



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 3151

BUENOS AIRES, 04 DE ABRIL DE 2017.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000210-16-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma ULTRA PHARMA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 3151

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

DISPOSICIÓN N° 3151

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma ULTRA PHARMA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial UPLAVIR 30 - UPLAVIR 60 y nombre/s genérico/s DACLATASVIR , la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 09/03/2017 16:35:54, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF / 0 - 13/03/2017 15:41:00, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF / 0 - 09/03/2017 16:35:54, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION05.PDF / 0 - 09/03/2017 16:35:54, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 09/03/2017 16:35:54, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 09/03/2017 16:35:54 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 3151

deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- Establécese que la firma ULTRA PHARMA S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 09/03/2017 16:35:54 aprobado.

ARTÍCULO 6°.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8°.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000210-16-6



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 3151



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

GET /DevMgmt/DiscoveryTree.xml HTTP/1.1
Host: 127.0.0.1:8080

INFORMACION PARA EL PACIENTE

UPLAVIR 30/ UPLAVIR 60 DACLATASVIR 30 mg / DACLATASVIR 60 mg Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Lea todo este prospecto atentamente antes de empezar a tomar este medicamento, ya que contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna pregunta adicional, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlos.
- Si experimenta efectos secundarios, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es UPLAVIR y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar UPLAVIR
3. Cómo tomar UPLAVIR
4. Posibles efectos secundarios
5. Conservación de UPLAVIR
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es UPLAVIR y para qué se utiliza

UPLAVIR contiene el principio activo Daclatasvir, el cual se utiliza para tratar adultos con hepatitis C, una enfermedad infecciosa que afecta al hígado, causada por el virus de la hepatitis C.

Este medicamento actúa evitando que el virus de la hepatitis C se multiplique e infecte nuevas células. Esto disminuye la cantidad de virus de la hepatitis C en el organismo y elimina el virus de la sangre durante un periodo de tiempo.

UPLAVIR siempre debe usarse junto con otros medicamentos contra la infección por hepatitis C y nunca se debe utilizar solo.

Es muy importante que también lea el prospecto de los otros medicamentos que tomará junto con UPLAVIR. Si tiene alguna pregunta sobre sus medicamentos, por favor consulte a su médico.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar UPLAVIR

No tome UPLAVIR

- si es alérgico al Daclatasvir o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (enumerados en la sección 6 de este prospecto)
- si está tomando (por boca o de otras maneras que afecten el cuerpo entero) cualquiera de los siguientes medicamentos
 - fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina o fenobarbital, utilizados para tratar los ataques de epilepsia;
 - rifampicina, rifabutina o rifapentina, antibióticos utilizados para tratar la tuberculosis;
 - dexametasona, un esteroide utilizado para tratar enfermedades alérgicas e inflamatorias;
 - medicamentos que contengan hipérico o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*, un medicamento a base de plantas).

Estos medicamentos pueden reducir el efecto de UPLAVIR y hacer que su tratamiento no funcione. Si toma alguno de ellos, informe a su médico inmediatamente.

Dado que UPLAVIR se debe utilizar siempre en combinación con otros medicamentos contra la infección por hepatitis C, asegúrese de leer la sección "No tomar" de los prospectos de estos medicamentos. Si no está seguro acerca de cualquier información que aparezca en los prospectos, por favor contacte con su médico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar UPLAVIR.

Informe a su médico en cualquiera de los siguientes casos:

- si toma actualmente o ha dejado de tomar hace pocos meses el medicamento amiodarona para tratar el ritmo cardiaco irregular (el médico podría considerar tratamientos alternativos si ha tomado este medicamento);
- si está infectado por el virus de la hepatitis B;
- si su hígado está afectado y no funciona adecuadamente (enfermedad hepática descompensada)

Consulte inmediatamente a su médico si está tomando cualquier medicamento para tratar problemas de corazón y, durante el tratamiento, experimenta:

- Falta de aliento;
- Sensación de mareo;
- Palpitaciones;
- Desvanecimientos.

Niños y adolescentes

UPLAVIR no está recomendado para pacientes menores de 18 años. UPLAVIR no se ha estudiado aún en niños y adolescentes.

Otros medicamentos y UPLAVIR

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto es porque UPLAVIR puede afectar la manera en que funcionan algunos medicamentos. Además, algunos medicamentos pueden afectar la manera en que funciona UPLAVIR. Su médico puede tener que modificar la dosis de UPLAVIR, o quizá usted no pueda tomar UPLAVIR mientras toma ciertos medicamentos.

No tome UPLAVIR si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:

- fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina o fenobarbital, utilizados para tratar los ataques de epilepsia
- rifampicina, rifabutina o rifapentina, antibióticos utilizados para tratar la tuberculosis
- dexametasona, un esteroide utilizado para tratar enfermedades alérgicas e inflamatorias
- medicamentos que contengan hipérico o hierba de San Juan (Hipérico - *Hypericum perforatum*, unapreparación a base de hierbas).

Estos medicamentos reducen el efecto de UPLAVIR por lo que su tratamiento no funcionará. Si usted toma cualquiera de estos medicamentos, informe a su médico inmediatamente.

Informe a su médico si toma cualquiera de los siguientes medicamentos:

- amiodarona o digoxina, utilizados para tratar el ritmo cardiaco irregular;
- atazanavir / ritonavir, atazanavir/cobicistat, medicamento combinado de elvitegravir / cobicistat / emtricitabina /tenofoviridisoproxilfumarato, etravirina, nevirapina o efavirenz, utilizados para tratar la infección por VIH;
- boceprevir o telaprevir, usados para tratar la infección por hepatitis C;
- claritromicina, telitromicina o eritromicina, usados para tratar infecciones bacterianas;

- etexilato de dabigatrán, usado para prevenir la formación de coágulos de sangre;
- ketoconazol, itraconazol, posaconazol o voriconazol, usados para tratar infecciones fúngicas;
- verapamilo, diltiazem, nifedipina o amlodipina, usados para reducir la presión arterial;
- rosuvastatina, atorvastatina, fluvastatina, simvastatina, pitavastatina o pravastatina, usados para reducir el colesterol en sangre;
- anticonceptivos orales.

Con algunos de estos medicamentos, su médico quizá deba modificar la dosis de UPLAVIR.

Embarazo y anticoncepción

Informe a su médico si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada. Si queda embarazada, deje de tomar UPLAVIR e informe a su médico inmediatamente.

No debe tomar UPLAVIR si está embarazada.

Si usted está en condiciones de quedar embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante 5 semanas luego de finalizado éste. Consulte a su médico sobre cuáles son los métodos anticonceptivos eficaces.

UPLAVIR a veces se utiliza junto con Ribavirina, la cual puede causar daños al bebe por nacer. Por lo tanto, es muy importante que usted (o su pareja, en caso de paciente hombre) no quede embarazada durante este tratamiento.

Lactancia

Se desconoce si UPLAVIR pasa a la leche materna humana. No debe amamantar a su hijo durante el tratamiento con UPLAVIR.

Manejo de vehículos y maquinarias

A veces los pacientes han reportado mareos, dificultad para concentrarse y problemas de visión al tomar UPLAVIR junto con otros medicamentos para la hepatitis C. Si tiene cualquiera de estos efectos secundarios, no maneje vehículos ni use herramientas o máquinas.

UPLAVIR contiene lactosa

Si su médico le ha informado que usted tiene intolerancia a ciertos azúcares (por ejemplo, lactosa), consulte con él antes de tomar UPLAVIR.

3. Cómo tomar UPLAVIR

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Dosis recomendada

La dosis recomendada es un comprimido una vez al día de UPLAVIR 60. Trague el comprimido entero. No lo mastique ni lo triture, ya que tiene un sabor muy desagradable. UPLAVIR se puede tomar con o sin alimentos.

Algunos otros medicamentos pueden interactuar con UPLAVIR, afectando los niveles de Daclatasvir en su organismo. Si usted está tomando cualquiera de estos medicamentos, su médico puede decidir cambiar su dosis diaria de UPLAVIR para garantizar que el tratamiento sea seguro y efectivo para usted.

Dado que UPLAVIR siempre debe usarse con otros medicamentos contra la hepatitis C, sírvase leer los prospectos de dichos medicamentos. Si tiene cualquier duda, consulte a su médico.

Durante cuánto tiempo debe tomar UPLAVIR

Asegúrese de tomar UPLAVIR durante todo el tiempo que su médico.

La duración de su tratamiento con UPLAVIR será de 12 o 24 semanas. La duración de su tratamiento dependerá de si ha recibido tratamiento antes para la infección por hepatitis C, de la condición de su hígado, y de que otros medicamentos tome junto con UPLAVIR. Puede tener que tomar sus otros medicamentos durante distintos periodos de tiempo.

Si toma más UPLAVIR del que debe

Si accidentalmente toma más comprimidos de UPLAVIR de los que le indicó el médico, comuníquese con el médico de inmediato o concurra al hospital más cercano para recibir atención. Lleve el blíster de comprimidos con usted para que pueda describir fácilmente lo que ha tomado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría "DR. RICARDO GUTIERREZ" Tel.: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital "DR. A. POSADAS" Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Si se olvida de tomar UPLAVIR

Es importante que no se olvide de tomar su dosis de este medicamento.

Si se olvida una dosis:

- y se da cuenta dentro de las 20 horas desde la hora en la que toma UPLAVIR usualmente, debe tomar el comprimido lo antes posible y luego tomar la siguiente dosis en el horario habitual.
- y se da cuenta cuando ya transcurrieron 20 horas o más del momento en que toma UPLAVIR usualmente, debe esperar y tomar la siguiente dosis en el horario habitual. No tome una dosis doble (es decir, dos dosis juntas).

Si deja de tomar UPLAVIR

Es importante que siga tomando UPLAVIR durante todo el periodo de tratamiento. De lo contrario el medicamento puede no funcionar frente al virus de la hepatitis C. **No deje de tomar UPLAVIR a menos que se lo indique su médico.**

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos secundarios

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos secundarios, aunque no todas las personas los sufran.

Cuando UPLAVIR se utiliza junto con sofosbuvir (sin ribavirina), se han comunicado los siguientes efectos secundarios:

Muy comunes (pueden afectar a más de 1 en 10 personas):

- dolor de cabeza, cansancio

Comunes (pueden afectar hasta a 1 en 10 personas):

- dificultar para dormir
- mareos
- migraña
- náuseas (ganas de vomitar), diarrea, dolor abdominal
- dolor de articulaciones, dolor o molestia en los músculos no causada por ejercicio

Cuando UPLAVIR se utiliza junto con sofosbuvir y ribavirina, se han comunicado los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- dolor de cabeza, náuseas (ganas de vomitar), cansancio
- reducción de los glóbulos rojos en sangre (anemia)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- disminución del apetito
- dificultad para dormir, irritabilidad
- mareos
- migraña
- falta de aliento, tos, congestión nasal
- sofocos
- sequedad de piel, caída o debilitamiento inusual del cabello, erupción cutánea, picor
- diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, ardor de estómago, exceso de gas en el estómago o intestino
- sequedad de boca
- dolor en las articulaciones, dolor o sensibilidad muscular, no causada por el ejercicio

Cuando UPLAVIR se utiliza junto con peginterferón alfa y ribavirina, los efectos secundarios reportados son los mismos que los que aparecen en los prospectos de estos medicamentos. A continuación se enumeran los más comunes entre estos efectos secundarios:

Muy comunes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- disminución del apetito
- dificultad para dormir
- dolor de cabeza
- falta de aliento
- náuseas
- fatiga
- enfermedad tipo gripe, fiebre
- picazón, piel seca, pérdida o caída de cabello inusual, sarpullido
- diarrea
- tos
- dolor en las articulaciones, dolor o molestia muscular no causada por el ejercicio, debilidad inusual
- irritabilidad
- reducción de los glóbulos rojos de la sangre (anemia), reducción de los glóbulos blancos de la sangre

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMATresponde 0800-333-1234.

5. Conservación de UPLAVIR

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento luego de la fecha de vencimiento indicada en el estuche y blíster. La fecha de vencimiento se refiere al último día del mes que se indica.

Almacenar UPLAVIR comprimidos recubiertos a temperatura ambiente a no más de 30°C.

6. Contenido del envase e información adicional

Contenido de UPLAVIR

Cada comprimido recubierto de UPLAVIR 30 contiene:

Principio Activo: 30,00 mg de Daclatasvir (equivalente a 33,00 mg de Daclatasvir Di clorhidrato)

Excipientes: Lactosa Anhidra CD 57,75mg, Celulosa Microcristalina PH-200 47,85 mg, Croscarmelosa Sódica 7,50 mg, Dióxido de Silicio 1,50 mg, Estearato de magnesio 2,40 mg, Opadry Blanco YS 1 7003

6,00 mg (hidroxipropilmetilcelulosa 2,856 mg, dióxido de titanio 1,188 mg, polietilenglicol 400 0,360 mg, polisorbato 80 0,096 mg, agua cp.)

Cada comprimido recubierto de UPLAVIR 60 contiene:

Principio Activo: 60,00 mg de Daclatasvir (equivalente a 66,00 mg de Daclatasvir Diclorhidrato)

Excipientes: Lactosa Anhidra CD 115,50 mg, Celulosa Microcristalina PH-200 95,70 mg, Croscaramelosa Sódica 15,00 mg, Dióxido de Silicio 3,00 mg, Estearato de magnesio 4,80 mg, Opadry Blanco YS 1 7003 15,00 mg (hidroxipropilmetilcelulosa 7,140 mg, dióxido de titanio 2,970 mg, polietilenglicol 400 0,900 mg, polisorbato 80 0,240 mg, agua csp.)

Presentación

Envases conteniendo 28 comprimidos en blisters.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Almacenar a temperatura ambiente a no más de 30°C.

Conservar en el envase original.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°...

Director Técnico: Farmacéutica Herminia T.Telli.

Razón Social: ULTRA PHARMA S.A

Dirección Completa: Avenida Iriarte 2727, C1291ACK, C.A.B.A, Argentina

Teléfono: + 54 11 4302 4666

Página Web: www.uplweb.com

Elaboración y Acondicionamiento Primario en Laboratorio Schäfer S.A., 25 de Mayo 259, Gualeguay, Entre Ríos, Argentina

Acondicionamiento Secundario en Laboratorio Schäfer S.A., 25 de Mayo 259, Gualeguay, Entre Ríos, Argentina y/o ULTRA PHARMA S.A, Avenida Iriarte 2727, C.A.B.A, Argentina

Fecha de última revisión: ...



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



TELLI Herminia Teresa
CUIL 27251400593

PROYECTO DE PROSPECTO

UPLAVIR 30 / UPLAVIR 60 DACLATASVIR 30 mg / DACLATASVIR 60 mg Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de UPLAVIR 30 contiene:

Principio Activo: 30,00 mg de Daclatasvir (equivalente a 33,00 mg de Daclatasvir Diclorhidrato)

Excipientes: Lactosa Anhidra CD 57,75mg, Celulosa Microcristalina PH-200 47,85 mg, Croscáramelosa Sódica 7,50 mg, Dióxido de Silicio 1,50 mg, Estearato de magnesio 2,40 mg, Opadry Blanco YS 1 7003 6,00 mg (hidroxipropilmetilcelulosa 2,856 mg, dióxido de titanio 1,188 mg, polietilenglicol 400 0,360 mg, polisorbato 80 0,096 mg, agua csp.)

Cada comprimido recubierto de UPLAVIR 60 contiene:

Principio Activo: 60,00 mg de Daclatasvir (equivalente a 66,00 mg de Daclatasvir Diclorhidrato)

Excipientes: Lactosa Anhidra CD 115,50 mg, Celulosa Microcristalina PH-200 95,70 mg, Croscáramelosa Sódica 15,00 mg, Dióxido de Silicio 3,00 mg, Estearato de magnesio 4,80 mg, Opadry Blanco YS 1 7003 15,00 mg (hidroxipropilmetilcelulosa 7,140 mg, dióxido de titanio 2,970 mg, polietilenglicol 400 0,900 mg, polisorbato 80 0,240 mg, agua csp.)

Código ATC: J05AX14

ACCION TERAPEUTICA:

Agente antiviral directo contra el virus de la hepatitis C (VHC) en adultos.

INDICACIONES

UPLAVIR está indicado en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) en adultos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Daclatasvir es un inhibidor de la proteína no estructural 5A (NS5A), una proteína multifuncional que es un componente esencial del complejo de replicación del VHC. Daclatasvir inhibe tanto la replicación del ARN viral como el ensamblaje de viriones.

Actividad antiviral en cultivos celulares

Daclatasvir es un inhibidor de la replicación de los genotipos 1a y 1b del VHC en ensayos celulares de replicación, con valores de concentración efectiva (reducción del 50%, CE50) de 0,003-0,050 y 0,001-0,009 nM, respectivamente, dependiendo del método de ensayo. Los valores de CE50 de daclatasvir en el sistema de replicación fueron 0,003-1,25 nM para los genotipos 3a, 4a, 5a y 6a, y 0,034-19 nM para el genotipo 2a así como 0,020 nM para virus infeccioso de genotipo 2a (JFH-1).

Daclatasvir mostró interacciones entre aditivas y sinérgicas con interferón alfa, inhibidores de la proteasa de la proteína no estructural 3 (NS3) del VHC, inhibidores no nucleósidos de la proteína no estructural 5B (NSSB) del VHC, y análogos nucleósidos de la NSSB del VHC en estudios de combinación usando el sistema de replicación de VHC basado en células. No se observó ningún antagonismo de la actividad antiviral.

No se observó actividad antiviral clínicamente relevante contra una variedad de virus ARN y ADN, incluido el VIH, lo que confirma que daclatasvir, que inhibe una diana específica del VHC, es altamente selectivo para el VHC.

Resistencia en cultivos celulares

Se observaron sustituciones que confieren resistencia a daclatasvir en genotipos 1-4 en la región N-terminal de 100 aminoácidos de la NS5A en un sistema de replicón basado en células. Se observaron con frecuencia sustituciones de resistencia L31V e Y93H en el genotipo 1b, mientras que en el genotipo 1a las sustituciones de resistencia observadas con frecuencia fueron M28T, L31V/M, Q30E/H/R e Y93C/H/N. Estas sustituciones confirieron resistencia de bajo nivel ($CE_{50} < 1$ nM) para el genotipo 1b, y niveles más altos de resistencia para el genotipo 1a (CE_{50} hasta 350 nM). Las variantes más resistentes con sustitución de un único aminoácido en el genotipo 2a y el genotipo 3a fueron F28S ($CE_{50} > 300$ nM) e Y93H ($CE_{50} > 1.000$ nM), respectivamente. En el genotipo 4a, las sustituciones de aminoácidos en 30 y 93 fueron las variantes observadas con más frecuencia ($CE_{50} < 16$ nM).

Resistencia cruzada

Los replicones del VHC que expresan sustituciones de resistencia asociada con daclatasvir permanecieron completamente sensibles a interferón alfa y otros agentes anti-VHC con diferentes mecanismos de acción, tales como inhibidores de la proteasa NS3 y de la polimerasa NSSB (nucleósidos y no nucleósidos).

Eficacia clínica y seguridad

Se midieron los valores plasmáticos del ARN del VHC, para la combinación de daclatasvir con sofosbuvir o con peginterferón alfa y ribavirina, utilizando la prueba COBAS TaqMan HCV (versión 2.0), para uso con el sistema High Pure, con un límite inferior de cuantificación (LIC) de 25 UI/ml. La RVS fue el criterio principal de valoración para determinar la tasa de curación del VHC, que fue definida como ARN del VHC por debajo del LIC en la semana 12 tras la finalización del tratamiento (RVS12) para algunos y como ARN del VHC indetectable en la semana 24 tras la finalización del tratamiento (RVS24) en otros.

Daclatasvir en combinación con sofosbuvir

Se ha evaluado la eficacia y seguridad de daclatasvir 60 mg una vez al día en combinación con sofosbuvir 400 mg una vez al día, en el tratamiento de pacientes con infección crónica por el VHC con datos obtenidos de ensayos clínicos publicados.

En un estudio, 211 adultos con infección por VHC genotipo 1, 2, o 3 y sin cirrosis recibieron daclatasvir y sofosbuvir, con o sin ribavirina. Entre los 167 pacientes con infección por el VHC de genotipo 1, 126 no habían recibido tratamiento previo (naïve) y 41 habían fracasado al tratamiento previo con un régimen con un inhibidor de la proteasa (IP) (boceprevir o telaprevir). Los 44 pacientes con infección por el VHC de genotipo 2 (n=26) o 3 (n=18) no habían recibido tratamiento previo. La duración del tratamiento fue de 12 semanas en 82 pacientes con VHC de genotipo 1 sin tratamiento previo, y de 24 semanas en el resto de pacientes del estudio. Los 211 pacientes tenían una mediana de edad de 54 años (rango: 20 a 70); 83% eran de raza blanca; 12% de raza negra/afroamericanos; 2% asiáticos; 20% hispanos o latinos. La puntuación media en el FibroTest (una prueba diagnóstica no invasiva validada) fue 0,460 (rango: 0,03 a 0,89). La conversión de la puntuación FibroTest a la puntuación METAVIR correspondiente sugiere que el 35% de todos los pacientes (49% de los pacientes con fracaso previo a IP, 30% de los pacientes con genotipo 2 o 3) tenían fibrosis hepática $\geq F3$. La mayoría de los pacientes (71%, incluido un 98% de los fracasos previos a IP) tenían genotipos IL-28B rs12979860 no-CC.

Se alcanzó RVS12 en el 99% de los pacientes con VHC de genotipo 1, en el 96% con genotipo 2 y en el 89% con genotipo 3 (ver Tablas 1 y 2). La respuesta fue rápida (la carga viral en la semana 4 demostró que más del 97% de los pacientes respondieron al tratamiento), y no se vio influenciada por el subtipo del VHC (1a/1b), genotipo IL28B o uso de ribavirina. Entre los pacientes sin tratamiento previo con resultados de ARN del VHC en las semanas tanto 12 como 24 postratamiento, la concordancia entre la RVS12 y la RVS24 fue del 99,5% independientemente de la duración del tratamiento.

Los pacientes sin tratamiento previo con VHC de genotipo 1 que recibieron 12 semanas de tratamiento tuvieron una respuesta similar a los tratados durante 24 semanas (Tabla 1).

Tabla 1: Resultados de tratamiento, daclatasvir en combinación con sofosbuvir, VHC genotipo 1

	Sin tratamiento previo			Fracasos previos a telaprevir o boceprevir		
	Daclatasvir + Sofosbuvir N=70	Daclatasvir + Sofosbuvir + Ribavirina N=56	Todos N=126	Daclatasvir + Sofosbuvir N=21	Daclatasvir + Sofosbuvir N=20	Todos N=41
Fin del tratamiento ARN del VHC indetectable	70 (100%)	56 (100%)	126 (100%)	19 (91%)	19 (95%)	38 (93%)
RVS12 (glóbal)*	70 (100%)	55 (98%)*	125 (99%)*	21 (100%)	20 (100%)	41 (100%)
duración de tratamiento de 12 semanas	41/41 (100%)	40/41 (98%)	81/82 (99%)	--	--	--
duración de tratamiento de 24 semanas	29/29 (100%)	15/15 (100%)	44/44 (100%)	21 (100%)	20 (100%)	41 (100%)
fibrosis hepática ≥F3	--	--	41/41 (100%)	--	--	20/20 (100%)

*Los pacientes cuyos datos faltaban en la semana 12 postratamiento se consideraron respondedores si su siguiente valor disponible de ARN del VHC era <LIC. Un paciente sin tratamiento previo tuvo datos faltantes de las semanas 12 y 24 postratamiento.

Tabla 2: Resultados de tratamiento, daclatasvir en combinación con sofosbuvir durante 24 semanas, pacientes sin tratamiento previo con VHC genotipo 2 o 3

	Genotipo 2			Genotipo 3		
	daclatasvir + sofosbuvir N=17	daclatasvir + Sofosbuvir + ribavirina N=9	Todos Genotipo 2 N=26	daclatasvir + sofosbuvir N=13	Daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina N=5	Todos Genotipo 3 N=18
Fin del tratamiento ARN del VHC indetectable	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%)
fibrosis hepática ≥F3			8/8(100%)	11 (85%)	5 (100%)	5/5 (100%)
Fracaso virológico						
Rebote virológico**	0	0	0	1 (8%)	0	1 (6%)
Recaída**	0	0	0	1/11 (9%)	0	1/16 (6%)

* Los pacientes cuyos datos faltaban en la semana 12 postratamiento se consideraron respondedores si su siguiente valor disponible de ARN del VHC era <LIC. Un paciente con infección por VHC genotipo 2 tuvo datos faltantes en las semanas 12 y 24 postratamiento.

** El paciente con rebote virológico cumplió la definición original del protocolo de ARN del VHC confirmado <LIC, detectable en la semana 8 de tratamiento. La recaída se definió como ARN del VHC ≥LIC postratamiento después de ARN del VHC <LIC al final del tratamiento. La recaída incluye observaciones hasta la semana 24 postratamiento.

Cirrosis avanzada y post-trasplante de hígado

Se obtuvieron datos del régimen de daclatasvir, sofosbuvir y ribavirina administrado durante 12 semanas en 113 adultos con hepatitis C crónica y cirrosis Child-Pugh A, B o C (n=60), o con recurrencia del VHC luego del trasplante de hígado (n=53) a partir de conclusiones y estudios clínicos publicados. Los

pacientes con infección por VHC genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 fueron elegibles para ser enrolados. Los pacientes recibieron daclatasvir 60 mg una vez por día, sofosbuvir 400 mg una vez por día y ribavirina (dosis inicial de 600 mg) durante 12 semanas, y fueron monitoreados durante 24 semanas luego del tratamiento.

Se alcanzó la SVR 12 en el 83% (50/60) de los pacientes de la cohorte con cirrosis, con una marcada diferencia entre pacientes con Child-Pugh A o B (92-94%) en comparación con aquellos con Child-Pugh C, y en el 94% de los pacientes de la cohorte post-trasplante hepático (Tabla 3). Las tasas de SVR fueron comparables independientemente de la edad, raza, género, estado de alelo IL28B o nivel basal de ARN del VHC. En la cohorte con cirrosis, 4 pacientes con carcinoma hepatocelular fueron sometidos a un trasplante de hígado luego de 1 - 71 días de tratamiento; 3 de los 4 pacientes recibieron 12 semanas de extensión del tratamiento post-trasplante hepático, y 1 paciente, tratado durante 23 días antes del trasplante, no recibió extensión del tratamiento. Los 4 pacientes alcanzaron SVR12.

Tabla 3: Resultados del tratamiento, daclatasvir en combinación con sofosbuvir y ribavirina durante 12 semanas, pacientes con cirrosis o recurrencia del VHC luego del trasplante hepático

	Cohorte cirrótica N:60		Post-trasplante hepático N:53	
	SVR12	Recaída	SVR12	Recaída
Final del tratamiento ARN del VHC indetectable	58/60 (97%)		53/53 (100%)	
Todos los pacientes	50/60 (83%)	9/58* (16%)	50/53 (94%)	3/53 (6%)
Cirrosis			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%)		
Genotipo 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%)
Genotipo 2	4/5 (80%)	1/5 (20%)	--	--
Genotipo 3	5/6 (83%)	1/6 (17%)	10/11 (91%)	1/11 (9%)
Genotipo 4	4/4 (100%)	--	--	--
Genotipo 6	--	--	1/1 (100%)	0%

ND: No determinado.

* 2 pacientes tuvieron un nivel detectable de ARN del VHC al final del tratamiento; 1 de estos pacientes alcanzó SVR.

Coinfección con VHC/VIH

Se evaluó a través de la obtención de datos bibliográficos de ensayos realizados con la combinación de daclatasvir y sofosbuvir administrada durante 12 semanas en 153 adultos con hepatitis C crónica y coinfección con el VIH; 101 pacientes no habían recibido tratamiento previo para el VHC, y 52 pacientes habían fracasado en la terapia previa para el VHC. Los pacientes con infección por VHC genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 fueron elegibles para ser enrolados, incluidos pacientes con cirrosis compensada (Child-Pugh A). La dosis de daclatasvir se ajustó en función del uso concomitante de antirretrovirales.

En general, se alcanzó la SVR12 en el 97% (149/153) de los pacientes que recibieron daclatasvir y sofosbuvir durante 12 semanas. Las tasas de SVR fueron >94% entre los regímenes de combinación con antirretrovirales (cART), incluidas terapias potenciadas con PI, basadas en NNRTI y basadas en inhibidores de integrasa (INSTI).

Las tasas de SVR fueron comparables independientemente del régimen contra el VIH, la edad, la raza, el género, el estado de alelo IL28B o el nivel basal de ARN del VHC. Los resultados por experiencia de tratamiento previa se presentan en la Tabla 4.

Un tercer grupo de tratamiento incluyó 50 pacientes coinfectados con el VIH y no tratados por el VHC, que recibieron daclatasvir y sofosbuvir durante 8 semanas. Las características demográficas y basales de estos 50 pacientes fueron generalmente comparables con las de pacientes que recibieron 12 semanas de tratamiento del estudio. La tasa de SVR para pacientes tratados durante 8 semanas fue menor con esta duración del tratamiento, como se resume en la Tabla 4.

Tabla 4: Resultados del tratamiento, daclatasvir en combinación con sofosbuvir en pacientes con coinfección por VHC/VIH

	Terapia de 8 semanas	Terapia de 12 semanas	
	Pacientes sin experiencia en el tratamiento del VHC N: 50	Pacientes sin experiencia en el tratamiento del VHC N: 101	Pacientes con experiencia en el tratamiento del VHC* N: 52
Final del tratamiento			
Nivel indetectable de ARN del VHC	50/50 (100%)	100/101 (99%)	52/52 (100%)
SVR 12	38/50 (76%)	98/101 (97%)	51/52 (98%)
Sin cirrosis**	34/44 (77%)	88/90 (98%)	34/34 (100%)
Con cirrosis**	3/5 (60%)	8/9 (89%)	14/15 (93%)
Genotipo 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%)
Genotipo 2	5/6 (83%)	11/11 (100%)	2/2 (100%)
Genotipo 3	2/3 (67%)	6/6 (100%)	4/4 (100%)
Genotipo 4	0	1/1(100%)	2/2 (100%)
Fracaso virológico			
Detectable al final del tratamiento	0	1/101 (1%)	0
Recaída	10/50 (20%)	11/100 (1%)	11/52(2%)
Datos post tratamiento faltantes	2/50 (4%)	11/101 (1%)	0

*Principalmente terapia basada en interferón +/- PI NS3/4.

**La cirrosis se determinó por biopsia hepática, FibroScan >14,6 kPa o puntaje FibroTest \geq 0,75, y relación aspartato aminotransferasa (AST): plaquetas (APRI) >2. Para 5 pacientes, el estado de cirrosis fue indeterminado.

VHC genotipo 3

Se evaluó a través de datos obtenidos en estudios clínicos publicados para la combinación de daclatasvir y sofosbuvir administrada durante 12 semanas en 152 adultos infectados por VHC genotipo 3; 101 pacientes no habían recibido tratamiento previo y 51 pacientes habían fracasado al tratamiento antiviral previo. La mediana de edad fue de 55 años (rango: 24 a 73); el 90% de los pacientes eran de raza blanca; 4% de raza negra/afroamericanos; 5% asiáticos; 16% hispanos o latinos. La mediana de la carga viral fue de 6,42 log₁₀ UI/ml, y el 21% de los pacientes tenían una cirrosis compensada. La mayoría de los pacientes (61%) tenían genotipos IL-28B rs12979860 no-CC.

Se alcanzó la RVS12 en el 90% de los pacientes sin tratamiento previo y en el 86% de los pacientes tratados previamente. La respuesta fue rápida (la carga viral en la semana 4 demostró que más del 95% de los pacientes respondieron al tratamiento) y no se vio influenciada por el genotipo IL28B. Las tasas de RVS12 fueron menores en pacientes con cirrosis (ver Tabla 5).

Tabla 5: Resultados de tratamiento, daclatasvir en combinación con sofosbuvir durante 12 semanas, pacientes con VHC genotipo 3

	Sin tratamiento previo N=101	Tratados previamente N= 51	Total N=152
Fin del tratamiento			
ARN del VHC indetectable	100 (99%)	51 (100%)	151 (99%)
RVS12**	91 (90%)	44 (86%)	135 (89%)
Sin cirrosis‡	73/75 (97%)	32/34 (94%)	105/109 (96%)
Con cirrosis‡	11/19 (58%)	9/13 (69%)	20/32 (63%)
Fracaso virológico			

Rebote virológico	0	0	0
ARN del VHC detectable al final del tratamiento	1 (1%)	0	1 (0,7%)
Recaída	9/100 (9%)	7/51 (14%)	16/151 (11%)

* La mayoría de los pacientes previamente tratados habían recibido tratamientos basados en interferón, pero 7 pacientes habían recibido sofosbuvir + ribavirina y 2 pacientes habían recibido un inhibidor de la ciclofilina.

** Los pacientes cuyos datos faltaban en la Semana 12 posttratamiento se consideraron respondedores si su siguiente valor disponible de ARN del VHC era <LIC. Ver Resistencia en ensayos clínicos para tasas de RVS en función de la presencia o ausencia de polimorfismos basales.

‡ La cirrosis se determinó mediante biopsia hepática (METAVIR F4) para 14 pacientes, FibroScan > 14,6 kPa para 11 pacientes o FibroTest puntuación ≥0,75 más índice de relación aspartato aminotransferasa (AST): plaquetas (APRI) > 2 para 7 pacientes. En 11 pacientes, la evaluación de la cirrosis faltaba o no fue concluyente (puntuación FibroTest > 0,48 a <0,75 o APRI > 1 a ≤2).

Uso Compasivo

Los pacientes con infección por VHC (todos los genotipos) con alto riesgo de descompensación o muerte en el plazo de 12 meses si permanecían sin tratamiento, fueron tratados dentro de los programas de uso compasivo. Los pacientes con infección por genotipo 3 fueron tratados con daclatasvir + sofosbuvir +/- ribavirina durante 12 o 24 semanas, donde una mayor duración del tratamiento se asoció a un menor riesgo de recaída (en torno al 5%) en un análisis preliminar. La relevancia de incluir ribavirina como parte del régimen de 24 semanas se desconoce. En una cohorte la mayoría de los pacientes fueron tratados con daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina durante 12 semanas. La tasa de recaída fue alrededor de 15%, y similar para los pacientes con Child-Pugh A, B y C. Los programas no permiten una comparación directa de la eficacia entre los regímenes de 12 y 24 semanas.

Daclatasvir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina

Se evaluaron a través de datos obtenidos de ensayos clínicos publicados tanto la eficacia como la seguridad de daclatasvir con peginterferón alfa y ribavirina (pegIFN/RBV) en el tratamiento de la infección crónica por el VHC en adultos sin tratamiento previo con enfermedad hepática compensada (incluyendo cirrosis).

- Por un lado, los pacientes recibieron daclatasvir 60 mg una vez al día (n=82) o placebo (n=42) más pegIFN/RBV durante 24 semanas. Los pacientes en el grupo de tratamiento de daclatasvir que no tuvieron ARN del VHC indetectable en las semanas 4 y 12, y todos los pacientes tratados con placebo continuaron con pegIFN/RBV durante otras 24 semanas. Los pacientes tratados tenían una mediana de edad de 49 años (rango: 20 a 71); 77% de los pacientes eran de raza blanca; 19% de raza negra/afroamericanos; 4% hispanos o latinos. El 10% de los pacientes tenían cirrosis compensada, y el 75% de los pacientes tenían genotipos IL-28B rs12979860 no-CC. La respuesta fue rápida (el 91% de los pacientes tratados con daclatasvir tuvieron ARN del VHC <LIC en la semana 4). Las tasas de RVS12 fueron mayores en los pacientes con el genotipo IL-28B CC que entre aquellos con genotipos no-CC y en los pacientes con ARN del VHC basal menor de 800.000 UI/ml, pero consistentemente mayor en los pacientes tratados con daclatasvir que en los pacientes tratados con placebo en todos los subgrupos.
- Por otro lado, los pacientes recibieron daclatasvir 60 mg una vez al día (n=158) o placebo (n=78) más pegIFN/RBV hasta la semana 12. Los pacientes asignados al grupo de tratamiento de daclatasvir 60 mg una vez al día que tuvieron ARN del VHC <LIC en la semana 4 e indetectables en la semana 10 fueron aleatorizados para recibir otras 12 semanas de daclatasvir 60 mg + pegIFN/RBV o placebo + pegIFN/RBV durante una duración total de tratamiento de 24 semanas. Los pacientes originalmente asignados a placebo y aquellos en el grupo de daclatasvir que no alcanzaron ARN del VHC <LIC en la semana 4 e indetectables en la semana 10, continuaron con pegIFN/RBV hasta completar 48 semanas de tratamiento. Los pacientes tratados tenían una mediana de edad de 50 años (rango: 18 a 67); 79% de los pacientes eran de raza blanca; 13% de raza negra/afroamericanos; 1% asiáticos; 9% hispanos o latinos. El 7% de los pacientes tenían cirrosis compensada; el 92% tenían VHC de genotipo 1 (72% 1a y 20% 1b) y el 8% tenían VHC de

genotipo 4; el 65% de los pacientes tenían genotipos IL-28B rs12979860 no-CC. Para el genotipo 1 del VHC, las tasas de RVS12 fueron 64% (54% para 1a; 84% para 1b) en los pacientes tratados con daclatasvir + pegIFN/RBV, y 36% en los pacientes tratados con placebo + pegIFN/RBV. En los pacientes tratados con daclatasvir con resultados de ARN del VHC en las semanas 12 y 24 postratamiento, la concordancia de RVS12 y RVS24 fue del 97% en el VHC de genotipo 1 y del 100% en el VHC de genotipo 4.

Tabla 6: Resultados de tratamiento, daclatasvir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina (pegIFN/RBV), pacientes sin tratamiento previo con VHC genotipo 4

	daclatasvir + pegIFN/RBV N=82	pegIFN/RBV N=42	daclatasvir + pegIFN/RBV N=12	pegIFN/RBV N=6
Fin del tratamiento				
ARN del VHC indetectable	74 (90%)	27 (64%)	12 (100%)	4 (67%)
RVS12*	67 (82%)	18 (43%)	12 (100%)	3 (50%)
Sin cirrosis	56/69 (81%) **	17/38 (45%)	12/12 (100%)	3/6 (50%)
Con cirrosis	7/9 (78%) **	1/4 (25%)	0	0
Fracaso virológico				
Fracaso virológico durante el tratamiento [‡]	8 (10%)	15 (36%)	0	0
Recaída [‡]	2/74 (3%)	8/27 (30%)	0	1/4 (25%)

* Los pacientes cuyos datos faltaban en la semana 12 postratamiento se consideraron respondedores si su siguiente valor disponible de ARN del VHC era <LIC.

** El estadio de cirrosis no se notificó para cuatro pacientes en el grupo de daclatasvir + pegIFN/RBV.

‡ El fracaso virológico durante el tratamiento incluye rebote virológico (aumento confirmado de la carga viral >1 log₁₀ respecto al nadir o cualquier valor de ARN del VHC confirmado ≥LIC después de que se confirmara un valor indetectable durante el tratamiento), pacientes que cumplieron el criterio de parada del tratamiento definido en el protocolo, y pacientes cuyos datos faltaban o con ARN del VHC detectable al final del tratamiento. La recaída se definió como ARN del VHC ≥LIC detectable confirmado postratamiento entre los pacientes con VHC indetectable al final del tratamiento.

Se han evaluado los datos aportados por un estudio clínico publicado en el que, 301 pacientes no tratados previamente (naïve) con infección por VHC genotipo 1 y coinfección por VIH (10% con cirrosis compensada) fueron tratados con daclatasvir en combinación con pegIFN/RBV. La dosis de daclatasvir era de 60 mg una vez al día, con ajuste de dosis para el uso concomitante de tratamiento antirretroviral (véase la sección Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción). Los pacientes que alcanzaron respuesta virológica [ARN del VHC indetectable en las semanas 4 y 12] completaron la terapia después de 24 semanas, mientras que aquellos que no alcanzaron la respuesta virológica recibieron 24 semanas de tratamiento adicionales con pegIFN/RBV, hasta completar un total de 48 semanas del tratamiento en estudio. La RVS12 se alcanzó en un 74% de los pacientes en este estudio (genotipo 1a: 70%, genotipo 1b: 79%).

Datos de eficacia a largo plazo

Se dispone de datos limitados para evaluar la durabilidad de la respuesta hasta 3 años después del tratamiento con daclatasvir. Entre los pacientes que alcanzaron una RVS12 con daclatasvir y sofosbuvir (± ribavirina) con una mediana de duración de seguimiento post-RVS12 de 15 meses, no se han producido recaídas. Entre los pacientes que alcanzaron una RVS12 con daclatasvir + pegIFN/RBV con una mediana de duración de seguimiento post-RVS12 de 22 meses, el 1% de los pacientes tuvieron recaída.

Resistencia

Daclatasvir en combinación con sofosbuvir

Frecuencia de variantes asociadas con resistencia (RAV) de NSSA en condición basal

Se observaron frecuentemente RAV basales de NSSA cuando se asoció daclatasvir más sofosbuvir +/- ribavirina, con aproximadamente 11% en la infección por el genotipo 1 (GT1a: 28, 30, 31 o 93; GT1 b: 31 o 93), 50% en la infección por el genotipo 2 (L31 M), 8% en la infección por el genotipo 3 (Y93H) 71 % en la infección por el genotipo 4 (L28M o L30R).

Impacto de RAV basales de NSSA sobre las tasas de cura

Las RAV basales de NSSA descritas antes no tuvieron un impacto mayor sobre las tasas de cura en pacientes tratados con sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina, a excepción de la RAV Y93H en la infección por el genotipo 3 (observada en 16/192 pacientes [8%]). La tasa de SVR12 en pacientes infectados por el genotipo 3 con esta RAV es reducida (en la práctica como recaída luego de la respuesta de final del tratamiento), especialmente en pacientes con cirrosis. La tasa de cura general para pacientes infectados por el genotipo 3 que fueron tratados durante 12 semanas con sofosbuvir + daclatasvir (sin ribavirina) en presencia y ausencia de la RAV Y93H fue 7113 (54%) y 1341145 (92%), respectivamente. No hubo RAV Y93H presente en condición basal para pacientes infectados por el genotipo 3 tratados durante 12 semanas con sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina, y por lo tanto no pueden evaluarse los resultados de SVR.

Resistencia emergente

De 629 pacientes que recibieron daclatasvir y sofosbuvir con o sin ribavirina durante 12 o 24 semanas, 36 pacientes calificaron para el análisis de resistencia debido al fracaso virológico o la discontinuación temprana del estudio y a tener un nivel de ARN del VHC mayor a 1.000 UI/ml.

La sustitución asociada con resistencia a sofosbuvir S282T emergió en 1 solo paciente sin SVR12 infectado con el genotipo 3.

No se dispone de datos sobre la persistencia de sustituciones asociadas con resistencia a daclatasvir más allá de los 6 meses post-tratamiento en pacientes tratados con daclatasvir y sofosbuvir, con o sin ribavirina. Las sustituciones asociadas con resistencia a daclatasvir emergentes han demostrado persistir durante 2 años luego del tratamiento y más aún en pacientes tratados con otros regímenes basados en daclatasvir.

Daclatasvir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina

Se observaron RAV de NSSA basales en aproximadamente 10% de los pacientes no sometidos a tratamiento antes con infección por genotipo 1 (GT1a: 28, 30, 31 o 93; la, Gt1b: 31 o 93) y en el 61%, de los pacientes con infección por genotipo 4 (28, 30, 31). La mayoría de los pacientes (5/9 [56%] genotipo 1a, 6/8 [75%] genotipo 1b y 52/57 [91%] genotipo 4) con estos RAV de NSSA pretratamiento descritos antes alcanzaron SVR.

Por lo general surgieron variantes asociadas con resistencia (RAV) de NSSA al momento del fracaso (139/153 con genotipo 1a y 49/57 con genotipo 1b). Las RAV de NSSA detectadas con mayor frecuencia incluyeron Q30E o Q30R en combinación con L31 M. La mayoría de los fracasos de genotipo 1a tuvieron variantes de NSSA emergentes detectadas en Q30 (127/139 [91%]), y la mayoría de los fracasos con genotipo 1b tuvieron variantes de NSSA emergentes detectadas en L31 (37/49 [76%]) y/o Y93H (34/49 [69%]).

Población pediátrica

No se poseen datos.

Propiedades farmacocinéticas

Se han evaluado las propiedades farmacocinéticas de daclatasvir en sujetos adultos sanos y en pacientes con infección crónica por VHC. Después de múltiples dosis orales de daclatasvir 60 mg una vez al día en combinación con peginterferón alfa y ribavirina en pacientes sin tratamiento previo con infección crónica por VHC de genotipo 1, la media geométrica (CV%) de la C_{max} de daclatasvir fue 1534 (58) ng/ml, el AUC_{0-24h} fue 14122 (70) ng•h/ml y la C_{min} fue 232 (83) ng/ml.

Absorción

Daclatasvir administrado como un comprimido se absorbió fácilmente después de múltiples dosis orales, produciéndose concentraciones plasmáticas máximas entre 1 y 2 horas después de la administración.

La $C_{máx}$, el AUC y la $C_{mín}$ de daclatasvir aumentaron de forma casi proporcional a la dosis. Se alcanzó el estado estacionario después de 4 días de administración una vez al día. A la dosis de 60 mg, la exposición a daclatasvir fue similar entre los sujetos sanos y los pacientes infectados por el VHC.

Estudios *in vitro* e *in vivo* mostraron que daclatasvir es sustrato de la gp-P. La biodisponibilidad absoluta de la formulación en comprimidos es del 67%.

Efecto de los alimentos sobre la absorción oral

En sujetos sanos, la administración de un comprimido de 60 mg de daclatasvir después de una comida rica en grasas disminuyó la $C_{máx}$ y el AUC de daclatasvir en un 28% y 23%, respectivamente, en comparación con la administración en condiciones de ayunas. La administración de un comprimido de 60 mg de daclatasvir después de una comida ligera no condujo a una reducción de la exposición a daclatasvir.

Distribución

En el estado estacionario, la unión a proteínas de daclatasvir en pacientes infectados por el VHC fue de aproximadamente el 99% e independiente de la dosis en el rango de dosis estudiado (1 mg a 100 mg). En pacientes que recibieron daclatasvir 60 mg comprimidos por vía oral seguido de una dosis intravenosa de 100 μ g de [^{13}C , ^{15}N]-daclatasvir, el volumen estimado de distribución en el estado de equilibrio fue de 47 l. Estudios *in vitro* indican que daclatasvir es transportado activa y pasivamente hacia los hepatocitos. El transporte activo está mediado por los OCT1 y otros transportadores de captación no identificados, pero no por el transportador de aniones orgánicos (OAT) 2, el polipéptido cotransportador de taurocolato sódico (NTCP), ni por los OATP.

Daclatasvir es un inhibidor de la gp-P, OATP 1B1 y BCRP. *In vitro* daclatasvir es un inhibidor de los transportadores de captación renal, de los OAT1 y 3, y del OCT2, pero no se espera que tenga un efecto clínico sobre la farmacocinética de los sustratos de estos transportadores.

Biotransformación

Los estudios *in vitro* e *in vivo* demuestran que daclatasvir es un sustrato del CYP3A, siendo el CYP3A4 la principal isoforma del CYP responsable del metabolismo. Ningún metabolito circuló a niveles de más del 5% de la concentración del fármaco original. Daclatasvir *in vitro* no inhibió ($CI_{50} > 40 \mu M$) las enzimas del CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, o 2D6.

Eliminación

Después de la administración oral de una dosis única de ^{14}C -daclatasvir en sujetos sanos, se recuperó el 88% de la radiactividad total en las heces (53% como fármaco inalterado) y se excretó el 6,6% en la orina (principalmente como fármaco inalterado). Estos datos indican que el hígado es el principal órgano para el aclaramiento de daclatasvir en humanos. Estudios *in vitro* indican que daclatasvir es transportado activa y pasivamente hacia los hepatocitos. El transporte activo está mediado por el OCT1 y otros transportadores de captación no identificados. Después de la administración de dosis múltiples de daclatasvir en pacientes infectados por el VHC, la semivida de eliminación terminal de daclatasvir varió de 12 a 15 horas. En pacientes que recibieron daclatasvir 60 mg comprimidos por vía oral seguido de una dosis intravenosa de 100 μ g de [^{13}C , ^{15}N]-daclatasvir, el aclaramiento total fue de 4,24 l/h.

Poblaciones especiales

Deterioro renal

La farmacocinética de daclatasvir tras una dosis única oral de 60 mg en sujetos no infectados por el VHC con insuficiencia renal arroja un AUC de daclatasvir libre que estimo ser un 18%, 39% y 51% mayor en sujetos con valores de aclaramiento de creatinina (aclCr) de 60, 30 y 15 ml/min, respectivamente, en

relación a los sujetos con función renal normal. Los sujetos con enfermedad renal terminal que requerían hemodiálisis tuvieron un aumento del 27% en el AUC de daclatasvir y un aumento del 20% en el AUC libre comparado con sujetos con función renal normal (Véase la sección Posología y método de administración).

Deterioro hepático

La farmacocinética de daclatasvir después de una dosis única oral de 30 mg en sujetos no infectados por el VHC con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A), moderada (Child-Pugh B) y grave (Child-Pugh C) en comparación con sujetos sin insuficiencia, evidenció una $C_{máx}$ y un AUC de daclatasvir total (fármaco libre y unido a proteínas) menores en sujetos con insuficiencia hepática; sin embargo, la insuficiencia hepática no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre las concentraciones de fármaco libre de daclatasvir (Véase la sección Posología y método de administración).

Población geriátrica

El análisis de farmacocinética poblacional de los datos obtenidos de los ensayos clínicos publicados hasta el momento, indicó que la edad no tuvo efecto aparente sobre la farmacocinética de daclatasvir.

Población pediátrica

No se ha evaluado la farmacocinética de daclatasvir en pacientes pediátricos.

Género

El análisis de farmacocinética poblacional identificó el género como una covariable estadísticamente significativa sobre el aclaramiento oral aparente de daclatasvir (CL/F) y los sujetos mujeres tuvieron un CL/F ligeramente inferior, pero la magnitud del efecto sobre la exposición a daclatasvir no es clínicamente importante.

Raza

El análisis de farmacocinética poblacional identificó la raza (categorías "otros" [pacientes que no son de raza blanca, negra ni asiáticos] y "raza negra") como una covariable estadísticamente significativa sobre el aclaramiento oral aparente de daclatasvir (CL/F) y el volumen aparente de distribución (V_c/F) resultando en exposiciones ligeramente mayores comparado con pacientes de raza blanca, pero la magnitud del efecto sobre la exposición a daclatasvir no es clínicamente importante.

Datos de seguridad preclínicos

Toxicología

En estudios de toxicología a dosis repetidas en animales, se observaron efectos hepáticos (hipertrofia/hiperplasia de las células de Kupffer, infiltrados celulares mononucleares e hiperplasia de los conductos biliares) y efectos en las glándulas adrenales (cambios en la vacuolización citoplasmática e hipertrofia/hiperplasia cortical adrenal) a exposiciones similares o ligeramente superiores a la exposición clínica AUC. En perros, se observó hipocelularidad en médula ósea con cambios patológicos clínicos correlativos a exposiciones 9 veces superiores a la exposición clínica AUC. Ninguno de estos efectos se han observado en humanos.

Carcinogénesis y mutagénesis

Daclatasvir no fue carcinogénico en ratones ni en ratas a exposiciones 8 veces o 4 veces superiores respectivamente, a la exposición clínica AUC. No se observaron evidencias de actividad mutagénica o clastogénica en pruebas de mutagénesis in vitro (Ames), en ensayos de mutación en mamíferos en células de ovario de hámster chino o en un estudio in vivo de micronúcleo oral en ratas.

Fertilidad

Daclatasvir no tuvo efectos sobre la fertilidad en ratas hembra a ninguna de las dosis estudiadas. El valor de AUC más alto en hembras no afectadas fue 18 veces la exposición clínica AUC. En rata macho, los efectos sobre los criterios de valoración reproductivos se limitaron a reducción del peso de la

próstata/vesícula seminal, y espermatozoides dismórficos mínimamente aumentados a dosis de 200 mg/kg/día; sin embargo, ninguno de los hallazgos afectó adversamente a la fertilidad o al número de concepciones viables engendradas. El AUC asociado a esta dosis en machos es 19 veces la exposición clínica AUC.

Desarrollo embrionario

Daclatasvir es embriotóxico y teratogénico en ratas y conejos a exposiciones de o por encima de 4 veces (rata) y 16 veces (conejo) la exposición clínica AUC. La toxicidad del desarrollo consistió en aumentos de la letalidad embrionaria, reducción de los pesos corporales fetales y aumento de la incidencia de malformaciones fetales y variaciones. En ratas, las malformaciones afectaron principalmente al cerebro, cráneo, ojos, orejas, nariz, labio, paladar o extremidades, y en conejos, a las costillas y el área cardiovascular. En ambas especies se observó toxicidad materna incluyendo mortalidad, abortos, signos clínicos adversos, reducciones en el peso corporal y el consumo de alimentos, a exposiciones 25 veces (rata) y 72 veces (conejo) superiores a la exposición clínica AUC.

En un estudio del desarrollo pre y posnatal en ratas, no hubo toxicidad materna ni del desarrollo a dosis hasta 50 mg/kg/día, asociadas a valores de AUC 2 veces la exposición clínica AUC. A la dosis más alta (100 mg/kg/día), la toxicidad materna incluyó mortalidad y distocia; la toxicidad del desarrollo incluyó ligeras reducciones de la viabilidad de la progenie en los periodos peri y neonatal, y reducciones del peso al nacimiento que persistieron hasta la edad adulta. El valor de AUC asociado a esta dosis es de 4 veces la exposición clínica AUC.

Excreción en la leche

Daclatasvir se excretó en la leche de ratas lactantes con concentraciones 1,7 a 2 veces los niveles plasmáticos maternos.

POSOLÓGIA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con UPLAVIR debe ser iniciado y controlado por un médico con experiencia en el manejo de la hepatitis C crónica.

Posología

La dosis recomendada de UPLAVIR es de 60 mg una vez al día, por vía oral, con o sin alimentos.

UPLAVIR se debe administrar en combinación con otros medicamentos. También se debe consultar la Información para Prescribir de los otros medicamentos del régimen antes de iniciar el tratamiento con UPLAVIR.

Tabla 7: Tratamiento recomendado para terapia combinada con UPLAVIR sin interferón

Población de pacientes*	Régimen y duración
<i>VHC GT 1 o 4</i>	
Pacientes sin cirrosis	Uplavir + sofosbuvir durante 12 semanas
Pacientes con cirrosis <i>CP A o B</i>	Uplavir + sofosbuvir + ribavirina durante 12 semanas o Uplavir + sofosbuvir (sin ribavirina) durante 24 semanas
<i>CP C</i>	Uplavir + sofosbuvir +/- ribavirina durante 24 semanas Véase las secciones Advertencias especiales y precauciones de uso y Propiedades farmacodinámicas.
<i>VHC GT 2</i>	
Pacientes sin cirrosis o intolerantes a Ribavirina	Uplavir + sofosbuvir durante 12 semanas Véase la sección Propiedades farmacodinámicas.

Pacientes con cirrosis	Uplavir + sofosbuvir +/- ribavirina durante 12 semanas VHC GT 3
Pacientes sin cirrosis	Uplavir + sofosbuvir durante 12 semanas
Pacientes con cirrosis	Uplavir + sofosbuvir +/- ribavirina durante 24 semanas Véase la sección Propiedades farmacodinámicas.
<i>Infección recurrente por VHC post trasplante hepático (GT 1, 2 o 3)</i>	
Pacientes sin cirrosis	Uplavir + sofosbuvir + ribavirina durante 12 semanas Véase la sección Propiedades farmacodinámicas.
Pacientes con cirrosis CP A o B GT 1 o 4 GT 3	Uplavir + sofosbuvir + ribavirina durante 12 semanas Uplavir + sofosbuvir +/- ribavirina durante 24 semanas
Pacientes con cirrosis CP C	Uplavir + sofosbuvir +/- ribavirina durante 24 semanas Véase las secciones Advertencias especiales y precauciones de uso y Propiedades farmacodinámicas.

GT: Genotipo; CP: Child Pugh

* Incluye pacientes coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Para recomendaciones de dosificación con agentes antivirales contra el VIH, consulte la sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Uplavir + peginterferón alfa + ribavirina

Este régimen es un régimen recomendado alternativo para pacientes con infección por el genotipo 4, sin cirrosis o con cirrosis compensada. Uplavir se administra durante 24 semanas, en combinación con 24-48 semanas de peginterferon alfa y ribavirina:

- Si el ARN del VHC es indetectable en las semanas de tratamiento 4 y 12, los 3 componentes del régimen se deben continuar hasta completar una duración total de 24 semanas.
- Si se alcanza un nivel indetectable de ARN del VHC pero no tanto en la semana de tratamiento 4 como en la 12, Uplavir se debe discontinuar a las 24 semanas, y peginterferón alfa y ribavirina, se deben continuar durante un período total de 48 semanas.

Guía de dosificación de ribavirina

La dosis de ribavirina, cuando se utiliza en combinación con UPLAVIR, se basa en el peso corporal (1.000 o 1.200 mg en pacientes <75 kg o ≥75 kg, respectivamente). Remítase a la Síntesis de Características del Producto de ribavirina.

Para los pacientes con cirrosis Child-Pugh A, B o C, o con recurrencia de la infección por VHC luego del trasplante de hígado, la dosis inicial recomendada de ribavirina es de 600 mg por día con alimento.

Si la dosis inicial es bien tolerada, se puede aumentar gradualmente hasta un máximo de 1.000 - 1.200 mg diarios (punto de referencia: 75 kg). Si la dosis inicial no es bien tolerada, se debe reducir según indicación clínica, sobre la base de las mediciones de hemoglobina y clearance de creatinina (véase la Tabla 8).

Tabla 8: Guía de dosis de ribavirina para la coadministración con Uplavir para pacientes con cirrosis o post-trasplante

Valores de laboratorio/ Criterios clínicos	Guía de dosis de ribavirina
Hemoglobina	
>12 g/dl	600 mg por día
>10 a ≤ 12 g/dl	400 mg por día
> 8,5 a ≤ 10 g/dl	200 mg por día
≤ 8,5 g/dl	Discontinuar la ribavirina
Creatinina	
> 50 ml/min	Seguir los lineamientos anteriores para hemoglobina

> 30 a ≤ 50 ml/min	200 mg por medio
≤ 30 ml/min o hemodiálisis	Discontinuar la ribavirina

Modificación, interrupción y discontinuación de la dosis,

No se recomienda la modificación de la dosis de UPLAVIR para manejar las reacciones adversas. Si es necesario interrumpir el tratamiento con los componentes del régimen debido a reacciones adversas, UPLAVIR no se debe administrar como monoterapia.

No existen reglas de interrupción del tratamiento virológico que se apliquen a la combinación de UPLAVIR con sofosbuvir.

Discontinuación del tratamiento en pacientes con una respuesta virológica inadecuada durante el tratamiento con UPLAVIR, peginterferón alfa y ribavirina

Es poco probable que los pacientes con una respuesta virológica inadecuada durante el tratamiento alcancen una respuesta virológica sostenida (RVS); por lo que se recomienda discontinuar el tratamiento en estos pacientes. Los umbrales del ARN del VHC que indican la discontinuidad del tratamiento (es decir, reglas de interrupción del tratamiento) se presentan en la Tabla 9.

Tabla 9: Reglas de interrupción del tratamiento en pacientes, con respuesta virológica inadecuada durante el tratamiento, que reciben UPLAVIR en combinación con peginterferón alfa y ribavirina

ARN del VHC	Acción
Semana 4 de tratamiento: >1000 UI/ml	Interrumpir UPLAVIR, peginterferón alfa y ribavirina
Semana 12 de tratamiento: ≥25 UI/ml	Interrumpir UPLAVIR, peginterferón alfa y ribavirina
Semana 24 de tratamiento: ≥25 UI/ml	Interrumpir peginterferón alfa y ribavirina (el tratamiento con UPLAVIR se completa en la semana 24)

Recomendación de dosis para medicamentos concomitantes

Inhibidores potentes de la enzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4)

La dosis de UPLAVIR se debe reducir a 30 mg una vez al día cuando se administre de forma conjunta con inhibidores potentes del CYP3A4.

Inductores moderados del CYP3A4

La dosis de UPLAVIR se debe aumentar a 90 mg una vez al día cuando se administre de forma conjunta con inductores moderados del CYP3A4. (Véase sección Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción).

Dosis omitidas

Se debe indicar a los pacientes para que, si omiten una dosis de UPLAVIR, tomen la dosis lo antes posible si lo recuerdan dentro de las 20 horas siguientes de la hora programada. Sin embargo, si la dosis omitida se recuerda más de 20 horas después de la dosis programada, se debe saltar la dosis y tomar la dosis siguiente en el momento adecuado.

Poblaciones especiales

Población geriátrica

No es necesario ajustar la dosis de UPLAVIR en pacientes ≥65 años (véase la sección Propiedades farmacocinéticas).

Deterioro renal

No es necesario ajustar la dosis de UPLAVIR en pacientes con cualquier grado de deterioro renal (véase la sección Propiedades farmacocinéticas).

Deterioro hepático

No es necesario ajustar la dosis de UPLAVIR en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A, puntuación 5-6), moderada (Child-Pugh B, puntuación 7-9) o grave (Child-Pugh C, puntuación ≥ 10). (Véase las secciones Advertencias especiales y precauciones de uso y Propiedades farmacocinéticas).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de UPLAVIR en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Método de administración

UPLAVIR debe administrarse por vía oral con o sin alimentos. Se debe indicar a los pacientes para que traguen el comprimido entero. El comprimido recubierto con película no se debe masticar ni machacar debido al sabor desagradable del principio activo.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes.

Coadministración con productos medicinales que son inductores potentes de la enzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4) y el transportador de glucoproteína P (P-gp), que por ende puede conducir a una menor exposición y a pérdida de la eficacia de UPLAVIR. Estas sustancias activas son, entre otras, fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, rifampicina, rifabutina, rifapentina, dexametasona sistémica y la planta medicinal hipérico o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Advertencias especiales y precauciones de uso

UPLAVIR no se debe administrar como monoterapia. UPLAVIR se debe administrar en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la infección crónica por el VHC (véase las secciones Indicaciones y Posología y método de administración).

Bradicardia severa y bloqueo cardiaco

Se han observado casos de bradicardia severa y bloqueo cardiaco cuando UPLAVIR se utiliza junto con sofosbuvir y amiodarona, con o sin otros fármacos para disminuir la frecuencia cardiaca. El mecanismo no está establecido.

El uso concomitante de amiodarona fue limitado durante el desarrollo clínico de sofosbuvir asociado a antivirales de acción directa. Los casos son potencialmente mortales, por lo que la amiodarona solo se debe administrar a pacientes que toman UPLAVIR y sofosbuvir cuando no se toleren o estén contraindicados otros tratamientos antiarrítmicos.

Si el uso concomitante de amiodarona se considera necesario, se recomienda una estrecha vigilancia de los pacientes cuando se inicie la administración de UPLAVIR en combinación con sofosbuvir. Los pacientes de alto riesgo de bradiarritmia se deben monitorizar de forma continua durante 48 horas en un entorno clínico adecuado.

Debido a la prolongada semivida de la amiodarona, también se deben monitorizar adecuadamente aquellos pacientes que hayan dejado de tomar amiodarona pocos meses antes y vayan a comenzar el tratamiento con UPLAVIR en combinación con sofosbuvir.

A todos los pacientes que reciben UPLAVIR y sofosbuvir en combinación con amiodarona, con o sin otros fármacos antiarrítmicos, se les debe indicar cuáles son los síntomas de bradicardia y bloqueo cardiaco, e indicarles que acudan urgentemente al médico si experimentan dichos síntomas.

Actividad específica por genotipo

Para los regímenes recomendados con los diferentes genotipos del VHC véase la sección Posología y método de administración. Para la actividad clínica y virológica específica frente a cada genotipo, véase la sección Propiedades farmacodinámicas. Los datos que apoyan el tratamiento de la infección por el genotipo 2 con UPLAVIR y sofosbuvir son limitados.

Datos clínicos apoyan el tratamiento con Daclatasvir + sofosbuvir de 12 semanas de duración tanto para los pacientes sin tratamiento previo (*naïve*) como para los previamente tratados con infección por el genotipo 3 sin cirrosis. Se observaron tasas menores de RVS en pacientes con cirrosis (véase la sección Propiedades farmacodinámicas). Los datos de los programas de uso compasivo en marcha que incluían pacientes con infección por genotipo 3 y cirrosis, apoyan el uso de Daclatasvir + sofosbuvir durante 24 semanas en estos pacientes. La relevancia de añadir ribavirina a este régimen se desconoce (véase la sección Propiedades farmacodinámicas).

Los datos clínicos para respaldar el uso de Daclatasvir y sofosbuvir en pacientes infectados con el VHC genotipos 4 y 6 son limitados. No hay datos clínicos en pacientes con infección por el genotipo 5 (véase la sección Propiedades farmacodinámicas).

Pacientes con enfermedad hepática Child-Pugh C

Se ha establecido la seguridad y la eficacia de Daclatasvir en el tratamiento de la infección por VHC en pacientes con enfermedad hepática Child-Pugh C (Daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina durante 12 semanas); sin embargo, las tasas de SVR fueron menores que en pacientes con Child-Pugh A y B. Por lo tanto, se propone un régimen de tratamiento conservador de Daclatasvir + sofosbuvir +/- ribavirina durante 24 semanas para pacientes con Child-Pugh C (véase las secciones Posología y método de administración, y Propiedades farmacodinámicas). La ribavirina se puede agregar sobre la base de la evaluación clínica del paciente individual.

Retratamiento con daclatasvir

No se ha establecido la eficacia de UPLAVIR como parte de un régimen de retratamiento en pacientes con exposición previa a un inhibidor de la NS5A.

Embarazo y necesidades de anticoncepción

No se debe utilizar UPLAVIR durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Se debe continuar el uso de métodos anticonceptivos altamente efectivos durante 5 semanas después de completar el tratamiento con UPLAVIR (véase la sección Fertilidad, embarazo y lactancia).

Cuando UPLAVIR se utiliza en combinación con ribavirina, aplican las contraindicaciones y advertencias para ese medicamento. Se han demostrado efectos teratogénicos y/o embriocidas significativos en todas las especies animales expuestas a ribavirina; por tanto, se debe tener extrema precaución para evitar el embarazo en pacientes mujeres y en parejas mujeres de pacientes varones.

Coinfección por VHC/VHB (virus de la hepatitis B)

Se advierte sobre el riesgo de que el virus de la hepatitis B (VHB) vuelva a convertirse en una infección activa en pacientes que tienen o han tenido previamente una infección con este virus y son tratados con determinados medicamentos antivirales de acción directa (AAD) para el virus de la hepatitis C. En unos pocos casos, la reactivación del VHB en pacientes tratados con medicamentos AAD causó problemas hepáticos graves o la muerte.

Se identificaron 24 casos de reactivación confirmada de la infección del virus de la hepatitis B (VHB) que estaban recibiendo antivirales de acción directa (AAD) para el tratamiento del VHC. La reactivación del VHB generalmente ocurrió dentro de las 4 a las 8 semanas, 52 días en promedio, del comienzo del tratamiento para el VHC. Tres de los pacientes se descompensaron. Dos de ellos murieron y uno requirió trasplante hepático.

El mecanismo por el cual ocurre la reactivación del VHB actualmente se desconoce. Se sabe que estos medicamentos no causan inmunosupresión, pero la reactivación del VHB puede ser el resultado de una compleja interacción de respuestas inmunológicas del portador en el entorno de infección con dos virus de hepatitis. La reactivación del VHB no se informó como reacción adversa durante los estudios clínicos que respaldan las solicitudes de aprobación de los AAD, porque la coinfección del VHB era uno de los criterios de exclusión. Los pacientes con coinfección del VHB fueron excluidos de los estudios iniciales de la fase 3 para permitir la caracterización de la seguridad del fármaco, incluidas posibles reacciones adversas del hígado, en presencia de un virus de hepatitis antes de realizar una evaluación de seguridad más complicada de los medicamentos en pacientes infectados con dos virus de hepatitis.

Doce de los 24 casos finalmente recibieron el tratamiento con antivirales activos contra el VHB, ya sea tenofovir o entecavir. En seis casos no se informó si recibieron o no tratamiento del VHB. Los restantes seis pacientes no recibieron tratamiento del VHB y los informes no tienen suficiente información para evaluar por qué el tratamiento del VHB no se inició. Se informó que el tratamiento del VHB se demoró en al menos 5 de los 12 pacientes, y uno de ellos murió. Posibles demoras en el tratamiento del VHB ocurrieron en al menos otros 3 casos y uno de los pacientes requirió un trasplante hepático. Con el tratamiento del VHB, la mayor parte de los pacientes presentó mejoras en el ADN del VHB y en otras señales y síntomas, tales como niveles elevados de aminotransferasas, malestar general y fatiga.

En 8 de los 24 casos, cuando las aminotransferasas comenzaron a subir, el diagnóstico inicial fue una reacción adversa del medicamento causada por la hepatotoxicidad del AAD y se suspendió el fármaco. Como el estado de los pacientes se deterioraba o no mejoraba, la reactivación del VHB se consideró entre los diagnósticos probables. Así, una secuencia de hechos común fue el inicio del tratamiento contra el VHC basado en AAD, la rápida caída del ARN del VHC a niveles indetectables entre 1 y 2 semanas después de la normalización de los niveles de aminotransferasas (si estaban elevados), seguido de un aumento del ADN del VHB con aumento de los niveles de aminotransferasas o sin él entre la semana 4 y la 8.

Los pacientes que desarrollaron la reactivación del VHB eran heterogéneos en cuanto al genotipo del VHC. Estos pacientes también eran heterogéneos en cuanto a la enfermedad del VHB inicial y corresponden a tres categorías generales de pacientes: los que tienen una carga viral del VHB detectable (n=7), los que tienen HBsAg positivo y carga viral del VHB indetectable (n=4) y los que tienen HBsAg negativo y carga viral del VHB indetectable (n=3). Para los restantes 10 pacientes, el estado de HBsAg era o bien desconocido o bien el VHB inicial no pudo interpretarse.

Interacciones con productos medicinales

La administración conjunta de UPLAVIR puede alterar las concentraciones de otros productos medicinales y otros productos medicinales pueden alterar la concentración de UPLAVIR. Consultar la sección Contraindicaciones para el listado de medicamentos contraindicados para su uso con UPLAVIR debido a la pérdida potencial de efecto terapéutico. Consultar la sección Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción para las interacciones fármaco-fármaco establecidas y otras potencialmente significativas.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de UPLAVIR en niños y adolescentes menores de 18 años porque no se ha establecido la seguridad y eficacia en esta población.

Información importante sobre algunos de los componentes de UPLAVIR

UPLAVIR contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Contraindicaciones de uso concomitante (ver sección Contraindicaciones)

UPLAVIR está contraindicado en combinación con productos medicinales que inducen fuertemente el CYP3A4 y la gp-P, p. ej., fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, rifampicina, rifabutina,

rifapentina, dexametasona sistémica y la planta medicinal hipérico o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), y que por tanto, podrían conducir a una menor exposición y a una pérdida de eficacia de UPLAVIR.

Potencial de interacción con otros medicamentos.

Daclatasvir es un sustrato del CYP3A4, la gp-P y del transportador de cationes orgánicos (OCT) 1. Los inductores potentes o moderados del CYP3A4 y de la gp-P pueden reducir los niveles plasmáticos y el efecto terapéutico de daclatasvir. La administración conjunta con inductores potentes del CYP3A4 y de la gp-P está contraindicada mientras que se recomienda ajustar la dosis de UPLAVIR cuando se administra de forma conjunta con inductores moderados del CYP3A4 o de la gp-P (ver Tabla 4). Los inhibidores potentes del CYP3A4 pueden aumentar los niveles plasmáticos de daclatasvir. Se recomienda ajustar la dosis de UPLAVIR cuando se administre de forma conjunta con inhibidores potentes del CYP3A4 (ver Tabla 4). Es probable que la administración conjunta de medicamentos que inhiben la actividad de la gp-P o del OCT1 tenga un efecto limitado sobre la exposición a daclatasvir.

Daclatasvir es un inhibidor de la gp-P, del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1, OCT1 y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP). La administración de UPLAVIR puede aumentar la exposición sistémica a medicamentos que son sustratos de gp-P, OATP 1B1, OCT1 o BCRP, lo que podría aumentar o prolongar su efecto terapéutico y sus reacciones adversas. Se debe tener precaución si el medicamento tiene un margen terapéutico estrecho (ver Tabla 4).

Daclatasvir es un inductor muy débil del CYP3A4 y produjo una disminución del 13% en la exposición a midazolam. Sin embargo, como es un efecto limitado, no es necesario ajustar la dosis de los sustratos del CYP3A4 administrados concomitantemente.

Consultar las Fichas Técnicas respectivas para información sobre interacciones medicamentosas de los otros medicamentos del régimen.

Tabla de síntesis de interacciones

La Tabla 10 aporta información de estudios de interacciones medicamentosas con daclatasvir, incluyendo recomendaciones clínicas para las interacciones medicamentosas establecidas o potencialmente significativas. El aumento clínicamente relevante en la concentración se indica como "↑", la disminución clínicamente relevante como "↓", la ausencia de cambio clínicamente relevante como "↔". Si se dispone de ellos, se muestran los cocientes de las medias geométricas, con los intervalos de confianza (IC) del 90% entre paréntesis. Los estudios presentados en la Tabla 10 se realizaron en sujetos adultos sanos, salvo que se indique lo contrario. La tabla no es excluyente.

Tabla 10: Interacciones y recomendaciones de dosis con otros productos medicinales

Productos medicinales por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la administración conjunta
ANTIVIRALES, VHC		
<i>Inhibidor análogo nucleótido de polimerasa</i>		
Sofosbuvir 400 mg una vez al día (daclatasvir 60 mg una vez al día)	↔ Daclatasvir* AUC: 0,95 (0,82-1,10) Cmáx: 0,88 (0,78-0,99) Cmin: 0,91 (0,71-1,16) ↔ GS-331007** AUC: 1,0 (0,95-1,08) Cmáx: 0,8 (0,77-0,90) Cmin: 1,4 (1,35-1,53) *La comparación para daclatasvir fue con una referencia histórica (datos de 3 estudios de daclatasvir 60 mg	No es necesario ajustar la dosis de UPLAVIR o sofosbuvir.

	<p>una vez al día con peginterferón alfa y ribavirina).</p> <p>**GS-331007 es el principal metabolito circulante del profármaco sofosbuvir.</p>	
Inhibidores de la proteasa		
Boceprevir	<p>Interacción no estudiada.</p> <p><i>Debido a la inhibición del CYP3A4 por boceprevir se espera:</i></p> <p>↑ Daclatasvir</p>	<p>La dosis de UPLAVIR se debe reducir a 30 mg una vez al día cuando se administra de forma conjunta con boceprevir u otros inhibidores potentes del CYP3A4.</p>
<p>Simeprevir 150 mg una vez al día (daclatasvir 60 mg una vez al día)</p>	<p>↑ Daclatasvir AUC: 1,96 (1,84-2,10) Cmáx: 1,50 (1,39-1,62) Cmin: 2,68 (2,42-2,98)</p> <p>↑ Simeprevir AUC: 1,44 (1,32-1,56) Cmáx: 1,39 (1,27-1,52) Cmin: 1,49 (1,33-1,67)</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de UPLAVIR o simeprevir</p>
<p>Telaprevir 500 mg cada 12h (daclatasvir 20 mg una vez al día)</p>	<p>↑ Daclatasvir AUC: 2,32 (2,06-2,62) Cmáx: 1,46 (1,28-1,66)</p> <p>↔ Telaprevir AUC: 0,94 (0,84-1,04) Cmáx: 1,01 (0,89-1,14)</p>	<p>La dosis de UPLAVIR se debe reducir a 30 mg una vez al día cuando se administra de forma conjunta con telaprevir u otros inhibidores potentes del CYP3A4.</p>
<p>Telaprevir 750 mg cada 8h (daclatasvir 20 mg una vez al día)</p>	<p>↑ Daclatasvir AUC: 2,15 (1,87-2,48) Cmáx: 1,22 (1,04-1,44)</p> <p>↔ Telaprevir AUC: 0,99 (0,95-1,03) Cmáx: 1,02 (0,95-1,09)</p> <p>Inhibición del CYP3A4 por parte de telaprevir</p>	
Otros antivirales del VHC		
<p>Peginterferón alfa 180 µg una vez por semana y ribavirina 1000 mg o 1200 mg/día dividido en dos tomas (daclatasvir 60 mg una vez al día)</p> <p>Estudio realizado en pacientes con infección crónica por el VHC</p>	<p>↔ Daclatasvir</p> <p>AUC: ↔*</p> <p>Cmáx: ↔*</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de UPLAVIR, peginterferón alfa o ribavirina.</p>

		<p>Cmin: ↔*</p> <p>↔ Peginterferón alfa</p> <p>Cmin: ↔*</p> <p>↔ Ribavirina AUC: 0,94 (0,80-1,11) Cmáx: 0,94 (0,79-1,11) Cmin: 0,98 (0,82-1,17)</p> <p>*Los parámetros farmacocinéticos de daclatasvir cuando se administró con peginterferón alfa y ribavirina fueron similares a los observados en sujetos infectados por el VHC que recibieron monoterapia con daclatasvir durante 14 días. Los niveles farmacocinéticos valle de peginterferón alfa en pacientes que recibieron peginterferón alfa, ribavirina y daclatasvir fueron similares a los observados en pacientes que recibieron peginterferón alfa, ribavirina y placebo.</p>	
ANTIVIRALES, VIH o VHB			
<i>Inhibidores de la proteasa</i>			
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día (daclatasvir 20 mg una vez al día)	<p>↑ Daclatasvir AUC*: 2,10 (1,95-2,26) Cmáx*: 1,35 (1,24-1,47) Cmin*: 3,65 (3,25-4,11)</p> <p>Inhibición del CYP3A4 por parte de ritonavir</p> <p>*los resultados están normalizados para una dosis de 60 mg.</p>	<p>La dosis de UPLAVIR se debe reducir a 30 mg una vez al día cuando se administra de forma conjunta con atazanavir/ritonavir, atazanavir/cobicistat u otros inhibidores potentes del CYP3A4.</p>	
Atazanavir/cobicistat	<p>Interacción no estudiada. <i>Debido a la inhibición del CYP3A4 por atazanavir/cobicistat se espera:</i> ↑ Daclatasvir</p>		
Darunavir 800 mg/ritonavir 100 mg una vez al día (daclatasvir 30 mg una vez al día)	<p>↔ Daclatasvir AUC: 1,41 (1,32-1,50) Cmáx: 0,77 (0,70-0,85)</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de UPLAVIR 60 mg una vez al día, de darunavir/ritonavir (800/100 mg una vez al día o</p>	

al día)	↔ Darunavir AUC: 0,90 (0,73-1,11) Cmáx: 0,97 (0,80-1,17) Cmin: 0,98 (0,67-1,44)	600/100 mg dos veces al día) o de darunavir/cobicistat.
Darunavir/cobicistat	Interacción no estudiada. <i>Se espera:</i> ↔ Daclatasvir	
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg dos veces al día (daclatasvir 30 mg una vez al día)	↔ Daclatasvir AUC: 1,15 (1,07-1,24) Cmáx: 0,67 (0,61-0,74) ↔ Lopinavir* AUC: 1,15 (0,77-1,72) Cmáx: 1,22 (1,06-1,41) Cmin: 1,54 (0,46-5,07) * El efecto de daclatasvir 60 mg sobre lopinavir puede ser mayor.	No es necesario ajustar la dosis de UPLAVIR 60 mg una vez al día ni de lopinavir/ritonavir.
Inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (NRTI)		
Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una vez al día (daclatasvir 60 mg una vez al día)	↔ Daclatasvir AUC: 1,10 (1,01-1,21) Cmáx: 1,06 (0,98-1,15) Cmin: 1,15 (1,02-1,30) ↔ Tenofovir AUC: 1,10 (1,05-1,15) Cmáx: 0,95 (0,89-1,02) Cmin: 1,17 (1,10-1,24)	No es necesario ajustar la dosis de UPLAVIR o tenofovir.
Lamivudina Zidovudina Emtricitabina Abacavir Didanosina Estavudina	Interacción no estudiada. <i>Se espera:</i> ↔ Daclatasvir ↔ NRTI	No es necesario ajustar la dosis de UPLAVIR o del NRTI.
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTI)		
Efavirenz 600 mg una vez al día (daclatasvir 60 mg una vez al día/120 mg una vez al día)	↓ Daclatasvir AUC*: 0,68 (0,60-0,78) Cmáx*: 0,83 (0,76-0,92) Cmin*: 0,41 (0,34-0,50) Inducción del CYP3A4 por efavirenz *los resultados están normalizados para una dosis de 60 mg.	La dosis de UPLAVIR se debe aumentar a 90 mg una vez al día cuando se administra de forma conjunta con efavirenz.
Etravirina Nevirapina	Interacción no estudiada. <i>Debido a la inhibición del CYP3A4 por etravirina o nevirapina se espera:</i> ↓ Daclatasvir	Debido a la falta de datos, no se recomienda la administración conjunta de UPLAVIR y etravirina o nevirapina.
Rilpivirina	Interacción no estudiada. <i>Se espera:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Rilpivirina	No es necesario ajustar la dosis de UPLAVIR o rilpivirina.

<i>Inhibidores de la integrasa</i>		
Dolutegravir 50 mg una vez al día (daclatasvir 60 mg una vez al día)	<p>↔ Daclatasvir AUC: 0,98 (0,83-1,15) Cmáx: 1,03 (0,84-1,25) Cmin: 1,06 (0,88-1,29)</p> <p>↑ Dolutegravir AUC: 1,33 (1,11-1,59) Cmáx: 1,29 (1,07-1,57) Cmin: 1,45 (1,25-1,68)</p> <p>Inhibición de gp-P y BCRP por daclatasvir</p>	No es necesario ajustar la dosis de UPLAVIR o dolutegravir.
Raltegravir	<p>Interacción no estudiada. <i>Se espera:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Raltegravir</p>	No es necesario ajustar la dosis de UPLAVIR o raltegravir.
Elvitegravir, cobicistat, emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato	<p>Interacción no estudiada para esta combinación de fármacos a dosis fija. <i>Debido a la inhibición del CYP3A4 por cobicistat se espera:</i> ↑ Daclatasvir</p>	La dosis de UPLAVIR se debe reducir a 30 mg una vez al día cuando se administra de forma conjunta con cobicistat u otros inhibidores potentes del CYP3A4.
<i>Inhibidor de la fusión</i>		
Enfuvirtida	<p>Interacción no estudiada. <i>Se espera:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Enfuvirtida</p>	No es necesario ajustar la dosis de UPLAVIR o enfuvirtida.
<i>Antagonista del receptor CCR5</i>		
Maraviroc	<p>Interacción no estudiada. <i>Se espera:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Maraviroc</p>	No es necesario ajustar la dosis de UPLAVIR o maraviroc.
AGENTES REDUCTORES DE ACIDOS		
<i>Antagonistas de los receptores H2</i>		
Famotidina 40 mg dosis única (daclatasvir 60 mg dosis única)	<p>↔ Daclatasvir AUC: 0,82 (0,70-0,96) Cmáx: 0,56 (0,46-0,67) Cmin: 0,89 (0,75-1,06)</p> <p>Aumento del pH gástrico</p>	No es necesario ajustar la dosis de UPLAVIR.
<i>Inhibidores de la bomba de protones</i>		
Omeprazol 40 mg una vez al día (daclatasvir 60 mg dosis única)	<p>↔ Daclatasvir AUC: 0,84 (0,73-0,96) Cmáx: 0,64 (0,54-0,77) Cmin: 0,92 (0,80-1,05)</p> <p>Aumento del pH gástrico</p>	No es necesario ajustar la dosis de UPLAVIR.
ANTIBACTERIANOS		
Claritromicina Telitromicina	<p>Interacción no estudiada. <i>Debido a la inhibición del CYP3A4 por el antibacteriano se espera:</i></p>	La dosis de UPLAVIR se debe reducir a 30 mg una vez al día cuando se administra de forma

	↑ Daclatasvir	conjunta con claritromicina, telitromicina u otros inhibidores potentes del CYP3A4.
Eritromicina	Interacción no estudiada. <i>Debido a la inhibición del CYP3A4 por el antibacteriano se espera:</i> ↑ Daclatasvir	La administración de UPLAVIR con eritromicina puede resultar en un aumento de las concentraciones de daclatasvir. Se aconseja tener precaución.
Azitromicina Ciprofloxacina	Interacción no estudiada. Se espera: ↔ Daclatasvir ↔ Azitromicina o Ciprofloxacina	No es necesario ajustar la dosis de UPLAVIR o azitromicina o ciprofloxacina.
ANTICOAGULANTES		
Dabigatran etexilato	Interacción no estudiada. <i>Debido a la inhibición de la gp-P por daclatasvir se espera:</i> ↑ Dabigatran etexilato	Se aconseja monitorizar la seguridad cuando se inicie el tratamiento con UPLAVIR en pacientes tratados con dabigatran etexilato u otros sustratos de la gp-P intestinal que tengan un margen terapéutico estrecho.
Warfarina	Interacción no estudiada. <i>Se espera:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Warfarina	No es necesario ajustar la dosis de UPLAVIR o warfarina.
ANTICONVULSIVANTES		
Carbamazepina Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína	Interacción no estudiada. <i>Debido a la inducción del CYP3A4 por el anticonvulsivante se espera:</i> ↓ Daclatasvir	La administración conjunta de UPLAVIR con carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína u otros inductores potentes del CYP3A4 está contraindicada (véase la sección Contraindicaciones).
ANTIDEPRESIVOS		
<i>Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina</i>		
Escitalopram 10 mg una vez al día (daclatasvir 60 mg una vez al día)	↔ Daclatasvir AUC: 1,12 (1,01-1,26) Cmáx: 1,14 (0,98-1,32) Cmin: 1,23 (1,09-1,38) ↔ Escitalopram AUC: 1,05 (1,02-1,08) Cmáx: 1,00 (0,92-1,08) Cmin: 1,10 (1,04-1,16)	No es necesario ajustar la dosis de UPLAVIR o escitalopram.
ANTIFÚNGICOS		
Ketoconazol 400 mg una vez al día (daclatasvir 10 mg dosis única)	↑ Daclatasvir AUC: 3,00 (2,62-3,44) Cmáx: 1,57 (1,31-1,88) Inhibición del CYP3A4 por parte de ketoconazol	La dosis de UPLAVIR se debe reducir a 30 mg una vez al día cuando se administra de forma conjunta con ketoconazol u otros inhibidores potentes del CYP3A4.
Itraconazol Posaconazol	Interacción no estudiada. <i>Debido a la inhibición del CYP3A4 por</i>	

Voriconazol	<i>el antifúngico se espera:</i> ↑ Daclatasvir	
Fluconazol	Interacción no estudiada. <i>Debido a la inhibición del CYP3A4 por el antifúngico se espera:</i> ↑ Daclatasvir ↔ Fluconazol	Se esperan aumentos modestos en las concentraciones de daclatasvir, pero no es necesario ajustar la dosis de UPLAVIR o fluconazol.
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina 600 mg una vez al día (daclatasvir 60 mg dosis única)	↓ Daclatasvir AUC: 0,21 (0,19-0,23) Cmáx: 0,44 (0,40-0,48) Inducción del CYP3A4 por parte de rifampicina	La administración conjunta de UPLAVIR con rifampicina, rifabutina, rifapentina u otros inductores potentes del CYP3A4 está contraindicada (véase la sección Contraindicaciones)
Rifabutina Rifapentina	Interacción no estudiada. <i>Debido a la inducción del CYP3A4 por el antimicobacteriano se espera:</i> ↓ Daclatasvir	
AGENTES CARDIOVASCULARES		
<i>Antiarrítmicos</i>		
Digoxina 0,125 mg una vez al día (daclatasvir 60 mg una vez al día)	↑ Digoxina AUC: 1,27 (1,20-1,34) Cmáx: 1,65 (1,52-1,80) Cmin: 1,18 (1,09-1,28) Inhibición de la gp-P por daclatasvir	La digoxina se debe utilizar con precaución cuando se administra de forma conjunta con UPLAVIR. Inicialmente se debe prescribir la dosis más baja de digoxina. Se deben monitorizar las concentraciones séricas de digoxina y emplear para el ajuste de la dosis de digoxina para obtener el efecto clínico deseado.
Amiodarona	Interacción no estudiada.	Utilizar solo si no hay otra alternativa disponible. Se recomienda una estrecha vigilancia si este medicamento se administra junto con UPLAVIR en combinación con sofosbuvir (véase las secciones Advertencias especiales y precauciones de uso y Reacciones adversas).
<i>Bloqueantes de los canales de calcio</i>		
Diltiazem Nifedipino Amlodipino	Interacción no estudiada. <i>Debido a la inhibición del CYP3A4 por el bloqueante de los canales de calcio se espera:</i> ↑ Daclatasvir	La administración de UPLAVIR con cualquiera de estos bloqueantes de los canales de calcio puede resultar en un aumento de las concentraciones de daclatasvir. Se aconseja tener precaución.
Verapamilo	Interacción no estudiada. <i>Debido a la inhibición del CYP3A4 y la gp-P por verapamilo se espera:</i> ↑ Daclatasvir	La administración de UPLAVIR con verapamilo puede resultar en un aumento de las concentraciones de daclatasvir.

		Se aconseja tener precaución.
CORTICOSTEROIDES		
Dexametasona sistémica	Interacción no estudiada. <i>Debido a la inducción del CYP3A4 por dexametasona se espera:</i> ↓ Daclatasvir	La administración conjunta de UPLAVIR con dexametasona sistémica u otros inductores potentes del CYP3A4 está contraindicada (véase la sección Contraindicaciones).
SUPLEMENTOS DE HIERBAS		
Hierba de San Juan o hipérico (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interacción no estudiada. <i>Debido a la inducción del CYP3A4 por la hierba de San Juan se espera:</i> ↓ Daclatasvir	La administración conjunta de UPLAVIR con la hierba de San Juan u otros inductores potentes del CYP3A4 está contraindicada (véase la sección Contraindicaciones).
ANTICONCEPTIVOS HORMONALES		
Etinilestradiol 35 µg una vez al día durante 21 días + norgestimato 0,180/0,215/0,250 mg una vez al día durante 7/7/7 días (daclatasvir 60 mg una vez al día)	↔ Etinilestradiol AUC: 1,01 (0,95-1,07) Cmáx: 1,11 (1,02-1,20) ↔ Norelgestromina AUC: 1,12 (1,06-1,17) Cmáx: 1,06 (0,99-1,14) ↔ Norgestrel AUC: 1,12 (1,02-1,23) Cmáx: 1,07 (0,99-1,16)	Se recomienda un anticonceptivo oral que contenga 35 µg de etinilestradiol y 0,180/0,215/0,250 mg de norgestimato. No se han estudiado otros anticonceptivos orales.
INMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina 400 mg dosis única (daclatasvir 60 mg una vez al día)	↔ Daclatasvir AUC: 1,40 (1,29-1,53) Cmáx: 1,04 (0,94-1,15) Cmin: 1,56 (1,41-1,71) ↔ Ciclosporina AUC: 1,03 (0,97-1,09) Cmáx: 0,96 (0,91-1,02)	No es necesario ajustar la dosis de ninguno de los medicamentos cuando UPLAVIR se administra de forma conjunta con ciclosporina, tacrolimus, sirolimus o mofetilo de mofetilo.
Tacrolimus 5 mg dosis única (daclatasvir 60 mg una vez al día)	↔ Daclatasvir AUC: 1,05 (1,03-1,07) Cmáx: 1,07 (1,02-1,12) Cmín: 1,10 (1,03-1,19) ↔ Tacrolimus AUC: 1,00 (0,88-1,13) Cmáx: 1,05 (0,90-1,23)	
Sirolimus Micofenolato de mofetilo	Interacción no estudiada <i>Se espera:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Inmunosupresor	
AGENTES HIPOLIPEMIANTES		
<i>Inhibidores de la HMG-CoA reductasa</i>		

Rosuvastatina 10 mg dosis única (daclatasvir 60 mg una vez al día)	<p>↑ Rosuvastatina AUC: 1,58 (1,44-1,74) Cmáx: 2,04 (1,83-2,26)</p> <p>Inhibición de OATP 1B1 y BCRP por parte de daclatasvir</p>	Se debe tener precaución cuando UPLAVIR se administra de forma conjunta con rosuvastatina u otros sustratos de OATP 1B1 o BCRP.
Atorvastatina Fluvastatina Simvastatina Pitavastatina Pravastatina	<p>Interacción no estudiada <i>Debido a la inhibición de OATP 1B1 y/o BCRP por daclatasvir:</i> ↑ Concentración de la estatina</p>	
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS		
Buprenorfina/naloxona, 8/2 mg a 24/6 mg una vez al día dosis individualizada* (daclatasvir 60 mg una vez al día)	<p>↔ Daclatasvir AUC: ↔* Cmáx: ↔* Cmin: ↔*</p> <p>↔ Buprenorfina AUC: 1,31 (1,15-1,48) Cmáx: 1,30 (1,03-1,64) Cmin: 1,20 (1,15-1,48)</p> <p>↔ Norbuprenorfina AUC: 1,62 (1,33-1,96) Cmáx: 1,65 (1,38-1,99) Cmin: 1,46 (1,16-1,83)</p> <p>*Comparado con datos históricos.</p>	No es necesario ajustar la dosis de UPLAVIR o buprenorfina.
Metadona, 40-120 mg una vez al día dosis individualizada * (daclatasvir 60 mg una vez al día)	<p>↔ Daclatasvir AUC: ↔* Cmáx: ↔* Cmin: ↔*</p> <p>↔ R-metadona AUC: 1,08 (0,94-1,24) Cmáx: 1,07 (0,97-1,18) Cmin: 1,08 (0,93-1,26)</p> <p>*Comparado con datos históricos.</p>	No es necesario ajustar la dosis de UPLAVIR o metadona.
SEDANTES		
<i>Benzodiazepinas</i>		
Midazolam 5 mg dosis única (daclatasvir 60 mg una vez al día)	<p>↔ Midazolam AUC: 0,87 (0,83-0,92) Cmáx: 0,95 (0,88-1,04)</p>	No es necesario ajustar la dosis de midazolam, otras benzodiazepinas u otros sustratos del CYP3A4 cuando se administran de forma conjunta con UPLAVIR.
Triazolam Alprazolam	<p>Interacción no estudiada. <i>Se espera:</i> ↔ Triazolam ↔ Alprazolam</p>	

No se esperan efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de cualquiera de los productos medicinales cuando se coadministra daclatasvir con cualquiera de los siguientes: inhibidores de PDE-5,

productos medicinales de la clase de inhibidores de ACE (por ejemplo, enalapril), productos medicinales de la clase de antagonistas del receptor de angiotensina II (por ejemplo, losartán, irbesartán, olmesartán, candesartán, valsartán), disopiramida, propafenona, flecainida, mexilitina, quinidina o antiácidos.

Población pediátrica

Los estudios de interacción sólo se han realizado en adultos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos sobre el uso de daclatasvir en mujeres embarazadas.

Los estudios de daclatasvir realizados en animales han mostrado efectos embriotóxicos y teratogénicos (véase la sección Datos de seguridad preclínicos). Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

No se debe utilizar UPLAVIR durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos (véase la sección Advertencias especiales y precauciones de uso). Se debe continuar el uso de métodos anticonceptivos altamente efectivos durante 5 semanas después de completar el tratamiento con UPLAVIR (véase la sección Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción).

Como UPLAVIR se utiliza en combinación con otros agentes, aplican las contraindicaciones y advertencias para esos medicamentos.

Para las recomendaciones detalladas sobre el embarazo y la anticoncepción, consultar la Ficha Técnica de ribavirina y peginterferón alfa.

Lactancia

Se desconoce si daclatasvir se excreta en la leche materna. Los datos farmacocinéticos y toxicológicos disponibles en animales muestran que daclatasvir y sus metabolitos se excretan en la leche (véase la sección Datos de seguridad preclínicos). No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Se debe instruir a las madres para que no den el pecho si están tomando UPLAVIR.

Fertilidad

No se dispone de datos en humanos sobre el efecto de daclatasvir en la fertilidad.

No se han observado efectos sobre el apareamiento ni sobre la fertilidad en ratas (véase la sección Datos de seguridad preclínicos).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se han notificado mareos durante el tratamiento con UPLAVIR en combinación con sofosbuvir, y se han reportado mareos, alteración de la atención, visión borrosa y reducción de la agudeza visual durante el tratamiento con UPLAVIR en combinación con peginterferón alfa y ribavirina.

Efectos no deseados

Síntesis del perfil de seguridad

El perfil de seguridad general de daclatasvir se basa en datos obtenidos bibliográficamente de 2215 pacientes con infección crónica por el VHC que recibieron Daclatasvir una vez por día, ya sea en combinación con sofosbuvir con o sin ribavirina (n=679, datos agrupados), o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina (n= 1536, datos agrupados) de un total de 14 (catorce) estudios clínicos.

Daclatasvir en combinación con sofosbuvir

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia fueron fatiga, cefalea y náuseas. Se informaron reacciones adversas de Grado 3 en menos del 1% de los pacientes, y ningún paciente tuvo reacciones adversas de Grado 4. Cuatro pacientes discontinuaron el régimen de Daclatasvir por eventos adversos, pero sólo uno de ellos se consideró relacionado con la terapia del estudio.

Daclatasvir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia fueron cansancio, cefalea, prurito, anemia, enfermedad tipo influenza, náuseas, insomnio, neutropenia, astenia, erupción cutánea, disminución del apetito, sequedad de la piel, alopecia, pirexia, mialgia, irritabilidad, tos, diarrea, disnea y artralgia. Las reacciones adversas con una severidad de al menos Grado 3 que se reportaron más frecuentemente (con una frecuencia del 1% o mayor) fueron neutropenia, anemia, linfopenia y trombocitopenia. El perfil de seguridad de daclatasvir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina fue similar al observado con peginterferón alfa y ribavirina solos, incluyendo pacientes con cirrosis.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se incluyen en la Tabla 11 según el régimen, el sistema de clasificación de órganos y frecuencia: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 11: Reacciones adversas en estudios clínicos

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones Adversas	
	UPLAVIR +sofosbuvir + ribavirina N=90	UPLAVIR + sofosbuvir N=273
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
muy frecuentes	anemia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
frecuentes	disminución del apetito	
Trastornos psiquiátricos		
frecuentes	insomnio, irritabilidad	insomnio
Trastornos del sistema nervioso		
muy frecuentes	cefalea	cefalea
frecuentes	mareos, migraña	mareos, migraña
Trastornos vasculares		
frecuentes	sofocos	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
frecuentes	disnea, disnea de esfuerzo, tos, congestión nasal	
Trastornos gastrointestinales		
muy frecuentes	náuseas	
frecuentes	diarrea, vómitos, dolor abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, estreñimiento, sequedad de boca, flatulencia	náuseas, diarrea, dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
frecuentes	erupción cutánea, alopecia, prurito, sequedad de piel	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
frecuentes	artralgia, mialgia	artralgia, mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
muy frecuentes	cansancio	cansancio

Anomalías de laboratorio

El 12% de los pacientes tratados con Daclatasvir en combinación con sofosbuvir, con o sin ribavirina, tuvo un descenso de hemoglobina de Grado 3; todos estos pacientes recibieron daclatasvir + sofosbuvir

+ ribavirina. Se observaron aumentos de Grado 3/4 en la bilirrubina total en el 5% de los pacientes (todos en pacientes con coinfección por el VIH que estaban recibiendo atazanavir en forma concomitante, con cirrosis Child Pugh A, B o C, o con posterioridad a un trasplante de hígado).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Arritmias cardíacas

Se han observado casos de bradicardia severa y bloqueo cardíaco cuando Daclatasvir se utiliza junto con sofosbuvir y amiodarona, con o sin otros fármacos antiarrítmicos (véase las secciones Advertencias especiales y precauciones de uso e Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de UPLAVIR en niños y adolescentes <18 años. No se dispone de datos.

SOBREDOSIS

Existe limitada experiencia con la sobredosis accidental de daclatasvir. Los individuos sanos que recibieron hasta 100 mg una vez por día durante 14 días o dosis únicas de hasta 200 mg no sufrieron reacciones adversas inesperadas.

No existe un antídoto conocido para la sobredosis de daclatasvir. El tratamiento de la sobredosis de daclatasvir debe consistir en medidas generales de soporte, incluido el monitoreo de los signos vitales y la observación del estado clínico del paciente. Debido a que daclatasvir presenta una alta unión a las proteínas (99%) y tiene un peso molecular > 500, es poco probable que la diálisis reduzca significativamente las concentraciones plasmáticas del fármaco.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría "DR. RICARDO GUTIERREZ" Tel.: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital "DR. A. POSADAS" Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACION

Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos en blisters.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Almacenar a temperatura ambiente a no más de 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°...

Director Técnico: Farmacéutica Herminia T. Telli.

Razón Social: ULTRA PHARMA S.A

Dirección Completa: Avenida Iriarte 2727, C1291ACK, C.A.B.A

Teléfono: + 54 11 4302 4666

Página Web: www.uplweb.com

Elaboración y Acondicionamiento Primario en Laboratorio Sci

Gualeguay, Entre Ríos, Argentina

Acondicionamiento Secundario en Laboratorio Schäfer S.A., 25 de Mayo 259, Gualeguay, Entre

Ríos, Argentina y/o ULTRA PHARMA S.A, Avenida Iriarte 2727, C.A.B.A, Argentina

Fecha de última revisión: ...



TELLI Herminia Teresa
CUIL 27251400593



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Mayo 259,

PROYECTO DE ROYULO DE ENVASE PRIMARIO UPLAVIR 30

UPLAVIR 30
DACLATASVIR 30 mg
Comprimidos Recubiertos

ULTRA PHARMA S.A

LOTE: VENCIMIENTO:



TELLI Herminia Teresa
CUIL 27251400593



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO UPLAVIR 60

UPLAVIR 60
DACLATASVIR 60 mg
Comprimidos Recubiertos

ULTRA PHARMA S.A.

LOTE: VENCIMIENTO:



TELLI Herminia Teresa
CUIL 27251400593



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE SECUNDARIO UPLAVIR 30

UPLAVIR 30

DACLATASVIR 30 mg

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

LOTE:

VENCIMIENTO:

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de UPLAVIR 30 contiene:

Principio Activo: 30,00 mg de Daclatasvir (equivalente a 33,00 mg de Daclatasvir Diclorhidrato)

Excipientes: Lactosa Anhidra CD 57,75mg, Celulosa Microcristalina PH-200 47,85 mg, Croscaramelosa Sódica 7,50 mg, Dióxido de Silicio 1,50 mg, Estearato de magnesio 2,40 mg, Opadry Blanco YS 1 7003 6,00 mg (hidroxipropilmetilcelulosa 2,856 mg, dióxido de titanio 1,188 mg, polietilenglicol 400 0,360 mg, polisorbato 80 0,096 mg, agua csp.)

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto

PRESENTACION: Envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Almacenar a temperatura ambiente a no más de 30°C. Conservar en el envase original.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°...

Director Técnico: Farmacéutica Herminia T. Telli.

Razón Social: ULTRA PHARMA S.A

Dirección Completa: Avenida Iriarte 2727, C1291ACK, C.A.B.A, Argentina

Teléfono: +54 11 4302 4666

Página Web: www.uplweb.com

Elaboración y Acondicionamiento Primario en Laboratorio S

Guauguay, Entre Ríos, Argentina

Acondicionamiento Secundario en Laboratorio Schäfer S.A., 9, Guauguay,

Entre Ríos, Argentina y/o ULTRA PHARMA S.A, Avenida Iriarte 2727, C.A.B.A, Argentina

Fecha de última revisión: ...

 **anmat**
TELLI Herminia Teresa
CUIL 27251400593

 **anmat**
CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

de Mayo 259,

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE SECUNDARIO UPLAVIR 60

UPLAVIR 60

DACLATASVIR 60 mg

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

LOTE:

VENCIMIENTO:

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de UPLAVIR 60 contiene:

Principio Activo: 60,00 mg de Daclatasvir (equivalente a 66,00 mg de Daclatasvir Diclorhidrato)

Excipientes: Lactosa Anhidra CD 115,50 mg, Celulosa Microcristalina PH-200 95,70 mg, Croscaramelosa Sódica 15,00 mg, Dióxido de Silicio 3,00 mg, Estearato de magnesio 4,80 mg, Opadry Blanco YS 1 7003 15,00 mg (hidroxipropilmetilcelulosa 7,140 mg, dióxido de titanio 2,970 mg, polietilenglicol 400 0,900 mg, polisorbato 80 0,240 mg, agua csp.)

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto

PRESENTACION: Envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Almacenar a temperatura ambiente a no más de 30°C. Conservar en el envase original.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°...

Director Técnico: Farmacéutica Herminia T. Telli.

Razón Social: ULTRA PHARMA S.A

Dirección Completa: Avenida Iriarte 2727, C1291ACK, C.A.B.A, Argentina

Teléfono: +54 11 4302 4666

Página Web: www.uplweb.com

Elaboración y Acondicionamiento Primario en Laboratorio S
Guauguay, Entre Ríos, Argentina

Acondicionamiento Secundario en Laboratorio Schäfer S.A.,
Entre Ríos, Argentina y/o ULTRA PHARMA S.A, Avenida Iriar

Fecha de última revisión: ...



TELLI Herminia Teresa
CUIL 27251400593



CHAVE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

9, Guauguay,
, Argentina

4 de abril de 2017

DISPOSICIÓN N° 3151

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
 DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58340

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000210-16-6

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
DACLATASVIR 30 mg COMO DACLATASVIR DICLORHIDRATO30 33 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	646097
DACLATASVIR 60 mg COMO DACLATASVIR DICLORHIDRATO60 66 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	646100



SORRENTINO LLADO Yamila
 Ayelén
 CUIL 27319639956

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos Av. Belgrano 1480 (C1093AAP) CABA	INAME Av. Caseros 2161 (C1264AAD) CABA	INAL Paseo de los 25 (C1101AAA) CABA	Sede Alsina Alsina 665/671 (C1087AAI) CABA	Sede Central Av. de Mayo 869 (C1084AAD) CABA
--	---	---	---	---

Buenos Aires, 04 DE ABRIL DE 2017.-

DISPOSICIÓN N° 3151

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58340

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: ULTRA PHARMA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7455

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: UPLAVIR 30

Nombre Genérico (IFA/s): DACLATASVIR

Concentración: 30 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

DACLATASVIR 30 mg COMO DACLATASVIR DICLORHIDRATO 33 mg

Excipiente (s)

LACTOSA ANHIDRA CD 57,75 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 200) 47,85 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO 1,5 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 2,4 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 7,5 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2,856 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 1,188 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 400 0,36 mg CUBIERTA 1
POLISORBATO 80 0,096 mg CUBIERTA 1

Expresión del IFA en materia prima:

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC CRISTAL-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: 7 COMPRIMIDOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 4 BLISTERS

Presentaciones: 28

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J05AX14

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAT), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Acción terapéutica: AGENTE ANTIVIRAL DIRECTO CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) EN ADULTOS.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: UPLAVIR ESTA INDICADO EN COMBINACION CON OTROS MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCION CRONICA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) EN ADULTOS.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO SCHÄFER S.A.	12089/16	25 DE MAYO 259	GUALEGUAY - ENTRE RÍOS	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO SCHÄFER S.A.	12089/16	25 DE MAYO 259	GUALEGUAY - ENTRE RÍOS	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO SCHÄFER S.A.	12089/16	25 DE MAYO 259	GUALEGUAY - ENTRE RÍOS	REPÚBLICA ARGENTINA
ULTRA PHARMA S.A.	8965/15	AV. IRIARTE 2727	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: UPLAVIR 60

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

Sede Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA

Nombre Genérico (IFA/s): DACLATASVIR

Concentración: 60 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

DACLATASVIR 60 mg COMO DACLATASVIR DICLORHIDRATO 66 mg

Excipiente (s)

CROSCARMELOSA SODICA 15 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO 3 mg NÚCLEO 1
LACTOSA ANHIDRA CD 115,5 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 200) 95,7 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 4,8 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE TITANIO 2,97 mg CUBIERTA 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 7,14 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 400 0,9 mg CUBIERTA 1
POLISORBATO 80 0,24 mg CUBIERTA 1

Expresión del IFA en materia prima:

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC CRISTAL-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: 7 COMPRIMIDOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 4 BLISTERS

Presentaciones: 28

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J05AX14

Acción terapéutica: AGENTE ANTIVIRAL DIRECTO CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) EN ADULTOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: UPLAVIR ESTA INDICADO EN COMBINACION CON OTROS MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCION CRONICA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) EN ADULTOS.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO SCHÄFER S.A.	12089/16	25 DE MAYO 259	GUALEGUAY - ENTRE RÍOS	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO SCHÄFER S.A.	12089/16	25 DE MAYO 259	GUALEGUAY - ENTRE RÍOS	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

Sede Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO SCHÄFER S.A.	12089/16	25 DE MAYO 259	GUALEGUAY - ENTRE RÍOS	REPÚBLICA ARGENTINA
ULTRA PHARMA S.A.	8965/15	AV. IRIARTE 2727	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000210-16-6



CHIALE Carlos Alberto
 CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

Sede Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA