



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2658

09 ABR 2015

BUENOS AIRES,

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-013133-14-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones BRISTOL MYERS SQUIBB CO., representada por BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2658

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Gestión de Información Técnica.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que en particular dicha Dirección refiere que en atención a que el producto tiene evidencia de comercialización y consumo en Anexo I del Decreto 150/92; que el mismo es una de las opciones terapéuticas innovadoras para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C en adultos según los resultados de los estudios clínicos publicados; que se ha reconocido a las hepatitis virales como un importante problema de salud pública por parte de la OMS; que son cinco los principales tipos de virus causantes de hepatitis: A, B, C, D y E, siendo las hepatitis B y C las que tienen de mayor impacto sobre la salud pública porque causan infección crónica que puede llevar a una cirrosis o a un cáncer de hígado (Dirección de SIDA y ETS del Ministerio de Salud); que en



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2658

nuestro país existe un Programa Nacional de Control de las Hepatitis Virales, cuyos objetivos de trabajo están en sintonía con las directrices propuestas por la OMS (Dirección de SIDA y ETS del Ministerio de Salud); es que considera que existen suficientes fundamentos clínicos y que el trámite se encuentra en condiciones técnicas para su aprobación.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que de acuerdo a la documentación agendada a fs. 576/8 el Plan de Gestión de Riesgo presentando por la firma recurrente mediante expediente 1-47-12790-14-3 se encuentra aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 1886/14.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

2658

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial DAKLINZA y nombre/s genérico/s DACLATASVIR, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., representante de BRISTOL MYERS SQUIBB CO., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2658

SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación 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.

ARTICULO 6º: Establése que la firma BRISTOL MYERS SQUIBB CO., representada por BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., deberá cumplir el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

ARTICULO 7º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 8º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 9º - Regístrese. Inscribese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición,



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2658

conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente.
Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-013133-14-0

DISPOSICIÓN N°:

2658

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N°:

2658

Nombre comercial: DAKLINZA

Nombre/s genérico/s: DACLATASVIR

País de origen de elaboración: EEUU y Acondicionamiento ITALIA.

País de procedencia: ITALIA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del
Decreto 150/92: ALEMANIA E INGLATERRA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: BRISTOL – MYERS
SQUIBB COMPANY (GRANEL) Y BRISTOL – MYERS SQUIBB S.R.L.
(ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO).

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 4601, HIGHWAY, 62 EAST
MOUNT VERNON, INDIANA 47620, ESTADOS UNIDOS (BRISTOL – MYERS
SQUIBB COMPANY) – LOC. FONTANA DEL CERASO, 03012 ANAGNI, ITALIA
(BRISTOL – MYERS SQUIBB S.R.L.)

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: ALVARO BARROS
1113, LUIS GUILLON, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

2658

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: DAKLINZA.

Clasificación ATC: J05AX14.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO EN COMBINACIÓN CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) EN ADULTOS.

Concentración/es: 33 mg de DACLATASVIR DICLORHIDRATO (equivalente a 30 mg de DACLATASVIR).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DACLATASVIR DICLORHIDRATO 33 mg (equivalente a 30 mg de DACLATASVIR).

Excipientes: DIOXIDO DE SILICIO 1.5 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 2.4 mg, CROSCARMELOSA SODICA 7.5 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 47.85 mg, LACTOSA ANHIDRA 57.75 mg, OPADRY VERDE (HIPROMELOSA, DIOXIDO DE TITANIO, POLIETILENGLICOL 400, FD&C AZUL N° 2/LACA ALUMINICA INDIGO CARMIN Y OXIDO DE HIERRO AMARILLO) 6 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Vía/s de administración: ORAL.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

2658

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC/PCTFE/ALUMINIO.

Presentación: ENVASES QUE CONTIENEN 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES QUE CONTIENEN 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 30 MESES

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: DAKLINZA.

Clasificación ATC: J05AX14.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO EN COMBINACIÓN CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) EN ADULTOS..

Concentración/es: 66 mg de DACLATASVIR DICLORHIDRATO (equivalente a 60 mg de DACLATASVIR).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DACLATASVIR DICLORHIDRATO 66 mg (equivalente a 60 mg de DACLATASVIR).

Excipientes: DIOXIDO DE SILICIO 3 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 4.8 mg, CROSCARMELOSA SODICA 15 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 95.7 mg,



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

LACTOSA ANHIDRA 115.5 mg, OPADRY VERDE (HIPROMELOSA, DIOXIDO DE TITANIO, POLIETILENGLICOL 400, FD&C AZUL N° 2/LACA ALUMINICA INDIGO CARMIN Y OXIDO DE HIERRO AMARILLO) 15 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC/PCTFE/ALUMINIO.

Presentación: ENVASES QUE CONTIENEN 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES QUE CONTIENEN 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 30 MESES

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

2658


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°: ~~2658~~


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Proyecto de rótulos

0-9 ABR 2015

DAKLINZA™
DACLATASVIR 30 mg

Comprimidos recubiertos

28 Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

No utilizar si las unidades del blíster están abiertas o rotas.
No utilizar si los sellos de seguridad del estuche faltan o están rotos

FÓRMULA: Cada comprimido recubierto contiene 30 mg daclatasvir equivalente a 33 mg daclatasvir diclorhidrato. Excipientes: lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio, estearato de magnesio y Opadry verde. Opadry verde contiene hipromelosa, dióxido de titanio, polietilenglicol 400, FD&C azul N°2/laca aluminica índigo carmín y óxido de hierro amarillo.

POSOLOGÍA: Ver prospecto adjunto.

VIA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

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

Fabricado por: Bristol-Myers Squibb Company, 4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620, EE.UU

Envasado por: Bristol-Myers Squibb Srl, Anagni, Italia

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N° _____. Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. Av. del Libertador 77 / 101, piso 6°, Vicente López, Pcia. de Buenos Alres, Argentina.

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

DAKLINZA™ es una marca de Bristol-Myers Squibb

Lote:

Vencimiento:

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apodada

~ 658



PROYECTO DE PROSPECTO

DAKLINZA
DACLATASVIR 30/ 60 MG
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto contiene	x 30 mg	x 60 mg
daclatasvir diclorhidrato	33,0 mg	66,0 mg
(equivalente a daclatasvir)	30,0 mg	60,0 mg
<u>Excipientes</u>		
lactosa anhidra	57,75 mg	115,50 mg
celulosa microcristalina	47,85 mg	95,70 mg
croscarmelosa sódica	7,50 mg	15,0 mg
dióxido de silicio	1,50 mg	3,00 mg
estearato de magnesio	2,40	4,80 mg
Opadry® verde (hipromelosa, dióxido de titanio, polietilenglicol 400, FD&C azul N°2/laca aluminica índigo carmín y óxido de hierro amarillo).	6,0 mg	15,0 mg

ACCIÓN TERAPEUTICA

Agente antiviral directo contra el virus de la hepatitis C. Código ATC: J05AX14

INDICACIONES

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

Posología y método de administración

El tratamiento con Daklinza debe ser indicado y monitoreado por un médico con experiencia en el manejo de la hepatitis C crónica.

Posología

La dosis recomendada de Daklinza es 60 mg una vez por día, por vía oral, con o sin alimento.

Daklinza debe ser administrado en combinación con otros productos medicinales. Debe consultarse también la información para la prescripción de los otros productos medicinales del régimen antes de iniciar tratamiento con Daklinza.

La Tabla 1, a continuación, proporciona las recomendaciones de regímenes y duración del tratamiento (véase las secciones Advertencias especiales y precauciones de uso y Propiedades farmacodinámicas).

Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Cativo
Farmacéutica
Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN FONT
Argentina

4538



Tabla 1: Recomendaciones de regímenes y duración del tratamiento para la terapia combinada con Daklinza

Genotipo del VHC y población de pacientes*	Tratamiento	Duración
Genotipo 1 ó 4 sin cirrosis	Daklinza + Sofosbuvir	12 semanas. Considerar prolongación del tratamiento a 24 semanas en el caso de pacientes con tratamiento previo con un inhibidor de proteasa de NS3/4A (véase las secciones Advertencias especiales y precauciones de uso y Propiedades farmacodinámicas)
Genotipo 1 ó 4 con cirrosis compensada	Daklinza + Sofosbuvir	24 semanas. Se puede considerar acortar el tratamiento a 12 semanas en el caso de pacientes no tratados previamente, con cirrosis y factores de pronóstico positivos, tales como IL28B genotipo CC y/o baja carga viral en condición basal. Considerar la adición de Ribavirina en pacientes con enfermedad hepática muy avanzada o con otros factores de pronóstico negativos, tales como experiencia previa al tratamiento.
Genotipo 3 con cirrosis compensada y/o experiencia al tratamiento	Daklinza + Sofosbuvir + Ribavirina	24 semanas
Genotipo 4	Daklinza + pegInterferón alfa + Ribavirina	24 semanas de Daklinza en combinación con 24-48 semanas de pegInterferón alfa y Ribavirina. Si el paciente tiene ARN VHC indetectable en las semanas 4 y 12 de tratamiento, los 3 medicamentos del régimen deben continuarse durante un total de 24 semanas. Si el paciente tiene ARN VHC indetectable pero no en las semanas 4 y 12 de tratamiento, Daklinza se debe discontinuar a las 24 semanas, y el pegInterferón alfa y la Ribavirina se deben continuar durante un total de 48 semanas.

Adriana P. Puglarello Calvo
 Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 Farmacéutica
 Director Técnico

MARIA BELEN DONT
 Apoderada
 Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

2658



- * Para el régimen de Daklinza + Sofosbuvir, se dispone de datos para una duración del tratamiento de 12 semanas sólo para los pacientes con infección por el genotipo 1 no sometidos a tratamiento previamente. Para Daklinza + Sofosbuvir, con o sin Ribavirina, se dispone de datos para pacientes con enfermedad hepática avanzada ($\geq F3$) sin cirrosis (véase las secciones Advertencias especiales y precauciones de uso y Propiedades farmacodinámicas). El uso recomendado de Daklinza + Sofosbuvir en el genotipo 4 se basa en una extrapolación a partir del genotipo 1. Para el régimen de Daklinza + pegInterferón alfa + Ribavirina, se dispone de datos para los pacientes no sometidos a tratamiento previamente (véase la sección Propiedades farmacodinámicas).

La dosis de Ribavirina, cuando se combina con Daklinza, se basa en el peso (1.000 ó 1.200 mg en pacientes de <75 kg ó ≥ 75 kg, respectivamente).

Modificación, interrupción y discontinuación de la dosis

No se recomienda modificar la dosis de Daklinza para manejar las reacciones adversas. En caso de interrupción de alguna de los medicamentos del régimen debido a reacciones adversas, no debe administrarse Daklinza como monoterapia.

No existen reglas virológicas de interrupción de tratamiento que se apliquen a la combinación de Daklinza con Sofosbuvir.

Discontinuación de tratamiento en pacientes con respuesta virológica inadecuada durante el tratamiento con Daklinza, pegInterferón alfa y Ribavirina

Es poco probable que los pacientes con respuesta virológica inadecuada durante el tratamiento alcancen una respuesta virológica sostenida (SVR); por lo tanto, se recomienda discontinuar el tratamiento en estos pacientes. Los umbrales de ARN VHC que determinan la discontinuación del tratamiento (es decir, las reglas de interrupción del tratamiento) se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2: Reglas de interrupción del tratamiento en pacientes con respuesta virológica inadecuada durante el tratamiento que reciben Daklinza en combinación con pegInterferón alfa y Ribavirina

ARN VHC	Acción
Semana de tratamiento 4: >1000 UI/ml	Discontinuar Daklinza, pegInterferón alfa y Ribavirina
Semana de tratamiento 12: ≥ 25 UI/ml	Discontinuar Daklinza, pegInterferón alfa y Ribavirina
Semana de tratamiento 24: ≥ 25 UI/ml	Discontinuar pegInterferón alfa y Ribavirina (el tratamiento con Daklinza se completa en la semana 24)

Recomendación de dosis para los medicamentos concomitantes

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

La dosis de Daklinza se debe reducir a 30 mg una vez por día cuando se coadministra junto con inhibidores potentes de CYP3A4.

Inductores moderados de CYP3A4

La dosis de Daklinza se debe aumentar a 90 mg una vez por día cuando se coadministra junto con inductores moderados de CYP3A4. Véase la sección Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción.

Dosis omitidas

Se debe indicar a los pacientes que, si omiten una dosis de Daklinza, ésta se debe tomar lo antes posible si se recuerda dentro de las 20 horas de la hora programada. Sin embargo, si han transcurrido más de 20 horas desde la hora programada, la dosis se debe saltar y se debe tomar la siguiente a la hora correspondiente.

3
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico

MARIA BELEN RONT
Aprobada

2658



Poblaciones especiales

Población geriátrica

No se requiere un ajuste de la dosis de Daklinza para pacientes de ≥ 65 años de edad (véase las secciones Advertencias especiales y precauciones de uso y Propiedades farmacocinéticas)

Deterioro renal

No se requiere un ajuste de la dosis de Daklinza para pacientes con cualquier grado de deterioro renal (véase la sección Propiedades farmacocinéticas).

Deterioro hepático

No se requiere un ajuste de la dosis de Daklinza para pacientes con deterioro hepático leve (Child-Pugh A, puntaje 5-6), moderado (Child-Pugh B, puntaje 7-9) o severo (Child-Pugh C, puntaje ≥ 10). Daklinza no ha sido estudiado en pacientes con cirrosis descompensada (véase las secciones Advertencias especiales y precauciones de uso y Propiedades farmacocinéticas).

Población pediátrica

Aún no se ha establecido la seguridad y la eficacia de Daklinza en niños y adolescentes de menos de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Método de administración

Daklinza debe tomarse por vía oral, con o sin alimento. Se debe indicar a los pacientes que traguen el comprimido entero. El comprimido recubierto no se debe masticar ni triturar debido al sabor desagradable de la sustancia activa.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los 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 Daklinza. Estas sustancias activas incluyen, entre otras, fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, rifampicina, rifabutina, rifapentina, dexametasona sistémica y el producto hierba de San Juan (Hipérico- *Hypericum perforatum*).

Advertencias especiales y precauciones de uso

Daklinza no debe ser administrado como monoterapia. Daklinza se debe administrar en combinación con otros productos medicinales para el tratamiento de la infección crónica por el VHC (véase las secciones Indicaciones terapéuticas y Posología y método de administración).

Generales

Se ha evaluado la seguridad y la eficacia de la combinación de Daklinza y Sofosbuvir en un estudio de tamaño limitado, que no incluyó pacientes con cirrosis. Se están llevando a cabo otros estudios clínicos con la combinación.

Actividad específica por genotipo

Con respecto a los regímenes recomendados con los diferentes genotipos del VHC, véase la sección Posología y método de administración. Con respecto a la actividad virológica y clínica específica por genotipo, véase la sección Propiedades farmacodinámicas.

Debido a la limitada experiencia con el uso de Sofosbuvir en combinación con Daklinza en pacientes con infección por el genotipo 1 y cirrosis compensada, no hay certeza respecto a la manera más apropiada de usar Daklinza (duración, rol de la Ribavirina) en tales pacientes.

Debido a las limitaciones del estudio pivotal, no hay certezas de la manera más efectiva de usar Daklinza para el tratamiento de la infección por lo genotipos 2 y 3, y cómo adaptar los regímenes en función de factores potencialmente importantes que afecten la respuesta virológica.

Aunque no se ha estudiado en pacientes con infección por el genotipo 4, se espera que la combinación de Daklinza y Sofosbuvir alcance una actividad para el genotipo 4 similar a la observada para el genotipo 1.



genotipo 1, sobre la base de la actividad antiviral *in vitro* y los datos clínicos disponibles con Daklinza en combinación con pegInterferón y Ribavirina (véase la sección Propiedades farmacodinámicas). Daklinza no ha sido estudiado en pacientes con los genotipos 5 y 6 del VHC, por lo que no se puede hacer ninguna recomendación en cuanto a este régimen.

Enfermedad hepática descompensada

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Daklinza en el tratamiento de la infección por VHC en pacientes con enfermedad hepática descompensada.

Retratamiento con daclatasvir

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

Embarazo y requisitos anticonceptivos

Daklinza no debe usarse durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo. El uso de un método anticonceptivo altamente eficaz debe continuar durante 5 semanas luego de completado el tratamiento con Daklinza (véase la sección Fertilidad, embarazo y lactancia).

Cuando se usa Daklinza en combinación con Ribavirina, se aplican las contraindicaciones y advertencias para dicho producto medicinal. Se han demostrado significativos efectos teratogénicos y/o embriocidas en todas las especies animales expuestas a Ribavirina; por lo tanto, se debe tener extremo cuidado de evitar el embarazo en las pacientes de sexo femenino y en las parejas de pacientes de sexo masculino (véase la Síntesis de Características del Producto para Ribavirina).

Pacientes con trasplante de órganos

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Daklinza en el tratamiento de la infección por el VHC en pacientes en situación pre-, peri- o post-trasplante de hígado o de otros órganos.

Coinfección con VHC/VIH (virus de inmunodeficiencia humana)

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Daklinza en el tratamiento de la infección por el VHC en pacientes coinfectados con el VIH.

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

No se ha investigado la seguridad y la eficacia de Daklinza en el tratamiento de la infección por el VHC en pacientes que están coinfectados con el VHB.

Población geriátrica

Los datos clínicos en pacientes de ≥ 65 años de edad son limitados. En los estudios clínicos de Daklinza en combinación con Sofosbuvir o con pegInterferón alfa y Ribavirina, no se observaron diferencias en las respuestas entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

Interacciones con productos medicinales

La coadministración de Daklinza puede alterar la concentración de otros productos medicinales, y otros productos medicinales pueden alterar la concentración de Daclatasvir. Remítase a la sección Contraindicaciones para obtener una lista de los productos medicinales que están contraindicados para usar con Daklinza debido a una potencial pérdida de efecto terapéutico. Remítase a la sección Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción para obtener las interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas.

Población pediátrica

Daklinza no está recomendado para usar en niños y adolescentes de menos de 18 años de edad debido a que no se ha establecido la seguridad y la eficacia en esta población.

Información importante sobre algunos de los componentes de Daklinza

Daklinza contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.



Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Contraindicaciones del uso concomitante (véase la sección Contraindicaciones)

Daklinza está contraindicado en combinación con productos medicinales que son inductores potentes de CYP3A4 y P-gp, por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, rifampicina, rifabutina, rifapentina, dexametasona sistémica y el producto hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), ya que esto puede conducir a una menor exposición y pérdida de la eficacia de Daklinza.

Potencial de interacción con otros productos medicinales

Daclatasvir es un sustrato de CYP3A4 y P-gp. Los inductores potentes o moderados de CYP3A4 y P-gp pueden disminuir los niveles plasmáticos y el efecto terapéutico de Daclatasvir. La coadministración junto con inductores potentes de CYP3A4 y P-gp está contraindicada, y se recomienda un ajuste de la dosis de Daklinza cuando se coadministra con inductores moderados de CYP3A4 y P-gp (véase la Tabla 3). Los inhibidores potentes de CYP3A4 pueden aumentar los niveles plasmáticos de Daclatasvir. Se recomienda un ajuste de la dosis de Daklinza cuando se coadministra con inhibidores potentes de CYP3A4 (véase la Tabla 3). La coadministración de medicamentos que inhiben la actividad de P-gp probablemente tenga un efecto limitado sobre la exposición a daclatasvir.

Daclatasvir es un inhibidor de P-gp, del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1, del transportador de cationes orgánicos (OCT)1 y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). La administración de Daklinza puede aumentar la exposición sistémica a productos medicinales que son sustratos de P-gp, OATP 1B1, OCT1 o BCRP, lo cual podría aumentar o prolongar su efecto terapéutico y las reacciones adversas. Se debe tener precaución si el producto medicinal tiene un estrecho rango terapéutico (véase la Tabla 3).

Daclatasvir es un inductor muy débil de CYP3A4 y causó un descenso del 13% en la exposición a midazolam. Sin embargo, como este efecto es limitado, no es necesario ajustar la dosis de los sustratos de CYP3A4 administrados de manera concomitante.

Remítase a la respectiva Síntesis de Características del Producto para obtener información sobre interacciones medicamentosas para otros productos medicinales del régimen.

Tabla de síntesis de interacciones

La Tabla 3 proporciona información de los estudios de interacciones medicamentosas con Daclatasvir, incluidas las recomendaciones clínicas para las interacciones medicamentosas establecidas o potencialmente significativas. Un aumento clínicamente relevante de la concentración se indica como "↑", un descenso clínicamente relevante como "↓", y ningún cambio clínicamente relevante como "↔". Si están disponibles, se muestran las relaciones de medias geométricas, con intervalos de confianza (IC) del 90% entre paréntesis. A menos que se indique lo contrario, los estudios presentados en la Tabla 3 se llevaron a cabo en adultos sanos. La tabla no es excluyente.

Tabla 3: Interacciones y recomendaciones de dosis con otros productos medicinales

Productos medicinales por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones sobre coadministración
ANTIVIRALES, VHC		
<i>Inhibidor análogo nucleótido de polimerasa</i>		

Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico

MARIA BELEN HON
Apoderada

Tabla 3: Interacciones y recomendaciones de dosis con otros productos medicinales

Productos medicinales por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones sobre coadministración
<p>Sofosbuvir 400 mg una vez por día (daclatasvir 60 mg una vez por día)</p> <p>Estudio realizado en pacientes con infección crónica por VHC</p>	<p>↔ Daclatasvir* AUC: 0,95 (0,82; 1,10) $C_{máx}$: 0,88 (0,78; 0,99) $C_{mín}$: 0,91 (0,71; 1,16)</p> <p>↔ GS-331007** AUC: 1,0 (0,95; 1,08) $C_{máx}$: 0,8 (0,77; 0,90) $C_{mín}$: 1,4 (1,35; 1,53)</p> <p>*La comparación para Daclatasvir fue respecto de una referencia histórica (datos de 3 estudios de daclatasvir 60 mg una vez por día con pegInterferón alfa y Ribavirina). **GS-331007 es el principal metabolito circulante del profármaco Sofosbuvir.</p>	No se requiere ajuste de dosis de Daklinza o Sofosbuvir.
<i>Inhibidores de proteasa</i>		
Boceprevir	<p>Interacción no estudiada. <i>Esperada debido a la inhibición de CYP3A4 por parte de Boceprevir:</i> ↑ Daclatasvir</p>	La dosis de Daklinza se debe reducir a 30 mg una vez por día cuando se coadministra con Boceprevir u otros inhibidores potentes de CYP3A4.
<p>Simeprevir 150 mg una vez por día (Daclatasvir 60 mg una vez por día)</p>	<p>↑ Daclatasvir AUC: 1,96 (1,84 ; 2,10) $C_{máx}$: 1,50 (1,39; 1,62) $C_{mín}$: 2,68 (2,42; 2,98)</p> <p>↑ Simeprevir AUC: 1,44 (1,32; 1,56) $C_{máx}$: 1,39 (1,27; 1,52) $C_{mín}$: 1,49 (1,33; 1,67)</p>	No se requiere ajuste de dosis de Daklinza o Simeprevir.
<p>Telaprevir 500 mg c/12h (Daclatasvir 20 mg una vez por día)</p> <p>Telaprevir 750 mg c/8h (daclatasvir 20 mg una vez por día)</p>	<p>↑ Daclatasvir AUC: 2,32 (2,06; 2,62) $C_{máx}$: 1,46 (1,28; 1,66)</p> <p>↔ Telaprevir AUC: 0,94 (0,84; 1,04) $C_{máx}$: 1,01 (0,89; 1,14)</p> <p>↑ Daclatasvir AUC: 2,15 (1,87; 2,48) $C_{máx}$: 1,22 (1,04; 1,44)</p> <p>↔ Telaprevir AUC: 0,99 (0,95; 1,03) $C_{máx}$: 1,02 (0,95; 1,09)</p> <p>Inhibición de CYP3A4 por parte de Telaprevir</p>	La dosis de Daklinza se debe reducir a 30 mg una vez por día cuando se coadministra con telaprevir u otros inhibidores potentes de CYP3A4.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN FONT
Apothecary

7
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico

Tabla 3: Interacciones y recomendaciones de dosis con otros productos medicinales

Productos medicinales por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones sobre la coadministración
<i>Otros antivirales para el VHC</i>		
<p>PegInterferón alfa 180 µg una vez por semana y Ribavirina 1000 mg o 1200 mg/día en dos dosis divididas (Daclatasvir 60 mg una vez por día)</p> <p>Estudio realizado en pacientes con infección crónica por el VHC</p>	<p>↔ Daclatasvir AUC: ↔* C_{máx}: ↔* C_{mín}: ↔*</p> <p>↔ PegInterferón alfa C_{mín}: ↔*</p> <p>↔ Ribavirina AUC: 0,94 (0,80; 1,11) C_{máx}: 0,94 (0,79; 1,11) C_{mín}: 0,98 (0,82; 1,17)</p> <p>*Los parámetros farmacocinéticos para Daclatasvir cuando se administra con pegInterferón alfa y Ribavirina en este estudio fueron similares a aquellos observados en un estudio de pacientes infectados con el VHC que recibieron Daclatasvir como monoterapia durante 14 días. Los niveles de PK valle para pegInterferón alfa en pacientes que recibieron pegInterferón alfa, Ribavirina y Daclatasvir fueron similares a aquellos en pacientes que recibieron pegInterferón alfa, Ribavirina y placebo.</p>	<p>No se requiere ajuste de dosis de Daklinza, pegInterferón alfa o Ribavirina.</p>
ANTIVIRALES, VIH o VHB		
<i>Inhibidores de proteasa</i>		
<p>Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez por día (Daclatasvir 20 mg una vez por día)</p>	<p>↑ Daclatasvir AUC*: 2,10 (1,95; 2,26) C_{máx}*: 1,35 (1,24; 1,47) C_{mín}*: 3,65 (3,25; 4,11)</p> <p>Inhibición de CYP3A4 por parte de ritonavir</p> <p>*Los resultados son normalizados a la dosis de 60 mg.</p>	<p>La dosis de Daklinza se debe reducir a 30 mg una vez por día cuando se coadministra con atazanavir/ritonavir u otros inhibidores potentes de CYP3A4.</p>
<p>Darunavir/ritonavir Lopinavir/ritonavir</p>	<p>Interacción no estudiada. <i>Esperada debido a la inhibición de CYP3A4 por parte del inhibidor de proteasa:</i> ↑ Daclatasvir</p>	<p>Debido a la falta de datos, no se recomienda la coadministración de Daklinza y darunavir o lopinavir.</p>



Tabla 3: Interacciones y recomendaciones de dosis con otros productos medicinales

Productos medicinales por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones sobre coadministración
<i>Inhibidores nucleósidos/ nucleótidos de la transcriptasa inversa (NRTI)</i>		
Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una vez por día (Daclatasvir 60 mg una vez por día)	↔ Daclatasvir AUC: 1,10 (1,01; 1,21) C _{máx} : 1,06 (0,98; 1,15) C _{mín} : 1,15 (1,02; 1,30) ↔ Tenofovir AUC: 1,10 (1,05; 1,15) C _{máx} : 0,95 (0,89; 1,02) C _{mín} : 1,17 (1,10; 1,24)	No se requiere ajuste de dosis de Daklinza o tenofovir.
Lamivudina Zidovudina Emtricitabina Abacavir Didanosina Estavudina	Interacción no estudiada. <i>Esperada:</i> ↔ Daclatasvir ↔ NRTI	No se requiere ajuste de dosis de Daklinza o del NRTI.
<i>Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTI)</i>		
Efavirenz 600 mg una vez por día (daclatasvir 60 mg una vez por día/120 mg una vez por día)	↓ Daclatasvir AUC*: 0,68 (0,60; 0,78) C _{máx} *: 0,83 (0,76; 0,92) C _{mín} *: 0,41 (0,34; 0,50) Inducción de CYP3A4 por parte de efavirenz *Los resultados son normalizados a la dosis de 60 mg.	La dosis de Daklinza se debe aumentar a 90 mg una vez por día cuando se coadministra con efavirenz.
Etravirina Nevirapina	Interacción no estudiada. <i>Esperada debido a la inducción de CYP3A4 por parte de etravirina o nevirapina:</i> ↓ Daclatasvir	Debido a la falta de datos, no se recomienda la coadministración de Daklinza y etravirina o nevirapina.
Rilpivirina	Interacción no estudiada. <i>Esperada:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Rilpivirina	No se requiere ajuste de dosis de Daklinza o rilpivirina.
<i>Inhibidores de Integrasa</i>		
Raltegravir Dolutegravir	Interacción no estudiada. <i>Esperada:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Inhibidor de integrasa	No se requiere ajuste de dosis de Daklinza o del inhibidor de integrasa.
<i>Inhibidor de fusión</i>		
Enfuvirtida	Interacción no estudiada. <i>Esperada:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Enfuvirtida	No se requiere ajuste de dosis de Daklinza o enfuvirtida.
<i>Antagonista del receptor de CCR5</i>		
Maraviroc	Interacción no estudiada. <i>Esperada:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Maraviroc	No se requiere ajuste de dosis de Daklinza o maraviroc.



Tabla 3: Interacciones y recomendaciones de dosis con otros productos medicinales

Productos medicinales por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones sobre coadministración
<i>Mejorador farmacocinético</i>		
Régimen que contiene Cobicistat	Interacción no estudiada. <i>Esperada debido a la inhibición de CYP3A4 por parte de cobicistat:</i> ↑ Daclatasvir	La dosis de Daklinza se debe reducir a 30 mg una vez por día cuando se coadministra con cobicistat u otros inhibidores potentes de CYP3A4.
AGENTES REDUCTORES DE ÁCIDOS		
<i>Antagonistas del receptor de H₂</i>		
Famotidina 40 mg en dosis única (Daclatasvir 60 mg en dosis única)	↔ Daclatasvir AUC: 0,82 (0,70; 0,96) C _{máx} : 0,56 (0,46; 0,67) C _{mín} : 0,89 (0,75; 1,06) Aumento del pH gástrico	No se requiere ajuste de dosis de Daklinza.
<i>Inhibidores de la bomba de protones</i>		
Omeprazol 40 mg una vez por día (daclatasvir 60 mg en dosis única)	↔ Daclatasvir AUC: 0,84 (0,73; 0,96) C _{máx} : 0,64 (0,54; 0,77) C _{mín} : 0,92 (0,80; 1,05) Aumento del pH gástrico	No se requiere ajuste de dosis de Daklinza.
ANTIBACTERIANOS		
Claritromicina Telitromicina	Interacción no estudiada. <i>Esperada debido a la inhibición de CYP3A4 por parte del antibacteriano:</i> ↑ Daclatasvir	La dosis de Daklinza se debe reducir a 30 mg una vez por día cuando se coadministra con claritromicina, telitromicina u otros inhibidores potentes de CYP3A4.
Eritromicina	Interacción no estudiada. <i>Esperada debido a la inhibición de CYP3A4 por parte del antibacteriano:</i> ↑ Daclatasvir	La administración de Daklinza junto con eritromicina puede dar como resultado una mayor concentración de daclatasvir. Se recomienda precaución.
Azitromicina Ciprofloxacina	Interacción no estudiada. <i>Esperada:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Azitromicina o ciprofloxacina	No se requiere ajuste de dosis de Daklinza o azitromicina o ciprofloxacina.
ANTICOAGULANTES		
Etexilato de dabigatrán	Interacción no estudiada. <i>Esperada debido a la inhibición de P-gp por parte de daclatasvir:</i> ↑ Etexilato de dabigatrán	Se recomienda un monitoreo de seguridad cuando se inicia tratamiento con Daklinza en pacientes que reciben etexilato de dabigatrán u otros sustratos intestinales de P-gp que tienen un estrecho rango terapéutico.
Warfarina	Interacción no estudiada. <i>Esperada:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Warfarina	No se requiere ajuste de dosis de Daklinza o warfarina.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONTE
Apoderada

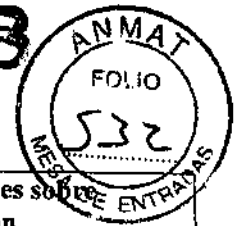


Tabla 3: Interacciones y recomendaciones de dosis con otros productos medicinales

Productos medicinales por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones sobre coadministración
ANTICONVULSIVANTES		
Carbamazepina Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína	Interacción no estudiada. <i>Esperada debido a la inducción de CYP3A4 por parte del anticonvulsivante:</i> ↓ Daclatasvir	La coadministración de Daklinza con carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína u otros inductores potentes de CYP3A4 está contraindicada (véase la sección Contraindicaciones).
ANTIDEPRESIVOS		
<i>Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina</i>		
Escitalopram 10 mg una vez por día (Daclatasvir 60 mg una vez por día)	↔ Daclatasvir AUC: 1,12 (1,01; 1,26) C _{máx} : 1,14 (0,98; 1,32) C _{mín} : 1,23 (1,09; 1,38) ↔ Escitalopram AUC: 1,05 (1,02; 1,08) C _{máx} : 1,00 (0,92; 1,08) C _{mín} : 1,10 (1,04; 1,16)	No se requiere ajuste de dosis de Daklinza o escitalopram.
ANTIFÚNGICOS		
Ketoconazol 400 mg una vez por día (Daclatasvir 10 mg en dosis única)	↑ Daclatasvir AUC: 3,00 (2,62; 3,44) C _{máx} : 1,57 (1,31; 1,88) Inhibición de CYP3A4 por parte de ketoconazol	La dosis de Daklinza se debe reducir a 30 mg una vez por día cuando se coadministra con ketoconazol u otros inhibidores potentes de CYP3A4.
Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Interacción no estudiada. <i>Esperada debido a la inhibición de CYP3A4 por parte del antifúngico:</i> ↑ Daclatasvir	
Fluconazol	Interacción no estudiada. <i>Esperada debido a la inhibición de CYP3A4 por parte del antifúngico:</i> ↑ Daclatasvir ↔ Fluconazol	
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina 600 mg una vez por día (Daclatasvir 60 mg en dosis única)	↓ Daclatasvir AUC: 0,21 (0,19; 0,23) C _{máx} : 0,44 (0,40; 0,48) Inducción de CYP3A4 por parte de rifampicina	La coadministración de Daklinza con rifampicina, rifabutina, rifapentina u otros inductores potentes de CYP3A4 está contraindicada (véase la sección Contraindicaciones).
Rifabutina Rifapentina	Interacción no estudiada. <i>Esperada debido a la inducción de CYP3A4 por parte del antimicrobacteriano:</i> ↓ Daclatasvir	



Tabla 3: Interacciones y recomendaciones de dosis con otros productos medicinales

Productos medicinales por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones sobre coadministración
AGENTES CARDIOVASCULARES		
<i>Antiarrítmicos</i>		
Digoxina 0,125 mg una vez por día (Daclatasvir 60 mg una vez por día)	↑ Digoxina AUC: 1,27 (1,20; 1,34) C _{máx} : 1,65 (1,52; 1,80) C _{mín} : 1,18 (1,09; 1,28) Inhibición de P-gp por parte de daclatasvir	La digoxina se debe usar con precaución cuando se coadministra con Daklinza. Inicialmente se debe recetar la menor dosis de digoxina. Las concentraciones séricas de digoxina se deben monitorear y usar para la titulación de la dosis de digoxina a fin de alcanzar el efecto clínico deseado.
<i>Bloqueadores del canal de calcio</i>		
Diltiazem Nifedipina Amlodipina	Interacción no estudiada. <i>Esperada debido a la inhibición de CYP3A4 por parte del bloqueador del canal de calcio:</i> ↑ Daclatasvir	La administración de Daklinza con cualquiera de estos bloqueadores del canal de calcio puede causar mayores concentraciones de daclatasvir. Se recomienda precaución.
Verapamilo	Interacción no estudiada. <i>Esperada debido a la inhibición de CYP3A4 y P-gp por parte de verapamilo:</i> ↑ Daclatasvir	La administración de Daklinza junto con verapamilo puede causar mayores concentraciones de daclatasvir. Se recomienda precaución.
CORTICOSTEROIDES		
Dexametasona sistémica	Interacción no estudiada. <i>Esperada debido a la inducción de CYP3A4 por parte de dexametasona:</i> ↓ Daclatasvir	La coadministración de Daklinza con dexametasona sistémica u otros inductores potentes de CYP3A4 está contraindicada (véase la sección Contraindicaciones).
SUPLEMENTOS A BASE DE HIERBAS		
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interacción no estudiada. <i>Esperada debido a la inducción de CYP3A4 por parte de la hierba de San Juan:</i> ↓ Daclatasvir	La coadministración de Daklinza con la hierba de San Juan u otros inductores potentes de CYP3A4 está contraindicada (véase la sección Contraindicaciones).
ANTICONCEPTIVOS HORMONALES		
Etinilestradiol 35 µg una vez por día durante 21 días + norgestimato 0,180/0,215/0,250 mg una vez por día durante 7/7/7 días (Daclatasvir 60 mg una vez por día)	↔ Etinilestradiol AUC: 1,01 (0,95; 1,07) C _{máx} : 1,11 (1,02; 1,20) ↔ Norelgestromina AUC: 1,12 (1,06; 1,17) C _{máx} : 1,06 (0,99; 1,14) ↔ Norgestrel AUC: 1,12 (1,02; 1,23) C _{máx} : 1,07 (0,99; 1,16)	Se recomienda un anticonceptivo oral que contenga etinilestradiol 35 µg y norgestimato 0,180/0,215/0,250 para usar con Daklinza. No se han estudiado otros anticonceptivos orales.

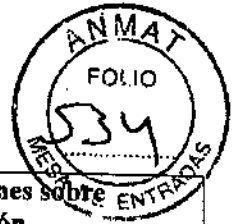



Tabla 3: Interacciones y recomendaciones de dosis con otros productos medicinales

Productos medicinales por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones sobre coadministración
INMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina 400 mg en dosis única (Daclatasvir 60 mg una vez por día)	↔ Daclatasvir AUC: 1,40 (1,29; 1,53) C _{máx} : 1,04 (0,94; 1,15) C _{mín} : 1,56 (1,41; 1,71) ↔ Ciclosporina AUC: 1,03 (0,97; 1,09) C _{máx} : 0,96 (0,91; 1,02)	No se requiere ajuste de dosis de cualquiera de los productos medicinales cuando se administran Daklinza con ciclosporina, tacrolimus, sirolimus o micofenolato mofetilo.
Tacrolimus 5 mg en dosis única (Daclatasvir 60 mg una vez por día)	↔ Daclatasvir AUC: 1,05 (1,03; 1,07) C _{máx} : 1,07 (1,02; 1,12) C _{mín} : 1,10 (1,03; 1,19) ↔ Tacrolimus AUC: 1,00 (0,88; 1,13) C _{máx} : 1,05 (0,90; 1,23)	
Sirolimus Micofenolato mofetilo	Interacción no estudiada. <i>Esperada:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Inmunosupresor	
AGENTES HIPOLIPEMIANTES		
<i>Inhibidores de HMG-CoA reductasa</i>		
Rosuvastatina 10 mg en dosis única (Daclatasvir 60 mg una vez por día)	↑ Rosuvastatina AUC: 1,58 (1,44; 1,74) C _{máx} : 2,04 (1,83; 2,26) Inhibición de OATP 1B1 y BCRP por parte de daclatasvir	Se debe tener precaución cuando se coadministra Daklinza con rosuvastatina u otros sustratos de OATP 1B1 o BCRP.
Atorvastatina Fluvastatina Simvastatina Pitavastatina Pravastatina	Interacción no estudiada. <i>Esperada debido a la inhibición de OATP 1B1 y/o BCRP por parte de daclatasvir:</i> ↑ Concentración de la estatina	


 Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 Adriana P. Pugliarello Catvo
 Farmacéutica
 Director Técnico



 Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 MARIA BELEN PONT
 Coordinadora

Tabla 3: Interacciones y recomendaciones de dosis con otros productos medicinales

Productos medicinales por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones sobre coadministración
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS		
Buprenorfina/ naloxona, 8/2 mg a 24/6 mg una vez por día en dosis individualizada* (Daclatasvir 60 mg una vez por día) * Evaluado en adultos dependientes de opioides que reciben terapia de mantenimiento estable con buprenorfina/ naloxona.	↔ Daclatasvir AUC: ↔* C _{máx} : ↔* C _{mín} : ↔* ↔ Buprenorfina AUC: 1,31 (1,15; 1,48) C _{máx} : 1,30 (1,03; 1,64) C _{mín} : 1,20 (1,15; 1,48) ↔ Norbuprenorfina AUC: 1,62 (1,33; 1,96) C _{máx} : 1,65 (1,38; 1,99) C _{mín} : 1,46 (1,16; 1,83) *En comparación con datos históricos.	No se requiere ajuste de dosis de Daklinza o buprenorfina.
Metadona, 40-120 mg una vez por día en dosis individualizada* (Daclatasvir 60 mg una vez por día) * Evaluado en adultos dependientes de opioides que reciben terapia de mantenimiento estable con metadona.	↔ Daclatasvir AUC: ↔* C _{máx} : ↔* C _{mín} : ↔* ↔ R-metadona AUC: 1,08 (0,94; 1,24) C _{máx} : 1,07 (0,97; 1,18) C _{mín} : 1,08 (0,93; 1,26) * En comparación con datos históricos.	No se requiere ajuste de dosis de Daklinza o metadona.
SEDANTES		
<i>Benzodiazepinas</i>		
Midazolam 5 mg en dosis única (Daclatasvir 60 mg una vez por día)	↔ Midazolam AUC: 0,87 (0,83; 0,92) C _{máx} : 0,95 (0,88; 1,04)	No se requiere ajuste de dosis de midazolam, otras benzodiazepinas u otros sustratos de CYP3A4 cuando se coadministran con Daklinza.
Triazolam Alprazolam	Interacción no estudiada. <i>Esperada:</i> ↔ Triazolam ↔ Alprazolam	

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), amiodarona, disopiramina, 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 en animales han demostrado efectos embriotóxicos y teratogénicos (véase la sección Datos de seguridad preclínicos). Se desconoce el riesgo potencial para los humanos.

Daklinza no debe usarse durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no usen un método anticonceptivo (véase la sección Advertencias especiales y precauciones de uso). El uso de un método anticonceptivo altamente eficaz debe continuar durante 5 semanas luego de completada la terapia con Daklinza (véase la sección Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción).

Dado que Daklinza se usa en combinación con otros agentes, se aplican las contraindicaciones y advertencias de dichos productos medicinales.

Para obtener recomendaciones detalladas sobre embarazo y anticoncepción, remítase a la Síntesis de Características del Producto para Ribavirina y pegInterferón alfa.

Lactancia

Se desconoce si Daclatasvir se excreta en la leche humana. Los datos farmacocinéticos y toxicológicos disponibles recogidos en animales han mostrado la excreción de daclatasvir y sus metabolitos en la leche (véase la sección Datos de seguridad preclínicos). No puede descartarse un riesgo para el recién nacido o el lactante. Se debe indicar a la madre que no amamante a su hijo si está tomando Daklinza.

Fertilidad

No se dispone de datos en humanos respecto del efecto de Daclatasvir sobre la fertilidad.

En las ratas, no se observó ningún efecto sobre el apareamiento ni la fertilidad (véase la sección Datos de seguridad preclínicos).

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas

Se han informado mareos durante el tratamiento con Daklinza 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 Daklinza 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 de 798 pacientes con infección crónica por el VHC que recibieron Daklinza 60 mg una vez por día, ya sea en combinación con Sofosbuvir con o sin Ribavirina (n=211), o en combinación con pegInterferón alfa y Ribavirina (n=587, datos combinados) de un total de ocho ensayos clínicos.

Daklinza en combinación con Sofosbuvir

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia fueron fatiga, cefalea y náuseas. No se informaron reacciones adversas de Grado 3 ó 4. Dos pacientes discontinuaron el tratamiento por eventos adversos, los cuales se consideraron no relacionados con la terapia del estudio.

Daklinza en combinación con pegInterferón alfa y Ribavirina

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia fueron fatiga, cefalea, prurito, insomnio, enfermedad tipo influenza, sequedad de la piel, náuseas, disminución del apetito, alopecia, rash, astenia, irritabilidad, mialgia, anemia, pirexia, tos, disnea, neutropenia, diarrea 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 y linfopenia. 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.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran en la Tabla 4 por clase de sistema y órgano y por 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 descendente de seriedad.

Tabla 4: Reacciones adversas en los ensayos clínicos

Clase de sistema y órgano	Reacciones adversas
Frecuencia	<i>Daklinza en combinación con Sofosbuvir ± Ribavirina*</i>
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	
comunes	anemia*
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
comunes	disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	
comunes	depresión, ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
muy comunes	cefalea
comunes	mareos, migraña
Trastornos vasculares	
comunes	sofocones
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
comunes	tos, disnea, disnea por esfuerzo, congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	
muy comunes	náuseas
comunes	diarrea, dolor abdominal superior, constipación, flatulencias, enfermedad de reflujo gastroesofágico, sequedad bucal, vómitos
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	
comunes	prurito, sequedad de la piel, alopecia, rash
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
comunes	artralgia, mialgia
Trastornos generales y del sitio de administración	
muy comunes	fatiga
comunes	irritabilidad

* Noventa (43%) de los 211 pacientes recibieron Ribavirina además de Daklinza y Sofosbuvir. No hubo informes de anemia en los grupos de tratamiento sin Ribavirina del estudio.

Anormalidades de laboratorio

En el ensayo clínico de Daklinza en combinación con Sofosbuvir, con o sin Ribavirina, un paciente tuvo un descenso de hemoglobina de Grado 3; este paciente estaba en un grupo de tratamiento con Ribavirina. Las anomalías de laboratorio entre pacientes tratados con Daklinza, pegInterferón alfa y Ribavirina fueron similares a aquellas entre pacientes tratados con placebo, pegInterferón y Ribavirina.

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de Daklinza en niños y adolescentes de < 18 años de edad aún no se ha establecido. No se dispone de datos.



Sobredosis

Existe limitada experiencia con la sobredosis accidental de Daclatasvir en los ensayos clínicos. En los ensayos clínicos de Fase 1, los individuos sanos que recibieron hasta 100 mg una vez por día durante hasta 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:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

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

Actividad antiviral en cultivo celular

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%, EC_{50}) de 0,003-0,050 y 0,001-0,009 nM, respectivamente, dependiendo del método de ensayo. Los valores de EC_{50} 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 el virus infeccioso de genotipo 2a (JFH-1).

Daclatasvir mostró interacciones entre aditivas y sinérgicas con interferón alfa, inhibidores de proteasa de la proteína no estructural 3 (NS3) del VHC, inhibidores no nucleósidos de la proteína no estructural 5B (NS5B) del VHC, y análogos nucleósidos de NS5B del VHC en estudios de combinación que emplearon el sistema celular de replicación del VHC. No se observó antagonismo de la actividad antiviral.

No se observó actividad antiviral clínicamente relevante contra una variedad de virus de ARN y ADN, incluido el VIH, lo cual confirma que Daclatasvir, que inhibe un blanco específico del VHC, es altamente selectivo por el VHC.

Resistencia en cultivo celular

Se observaron sustituciones que confieren resistencia a Daclatasvir en los genotipos 1-4 en la región N-terminal del aminoácido 100 de NS5A en un sistema celular de replicación. L31V y Y93H fueron sustituciones de resistencia observadas frecuentemente en el genotipo 1b, mientras que M28T, L31V/M, Q30E/H/R y Y93C/H/N fueron sustituciones de resistencia observadas con frecuencia en el genotipo 1a. Estas sustituciones confirieron resistencia de bajo nivel ($EC_{50} < 1$ nM) para el genotipo 1b, y mayores niveles de resistencia para el genotipo 1a (EC_{50} de hasta 350 nM). Las variantes más resistentes con sustitución de aminoácido único en el genotipo 2a y el genotipo 3a fueron F28S ($EC_{50} > 300$ nM) e Y93H ($EC_{50} > 1.000$ nM), respectivamente. Los polimorfismos observados en el genotipo 4a no parecieron tener impacto sobre la potencia de Daclatasvir (EC_{50} 0,007-0,0013 nM); los residuos 30 y 93 fueron las variantes más frecuentemente observadas, y los niveles de resistencia fueron entre bajos y moderados (EC_{50} 0,9-16 nM).



Resistencia cruzada

Los replicones del VHC que expresan sustituciones de resistencia asociadas con Daclatasvir permanecieron completamente sensibles a interferón alfa y a otros agentes anti-VHC con diferentes mecanismos de acción, tales como inhibidores (nucleósidos y no nucleósidos) de proteasa de NS3 y polimerasa de NS5B.

Eficacia clínica y seguridad

En los estudios clínicos de Daklinza en combinación con Sofosbuvir o con pegInterferón alfa y Ribavirina, los valores de ARN VHC en plasma se midieron usando la prueba de VHC COBAS TaqMan (versión 2.0), para usar con el High Pure System, con un límite inferior de cuantificación (LLOQ) de 25 UI/ml. SVR fue el criterio de valoración primario para determinar la tasa de cura del VHC, la cual se definió como un nivel de ARN VHC menor al LLOQ a las 12 semanas luego del final del tratamiento (SVR12) para los estudios AI444040 y AI444042, y como un valor de ARN VHC indetectable a las 24 semanas luego del final del tratamiento (SVR24) para el estudio AI444010.

Daclatasvir en combinación con Sofosbuvir

La eficacia y la seguridad de daclatasvir 60 mg una vez por día en combinación con Sofosbuvir 400 mg una vez por día, con o sin Ribavirina, en el tratamiento de la infección crónica por el genotipo 1, 2 ó 3 del VHC se evaluaron en un estudio randomizado abierto (AI444040) en 211 adultos sin cirrosis. Entre los 167 pacientes con infección por el genotipo 1 del VHC, 126 no habían recibido tratamiento anteriormente y 41 habían fracasado en la terapia previa con un régimen con un inhibidor de proteasa (PI) (Boceprevir o Telaprevir). Los 44 pacientes con infección por VHC genotipo 2 (n=26) o 3 (n=18) no habían sido sometidos a tratamiento antes. La duración del tratamiento fue de 12 semanas para 82 pacientes con VHC genotipo 1 sin tratamiento previo, y de 24 semanas para todos los demás pacientes del estudio. Los 211 pacientes tenían una mediana de edad de 54 años (rango: 20 a 70); el 83% eran blancos; el 12% eran negros/afroamericanos; el 2% eran asiáticos; el 20% eran hispanos o latinos. El puntaje medio en el FibroTest (una prueba de diagnóstico no invasiva validada) fue de 0,460 (rango: 0,03 a 0,89). La conversión del puntaje del FibroTest al correspondiente puntaje METAVIR sugiere que el 35% de todos los pacientes (49% de los pacientes con fracaso previo con PI, 30% de los pacientes con genotipo 2 ó 3) tenían fibrosis hepática \geq F3. La mayoría de los pacientes (71%, incluido un 98% de fracasos previos con PI) tenían genotipos no CC de IL-28B rs12979860.

Se alcanzó SVR12 en el 99% de los pacientes con VHC genotipo 1, en el 96% de aquellos con genotipo 2 y en el 89% de aquellos con genotipo 3 (véase las Tablas 5 y 6). La respuesta fue rápida (la carga viral en la Semana 4 mostró que más del 97% de los pacientes respondió a la terapia), y no estuvo influenciada por el subtipo del VHC (1a/1b), el genotipo de IL28B ni el uso de Ribavirina. Entre los pacientes sin tratamiento previo con resultados de ARN VHC en las Semanas 12 y 24 de seguimiento, la concordancia entre SVR12 y SVR24 fue del 99,5% independiente de la duración del tratamiento.

Los pacientes con genotipo 1 del VHC no sometidos a tratamiento antes, que recibieron 12 semanas de tratamiento, tuvieron una respuesta similar a aquellos tratados durante 24 semanas (Tabla 5).

Tabla 5: Resultados del tratamiento, daclatasvir en combinación con Sofosbuvir, VHC genotipo 1

	Sin tratamiento previo			Antes del fracaso con telaprevir o boceprevir		
	daclatasvir + Sofosbuvir N=70	daclatasvir + Sofosbuvir + Ribavirina N=56	Todos N=126	daclatasvir + Sofosbuvir N=21	daclatasvir + Sofosbuvir + Ribavirina N=20	Todos N=41
Final del tratamiento	70 (100%)	56 (100%)	126 (100%)	19 (91%)	19 (95%)	38 (93%)
ARN VHC indetectable						38 (93%)

Tabla 5: Resultados del tratamiento, daclatasvir en combinación con Sofosbuvir, VHC genotipo 1

	Sin tratamiento previo			Antes del fracaso con telaprevir o boceprevir		
	daclatasvir + Sofosbuvir N=70	daclatasvir + Sofosbuvir + Ribavirina N=56	Todos N=126	daclatasvir + Sofosbuvir N=21	daclatasvir + Sofosbuvir + Ribavirina N=20	Todos N=41
SVR12 (general)*	70 (100%)	55 (98%)*	125 (99%)*	21 (100%)	20 (100%)	41 (100%)
12 semanas de duración del tratamiento	41/41 (100%)	40/41 (98%)	81/82 (99%)	--	--	--
24 semanas de duración del tratamiento	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 que tenían datos faltantes en la Semana 12 de seguimiento se consideraron respondedores si su siguiente valor disponible de ARN VHC fue <LLOQ. Un paciente sin tratamiento previo tuvo datos faltantes en las Semanas 12 y 24 post-tratamiento.

Tabla 6: Resultados del tratamiento, daclatasvir en combinación con Sofosbuvir durante 24 semanas, pacientes con VHC genotipo 2 ó 3 sin tratamiento previo

	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
Final del tratamiento ARN VHC indetectable	17 (100%)	9 (100%)	26 (100%)	11 (85%)	5 (100%)	16 (89%)
SVR12*	17 (100%)	8 (89%)*	25 (96%)*	11 (85%)	5 (100%)	16 (89%)*
Fibrosis hepática ≥ F3			8/8 (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 que tenían datos faltantes en la Semana 12 de seguimiento se consideraron respondedores si su siguiente valor disponible de ARN VHC fue <LLOQ. Un paciente con infección por el VHC genotipo 2 tuvo datos faltantes en las Semanas 12 y 24 post-tratamiento.

** El paciente con rebote virológico cumplió con la definición del protocolo original de valor confirmado de ARN VHC <LLOQ, detectable en la Semana 8 de tratamiento. La recaída se definió como un valor de ARN VHC ≥LLOQ durante el seguimiento, luego de un nivel de ARN VHC <LLOQ al final de tratamiento. La recaída incluye observaciones hasta la Semana 24 de seguimiento.

MARIA BELEN PONT
Apofofada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico

Daclatasvir en combinación con pegInterferón alfa y Ribavirina

Los estudios AI444042 y AI444010 fueron randomizados, a doble ciego, y evaluaron la eficacia y seguridad de Daclatasvir en combinación 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 (incluida cirrosis). El AI444042 enroló pacientes con infección por el VHC genotipo 4, y el AI444010 enroló pacientes con genotipo 1 ó 4.

AI444042: Los pacientes recibieron Daclatasvir 60 mg una vez por día (n=82) o placebo (n=42) más pegIFN/RBV durante 24 semanas. Los pacientes del grupo de tratamiento con Daclatasvir que no tenían un nivel indetectable de ARN VHC en las Semanas 4 y 12 y todos los pacientes tratados con placebo continuaron con pegIFN/RBV durante 24 semanas más. Los pacientes tratados tenían una mediana de edad de 49 años (rango: 20 a 71); el 77% de los pacientes eran blancos; el 19% eran negros/afroamericanos; el 4% eran hispanos o latinos. El 10% de los pacientes tenían cirrosis compensada, y el 75% de los pacientes tenían genotipos no CC de IL28B rs12979860. Los resultados del tratamiento en el estudio AI444042 se presentan en la Tabla 7. La respuesta fue rápida (en la Semana 4, el 91% de los pacientes tratados con Daclatasvir tuvieron un nivel de ARN VHC <LLOQ). Los índices de SVR12 fueron mayores para los pacientes con el genotipo CC de IL28B en comparación con aquellos con genotipos no CC y para los pacientes con un nivel basal de ARN VHC menor a 800.000 UI/ml, pero consistentemente mayores en los pacientes tratados con Daclatasvir que en aquellos tratados con placebo en todos los subgrupos.

AI444010: Los pacientes recibieron Daclatasvir 60 mg una vez por día (n=158) o placebo (n=78) más pegIFN/RBV hasta la Semana 12. Los pacientes asignados al grupo de tratamiento con Daclatasvir 60 mg una vez por día, que tenían un nivel de ARN VHC <LLOQ en la Semana 4 e indetectable en la Semana 10, fueron luego randomizados para recibir otras 12 semanas de Daclatasvir 60 mg + pegIFN/RBV o placebo + pegIFN/RBV para completar una duración total del tratamiento de 24 semanas. Los pacientes originalmente asignados al placebo y aquellos del grupo de Daclatasvir que no alcanzaron un nivel de ARN VHC <LLOQ en la Semana 4 e indetectable 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); el 79% de los pacientes eran blancos; el 13% eran negros/afroamericanos; el 1% eran asiáticos; el 9% eran hispanos o latinos. El 7% de los pacientes tenían cirrosis compensada; el 92% tenía VHC genotipo 1 (72% 1a y 20% 1b), y el 8% tenía VHC genotipo 4; el 65% de los pacientes tenían genotipos no CC de IL-28B rs12979860.

Los resultados del tratamiento en el estudio AI444010 para los pacientes con VHC genotipo 4 se presentan en la Tabla 7. Para el VHC genotipo 1, los índices de SVR12 fueron de 64% (54% para 1a; 84% para 1b) para los pacientes tratados con Daclatasvir + pegIFN/RBV y 36% para los pacientes tratados con placebo + pegIFN/RBV. Para los pacientes tratados con Daclatasvir con resultados de ARN VHC en las Semanas 12 y 24 de seguimiento, la concordancia de SVR12 y SVR24 fue del 97% para el VHC genotipo 1 y del 100% para el VHC genotipo 4.

Tabla 7: Resultados de tratamiento, daclatasvir en combinación con pegInterferón alfa y Ribavirina (pegIFN/RBV), pacientes con VHC genotipo 4 sin tratamiento previo

	Estudio AI444042		Estudio AI444010	
	daclatasvir pegIFN/RBV N=82	+ pegIFN/RBV N=42	daclatasvir pegIFN/RBV N=12	+ pegIFN/RBV N=6
Final del tratamiento				
ARN VHC indetectable	74 (90%)	27 (64%)	12 (100%)	4 (67%)
SVR12*	67 (82%)	18 (43%)	12 (100%)	3 (50%)
Sin cirrosis	56/69 (81%)** 7/9 (78%)**	17/38 (45%) 1/4 (25%)	12/12 (100%) 0	3/6 (50%)

2658

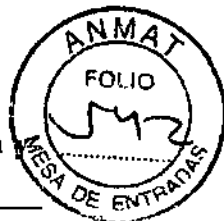


Tabla 7: Resultados de tratamiento, daclatasvir en combinación con pegInterferón alfa Ribavirina (pegIFN/RBV), pacientes con VHC genotipo 4 sin tratamiento previo

	Estudio AI444042		Estudio AI444010	
	daclatasvir + pegIFN/RBV N=82	pegIFN/RBV N=42	daclatasvir + pegIFN/RBV N=12	pegIFN/RBV N=6
Con cirrosis				
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 que tenían datos faltantes en la Semana 12 de seguimiento se consideraron respondedores si su siguiente valor disponible de ARN VHC fue <LLOQ.
- ** No se informó el estado de cirrosis para 4 pacientes del grupo de Daclatasvir + pegIFN/RBV.
- ‡ El fracaso virológico durante el tratamiento incluye rebote virológico (aumento confirmado de la carga viral >1 log₁₀ respecto del nadir o cualquier valor confirmado de ARN VHC ≥LLOQ luego de un nivel indetectable confirmado durante el tratamiento), pacientes que cumplan con los criterios de futilidad definidos por el protocolo, y pacientes con datos faltantes o nivel detectable de ARN VHC al final del tratamiento. La recaída se definió como un nivel detectable confirmado de ARN VHC ≥LLOQ durante el seguimiento entre pacientes con nivel indetectable del VHC al final del tratamiento.

Datos de eficacia a largo plazo

Se dispone de datos limitados de un estudio en curso de seguimiento para evaluar la duración de la respuesta hasta 3 años después del tratamiento con Daclatasvir. Entre los pacientes que alcanzaron SVR12 con Daclatasvir y Sofosbuvir (± Ribavirina) con una mediana de la duración del seguimiento post-SVR12 de 15 meses, no se produjeron recaídas. Entre los pacientes que alcanzaron SVR12 con Daclatasvir + pegIFN/RBV con una mediana de la duración del seguimiento post-SVR12 de 22 meses, el 1% de los pacientes sufrieron recaída.

Resistencia en los estudios clínicos

Daclatasvir en combinación con Sofosbuvir

En el estudio AI444040, los polimorfismos conocidos basales de NS5A por reducir la susceptibilidad a la inhibición por parte de Daclatasvir *in vitro* se detectaron en el 16% (33/203) de los pacientes (9/130 genotipo 1a, 4/32 genotipo 1b, 14/23 genotipo 2 y 6/18 genotipo 3). Estos polimorfismos asociados con resistencia (RAP) de NS5A incluyeron M28T, Q30E/H/R, L31M e Y93C/H/N en pacientes con genotipo 1a; L31M e Y93H en pacientes con genotipo 1b; L31M en pacientes con genotipo 2; y A30K/S, L31M e Y93H en pacientes con genotipo 3.

Excepto por un solo paciente infectado con el genotipo 3 que experimentó recaída viral luego del tratamiento con Daclatasvir y Sofosbuvir sin Ribavirina, todos los pacientes con variantes preexistentes resistentes a Daclatasvir alcanzaron SVR. El análisis de resistencia del único paciente infectado con el genotipo 3 que sufrió recaída no reveló otros cambios asociados con resistencia en la recaída distintos de los polimorfismos NS5A-A30K-S62I/V preexistentes.

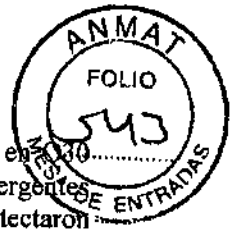
Daclatasvir en combinación con pegInterferón alfa y Ribavirina

Los polimorfismos de NS5A pretratamiento conocidos por conferir pérdida de la susceptibilidad a Daclatasvir *in vitro* (genotipo 1a: M28T, Q30H/R, L31M/V, Y93H/N; genotipo 1b: L31M, Y93C/H; genotipo 4: L28M, L30R, M31V) se observaron en 9/125 (7%) de los pacientes con genotipo 1a, 8/50 (16%) de los pacientes con genotipo 1b y 57/94 (61%) de los pacientes con genotipo 4, sin tratamiento previo. La mayoría de los pacientes (5/9 [56%] genotipo 1a, 6/8 [75%] genotipo 1b y 52/57 [91%] genotipo 4) con estos RAP de NS5A pretratamiento alcanzaron SVR.

En 210 (153 con genotipo 1a y 57 con genotipo 1b) pacientes sin tratamiento previo y no respondedores previos que experimentaron fracaso del tratamiento, por lo general surgieron variantes asociadas con resistencia de NS5A (139/153 con genotipo 1a y 49/57 con genotipo 1b). Las variantes de NS5A detectadas con mayor frecuencia incluyeron Q30E o Q30R en combinación con L31M.

Bristol Myers Squibb Argentina
Adriana P. Pugliarello Galvo
Farmacéutica
Directora Técnica

MARIA BELEN PONT
Apoderada



mayoría de los fracasos de genotipo 1a tuvieron variantes de NS5A emergentes detectadas en L31 (127/139 [91%]), y la mayoría de los fracasos con genotipo 1b tuvieron variantes de NS5A emergentes detectadas en L31 (37/49 [76%]) y/o Y93H (34/49 [69%]). Estas variantes de NS5A se detectaron juntas en 36/49 (74%) de los pacientes al momento del fracaso, y emergieron juntas (25/36 [69%]) de los pacientes con L31M/V-Y93H) o si emergió una, la otra era preexistente (11/36 [31%] pacientes). En 133 (103 con genotipo 1a y 30 con genotipo 1b) pacientes sin tratamiento previo y no respondedores previos que no alcanzaron SVR24 y fueron monitoreados a las 48 semanas post-tratamiento, las variantes asociadas con resistencia de NS5A genotipo 1a y genotipo 1b de firma generalmente persistieron; el reemplazo por secuencias de tipo salvaje fue detectado en 2/133 (2%; 2/103 pacientes con genotipo 1a y 0/30 pacientes con genotipo 1b) de los fracasos virológicos.

Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de daclatasvir fueron evaluadas en adultos sanos y en pacientes con infección crónica por el VHC. Luego de dosis orales múltiples de daclatasvir de 60 mg una vez por día en combinación con pegInterferón alfa y Ribavirina en pacientes con infección crónica por el VHC genotipo 1 sin tratamiento previo, la $C_{m\acute{a}x}$ de daclatasvir por media geométrica (CV%) fue de 1534 (58) ng/ml, el AUC_{0-24h} fue de 14122 (70) ng•h/ml y la $C_{m\acute{i}n}$ fue de 232 (83) ng/ml.

Absorción

Daclatasvir administrado en forma de comprimido fue rápidamente absorbido luego de dosis orales múltiples, con concentraciones plasmáticas pico ocurridas entre 1 y 2 horas después.

Los valores de $C_{m\acute{a}x}$, AUC y $C_{m\acute{i}n}$ de Daclatasvir aumentaron de manera casi proporcional a la dosis. El estado estacionario se alcanzó luego de 4 días de administración una vez por día. Con la dosis de 60 mg, la exposición a Daclatasvir fue similar entre individuos sanos y pacientes infectados con el VHC.

Los estudios *in vitro* e *in vivo* mostraron que el Daclatasvir es un sustrato de P-gp. La biodisponibilidad absoluta de la formulación en comprimidos es del 67%.

Efecto de los alimentos sobre la absorción oral

En individuos sanos, la administración de comprimidos de 60 mg de Daclatasvir luego de una comida con alto contenido de grasa disminuyó los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC de Daclatasvir en un 28% y 23%, respectivamente, en comparación con la administración en ayunas. La administración de Daclatasvir en comprimidos de 60 mg tras una comida liviana no causó reducción de la exposición a Daclatasvir.

Distribución

En estado estacionario, la unión de Daclatasvir a las proteínas en pacientes infectados con el VHC fue de aproximadamente 99% e independiente de la dosis en el rango de dosis estudiado (de 1 mg a 100 mg). En pacientes que recibieron Daclatasvir 60 mg en comprimidos orales, seguidos por una dosis intravenosa de 100 µg de [^{13}C , ^{15}N]-daclatasvir, el volumen de distribución estimado en estado estacionario fue de 47 l.

Daclatasvir es un inhibidor de P-gp, OATP 1B1 y BCRP. *In vitro*, Daclatasvir es inhibidor de los transportadores de captación renal, los transportadores de aniones orgánicos (OAT) 1 y 3, y OCT2, pero no se prevé que tenga efecto clínico sobre la farmacocinética de sustratos de estos transportadores.

Biotransformación

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

Eliminación

Luego de la administración de dosis orales únicas de ^{14}C -daclatasvir a individuos sanos, el 88% de la radioactividad total se recuperó en las heces (53% como fármaco inalterado) y el 6,6% se excretó en la orina (principalmente como fármaco inalterado). Tras la administración de dosis múltiples de daclatasvir, se observó una eliminación similar.

2658



Daclatasvir a pacientes infectados por el VHC, la vida media de eliminación terminal de Daclatasvir osciló entre 12 y 15 horas. En pacientes que recibieron daclatasvir 60 mg en forma de comprimidos orales, seguidos por una dosis intravenosa de 100 µg de [¹³C, ¹⁵N]-daclatasvir, el clearance total fue de 4,24 l/h.

Poblaciones especiales

Deterioro renal

La farmacocinética de Daclatasvir tras una dosis oral única de 60 mg fue estudiada en individuos no infectados con el VHC con deterioro renal. El AUC de Daclatasvir no unido se estimó 18%, 39% y 51% mayor en pacientes con valores de clearance de creatinina (CLCr) de 60, 30 y 15 ml/min, respectivamente, en comparación con pacientes con una función renal normal. Los pacientes con enfermedad renal en estadio terminal que requerían hemodiálisis tuvieron un aumento del 27% del AUC de Daclatasvir y un aumento del 20% del AUC del fármaco no unido en comparación con los pacientes con una función renal normal (véase la sección Posología y método de administración).

Deterioro hepático

La farmacocinética de Daclatasvir luego de una dosis oral única de 30 mg fue estudiada en individuos no infectados por el VHC con deterioro hepático leve (Child-Pugh A), moderado (Child-Pugh B) y severo (Child-Pugh C) en comparación con pacientes sin deterioro hepático. Los valores de C_{max} y AUC de Daclatasvir total (fármaco libre y unido a proteínas) fueron menores en pacientes con deterioro hepático; sin embargo, el deterioro hepático no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre las concentraciones del fármaco libre Daclatasvir (véase la sección Posología y método de administración).

Población geriátrica

El análisis de farmacocinética poblacional de los datos de los ensayos clínicos indicó que la edad no tuvo efecto aparente sobre la farmacocinética del Daclatasvir. Los datos sobre pacientes ≥65 años de edad son limitados (véase la sección Advertencias especiales y precauciones de uso).

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 clearance oral aparente (CL/F) de Daclatasvir, donde las pacientes femeninas tienen un CL/F levemente menor, pero la magnitud del efecto sobre la exposición a Daclatasvir no reviste importancia clínica.


Raza

El análisis de farmacocinética poblacional de los datos de los ensayos clínicos identificó la raza (categorías de "otras razas" [pacientes que no son blancos, negros ni asiáticos] y "raza negra") como covariable estadísticamente significativa sobre el clearance oral aparente (CL/F) y el volumen de distribución aparente (V_c/F) de Daclatasvir que causa exposiciones levemente mayores en comparación con los pacientes blancos, pero la magnitud del efecto sobre la exposición a Daclatasvir no reviste importancia clínica.

Datos de seguridad preclínicos

Toxicología

En estudios de toxicología con dosis repetidas realizados en animales, se observaron efectos hepáticos (hipertrofia/ hiperplasia de células de Kupffer, infiltración de células mononucleares e hiperplasia de conductos biliares) y efectos sobre las glándulas suprarrenales (cambios en la vacuolación citoplásmica e hipertrofia/ hiperplasia cortical adrenal) a exposiciones similares o levemente mayores que la exposición AUC clínica. En perros, se observó hipocelularidad de médula ósea con cambios de patología clínica correlacionados a exposiciones que eran 9 veces la exposición AUC clínica. Ninguno de estos efectos se ha observado en humanos.


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico


MARIA BELEN PONT
Apoderada



265

Carcinogénesis y mutagénesis

Daclatasvir no fue carcinogénico en ratones ni en ratas a exposiciones 8 veces mayores o 4 veces mayores, respectivamente, que la exposición AUC clínica. No se observó evidencia de actividad mutagénica o clastogénica en pruebas de mutagénesis *in vitro* (Ames), ensayos de mutaciones en mamíferos en células de ovario de hámster chino ni en un estudio oral de micronúcleos *in vivo* en ratas.

Fertilidad

Daclatasvir no tuvo efectos sobre la fertilidad en ratas hembras en ninguna de las dosis evaluadas. El mayor valor de AUC en animales hembras no afectados fue de 18 veces la exposición AUC clínica. En ratas machos, los efectos sobre los criterios de valoración reproductivos se limitaron a reducciones del peso de próstata/ vesículas seminales y aumentos mínimos de esperma dismórfico con 200 mg/kg/día; sin embargo, ninguno de los hallazgos afectó de manera adversa la fertilidad ni el número de concepciones viables engendradas. El AUC asociada con esta dosis en machos es 19 veces la exposición AUC clínica.

Desarrollo embrionario fetal

Daclatasvir es embriotóxico y teratogénico en ratas y conejos a exposiciones de 4 veces o más (en ratas) y 16 veces (en conejos) superiores a la exposición AUC clínica. La toxicidad en el desarrollo consistió en un aumento de la letalidad embrionofetal, reducción del peso corporal fetal y mayor incidencia de malformaciones y variaciones fetales. En ratas, las malformaciones afectaron principalmente cerebro, cráneo, ojos, orejas, nariz, labios, paladar o extremidades, y en conejos, las costillas y el área cardiovascular. Se observó toxicidad materna, incluida mortalidad, abortos, signos clínicos adversos, descenso del peso corporal y del consumo de alimento, en ambas especies a exposiciones 25 veces (ratas) y 72 veces (conejos) mayores que la exposición AUC clínica.

En un estudio de desarrollo pre- y post-natal en ratas, no se produjo toxicidad materna ni en el desarrollo con dosis de hasta 50 mg/kg/día, asociadas con valores de AUC 2 veces superiores a la exposición AUC clínica. A la mayor dosis (100 mg/kg/día), la toxicidad materna incluyó mortalidad y distocia; la toxicidad en el desarrollo incluyó leves reducciones de la viabilidad de la cría en los períodos peri- y neo-natales; y reducciones del peso al nacimiento que persistieron en la adultez. El valor de AUC asociado con esta dosis es 4 veces la exposición AUC clínica.

Excreción en la leche

Daclatasvir fue excretado en la leche de las ratas en período de lactancia en concentraciones de 1,7 a 2 veces los niveles plasmáticos maternos.

Almacenamiento

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

Presentaciones

Envases de 28 comprimidos recubiertos en blisters.

Fabricado por:

Bristol-Myers Squibb Company

4601 Highway 62 East

Mount Vernon, Indiana 47620, EE.UU

Envasado por:

Bristol-Myers Squibb S.r.l., Anagni, Italia

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN [Signature]
[Signature]

2358



Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. Av. del Libertador 77 / 101, piso 6°,
Vicente López, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Información Médica: Tel.: 0800-666-1179

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA
RECETA MÉDICA.**

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y
FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Disp. N°

Fecha de la última revisión:

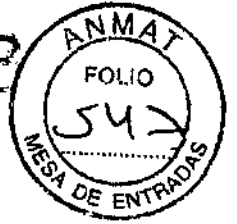
DAKLINZA™ es una marca de Bristol-Myers Squibb


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Directora Técnica



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Aptoderada

2658



Información para el paciente

DAKLINZA
DACLATASVIR 30/60 mg
Comprimidos recubiertos

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

- Conserve este prospecto, ya que quizá deba releerlo.
- Si tiene alguna pregunta adicional, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento le ha sido recetado a usted únicamente. No se lo dé a otros, ya que puede causarles un daño, incluso aunque sus signos de enfermedad sean iguales a los suyos.
- Si sufre algún efecto secundario, informe a su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier posible efecto secundario no enumerado en este prospecto. Véase la sección 4.

Qué encontrará en este prospecto:

1. Qué es Daklinza y para qué se usa
2. Lo que necesita saber antes de tomar Daklinza
3. Cómo tomar Daklinza
4. Posibles efectos secundarios
5. Cómo conservar Daklinza
6. Contenidos del envase e información adicional

1. Qué es Daklinza y para qué se usa

Daklinza contiene el ingrediente activo Daclatasvir, el cual se usa para tratar adultos con hepatitis C, una enfermedad infecciosa que afecta el 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 período de tiempo.

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

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

2. Lo que necesita saber antes de tomar Daklinza

No tome Daklinza:

- si es alérgico al Daclatasvir o a cualquiera de los demás ingredientes de este medicamento (enumerados en la sección 6 de este prospecto).
- si está recibiendo (por boca, vena u otro modo) cualquiera de los siguientes medicamentos:
 - fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina o fenobarbital, usados para tratar la epilepsia, entre otras enfermedades.
 - rifampicina, rifabutina o rifapentina, antibióticos usados para tratar la tuberculosis.
 - dexametasona, un corticoesteroide usado para tratar enfermedades alérgicas e inflamatorias.
 - medicamentos que contienen hierba de San Juan (*Hipérico- Hypericum perforatum*, una preparación a base de hierbas).

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

1. Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apodrada

2658



Dado que Daklinza siempre se debe usar en combinación con otros medicamentos contra la infección por hepatitis C, asegúrese de leer la sección "No tomar" del prospecto de estos medicamentos. Si no está seguro respecto de cualquier información contenida en los prospectos, comuníquese con su médico o farmacéutico.

Advertencias y precauciones

Consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar Daklinza.

Informe a su médico en cualquiera de los siguientes casos:

- si está infectado por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o tiene infección por hepatitis B.
- si tuvo o está esperando un trasplante de hígado u otro órgano.
- si su hígado está afectado y no funciona adecuadamente (enfermedad hepática descompensada).

Niños y adolescentes

Daklinza no está recomendado para pacientes de menos de 18 años de edad. Daklinza no ha sido estudiado aún en niños y adolescentes.

Otros medicamentos y Daklinza

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

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

- fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina o fenobarbital, usados para tratar la epilepsia, entre otras enfermedades.
- rifampicina, rifabutina o rifapentina, antibióticos usados para tratar la tuberculosis.
- dexametasona, un corticoesteroide usado para tratar enfermedades alérgicas e inflamatorias.
- medicamentos que contienen hierba de San Juan (Hiperico- *Hypericum perforatum*, una preparación a base de hierbas).

Estos medicamentos disminuyen el efecto de Daklinza, de modo que su tratamiento no funcionará. Si usted toma estos productos, informe inmediatamente a su médico.

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

- medicamentos usados para tratar la infección por el VIH: atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, etravirina, nevirapina, efavirenz o cualquier medicamento combinado con cobicistat.
- medicamentos usados para tratar la infección por hepatitis C: boceprevir o telaprevir.
- medicamentos usados para tratar infecciones bacterianas: claritromicina, telitromicina o eritromicina.
- medicamentos usado para prevenir la formación de coágulos de sangre: etexilato de dabigatrán.
- medicamentos usados para tratar infecciones fúngicas: ketoconazol, itraconazol, posaconazol o voriconazol.
- medicamentos usada para tratar la frecuencia cardíaca irregular: digoxina.
- medicamentos usados para reducir la presión arterial: verapamilo, diltiazem, nifedipina o amlodipina.
- medicamentos usados para reducir el colesterol en sangre: rosuvastatina, atorvastatina, fluvastatina, simvastatina, pitavastatina o pravastatina.
- anticonceptivos orales.

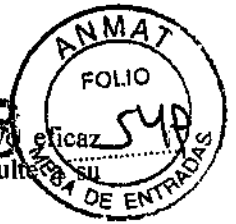
Con algunos de estos medicamentos, su médico quizá deba modificar la dosis de Daklinza.

Embarazo y anticoncepción

Informe a su médico si está embarazada, cree estar embarazada o planea quedar embarazada. Si queda embarazada, deje de tomar Daklinza e informe de inmediato a su médico.

Si está embarazada, no debe tomar Daklinza.

2658



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

Daklinza a veces se usa junto con Ribavirina, la cual puede causar daño al embrión o feto. Por lo tanto, es muy importante que usted (o su pareja, en caso de un paciente hombre) no quede embarazada durante este tratamiento.

Lactancia

Se desconoce si Daklinza pasa a la leche materna humana. Usted no deberá amamantar a su hijo durante el tratamiento con Daklinza.

Manejo de vehículos y maquinarias

A veces los pacientes han reportado mareos, dificultad para concentrarse y problemas de visión mientras tomaban Daklinza junto con otros medicamentos para la hepatitis C. Si usted sufre cualquiera de estos efectos secundarios, no maneje vehículos ni use ninguna herramienta o máquina.

Daklinza contiene lactosa

Si su médico le ha informado que usted tiene intolerancia a la lactosa (o a otros azúcares), consulte al profesional antes de tomar Daklinza.

3. Cómo tomar Daklinza

Siempre tome este medicamento exactamente como le indicó su médico. Consulte con su médico o farmacéutico si no está seguro.

Dosis recomendada

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

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

Dado que Daklinza siempre se debe usar con otros medicamentos contra la hepatitis C, sírvase leer los prospectos de dichos medicamentos. Si tiene alguna pregunta, consulte a su médico o farmacéutico.

Durante cuánto tiempo debe tomar Daklinza

Asegúrese de tomar Daklinza durante todo el tiempo que le indique su médico.


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

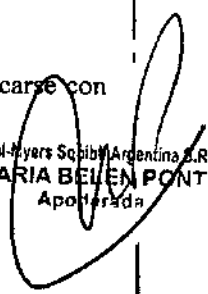
Si toma más Daklinza del que debe

Si por accidente toma más comprimidos de Daklinza que lo que le indicó el médico, comuníquese con el médico de inmediato o concurra al hospital más cercano para recibir atención. Lleve el blister de comprimidos con usted de modo de poder describir fácilmente lo que ha tomado.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247


Myers Squibb Argentina S.R.L.
Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Aptorizada

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

2658



Si se olvida de tomar Daklinza

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

Si se olvida una dosis:

- y se da cuenta dentro de las 20 horas del momento en que toma Daklinza 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 Daklinza 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 Daklinza

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

Si tiene alguna otra pregunta sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos secundarios

A igual que cualquier otro remedio, éste puede causar efectos secundarios, aunque no todas las personas los sufren.

Cuando Daklinza es usada junto con Sofosbuvir (con o sin Ribavirina), se han reportado los siguientes efectos secundarios:

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

- dolor de cabeza, náuseas, cansancio

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

- disminución del apetito
- dificultar para dormir
- mareos
- migraña (o dolor de cabeza muy fuerte)
- falta de aliento
- sofocones
- picazón, piel seca, pérdida o caída de cabello inusual, sarpullido
- diarrea, dolor abdominal, constipación, excesiva cantidad de gas en el estómago o intestino, acidez, vómitos
- tos, congestión nasal (nariz tapada), boca seca
- dolor de articulaciones, dolor o molestia en los músculos no causada por ejercicio
- depresión, ansiedad, irritabilidad
- reducción de los glóbulos rojos (anemia)

Cuando Daklinza se usa junto con pegInterferón alfa y Ribavirina, los efectos secundarios reportados son los mismos que aquellos enumerados en los prospectos de dichos medicamentos. A continuación se enumeran los más comunes entre estos efectos secundarios:

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

- disminución del apetito
- dificultar para dormir
- dolor de cabeza
- falta de aliento
- náuseas
- cansancio
- enfermedad tipo gripe, fiebre

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
María P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELÉN PONT
Andrés

265



- picazón, piel seca, pérdida o caída de cabello inusual, sarpullido
- diarrea
- tos
- dolor de articulaciones, dolor o molestia en los músculos no causada por ejercicio, debilidad inusual
- irritabilidad
- reducción de los glóbulos rojos (anemia), reducción de los glóbulos blancos

Si usted sufre algún efecto colateral, informe a su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier posible efecto secundario no enumerado en este prospecto

5. Cómo conservar Daklinza

Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños.

No use este medicamento luego de la fecha de vencimiento indicada en la caja y el blíster. La fecha de vencimiento se refiere al último día de ese mes.

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

6. Contenidos del envase e información adicional

Contenido de Daklinza

- La sustancia activa es Daclatasvir. Cada comprimido recubierto contiene 30 ó 60 mg de Daclatasvir (en forma de diclorhidrato).
- Los otros ingredientes son:
 - *Núcleo del comprimido:* lactosa anhidra (véase la sección 2), celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio y estearato de magnesio.
 - *Recubrimiento:* hipromelosa, dióxido de titanio, polietilenglicol 400, FD&C azul N°2/laca aluminica índigo carmín y óxido de hierro amarillo.

Presentaciones

Envases conteniendo 28 comprimidos en blisters.

Fabricado por:

Bristol-Myers Squibb Company

4601 Highway 62 East

Mount Vernon, Indiana 47620, EE.UU

Envasado por:

Bristol-Myers Squibb S.r.l., Anagni, Italia

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA –

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° _____

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. Av. del Libertador 77 / 101, piso 6°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Información Médica: Tel.: 0800-666-1179

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

2658



MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL.

NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Disp. N°

Fecha de la última revisión:

CONSULTE A SU MÉDICO

DAKLINZA™ es una marca de Bristol-Myers Squibb

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN POMAR



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III
CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-013133-14-0

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº ~~2658~~, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: DAKLINZA

Nombre/s genérico/s: DACLATASVIR

País de origen de elaboración: EEUU y Acondicionamiento ITALIA.

País de procedencia: ITALIA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ALEMANIA E INGLATERRA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: BRISTOL – MYERS SQUIBB COMPANY (GRANEL) Y BRISTOL – MYERS SQUIBB S.R.L. (ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO).

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 4601, HIGHWAY, 62 EAST MOUNT VERNON, INDIANA 47620, ESTADOS UNIDOS (BRISTOL – MYERS SQUIBB COMPANY) – LOC. FONTANA DEL CERASO, 03012 ANAGNI, ITALIA



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

(BRISTOL – MYERS SQUIBB S.R.L.)

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: ALVARO BARROS
1113, LUIS GUILLON, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: DAKLINZA.

Clasificación ATC: J05AX14.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO EN COMBINACIÓN CON OTROS
PRODUCTOS MEDICINALES PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA
POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) EN ADULTOS.

Concentración/es: 33 mg de DACLATASVIR DICLORHIDRATO (equivalente a 30
mg de DACLATASVIR).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DACLATASVIR DICLORHIDRATO 33 mg (equivalente a 30 mg de
DACLATASVIR).

Excipientes: DIOXIDO DE SILICIO 1.5 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 2.4 mg,
CROSCARMELOSA SODICA 7.5 mg, CELÚLOSA MICROCRISTALINA 47.85 mg,
LACTOSA ANHIDRA 57.75 mg, OPADRY VERDE (HIPROMELOSA, DIOXIDO DE
TITANIO, POLIETILENGLICOL 400, FD&C AZUL Nº 2/LACA ALUMINICA INDIGO



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

CARMIN Y OXIDO DE HIERRO AMARILLO) 6 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC/PCTFE/ALUMINIO.

Presentación: ENVASES QUE CONTIENEN 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES QUE CONTIENEN 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 30 MESES

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: DAKLINZA.

Clasificación ATC: J05AX14.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO EN COMBINACIÓN CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) EN ADULTOS...

Concentración/es: 66 mg de DACLATASVIR DICLORHIDRATO (equivalente a 60 mg de DACLATASVIR).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DACLATASVIR DICLORHIDRATO 66 mg (equivalente a 60 mg de



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DACLATASVIR).

Excipientes: DIOXIDO DE SILICIO 3 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 4.8 mg, CROSCARMELOSA SODICA 15 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 95.7 mg, LACTOSA ANHIDRA 115.5 mg, OPADRY VERDE (HIPROMELOSA, DIOXIDO DE TITANIO, POLIETILENGLICOL 400, FD&C AZUL N° 2/LACA ALUMINICA INDIGO CARMIN Y OXIDO DE HIERRO AMARILLO) 15 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC/PCTFE/ALUMINIO.

Presentación: ENVASES QUE CONTIENEN 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES QUE CONTIENEN 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 30 MESES

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. el Certificado N° **57664**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 09 ABR 2015 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

2658

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.