічним станом пацієнта. Оскільки даклатасвір значною мірою зв'язується з білками (99 %) і має молекулярну масу >500, діаліз навряд чи суттєво знизить концентрацію даклатасвіру в плазмі крові.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: протівірусні засоби прямої дії, код АТХ: J05AX14

Фармакологічна класифікація для Зімбабве: 7.13 – Протівірусні засоби

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

Дата 10.01.19 Магура О.І.

Фармакологічна класифікація для Намібії: 20.2.8 – Противірусні засоби

Механізм дії

Даклатасвір є інгібітором неструктурного білка 5A (NS5A) – багатофункціонального білка, який є важливим компонентом комплексу реплікації ВГС. Даклатасвір пригнічує як реплікацію вірусної РНК, так і збірку віріону.

Противірусна активність у клітинній культурі

Даклатасвір діє як інгібітор реплікації ВГС генотипів 1a та 1b у клітинних аналізах репліконів з показниками ефективної концентрації (зниження 50 %, EC_{50}) залежно від методу аналізу в межах 0,003–0,050 та 0,001–0,009 нмоль відповідно. Показники EC_{50} даклатасвіру в системі реплікону становили 0,003–1,25 нмоль для генотипів 3a, 4a, 5a та 6a та 0,034–19 нмоль для генотипу 2a, а також 0,020 нмоль для вірусу генотипу 2a (JFH-1).

У дослідженнях застосування препарату в складі комбінованої терапії з використанням клітинної системи репліконів ВГС було доведено, що даклатасвір додатково синергічно взаємодіє з інтерфероном альфа, інгібіторами протеази неструктурного білка 3 (NS3) ВГС, нуклеозидними інгібіторами неструктурного білка 5B (NS5B) ВГС та нуклеозидними аналогами NS5B ВГС. Антагонізму противірусної активності не спостерігалось.

Не спостерігалася клінічно значущої противірусної активності щодо різних РНК- і ДНК-вірусів, в тому числі ВІЛ, і це підтверджує той факт, що даклатасвір, специфічний для ВГС інгібітор, має високу селективність щодо ВГС.

Резистентність у клітинній культурі

Заміни, що призводили до резистентності до даклатасвіру в генотипів 1–4, спостерігалися в N-кінцевій 100-амінокислотній ділянці NS5A в клітинній системі репліконів. Для генотипу 1b часто спостерігалася резистентні заміни L31V і Y93H, тоді як для генотипу 1a часто спостерігалася резистентні заміни M28T, L31V/M, Q30E/H/R та Y93C/H/N. Ці заміни призводили до формування низького рівня резистентності ($EC_{50} < 1$ нмоль) у генотипу 1b та вищих рівнів резистентності у генотипу 1a (EC_{50} до 350 нмоль). Найбільш резистентними варіантами із заміною однієї амінокислоти в генотипі 2a та генотипі 3a були F28S ($EC_{50} > 300$ нмоль) і Y93H ($EC_{50} > 1000$ нмоль). У генотипі 4 були частими заміни амінокислоти в позиціях 30 та 93 ($EC_{50} < 16$ нмоль).

Перехресна резистентність

Реплікони ВГС з експресією даклатасвір-асоційованих резистентних замін залишалися повністю чутливими до інтерферону альфа та інших препаратів проти ВГС з різними механізмами дії, таких як інгібітори NS3-протеази та NS5B-полімерази (нуклеозидні та нуклеозидні).

Клінічна ефективність та безпека

У клінічних дослідженнях даклатасвіру в комбінації з софосбувіром або з пегінтерфероном альфа та рибавирином значення РНК ВГС у плазмі крові визначали за допомогою аналізу COBAS TaqMan HCV (версія 2.0) для застосування із системою високого ступеня чистоти (High Pure System) із нижньою межею кількісного визначення 25 МО/мл. СВВ була первинною кінцевою точкою для визначення частоти виліковування ВГС, яку визначали як рівень РНК ВГС нижче нижньої межі кількісного визначення через 12 тижнів після закінчення лікування (СВВ12) для досліджень AI444040, ALLY-1 (AI444215), ALLY-2 (AI444216), ALLY-3 (AI444218), AI444042 та AI444043, та як неможливість виявлення РНК ВГС через 24 тижні після закінчення лікування (СВВ24) для дослідження AI444010.

Даклатасвір у комбінації із софосбувіром

Ефективність та безпеку застосування даклатасвіру у дозі 60 мг один раз на добу у комбінації із софосбувіром 400 мг один раз на добу для лікування пацієнтів з хронічною інфекцією ВГС оцінювали у двох відкритих дослідженнях (AI444040, ALLY-1, ALLY-2 та ALLY-3).

У дослідженні AI444040 211 дорослі пацієнти з інфекцією ВГС 1, 2 або 3 генотипів і без цирозу приймали даклатасвір та софосбувір з рибавирином або без. Із 167 пацієнтів з інфекцією ВГС 1 генотипу 126 раніше не отримували лікування, а в 41 пацієнта попередня терапія за схемою РІ

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

Дата 10.01.19 Магура О.І.

(боцепревір або телапревір) виявилася неефективною. Усі 44 пацієнти з інфекцією ВГС генотипів 2 (n=26) або 3 (n=18) раніше не отримували лікування. Тривалість лікування становила 12 тижнів для 82 раніше не лікованих пацієнтів із генотипом ВГС 1 та 24 тижні для усіх інших учасників дослідження. Медіана віку для 211 пацієнтів становила 54 роки (діапазон: 20–70); 83 % пацієнтів належали до європеїдної раси, 12 % – до негроїдної, 2 % – до монголоїдної, а 20 % були латиноамериканцями. Середній результат аналізу FibroTest (валідованого неінвазивного діагностичного аналізу) становив 0,460 (діапазон: 0,03–0,89). Перерахунок результату аналізу FibroTest у відповідний показник METAVIR свідчить, що 35 % усіх пацієнтів (49 % пацієнтів із неефективним лікуванням за схемою PI, 30 % пацієнтів із генотипами 2 або 3) мали фіброз печінки \geq F3. Більшість пацієнтів (71 %, в тому числі 98 % пацієнтів із неефективним попереднім лікуванням за схемою PI) мали генотипи не-CC IL-28B rs12979860.

СВВ12 було отримано в 99 % пацієнтів із ВГС генотипу 1, у 96 % пацієнтів з генотипом 2 та у 89 % пацієнтів із генотипом 3 (див. Таблиці 5 і 6). Відповідь була швидкою (вірусне навантаження на 4 тижні лікування показало, що 97 % пацієнтів відповіли на терапію) і не залежала від підтипу ВГС (1a/1b), генотипу IL28B або застосування рибавіріну. Серед раніше не лікованих пацієнтів, які мали результати визначення РНК ВГС під час контролю на тижнях 12 і 24, збіжність між СВВ12 та СВВ24 становила 99,5 % незалежно від тривалості лікування.

Раніше не ліковані пацієнти з ВГС генотипу 1, які отримали лікування тривалістю 12 тижнів, мали таку ж відповідь, як і ті, хто отримав лікування тривалістю 24 тижні (Таблиця 6).

Таблиця 6. Результати лікування, даклатасвір у комбінації із софосбувіром, ВГС генотипу 1, у дослідженні AI444040

	Без попереднього лікування			Неефективність попереднього лікування телапревіром або боцепревіром		
	Даклатасвір + софосбувір N=70	Даклатасвір + софосбувір + рибавірін N=56	Усі N=126	Даклатасвір + софосбувір N=21	Даклатасвір + софосбувір + рибавірін N=20	Усі N=41
Неможливо виявити РНК ВГС в кінці лікування	70 (100 %)	56 (100 %)	126 (100 %)	19 (91 %)	19 (95 %)	38 (93 %)
СВВ12 (усього)*	70 (100 %)	55 (98 %)	125 (99 %)*	21 (100 %)	20 (100 %)	41 (100 %)
Тривалість лікування 12 тижнів	41/41 (100 %)	40/41 (98 %)	81/82 (99 %)	--	--	--
Тривалість лікування 24 тижні	29/29 (100 %)	15/15 (100 %)	44/44 (100 %)	21 (100 %)	20 (100 %)	41 (100 %)
Фіброз печінки \geq F3	--	--	41/41 (100 %)	--	--	20/20 (100 %)

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата 10.01.19 Магура О.І.

*Пацієнти з відсутніми даними спостереження на тижні 12 вважалися пацієнтами з відповіддю, якщо їх наступні наявні показники РНК ВГС були меншими за нижню межу кількісного визначення. Дані для тижнів 12 і 24 після закінчення лікування відсутні щодо одного пацієнта, який раніше не отримував лікування.

Таблиця 6. Результати лікування, даклатасвір у комбінації з софосбувіром протягом 24 тижнів, пацієнти, які раніше не отримували лікування, з ВГС генотипу 2 або 3 у дослідженні A1444040

	Генотип 2			Генотип 3		
	даклатасвір + софосбувір N=17	даклатасвір + софосбувір + рибавірин N=9	Усі Генотип 2 N=26	даклатасвір + софосбувір N=13	даклатасвір + софосбувір + рибавірин N=5	Усі Генотип 3 N=18
В кінці лікування РНК ВГС неможливо виявити	17 (100 %)	9 (100 %)	26 (100 %)	11 (85 %)	5 (100 %)	16 (89 %)
СВВ12*	17 (100 %)	8 (89 %)*	25 (96 %)*	11 (85 %)	5 (100 %)	16 (89 %)
Фіброз печінки \geq F3			8/8 (100 %)			5/5 (100 %)
Відсутність вірусологічної відповіді						
Вірусологічний прорив**	0	0	0	1 (8 %)	0	1 (6 %)
Рецидив**	0	0	0	1/11 (9 %)	0	1/16 (6 %)

* Пацієнти з відсутніми даними контрольного обстеження на тижні 12 вважалися пацієнтами з відповіддю, якщо їх наступні наявні показники РНК ВГС були нижчими за нижню межу кількісного визначення. В одного пацієнта з інфекцією ВГС генотипу 2 були відсутні дані як на тижні 12, так і на тижні 24 після закінчення лікування.

** Пацієнт з вірусологічним проривом відповідав визначенню оригінального протоколу щодо підтвердженого рівня РНК ВГС нижче нижньої межі кількісного визначення під час лікування на тижні 8. Рецидив визначався як РНК ВГС \geq нижньої межі кількісного визначення під час подальшого спостереження після РНК ВГС нижче нижньої межі кількісного визначення в кінці лікування. Рецидив включає результати, отримані впродовж подальшого спостереження до тижня 24.

Пізня стадія цирозу та стан після трансплантації печінки (ALLY-1)

У дослідженні ALLY-1 схема лікування даклатасвіром, софосбувіром та рибавірином протягом 12 тижнів оцінювалась у 113 дорослих пацієнтів з хронічним гепатитом С та цирозом класу А, В або С за Чайлдом-П'ю (n=60) або рецидивом ВГС після трансплантації печінки (n=53). Пацієнти з інфекцією ВГС генотипу 1, 2, 3, 4, 5 або 6 могли брати участь у дослідженні. Пацієнти отримували даклатасвір 60 мг один раз на добу, софосбувір 400 мг один раз на добу та рибавірин (початкова доза 600 мг) протягом 12 тижнів з подальшим спостереженням протягом 24 тижнів після закінчення лікування. Демографічні характеристики пацієнтів та основні характеристики захворювання представлено в Таблиці 8.

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата 10.01.19 Магура О.І.

Таблиця 8. Демографічні характеристики та основні характеристики захворювання у дослідженні ALLY-1

	Когорта цирозу N = 60	Після трансплантації печінки N = 53
Вік (роки): медіана (діапазон)	58 (19–75)	59 (22–82)
Раса: Європеїди	57 (95 %)	51 (96 %)
Негроїди/ Афроамериканці	3 (5 %)	1 (2 %)
Інші	0	1 (2 %)
Генотип ВГС:		
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 %)
Стадія фіброзу		
F0	0	6 (11 %)
F1	1 (2 %)	10 (19 %)
F2	3 (5 %)	7 (13 %)
F3	8 (13 %)	13 (25 %)
F4	48 (80 %)	16 (30 %)
Не повідомлялося	0	1 (2 %)
Класи ЧП		НВ
ЧП А	12 (20 %)	

Таблиця 8. Демографічні характеристики та основні характеристики захворювання у дослідженні ALLY-1

	Когорта цирозу N = 60	Після трансплантації печінки N = 53
--	--------------------------	--

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата 10.01.19 Магура О.І.

ЧП В	32 (53 %)	
ЧП С	16 (27 %)	
Оцінка MELD		НВ
середня	13,3	
медіана	13,0	
Q1, Q3	10, 16	
мінімальна, максимальна	8, 27	

НВ: Не визначалося

СВВ12 було отримано у 83 % (50/60) пацієнтів у когорті цирозу, при цьому спостерігалася суттєва відмінність між пацієнтами з цирозом класу А або В за Чайлдом-П'ю (92–94 %) та пацієнтами з цирозом класу С за Чайлдом-П'ю, а також у 94 % пацієнтів в когорті після трансплантації печінки (Таблиця 9). Частота СВВ була порівняною незалежно від віку, раси, статі, статусу алеля IL28B або вихідного рівня РНК ВГС. У когорті цирозу 4 пацієнти з печінковоклітинною карциномою перенесли трансплантацію печінки після 1–71 днів лікування; 3 з 4 пацієнтів отримали 12-тижневе продовження лікування після трансплантації печінки, а 1 пацієнт, пролікований протягом 23 днів до трансплантації, не отримував продовження лікування. В усіх 4 пацієнтів було отримано СВВ12.

Таблиця 9. Результати лікування, даклатасвір у комбнації з софосбувіром і рибавірином протягом 12 тижнів, пацієнти з цирозом або рецидивом ВГС після трансплантації печінки, дослідження ALLY-1

	Когорта цирозу N=60		Після трансплантації печінки N=53	
В кінці лікування РНК ВГС неможливо виявити	58/60 (97 %)		53/53 (100 %)	
СВВ12	Рецидив		СВВ12	Рецидив
Усі пацієнти	50/60 (83 %)	9/58* (16 %)	50/53 (94 %)	3/53 (6 %)
Цироз			НВ	НВ
ЧП А	11/12 (92 %)	1/12 (8 %)		
ЧП В	30/32 (94%)	2/32 (6 %)		
ЧП С	9/16 (56 %)	6/14 (43 %)		

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата 10.01.19 Магура О.І.

Генотип 1	37/45 (82 %)	7/45 (16 %)	39/41 (97 %)	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 %)
Генотип 2	4/5 (80 %)	1/5 (20 %)	--	--
Генотип 3	5/6 (83 %)	1/6 (17 %)	10/11 (91 %)	1/11 (9 %)
Генотип 4	4/4 (100 %)	0 %	--	--
Генотип 6	--	--	1/1 (100 %)	0 %

НВ: Не визначалося

* У 2 пацієнтів було виявлено РНК ВГС в кінці лікування; в 1 із цих пацієнтів отримано СВВ.

Ко-інфекція ВГС/ВІЛ (ALLY-2)

У дослідженні ALLY-2 оцінювалося застосування комбінації даклатасвіру та софосбувіру протягом 12 тижнів у 153 дорослих пацієнтів з хронічним гепатитом С та ко-інфекцією ВІЛ; 101 пацієнт раніше не отримував лікування з приводу ВГС, а у 52 пацієнтів попереднє лікування ВГС виявилось неефективним. Пацієнти з інфекцією ВГС генотипу 1, 2, 3, 4, 5 або 6 могли брати участь у дослідженні, включаючи пацієнтів з компенсованим цирозом (Чайлд-П'ю А). Дозу даклатасвіру коригували з урахуванням супутньої антиретровірусної терапії. Демографічні характеристики пацієнтів та вихідні характеристики захворювання наведено в Таблиці 10.

Таблиця 10. Демографічні та вихідні характеристики у дослідженні ALLY-2

Розподіл пацієнтів	даклатасвір + софосбувір 12 тижнів N = 153
Вік (років): медіана (діапазон)	53 (24–71)
Раса:	
Європеоїди	97 (63 %)
Негроїди/афроамериканці	50 (33 %)
Інші	6 (4 %)
Генотип ВГС:	
1a	104 (68 %)
1b	23 (15 %)
2	13 (8 %)
3	10 (7 %)
4	3 (2 %)
Компенсований цироз	24 (16 %)

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата 10.01.19 Магура О.І.

Супутня терапія ВІЛ-інфекції:	
На основі ІП	70 (46 %)
На основі ННІЗТ	40 (26 %)
Інші	41 (27 %)
Немає	2 (1 %)

Загалом СВВ12 було досягнуто в 97 % (149/153) пацієнтів, які отримували даклатасвір і софосбувір протягом 12 тижнів у дослідженні ALLY-2. Частота СВВ становила >94 % для різних схем комбінованої антиретровірусної терапії (сART), в тому числі терапії на основі посиленних ІП, ННІЗТ та інгібіторів інтегрази (І).

Частота СВВ була порівняно незалежно від схеми лікування ВІЛ-інфекції, віку, раси, статі, статусу алеля ІL28В або вихідного рівня РНК ВГС. Результати залежно від попереднього досвіду лікування показано в Таблиці 11.

У третю групу лікування в дослідженні ALLY-2 входили 50 раніше не лікованих пацієнтів з ВГС, ко-інфікованих ВІЛ, які отримували даклатасвір і софосбувір протягом 8 тижнів. Демографічні та вихідні характеристики цих 50 пацієнтів загалом були порівняними з характеристиками пацієнтів, які отримували лікування протягом 12 тижнів. Частота СВВ у пацієнтів, які отримували лікування протягом 8 тижнів, була нижчою для такої тривалості лікування, як показано в Таблиці 11.

Таблиця 11. Результати лікування, даклатасвір у комбінації з софосбувіром у пацієнтів з ко-інфекцією ВГС/ВІЛ у дослідженні ALLY-2

	8 тижнів лікування		12 тижнів лікування	
	Без попереднього лікування ВГС N=50	Без попереднього лікування ВГС N=101	Отримували лікування ВГС*	N=52
В кінці лікування РНК ВГС неможливо виявити	50/50 (100 %)	100/101 (99 %)	52/52 (100 %)	
СВВ12	38/50 (76 %)	98/101 (97 %)	51/52 (98 %)	
Без цирозу**	34/44 (77 %)	88/90 (98 %)	34/34 (100 %)	
З цирозом**	3/5 (60 %)	8/9 (89 %)	14/15 (93 %)	
Генотип 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 %)	

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата 10.01.19

Магура О.І.

Генотип 2	5/6 (83%)	11/11 (100 %)	2/2 (100 %)
Генотип 3	2/3 (67 %)	6/6 (100 %)	4/4 (100 %)
Генотип 4	0	1/1 (100%)	2/2 (100 %)
Відсутність вірусологічної відповіді			
РНК ВГС виявлено в кінці лікування	0	1/101 (1 %)	0
Рецидив	10/50 (20 %)	1/100 (1 %)	1/52 (2 %)
Відсутні дані після лікування	2/50 (4 %)	1/101 (1 %)	0

* Переважно терапія на основі інтерферону +/-NS3/4 ІП.

** Цироз визначали за даними біопсії печінки, FibroScan >14,6 кПа або за результатом аналізу FibroTest $\geq 0,75$, а також за індексом відношення аспартатамінотрансферази (АСТ) до кількості тромбоцитів (APRI) >2. У 5 пацієнтів статус цирозу був невизначеним.

ВГС генотипу 3 (ALLY-3)

У дослідженні ALLY-3 оцінювали застосування комбінації даклатавіру та софосбувіру протягом 12 тижнів у 152 дорослих пацієнтів з ВГС генотипу 3; 101 пацієнт раніше не отримував лікування, а у 51 пацієнта попереднє протівірусне лікування виявилось неефективним. Медіана віку становила 55 років (діапазон: від 24 до 73); 90 % були європеоїдами; 4 % – негроїдами/афроамериканцями; 5 % – монголоїдами; 16 % були іспанського чи латиноамериканського походження. Медіана вірусного навантаження становила 6,42 \log_{10} МО/мл, а 21 % пацієнтів страждали на компенсований цироз. Більшість пацієнтів (61 %) мали IL-28B rs12979860 не-СС генотипи.

СВВ12 було досягнуто в 90 % пацієнтів, які раніше не отримували лікування, та у 86 % пацієнтів, які раніше отримували лікування. Відповідь була швидкою (вірусне навантаження на тижні 4 показало, що більше 95 % пацієнтів відповіли на терапію) і не залежала від генотипу IL28B. Частота СВВ12 була нижчою серед пацієнтів з цирозом (див. Таблицю 12).

Таблиця 12. Результати лікування, даклатавір у комбінації з софосбувіром протягом 12 тижнів, пацієнти з ВГС генотипу 3 у дослідженні ALLY-3

	Без попереднього лікування	Отримали попереднє лікування*	Усього N=152

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата 10.01.19 Магура О.І.

	N=101	N=51	
В кінці лікування РНК ВГС неможливо виявити	100 (99 %)	51 (100 %)	151 (99 %)
СВВ12	91 (90 %)	44 (86 %)	135 (89 %)
Без цирозу**	73/75 (97 %)	32/34 (94 %)	105/109 (96 %)
З цирозом**	11/19 (58 %)	9/13 (69 %)	20/32 (63 %)
Відсутність вірусологічної відповіді			
Вірусологічний прорив	0	0	0
РНК ВГС виявлено в кінці лікування	1 (1 %)	0	1 (0,7 %)
Рецидив	9/100 (9 %)	7/51 (14 %)	16/151 (11 %)

* Переважно терапія на основі інтерферону, але 7 пацієнтів отримували софосбувір + рибавірин, а 2 пацієнта отримували інгібітор циклофіліну.

** Цироз було визначено за даними біопсії печінки (METAVIR F4) у 14 пацієнтів, за результатами аналізу FibroScan >14,6 кПа у 11 пацієнтів або результатами аналізу FibroTest $\geq 0,75$ та індексом відношення аспартатамінотрансферази (АСТ) до кількості тромбоцитів (APRI) >2 у 7 пацієнтів. У 11 пацієнтів статус цирозу був відсутній або сумнівний (результати аналізу FibroTest від >0,48 до <0,75 або APRI від >1 до ≤ 2).

Благодійно-випробувальне застосування

Пацієнти з інфекцією ВГС (різних генотипів) з високим ризиком декомпенсації або смерті протягом 12 місяців за відсутності лікування залучали до програм благодійно-випробувального застосування препарату. Пацієнти з інфекцією генотипу 3 отримували лікування даклатасвіром + софосбувір +/- рибавірин протягом 12 або 24 тижнів, якщо більша тривалість лікування була пов'язана з нижчим ризиком рецидиву (приблизно 5 %) згідно з попереднім аналізом. Доцільність включення рибавірину до складу 24-тижневої схеми не з'ясовано. В одній когорті більшість пацієнтів отримували даклатасвір + софосбувір + рибавірин протягом 12 тижнів. Частота рецидивів становила приблизно 15 % і була приблизно однаковою у пацієнтів із цирозом класу А, В чи С за Чайлдом-П'ю. Програми не дають змогу безпосередньо порівняти ефективність схем лікування протягом 12 і 24 тижнів.

Даклатасвір у комбінації з пегінтерфероном альфа та рибавірином

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата 10.01.19 Марура О.І.

Дослідження AI444042 та AI444010 були рандомізованими подвійними сліпими дослідженнями, в яких оцінювали ефективність і безпеку лікування даклатасвіром у комбінації з пегінтерфероном альфа та рибавірином (pegIFN/RBV) хронічної інфекції ВГС у дорослих пацієнтів, які раніше не отримували лікування, з компенсованим захворюванням печінки (в тому числі з цирозом). До дослідження AI444042 залучали пацієнтів з інфекцією ВГС генотипу 4, а до дослідження AI444010 – пацієнтів з інфекцією генотипу 1 або 4. Дослідження AI444043 було відкритим, з однією групою, дослідженням застосування даклатасвіру з pegIFN/RBV для лікування раніше не лікованих дорослих пацієнтів із хронічною інфекцією ВГС генотипу 1, а також з ко-інфекцією ВІЛ.

Дослідження AI444042: пацієнти отримували даклатасвір 60 мг один раз на добу (n=82) або плацебо (n=42) плюс pegIFN/RBV протягом 24 тижнів. Пацієнти групи лікування даклатасвіром, у яких не було виявлено РНК ВГС як на тижні 4, так і на тижні 12, а також усі пацієнти групи плацебо продовжували отримувати pegIFN/RBV протягом ще 24 тижнів. Медіана віку пролікованих пацієнтів становила 49 років (діапазон: 20–71); 77 % були європеоїдами; 19 % – негроїдами/афроамериканцями; 4 % були іспанського чи латиноамериканського походження. Десять відсотків пацієнтів мали компенсований цироз, а 75 % пацієнтів – IL-28B rs12979860 не-СС генотипи. Результати лікування в дослідженні AI444042 показано в Таблиці 13. Відповідь була швидкою (на 4 тижні 91 % пацієнтів, які отримували даклатасвір, мали РНК ВГС нижче нижньої межі кількісного визначення). В усіх підгрупах частота СВВ12 була вищою в пацієнтів з генотипом IL-28B СС, ніж у пацієнтів з генотипами не-СС та у пацієнтів з вихідними рівнями РНК ВГС менше 800 000 МО/мл, і систематично вищими у пацієнтів, які отримували даклатасвір, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо в усіх підгрупах.

Дослідження AI444010: пацієнти отримували даклатасвір 60 мг один раз на добу (n=158) або плацебо (n=78) плюс pegIFN/RBV до тижня 12 включно. Пацієнти групи лікування даклатасвіром 60 мг один раз на добу, в яких рівень РНК ВГС був нижче нижньої межі кількісного визначення на тижні 4 і не визначався на тижні 10, потім були рандомізовані для отримання даклатасвіру 60 мг + pegIFN/RBV або плацебо + pegIFN/RBV до загальної тривалості лікування 24 тижні. Пацієнти, які спочатку отримували плацебо, та пацієнти групи даклатасвіру, в яких рівень РНК ВГС не був нижчим за нижню межу кількісного визначення на тижні 4 і виявлявся на тижні 10, продовжували отримувати pegIFN/RBV до завершення 48-тижневого лікування. Медіана віку пролікованих пацієнтів становила 50 років (діапазон: 18–67); 79 % були європеоїдами; 13 % – негроїдами/афроамериканцями; 1 % – монголоїдами; 9 % були іспанського чи латиноамериканського походження. У 7 % пацієнтів був компенсований цироз; 92 % мали ВГС генотипу 1 (72 % 1a і 20 % 1b), а 8 % – ВГС генотипу 4; 65 % пацієнтів мали IL-28B rs12979860 не-СС генотипи.

Результати лікування пацієнтів з ВГС генотипу 4 в дослідженні AI444010 представлено в Таблиці 13. Для ВГС генотипу 1 частота СВВ12 становила 64 % (54 % для 1a, 84 % для 1b) у пацієнтів, які отримували даклатасвір + pegIFN/RBV, і 36 % у пацієнтів, які отримували плацебо + pegIFN/RBV. Для пацієнтів групи даклатасвіру з наявними результатами визначення рівнів РНК ВГС на тижнях 12 та 24 подальшого спостереження збіжність між СВВ12 та СВВ24 становила 97 % для ВГС генотипу 1 та 100 % для ВГС генотипу 4.

Таблиця 13. Результати лікування, даклатасвір у комбінації з пегінтерфероном альфа та рибавірином (pegIFN/RBV), пацієнти з ВГС генотипу 4, які раніше не отримували лікування

	Дослідження AI444042	Дослідження AI444010
--	----------------------	----------------------

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата 10.01.19 Магура О.І.

	даклатасвір + pegIFN/RBV N=82	pegIFN/RBV N=42	даклатасвір + pegIFN/RBV N=12	pegIFN/RBV N=6
В кінці лікування РНК ВГС неможливо виявити	74 (90 %)	27 (64 %)	12 (100 %)	4 (67 %)
СВВ12*	67 (82 %)	18 (43 %)	12 (100 %)	3 (50 %)
Без цирозу	56/69 (81 %)**	17/38 (45 %)	12/12 (100 %)	3/6 (50 %)
З цирозом	7/9 (78 %)**	1/4 (25 %)	0	0
Відсутність вірусологічної відповіді				
Відсутність вірусологічної відповіді під час лікування	8 (10 %)	15 (36 %)	0	0
Рецидив	2/74 (3 %)	8/27 (30 %)	0	1/4 (25 %)

* Пацієнти з відсутніми даними контрольного обстеження на тижні 12 вважалися пацієнтами з відповіддю, якщо їхні наступні наявні показники РНК ВГС були нижчими за нижню межу кількісного визначення.

** Статус цирозу не зареєстровано в чотирьох пацієнтів групи даклатасвір + pegIFN/RBV.

Дослідження AI444043: 301 раніше не лікований пацієнт із інфекцією ВГС генотипу 1 та ко-інфекцією ВІЛ (10 % з компенсованим цирозом) отримували даклатасвір у комбінації з pegIFN/RBV. Доза даклатасвіру становила 60 мг один раз на добу з корекцією дози з урахуванням супутньої антиретровірусної терапії (див. розділ 4.5). Пацієнти, в яких було досягнуто вірусологічну відповідь (РНК ВГС не виявлено на 4 і 12 тижнях), завершували лікування після 24 тижнів, тоді як пацієнти без вірусологічної відповіді отримували лікування pegIFN/RBV ще протягом 24 тижнів, тобто загальна тривалість лікування становила 48 тижнів. У цьому дослідженні СВВ12 було досягнуто в 74 % пацієнтів (генотип 1a: 70 %, генотип 1b: 79 %).

Довгострокові дані щодо ефективності

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата 10.01.19 Магура О.І.

У ході триваючого дослідження з подальшим спостереженням з метою оцінки тривалості відповіді протягом періоду до 3 років після завершення лікування даклатасвіром було отримано обмежені дані. У пацієнтів, в яких було отримано СВВ12 після лікування даклатасвіром та софосбувіром (\pm рибавірин) з медіаною тривалості подальшого спостереження після СВВ12 15 місяців, не спостерігалось рецидивів. Серед пацієнтів, в яких було отримано СВВ12 після лікування даклатасвіром + pegIFN/RBV з медіаною тривалості подальшого спостереження після СВВ12-22 місяці, рецидиви спостерігалися в 1 % пацієнтів.

Резистентність у клінічних дослідженнях

Даклатасвір у комбінації із софосбувіром

Частота вихідних варіантів NS5A, асоційованих з резистентністю (ВАР NS5A)

Вихідні ВАР NS5A часто спостерігалися у клінічних дослідженнях даклатасвіру з софосбувіром та +/- рибавірином: приблизно 11 % у разі інфекції генотипу 1 (ГТ1а: 28, 30, 31 або 93; ГТ1b: 31 або 93), 50 % у разі інфекції генотипу 2 (L31M), 8 % у випадку інфекції генотипу 3 (Y93H) та 71 % у разі інфекції генотипу 4 (L28M або L30R).

Вплив вихідних ВАР NS5A на частоту вилікування

Вихідні ВАР NS5A, описані вище, не чинили суттєвого впливу на частоту вилікування пацієнтів, які отримували софосбувір + даклатасвір +/- рибавірин, за винятком ВАР Y93H при інфекції генотипу 3 (у 16/192 [8 %] пацієнтів). Частота СВВ12 у пацієнтів з інфекцією генотипу 3, які мають такий ВАР, нижча (на практиці проявляється як рецидив після відповіді в кінці лікування), особливо у пацієнтів з цирозом. Загальна частота вилікування пацієнтів з інфекцією генотипу 3, які протягом 12 тижнів отримували софосбувір + даклатасвір (без рибавірину), за наявності та відсутності ВАР Y93H, становила 7/13 (54 %) та 134/145 (92 %) відповідно. У пацієнтів з інфекцією генотипу 3, які протягом 12 тижнів отримували софосбувір + даклатасвір + рибавірин, не спостерігалось ВАР Y93H на вихідному рівні, тому результати СВВ оцінити не можна.

Нові варіанти резистентності

В об'єднаному аналізі даних 629 пацієнтів, які отримували даклатасвір і софосбувір з рибавірином або без рибавірину в дослідженнях фази 2 і 3 протягом 12 або 24 тижнів, 34 пацієнти потребували проведення аналізу резистентності через відсутність вірусологічної відповіді або через дострокове припинення участі в дослідженні, а також наявність РНК ВГС більше 1000 МО/мл. Виявлені нові варіанти NS5A, асоційовані з резистентністю, показано в Таблиці 14.

Таблиця 14. Зведена інформація про нові виявлені варіанти заміни NS5A ВГС на фоні лікування або в ході подальшого спостереження у пацієнтів без СВВ12 з інфекцією ВГС генотипів 1–3

Категорія/заміна, n (%)	Генотип 1a N=301	Генотип 1b N=79	Генотип 2 N=44	Генотип 3 N=197
Пацієнти без відповіді (відсутність СВВ12)	14*	1	2*	21**
з вихідною та поствихідною послідовністю	12	1	1	20
з новими ВАР NS5A ***	10 (83 %)	1 (100 %)	0	16 (80 %)

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата 10.01.19 Магура О.І.

M28: T	2 (17 %)	--	--	0
Q30: H, K, R	9 (75 %)	--	--	--
L31: I, M, V	2 (17 %)	0	0	1 (5 %)
P32-делеція	0	1 (100 %)	0	0
H58: D, P	2 (17 %)	--	--	--
S62: L	--	--	--	2 (10 %)
Y93: C, H, N	2 (17 %)	0	0	11 (55 %)

* Один пацієнт був втрачений для подальшого спостереження

** В одного пацієнта, який не відповідав вимогам протоколу (відсутність СВВ), досягнуто СВВ

*** Моніторинг ВАР NS5A проводили в позиціях амінокислот 28, 29, 30, 31, 32, 58, 62, 92 та 93

Асоційована з резистентністю до софосбувіру заміна S282T виникла лише в 1 пацієнта без СВВ12 з інфекцією генотипу 3.

Дані щодо персистенції асоційованих з резистентністю до даклтасвіру замін за період понад 6 місяців після лікування у пацієнтів, які отримували даклтасвір та софосбувір з рибавірином/без рибавірину, відсутні. Доведено, що персистенція нових варіантів асоційованих з резистентністю до даклтасвіру замін зберігається протягом 2 років після лікування і довше в пацієнтів, які отримували інші схеми лікування на основі даклтасвіру.

Даклтасвір у комбінації з пегінтерфероном альфа та рибавірином

Вихідні ВАР NS5A спостерігалися приблизно у 10 % раніше не лікованих пацієнтів з інфекцією генотипу 1 (ГТ 1a: 28, 30, 31 або 93; ГТ 1b: 31 або 93) та в 61 % пацієнтів із інфекцією генотипу 4 (28, 30, 31).

У більшості пацієнтів (5/9 [56 %] із генотипом 1a, 6/8 [75 %] із генотипом 1b та 52/57 [91 %] пацієнтів із генотипом 4) з цими описаними вище ВАР NS5A, виявленими до початку лікування, було отримано СВВ.

У більшості випадків ВАР NS5A з'являються у разі неефективності лікування (139/153 пацієнтів із генотипом 1a та 49/57 пацієнтів із генотипом 1b). До найбільш часто виявлених ВАР NS5A належать Q30E або Q30R у комбінації з L31M. У більшості випадків неефективності лікування у пацієнтів із генотипом 1a спостерігалися нові варіанти NS5A у позиції Q30 (127/139 [91 %]), а більшість пацієнтів із генотипом 1b без відповіді мали варіанти NS5A, виявлені в позиції L31 (37/49 [76 %]) та/або Y93H (34/49 [69 %]).

5.2 Фармакокінетичні властивості

Фармакокінетичні властивості даклтасвіру оцінювали у здорових дорослих добровольців та в пацієнтів з хронічним ВГС. Після багаторазового перорального прийому даклтасвіру в дозі 60 мг один раз на добу в комбінації з пегінтерфероном альфа та рибавірином пацієнтами з хронічним ВГС генотипу 1, які раніше не отримували лікування, середнє геометричне значення (коефіцієнт варіації, %) C_{max} даклтасвіру становило 1534 (58) нг/мл, $AUC_{0-24год}$ – 14 122 (70) нг•год/мл, C_{min} – 232 (83) нг/мл.

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата 10.01.19 Магура О.І.

Всмоктування

Даклатасвір, прийнятий у вигляді таблетки, швидко всмоктувався після багаторазового перорального прийому з досягненням максимальної концентрації в плазмі крові протягом 1–2 годин.

Показники C_{\max} , AUC і C_{\min} даклатасвіру зростали майже пропорційно до дози. Рівноважний стан досягався через 4 дні прийому один раз на добу. Для дози 60 мг експозиція даклатасвіру була практично однаковою в здорових добровольців та пацієнтів з інфекцією ВГС.

Дослідження *in vitro* та *in vivo* продемонстрували, що даклатасвір є субстратом P-гр. Абсолютна біодоступність таблетованої форми становить 67 %.

Вплив прийому їжі на всмоктування після перорального прийому

У здорових добровольців прийом даклатасвіру у формі таблеток по 60 мг після вживання їжі з високим вмістом жиру асоціювався зі значеннями C_{\max} та AUC даклатасвіру, відповідно на 28 % і 23 % нижчими порівняно із прийомом препарату натще. Прийом даклатасвіру у формі таблеток по 60 мг після вживання легкої їжі не супроводжувався зниженням експозиції даклатасвіру.

Розподіл

У рівноважному стані зв'язування даклатасвіру з білками в пацієнтів з інфекцією ВГС становило приблизно 99 % і не залежало від дози в досліджуваному діапазоні доз (від 1 до 100 мг). У пацієнтів, які приймали даклатасвір у вигляді таблеток по 60 мг, після чого їм внутрішньовенно вводили 100 мкг [^{13}C , ^{15}N]-даклатасвіру, розрахунковий об'єм розподілу в рівноважному стані становив 47 літрів.

In vitro дослідження показали, що даклатасвір активно і пасивно переноситься в гепатоцити. Активний транспорт здійснюється за участю OAT1 та інших невизначених транспортерів захоплення, але без задіяння органічного аніонного транспортера (OAT) 2, котранспортного поліпептиду натрію таурохолату (NTCP) або OATP.

Даклатасвір є інгібітором P-гр, OATP 1B1 і BCRP. В умовах *in vitro* даклатасвір є інгібітором транспортерів ниркового захоплення, OAT1 та 3 і OAT2, але, як очікується, не чинитиме клінічно значущого впливу на фармакокінетику субстратів цих транспортерів.

Біотрансформація

Дослідження *in vitro* та *in vivo* продемонстрували, що даклатасвір є субстратом CYP3A. CYP3A4 є основною ізоформою CYP, яка відповідає за метаболізм. Жодні метаболіти не циркулюють у концентраціях понад 5 % концентрації вихідної речовини. Даклатасвір в умовах *in vitro* не пригнічував ($IC_{50} > 40$ мкмоль) ферменти CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 або 2D6.

Виведення

Після одноразового перорального введення ^{14}C -даклатасвіру здоровим добровольцям 88 % загальної радіоактивності було виявлено в калі (53 % у вигляді незміненої речовини), а 6,6 % – у сечі (переважно у вигляді незміненої речовини). Ці дані свідчать, що в людини печінка є основним органом, відповідальним за кліренс даклатасвіру. Дослідження *in vitro* показали, що даклатасвір активно та пасивно транспортується в гепатоцити. Активний транспорт здійснюється за участю OAT1 та інших невизначених транспортерів захоплення. Після багаторазового прийому даклатасвіру пацієнтами з ВГС-інфекцією термінальний період напіввиведення даклатасвіру становив від 12 до 15 годин. У пацієнтів, які приймали даклатасвір у вигляді таблеток по 60 мг, після чого їм внутрішньовенно вводили 100 мкг [^{13}C , ^{15}N]-даклатасвіру, загальний кліренс становив 4,24 л/год.

Особливі категорії пацієнтів**Порушення функції нирок**

Фармакокінетику даклатасвіру після одноразового перорального прийому в дозі 60 мг вивчали у пацієнтів з порушеннями функції нирок, але без ВГС-інфекції. Розраховані показники AUC незв'язаного даклатасвіру були на 18 %, 39 % та 51 % вищими в пацієнтів з кліренсом креатиніну (CL_{Cr}) 60, 30 та 15 мл/хв відповідно порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. У пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності, які потребували гемодіалізу,

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

Дата 10.01.19 Магура О.І.

спостерігалось підвищення AUC даклатасвіру на 27 % і підвищення AUC незв'язаної фракції на 20 % порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок (див. розділ 4.2).

Порушення функції печінки

Фармакокінетику даклатасвіру після одноразового перорального прийому в дозі 30 мг вивчали у пацієнтів без ВГС-інфекції з легким (клас А за Чайлдом-П'ю), помірним (клас В за Чайлдом-П'ю) і тяжким (клас С за Чайлдом-П'ю) порушенням функції печінки порівняно зі здоровими добровольцями. Показники C_{max} та AUC загального даклатасвіру (вільної та зв'язаної з білком речовини) були нижчими в пацієнтів з порушеннями функції печінки; проте порушення функції печінки не чинило клінічно значущого впливу на концентрації вільної речовини даклатасвіру (див. розділ 4.2).

Пацієнти літнього віку

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

Діти

Фармакокінетику даклатасвіру в дітей не вивчали.

Стать

Популяційний фармакокінетичний аналіз визначив стать як статистично значущу коваріату для видимого кліренсу (CL/F) після перорального прийому даклатасвіру жінками з дещо нижчими значеннями CL/F, але величина такого впливу на експозицію даклатасвіру не є клінічно значущою.

Раса

Популяційний фармакокінетичний аналіз даних клінічних досліджень визначив расу (категорії "інші" (пацієнти, які не є європеїдами, негроїдами або монголоїдами) та "негроїди") як статистично значущу коваріату для видимого кліренсу (CL/F) та видимого об'єму розподілу (Vc/F) після перорального прийому даклатасвіру, що зумовлювала дещо вищі рівні експозиції порівняно з пацієнтами-європеїдами, але величина такого впливу на експозицію даклатасвіру не є клінічно значущою.

5.3 Доклінічні дані з безпеки

Токсикологія

У токсикологічних дослідженнях на тваринах з багаторазовим введенням спостерігалися ефекти з боку печінки (гіпертрофія/гіперплазія клітин Купфера, мононуклеарноклітинні інфільтрати і гіперплазія жовчної протоки) та ефекти з боку наднирників (зміни цитоплазматичної вакуолізації та гіпертрофія/гіперплазія кортикального шару наднирників) при експозиціях, близьких за значенням або трохи вищих, ніж клінічна експозиція AUC. У собак спостерігалася гіпоклітинність кісткового мозку з відповідними клінічними патологічними змінами при експозиції, що в 9 разів перевищувала клінічну експозицію AUC. Жодного з цих ефектів не спостерігалось у людей.

Канцерогенез і мутагенез

Даклатасвір не проявляв канцерогенних властивостей в дослідженнях на мишах або щурах при експозиціях, що у 8 разів або 4 рази відповідно перевищували клінічну експозицію AUC. Жодних проявів мутагенної чи кластогенної активності не спостерігалось в тестах на мутагенез *in vitro* (тест Еймса), аналізах мутацій ссавців з використанням клітин яєчників китайських хом'яків або в мікроядерному тесті з використанням клітин слизової оболонки ротової порожнини щурів *in vivo*.

Фертильність

Даклатасвір не впливав на фертильність самок щурів при будь-яких протестованих дозах. Найвище значення AUC у самиць, що не мали ураження, у 18 разів перевищувало клінічну експозицію AUC. У самців щурів вплив на кінцеві критерії репродуктивності обмежувався зменшенням маси передміхурової залози/сім'яних везикул та мінімальним посиленням дисморфізму сперми при рівні дозування 200 мг/кг/добу; проте жодне зі спостережуваних явищ не чинило негативного впливу на

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата 10.06.19 Магура О.І.

фертильність або на кількість запліднених клітин. Показник AUC, пов'язаний з цією дозою у самців, у 19 разів перевищує клінічну експозицію AUC.

Ембріофетальний розвиток

Даклатасвір проявляв ембріотоксичні і тератогенні властивості в дослідженнях на щурах та кролях при експозиціях, що мінімум у 4 рази (у щурів) та в 16 разів (у кролів) перевищували клінічну експозицію AUC. Онтогенетична токсичність полягала у підвищенні ембріофетальної летальності, зменшенні маси плода та збільшенні частоти фетальних мальформацій та варіацій. У щурів мальформації переважно уражували головний мозок, череп, очі, вуха, ніс, губи, піднебіння або кінцівки, а в кролів – ребра і серцево-судинну систему. Материнська токсичність, в тому числі смертність, викидні, несприятливі клінічні ознаки, зменшення маси тіла та споживання їжі, спостерігалася в представників обох видів при експозиціях, що у 25 разів (у щурів) та 72 рази (у кролів) перевищували клінічну експозицію AUC.

У дослідженні пре- і постнатального розвитку на щурах не спостерігалася ні материнської, ні онтогенетичної токсичності при дозах до 50 мг/кг/добу, асоційованих зі значенням AUC, що вдвічі перевищує клінічну експозицію AUC. При найвищій дозі (100 мг/кг/добу) материнська токсичність складалася зі смертності та дистопії; онтогенетична токсичність проявлялася у вигляді незначного зниження життєздатності потомства протягом пери- та неонатальних періодів; а також зниження маси потомства при народженні, що зберігалася до досягнення дорослого віку. Показник AUC, пов'язаний з цією дозою, в 4 рази перевищує клінічну експозицію AUC.

Екскреція в молоко

Спостерігалася екскреція даклатасвіру в молоко лактуючих щурів у концентраціях, що в 1,7–2 рази перевищували рівні у материнській плазмі.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Перелік допоміжних речовин

МайДекла 30

Ядро таблетки #

Лактоза безводна

Целюлоза мікрокристалічна силікатизована

Натрію кроскармелоза

Кремнію діоксид колоїдний безводний

Магнію стеарат

Плівкова оболонка:

Опадрай зелений 03B510054 (гіпромелоза, заліза оксид жовтий, FD&C синій №2 – алюмінієвий лак на основі індигокарміну, макроголи, титану діоксид & FD&C синій № 2 – індигокармін AL від 3 % до 5 %)

МайДекла 60

Ядро таблетки #

Лактоза безводна

Целюлоза мікрокристалічна силікатизована

Натрію кроскармелоза

Кремнію діоксид колоїдний безводний

Магнію стеарат

Плівкова оболонка:

Опадрай зелений 03B510052 (гіпромелоза, заліза оксид жовтий, FD&C синій №2 – алюмінієвий лак на основі індигокарміну, макроголи, титану діоксид & FD&C синій № 2 – індигокармін AL від 3 % до 5 %)

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата 10.01.19 Магура О.І.

6.2 Несумісність

Не застосовне.

6.3 Термін придатності

МайДекла 30

24 місяці

МайДекла 60

24 місяці

6.4 Особливі запобіжні заходи для зберігання

Зберігати при температурі не вище 30 °С. Зберігати в оригінальній упаковці.

6.5 Тип та вміст упаковки

МайДекла 30

7 таблеток у блистерній упаковці з ПВХ/Aclar та 28 таблеток у флаконах з ПВДХ.

МайДекла 60

7 таблеток у блистерній упаковці з ПВХ/Aclar та 28 таблеток у флаконах з ПВДХ.

6.6 Особливі запобіжні заходи для утилізації

Будь-який невикористований лікарський засіб або його відходи підлягають утилізації відповідно до місцевих вимог.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

«Майлан Лабораторіз Лімітед» [Mylan Laboratories Limited], Індія.

Виробник:

«Майлан Лабораторіз Лімітед»

[Mylan Laboratories Limited]

F-4, F-12, МІДК, Малегаон, Сіннар,

Нашик – 422 113, Махараштра, ІНДІЯ

[F-4 & F-12, MIDC, Malegaon, Sinnar,

Nashik - 422 113, Maharashtra, INDIA]

8. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

Травень 2016 року

Джерело

SmPC для препарату Даклінза [ЕМЕА] («Брістол-Майерс Сквібб Фарма ЕЕІГ»)

Номер реєстраційного посвідчення для ЗАМБІЇ:

Номер реєстраційного посвідчення для ЗИМБАБВЕ:

Номер реєстраційного посвідчення для БОТСВАНИ:

Номер реєстраційного посвідчення для НАМІБІЇ:

СТАТУС ПЛАНУВАННЯ ДЛЯ НАМІБІЇ: NS2

Підпис уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Дата 10.01.19 Магура О.І.