



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN Nº **9290**

BUENOS AIRES, **17 AGO 2016**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-003231-16-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DAKLINZA / DACLATASVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DACLATASVIR (COMO DICLORHIDRATO) 30,0 mg - 60,0 mg; aprobada por Certificado Nº 57.664.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la

LP
J 7



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN Nº **9 2 9 0**

Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la
Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha
tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el
Decreto Nº 1490/92 y Decreto Nº 101 de fecha 16 de Diciembre de
2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e
información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal
denominada DAKLINZA / DACLATASVIR, Forma farmacéutica y
concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DACLATASVIR (COMO
DICLORHIDRATO) 30,0 mg - 60,0 mg; aprobada por Certificado Nº
57.664 y Disposición Nº 2658/15, propiedad de la firma BRISTOL MYERS
SQUIBB ARGENTINA S.R.L., cuyos textos constan de fojas 446 a 451,

40

J
A



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

DISPOSICIÓN Nº **9 2 9 0**

para los prospectos y de fojas 427 a 444, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 2658/15 los rótulos autorizados por las fojas 446 y 447, los prospectos autorizados por las fojas 330 a 361 y la información para el paciente autorizada por las fojas 427 a 432, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 57.664 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-003231-16-0

DISPOSICIÓN Nº **9 2 9 0**

Jfs


Dr. ROBERTO LEÓN
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **9.290** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.664 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: DAKLINZA / DACLATASVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DACLATASVIR (COMO CLORHIDRATO) 30,0 mg - 60,0 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2658/15.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-013133-14-0.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos, Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 10398/15.	Rótulos de fs. 446 a 451, corresponde desglosar de fs. 446 a 447. Prospectos de fs. 330 a 425, corresponde desglosar de fs. 330 a 361. Información para el paciente de fs. 427 a 444, corresponde desglosar de fs. 427 a 432.-

1



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., Titular del Certificado de Autorización N° 57.664 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de..... **17 AGO 2016**

Expediente N° 1-0047-0000-003231-16-0

DISPOSICIÓN N°

Jfs **9 2 9 0**


Dr. ROBERTO LEDESMA
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

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.

428

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.

Advertencias y precauciones

Consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar Daklinza.

Informe a su médico en cualquiera de los siguientes casos:

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

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

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

Niños y adolescentes

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 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 ajustar la dosis de Daklinza, o quizá usted no pueda tomar Daklinza con ciertos medicamentos.

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

- fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina o fenobarbital, usados para tratar los ataques epilépticos;
- rifampicina, rifabutina o rifapentina, antibióticos usados para tratar la tuberculosis;
- dexametasona, un esteroide 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 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:

- amiodarona o digoxina, utilizados para tratar el ritmo cardiaco irregular;
- atazanavir/ritonavir, atazanavir/cobicistat, medicamento combinado de elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato, etravirina, nevirapina o efavirenz, utilizados para tratar la infección por VIH
- boceprevir o telaprevir, usados para tratar la infección por hepatitis C;
- claritromicina, telitromicina o eritromicina, usados para tratar infecciones bacterianas;
- etexilato de dabigatrán, usado para prevenir la formación de coágulos de sangre;
- ketoconazol, itraconazol, posaconazol o voriconazol, usados para tratar infecciones fúngicas;
- verapamilo, diltiazem, nifedipina o amlodipina, usados para reducir la presión arterial;
- rosuvastatina, atorvastatina, fluvastatina, simvastatina, pitavastatina o pravastatina, usados para reducir el colesterol en sangre;

- anticonceptivos orales.

Con algunos de estos medicamentos, su médico quizá deba ajustar 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.

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.

Daklinza a veces se usa junto con ribavirina, la cual puede causar daño al bebé por nacer. 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 ciertos azúcares (por ejemplo, lactosa), 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 de Daklinza es 60 mg una vez al día. 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.

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 períodos 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 blíster de comprimidos con usted de modo de poder describir fácilmente lo que ha tomado.

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

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

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

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 periodo 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.

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 (sin ribavirina), se han reportado los siguientes efectos secundarios:

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

dolor de cabeza, cansancio

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

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

Cuando Daklinza se utiliza junto con sofosbuvir y ribavirina, se han comunicado los siguientes efectos adversos.

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

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

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

- disminución del apetito
- dificultad para dormir, irritabilidad
- mareos
- migraña

923

431

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

Cuando 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
- fatiga
- enfermedad tipo gripe, fiebre
- 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

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

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 principio activo es daclatasvir. Cada comprimido recubierto contiene 30 o 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 blísters.


 PAULA SCIEGITTO S.R.L.
 Apoderada

200
432

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° 57.664

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.

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

JS

PAULA SCIGITTO
Apoderada

Tabla 1: Tratamiento recomendado para terapia combinada con Daklinza sin interferón

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

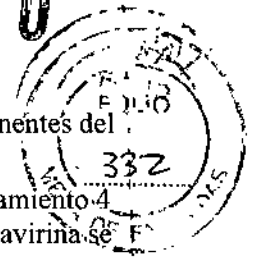
GT: Genotipo; CP: Child Pugh.

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

Daklinza + peginterferón alfa + ribavirina

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

PAULA S C ESITTO
Apodada



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

Guía de dosificación de ribavirina

La dosis de ribavirina, cuando se combina con Daklinza, se basa en el peso (1.000 ó 1.200 mg en pacientes de <75 kg ó ≥75 kg, respectivamente). Remítase a la Síntesis de Características del Producto de ribavirina.

Para los pacientes con cirrosis Child-Pugh A, B o C, o con recurrencia de la infección por VHC luego del trasplante de hígado, la dosis inicial recomendada de ribavirina es de 600 mg por día con alimento. Si la dosis inicial es bien tolerada, se puede aumentar gradualmente hasta un máximo de 1.000-1.200 mg diarios (punto de referencia: 75 kg). Si la dosis inicial no es bien tolerada, se debe reducir según indicación clínica, sobre la base de las mediciones de hemoglobina y clearance de creatinina (véase la Tabla 2).

Tabla 2: Guía de dosis de ribavirina para la coadministración con Daklinza para pacientes con cirrosis o post-trasplante

Valores de laboratorio/ Criterios clínicos	Guía de dosis de ribavirina
Hemoglobina	
>12 g/dl	600 mg por día
> 10 a ≤12 g/dl	400 mg por día
> 8,5 a ≤10 g/dl	200 mg por día
≤8,5 g/dl	Discontinuar la ribavirina
Clearance de creatinina	
>50 ml/min	Seguir los lineamientos anteriores para hemoglobina
>30 a ≤50 ml/min	200 mg día por medio
≤30 ml/min o hemodiálisis	Discontinuar la ribavirina

Modificación, interrupción y discontinuación de la dosis

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

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

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

Es poco probable que los pacientes con una 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 del VHC que determinan la discontinuación del tratamiento (es decir, las reglas de interrupción del tratamiento) se presentan en la Tabla 3.

Bioré-A, s. de B...
 PAULA S. C. EGITTO
 Apodetada

929

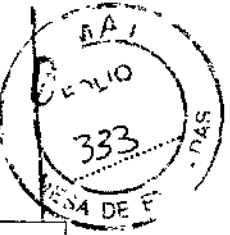


Tabla 3: Reglas de interrupción del tratamiento en pacientes con respuesta virológica inadecuada durante el tratamiento que reciben Daklinza en combinación con peginterferón alfa y ribavirina

ARN del 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.

Poblaciones especiales

Población geriátrica

No se requiere un ajuste de la dosis de Daklinza para los pacientes de ≥65 años de edad (véase la sección Propiedades farmacocinéticas).

Deterioro renal

No se requiere un ajuste de la dosis de Daklinza para los 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 los 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) (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.

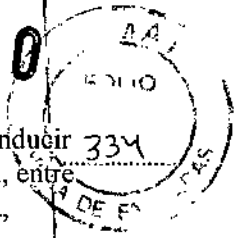
Método de administración

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.

9290



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 se debe administrar 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 y Posología y método de administración).

Bradicardia severa y bloqueo cardiaco

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

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

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

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

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

Actividad específica por genotipo

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. Los datos que apoyan el tratamiento de la infección por el genotipo 2 con Daklinza y sofosbuvir son limitados.

Los datos del estudio ALLY-3 (AI444218) apoyan el tratamiento con Daklinza + sofosbuvir de 12 semanas de duración tanto para los pacientes sin tratamiento previo (*naïve*) como para los previamente tratados con infección por el genotipo 3 sin cirrosis. Se observaron tasas menores de SVR en pacientes con cirrosis (véase la sección Propiedades farmacodinámicas). Los datos de los programas de uso compasivo que incluían pacientes con infección por genotipo 3 y cirrosis, apoyan el uso de Daklinza + sofosbuvir durante 24 semanas en estos pacientes. La relevancia de añadir ribavirina a este régimen se desconoce (véase la sección Propiedades farmacodinámicas).

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

Pacientes con enfermedad hepática Child-Pugh C

Se ha establecido la seguridad y la eficacia de Daklinza en el tratamiento de la infección por VHC en pacientes con enfermedad hepática Child-Pugh C en el estudio clínico ALLY-1 (AI444215, Daklinza

Argentina S.R.L.
PAULA S.C. EGITTO
Apoderada

9 2 3 10

335
DE P

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

Retratamiento con daclatasvir

No se ha establecido la eficacia de 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 4.6).

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).

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.

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 raros 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)

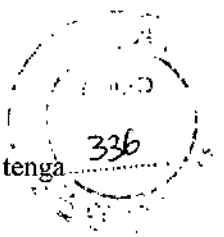
Daklinza está contraindicado en combinación con productos medicinales que son inductores potentes de CYP3A4 y P-gp, por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, rifampicina, rifabutina, rifapentina, dexametasona sistémica y el producto hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), 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, P-gp y del transportador de cationes orgánicos (OCT) 1. 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 4). Los inhibidores potentes de CYP3A4

AS

PAUL & SCOTTO
Apoderada



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 4). La coadministración de medicamentos que inhiben la actividad de P-gp o del OCT1 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 OCT1 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 4).

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.

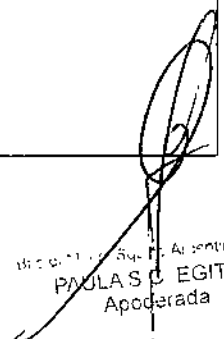
Tabla de síntesis de interacciones

La Tabla 4 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 4 se llevaron a cabo en adultos sanos. La tabla no es excluyente.

Tabla 4: 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>		
Sofosbuvir 400 mg una vez por día (daclatasvir 60 mg una vez por día) Estudio realizado en pacientes con infección crónica por el VHC	↔ Daclatasvir* AUC: 0,95 (0,82; 1,10) C _{máx} : 0,88 (0,78; 0,99) C _{min} : 0,91 (0,71; 1,16) ↔ GS-331007** AUC: 1,0 (0,95; 1,08) C _{máx} : 0,8 (0,77; 0,90) C _{min} : 1,4 (1,35; 1,53) *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.	No se requiere ajuste de dosis de Daklinza o sofosbuvir.

As


 S.A. Argentina S.R.L.
 PAULA C. EGITTO
 Apoderada

9 2 3 3
337

Tabla 4: Interacciones y recomendaciones de dosis con otros productos medicinales

Productos medicinales por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones sobre coadministración
<i>Inhibidores de proteasa</i>		
Boceprevir	Interacción no estudiada. <i>Esperada debido a la inhibición de CYP3A4 por parte de boceprevir:</i> ↑ Daclatasvir	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.
Simeprevir 150 mg una vez por día (daclatasvir 60 mg una vez por día)	↑ Daclatasvir AUC: 1,96 (1,84 ; 2,10) C _{máx} : 1,50 (1,39; 1,62) C _{mín} : 2,68 (2,42; 2,98) ↑ Simeprevir AUC: 1,44 (1,32; 1,56) C _{máx} : 1,39 (1,27; 1,52) C _{mín} : 1,49 (1,33; 1,67)	No se requiere ajuste de dosis de Daklinza o simeprevir.
Telaprevir 500 mg c/12h (daclatasvir 20 mg una vez por día) Telaprevir 750 mg c/8h (daclatasvir 20 mg una vez por día)	↑ Daclatasvir AUC: 2,32 (2,06; 2,62) C _{máx} : 1,46 (1,28; 1,66) ↔ Telaprevir AUC: 0,94 (0,84; 1,04) C _{máx} : 1,01 (0,89; 1,14) ↑ Daclatasvir AUC: 2,15 (1,87; 2,48) C _{máx} : 1,22 (1,04; 1,44) ↔ Telaprevir AUC: 0,99 (0,95; 1,03) C _{máx} : 1,02 (0,95; 1,09) Inhibición de CYP3A4 por parte de telaprevir	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.

Ar

PAULAS C. EGITTO
Apoderada

Tabla 4: Interacciones y recomendaciones de dosis con otros productos medicinales

Productos medicinales por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones sobre 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, atazanavir/cobicistat u otros inhibidores potentes de CYP3A4.</p>
<p>Atazanavir/cobicistat</p>	<p>Interacción no estudiada. <i>Esperada debido a la inhibición de CYP3A4 por parte de atazanavir/cobicistat:</i> ↑ Daclatasvir</p>	

Tabla 4: Interacciones y recomendaciones de dosis con otros productos medicinales

Productos medicinales por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones sobre coadministración
Darunavir 800 mg/ritonavir 100 mg una vez por día (daclatasvir 30 mg una vez por día)	↔ Daclatasvir AUC: 1,41 (1,32; 1,50) C _{máx} : 0,77 (0,70; 0,85) ↔ Darunavir AUC: 0,90 (0,73; 1,11) C _{máx} : 0,97 (0,80; 1,17) C _{mín} : 0,98 (0,67; 1,44)	No se requiere un ajuste de dosis de Daklinza 60 mg una vez por día, darunavir/ritonavir (800/100 mg una vez por día o 600/100 mg dos veces por día) o darunavir/cobicistat.
Darunavir/cobicistat	Interacción no estudiada. <i>Esperada:</i> ↔ Daclatasvir	
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg dos veces por día (daclatasvir 30 mg una vez por día)	↔ Daclatasvir AUC: 1,15 (1,07; 1,24) C _{máx} : 0,67 (0,61; 0,74) ↔ Lopinavir* AUC: 1,15 (0,77; 1,72) C _{máx} : 1,22 (1,06; 1,41) C _{mín} : 1,54 (0,46; 5,07) * El efecto de 60 mg de daclatasvir sobre lopinavir puede ser mayor.	No se requiere un ajuste de dosis de Daklinza 60 mg una vez por día o lopinavir/ritonavir.
<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.

AS

Tabla 4: Interacciones y recomendaciones de dosis con otros productos medicinales

340

Productos medicinales por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones sobre coadministración
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>		
Dolutegravir 50 mg una vez al día (daclatasvir 60 mg una vez al día)	↔ Daclatasvir AUC: 0,98 (0,83-1,15) C _{max} : 1,03 (0,84-1,25) C _{min} : 1,06 (0,88-1,29) ↑ Dolutegravir AUC: 1,33 (1,11-1,59) C _{max} : 1,29 (1,07-1,57) C _{min} : 1,45 (1,25-1,68) Inhibición de gp-P y BCRP por daclatasvir	No es necesario ajustar la dosis de Daklinza o dolutegravir.
Raltegravir	Interacción no estudiada. <i>Esperada:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Raltegravir	No se requiere ajuste de dosis de Daklinza o Raltegravir.
Elvitegravir, cobicistat, emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato	Interacción no estudiada para este comprimido combinado de dosis fija. <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 otro inhibidor potente de CYP3A4.
<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.
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 _{max} : 0,56 (0,46; 0,67) C _{min} : 0,89 (0,75; 1,06) Aumento del pH gástrico	No se requiere ajuste de dosis de Daklinza.



PAUKA S.C. EGITTO
Apoderada

Tabla 4: Interacciones y recomendaciones de dosis con otros productos medicinales

Productos medicinales por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones sobre coadministración
<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.
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).

JS



 B. J. ...
 PALLASCO
 Apoderada

Tabla 4: Interacciones y recomendaciones de dosis con otros productos medicinales

Productos medicinales por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones sobre coadministración
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	Se esperan modestos aumentos de la concentración de daclatasvir, pero no se requiere ajuste de dosis de Daklinza o 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	
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.

△

PAULA S. EGITTO
Apoderada

Tabla 4: Interacciones y recomendaciones de dosis con otros productos medicinales

Productos medicinales por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones sobre coadministración
Amiodarona	Interacción no estudiada.	Utilizar solo si no hay otra alternativa disponible. Se recomienda una estrecha vigilancia si este medicamento se administra junto con Daklinza en combinación con sofosbuvir (véase las secciones Advertencias especiales y precauciones de uso y Reacciones adversas)
<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.

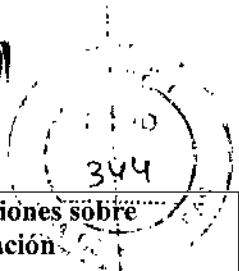


Tabla 4: Interacciones y recomendaciones de dosis con otros productos medicinales

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	

Br. en. M. Lore S. Anelli, Argentina
 PAULAS C. G. S. R. L.
 Apoderada

Tabla 4: 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>Benzodiacepinas</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 benzodiacepinas 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), disopiramida, propafenona, flecainida, mexilitina, quinidina o antiácidos.

Población pediátrica

Los estudios de interacción sólo se han realizado en adultos.



Paula Scigitto
 Apoderada

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 2215 pacientes con infección crónica por el VHC que recibieron Daklinza una vez por día, ya sea en combinación con sofosbuvir con o sin ribavirina (n=679, datos agrupados), o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina (n=1536, datos agrupados) de un total de 14 (catorce) estudios clínicos.

Daklinza en combinación con sofosbuvir

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

Daklinza en combinación con peginterferón alfa y ribavirina

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

PAULA S. C. LEGITTO
Apoderada

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se incluyen en la Tabla 5 según el régimen, el sistema de clasificación de órganos y frecuencia: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden descendente de gravedad.

Tabla 5: Reacciones adversas en estudios clínicos

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones Adversas	
Frecuencia	Daklinza +sofosbuvir + ribavirina N=203	Daklinza +sofosbuvir N=476
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
muy frecuentes	anemia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
frecuentes	disminución del apetito	
Trastornos psiquiátricos		
frecuentes	insomnio, irritabilidad	insomnio
Trastornos del sistema nervioso		
muy frecuentes	cefalea	cefalea
frecuentes	mareos, migraña	mareos, migraña
Trastornos vasculares		
frecuentes	sofocos	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
frecuentes	disnea, disnea de esfuerzo, tos, congestión nasal	
Trastornos gastrointestinales		
muy frecuentes	náuseas	
frecuentes	diarrea, vómitos, dolor abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, estreñimiento, sequedad de boca, flatulencia	náuseas, diarrea, dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
frecuentes	erupción cutánea, alopecia, prurito, sequedad de piel	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
frecuentes	artralgia, mialgia	artralgia, mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
muy frecuentes	cansancio	cansancio

Anormalidades de laboratorio

En estudios clínicos de Daklinza en combinación con sofosbuvir, con o sin ribavirina, el 2% de los pacientes tuvo un descenso de hemoglobina de Grado 3; todos estos pacientes recibieron Daklinza + sofosbuvir + ribavirina. Se observaron aumentos de Grado 3/4 en la bilirrubina total en el 5% de los pacientes (todos en pacientes con coinfección por el VIH que estaban recibiendo atazanavir en forma concomitante, con cirrosis Child Pugh A, B o C, o con posterioridad a un trasplante de hígado).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadasArritmias cardiacas

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

348

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.

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. En el genotipo 4, las sustituciones de aminoácidos en 30 y 93 ($EC_{50} < 16$ nM) fueron seleccionadas frecuentemente.

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 daclatasvir en combinación con sofosbuvir o con peginterferón alfa y ribavirina, los valores de ARN del 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 del VHC menor al LLOQ a las 12 semanas luego del

FAULAS C. EGITTO
Apoderada

final del tratamiento (SVR12) para los estudios AI444040, ALLY-1 (AI444215), ALLY-2 (AI444216), ALLY-3 (AI445218), AI444042 y AI444043, y como un valor de ARN del 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, en el tratamiento de pacientes con infección crónica por el VHC en cuatro estudios abiertos (AI444040, ALLY-1, ALLY-2 y ALLY-3).

En el estudio AI444040, 211 adultos con infección por VHC genotipo 1, 2, o 3 y sin cirrosis recibieron daclatasvir y sofosbuvir, con o sin ribavirina. Entre los 167 pacientes con infección por el 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 ≥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 6 y 7). 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 del 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 6).

Tabla 6: Resultados del tratamiento, daclatasvir en combinación con sofosbuvir, VHC genotipo 1 en el Estudio AI444040

	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 ARN del VHC indetectable	70 (100%)	56 (100%)	126 (100%)	19 (91%)	19 (95%)	38 (93%)
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%)

AS

PAULA S. C. EGITO
Abogada

* Los pacientes que tenían datos faltantes en la Semana 12 de seguimiento se consideraron respondedores si su siguiente valor disponible de ARN del VHC fue <LLOQ. Un paciente sin tratamiento previo tuvo datos faltantes en las Semanas 12 y 24 post-tratamiento. 300

Tabla 7: Resultados del tratamiento, daclatasvir en combinación con sofosbuvir durante 24 semanas, pacientes con VHC genotipo 2 ó 3 en el Estudio AI444040

	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 del 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 del 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 del VHC <LLOQ, detectable en la Semana 8 de tratamiento. La recaída se definió como un valor de ARN del VHC ≥LLOQ durante el seguimiento, luego de un nivel de ARN del VHC <LLOQ al final de tratamiento. La recaída incluye observaciones hasta la Semana 24 de seguimiento.

Cirrosis avanzada y post-trasplante de hígado (ALLY-1)

En el estudio ALLY-1, el régimen de daclatasvir, sofosbuvir y ribavirina administrado durante 12 semanas fue evaluado en 113 adultos con hepatitis C crónica y cirrosis Child-Pugh A, B o C (n=60), o con recurrencia del VHC luego del trasplante de hígado (n=53). Los pacientes con infección por VHC genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 fueron elegibles para ser enrolados. Los pacientes recibieron daclatasvir 60 mg una vez por día, sofosbuvir 400 mg una vez por día y ribavirina (dosis inicial de 600 mg) durante 12 semanas, y fueron monitoreados durante 24 semanas luego del tratamiento. La demografía de los pacientes y las principales características de la enfermedad se sintetizan en la Tabla 8.

Tabla 8: Demografía y principales características de la enfermedad en el estudio ALLY-1

	Cohorte cirrótica N = 60	Post-trasplante hepático N = 53
Edad (años): mediana (rango)	58 (19-75)	59 (22-82)
Raza: Blanca	57 (95%)	51 (96%)
Negra/ afroamericana	3 (5%)	1 (2%)
Otra	0	1 (2%)
Genotipo del VHC:		
1a	34 (57%)	31 (58%)
1b	11 (18%)	10 (19%)
2	5 (8%)	0
3	6 (10%)	11 (21%)

Tabla 8: Demografía y principales características de la enfermedad en el estudio ALLY-1

	Cohorte cirrótica N = 60	Post-trasplante hepático N = 53
4	4 (7%)	0
6	0	1 (2%)
Estadio de fibrosis		
F0	0	6 (11%)
F1	1 (2%)	10 (19%)
F2	3 (5%)	7 (13%)
F3	8 (13%)	13 (25%)
F4	48 (80%)	16 (30%)
No reportado	0	1 (2%)
Clases CP		
		ND
CP A	12 (20%)	
CP B	32 (53%)	
CP C	16 (27%)	
Puntaje MELD		
		ND
Media	13,3	
Mediana	13,0	
Q1, Q3	10; 16	
Mín., máx.	8; 27	

ND: No determinado

Se alcanzó la SVR12 en el 83% (50/60) de los pacientes de la cohorte con cirrosis, con una marcada diferencia entre pacientes con Child-Pugh A o B (92-94%) en comparación con aquellos con Child-Pugh C, y en el 94% de los pacientes de la cohorte post-trasplante hepático (Tabla 9). Las tasas de SVR fueron comparables independientemente de la edad, raza, género, estado de alelo IL28B o nivel basal de ARN del VHC. En la cohorte con cirrosis, 4 pacientes con carcinoma hepatocelular fueron sometidos a un trasplante de hígado luego de 1-71 días de tratamiento; 3 de los 4 pacientes recibieron 12 semanas de extensión del tratamiento post-trasplante hepático, y 1 paciente, tratado durante 23 días antes del trasplante, no recibió extensión del tratamiento. Los 4 pacientes alcanzaron SVR12.

Tabla 9: Resultados del tratamiento, daclatasvir en combinación con sofosbuvir y ribavirina durante 12 semanas, pacientes con cirrosis o recurrencia del VHC luego del trasplante hepático, estudio ALLY-1

	Cohorte cirrótica N=60		Post-trasplante hepático N=53	
Final del tratamiento				
ARN del VHC indetectable	58/60 (97%)		53/53 (100%)	
	SVR12	Recaída	SVR12	Recaída
Todos los pacientes	50/60 (83%)	9/58* (16%)	50/53 (94%)	3/53 (6%)
Cirrosis			ND	ND
CP A	11/12 (92%)	1/12 (8%)		
CP B	30/32 (94%)	2/32 (6%)		
CP C	9/16 (56%)	6/14 (43%)		
Genotipo 1	37/45 (82%)	7/45 (16%)	39/41 (97%)	2/41 (5%)
1a	26/34 (77%)	7/33 (21%)	30/31 (97%)	1/31 (3%)

AS

Tabla 9: Resultados del tratamiento, daclatasvir en combinación con sofosbuvir y ribavirina durante 12 semanas, pacientes con cirrosis o recurrencia del VHC luego del trasplante hepático, estudio ALLY-1

	Cohorte cirrótica N=60		Post-trasplante hepático N=53	
1b	11/11 (100%)	0%	9/10 (90%)	1/10 (10%)
Genotipo 2	4/5 (80%)	1/5 (20%)	--	--
Genotipo 3	5/6 (83%)	1/6 (17%)	10/11 (91%)	1/11 (9%)
Genotipo 4	4/4 (100%)	0%	--	--
Genotipo 6	--	--	1/1 (100%)	0%

ND: No determinado.

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

Coinfección con VHC/VIH (ALLY-2)

En el estudio ALLY-2, la combinación de daclatasvir y sofosbuvir administrada durante 12 semanas fue evaluada en 153 adultos con hepatitis C crónica y coinfección con el VIH; 101 pacientes no habían recibido tratamiento previo para el VHC, y 52 pacientes habían fracasado en la terapia previa para el VHC. Los pacientes con infección por VHC genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 fueron elegibles para ser enrolados, incluidos pacientes con cirrosis compensada (Child-Pugh A). La dosis de daclatasvir se ajustó en función del uso concomitante de antirretrovirales. La demografía y características basales de la enfermedad de los pacientes se sintetizan en la Tabla 10.

Tabla 10: Demografía y características basales e el estudio ALLY-2

Disposición de pacientes	daclatasvir + sofosbuvir 12 semanas N = 153
Edad (años): mediana (rango)	53 (24-71)
Raza:	
Blanca	97 (63%)
Negra/ afroamericana	50 (33%)
Otra	6 (4%)
Genotipo del VHC:	
1a	104 (68%)
1b	23 (15%)
2	13 (8%)
3	10 (7%)
4	3 (2%)
Cirrosis compensada	24 (16%)
Terapia concomitante para el VIH:	
Basada en PI	70 (46%)
Basada en NNRTI	40 (26%)
Otra	41 (27%)
Ninguna	2 (1%)

En general, se alcanzó la SVR12 en el 97% (149/153) de los pacientes que recibieron daclatasvir y sofosbuvir durante 12 semanas en el estudio ALLY-2. Las tasas de SVR fueron >94% entre los regímenes de combinación con antirretrovirales (cART), incluidas terapias potenciadas con PI, basadas en NNRTI y basadas en inhibidores de integrasa (INSTI).

Las tasas de SVR fueron comparables independientemente del régimen contra el VIH, la edad, la raza, el género, el estado de alelo IL28B o el nivel basal de ARN del VHC. Los resultados por experiencia de tratamiento previa se presentan en la Tabla 11.

Un tercer grupo de tratamiento en el estudio ALLY-2 incluyó 50 pacientes coinfectados con el VIH y no tratados por el VHC, que recibieron daclatasvir y sofosbuvir durante 8 semanas. Las características demográficas y basales de estos 50 pacientes fueron generalmente comparables con las de pacientes que recibieron 12 semanas de tratamiento del estudio. La tasa de SVR para pacientes tratados durante 8 semanas fue menor con esta duración del tratamiento, como se resume en la Tabla 11.

Tabla 11: Resultados del tratamiento, daclatasvir en combinación con sofosbuvir en pacientes con coinfección por VHC/VIH en el estudio ALLY-2

	Terapia de 8 semanas	Terapia de 12 semanas	
	Pacientes sin experiencia en el tratamiento del VHC N=50	Pacientes sin experiencia en el tratamiento del VHC N=101	Pacientes con experiencia en el tratamiento del VHC* N=52
Final del tratamiento			
Nivel indetectable de ARN del VHC	50/50 (100%)	100/101 (99%)	52/52 (100%)
SVR12	38/50 (76%)	98/101 (97%)	51/52 (98%)
Sin cirrosis**	34/44 (77%)	88/90 (98%)	34/34 (100%)
Con cirrosis**	3/5 (60%)	8/9 (89%)	14/15 (93%)
Genotipo 1	31/41 (76%)	80/83 (96%)	43/44 (98%)
1a	28/35 (80%)	68/71 (96%)	32/33 (97%)
1b	3/6 (50%)	12/12 (100%)	11/11 (100%)
Genotipo 2	5/6 (83%)	11/11 (100%)	2/2 (100%)
Genotipo 3	2/3 (67%)	6/6 (100%)	4/4 (100%)
Genotipo 4	0	1/1 (100%)	2/2 (100%)
Fracaso virológico			
Detectable al final del tratamiento	0	1/101 (1%)	0
Recaída	10/50 (20%)	1/100 (1%)	1/52 (2%)
Datos post-tratamiento faltantes	2/50 (4%)	1/101 (1%)	0

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

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

VHC genotipo 3 (ALLY-3)

En el estudio ALLY-3, se evaluó la combinación de daclatasvir y sofosbuvir administrada durante 12 semanas en 152 adultos infectados por VHC genotipo 3; 101 pacientes no habían recibido tratamiento previo (*naïve*) y 51 pacientes habían fracasado al tratamiento antiviral previo. La mediana de edad fue de 55 años (rango: 24 a 73); el 90% de los pacientes eran de raza blanca; 4% de raza negra/afroamericanos; 5% asiáticos; 16% hispanos o latinos. La mediana de la carga viral fue de 6,42 \log_{10} UI/ml, y el 21% de los pacientes tenían una cirrosis compensada. La mayoría de los pacientes (61%) tenían genotipos IL-28B rs12979860 no-CC.

PAULA S C ECOTTO
Apodofadit

2010
354
4 DE

Se alcanzó la SVR12 en el 90% de los pacientes sin tratamiento previo (*naïve*) y en el 86% de los pacientes tratados previamente. La respuesta fue rápida (la carga viral en la semana 4 demostró que más del 95% de los pacientes respondieron al tratamiento) y no se vio influenciada por el genotipo IL28B. Las tasas de SVR12 fueron menores en pacientes con cirrosis (ver Tabla 12).

Tabla 12: Resultados de tratamiento, daclatasvir en combinación con sofosbuvir durante 12 semanas, pacientes con VHC genotipo 3 en el Estudio ALLY-3

	Sin tratamiento previo (<i>naïve</i>) N=101	Tratados previamente* N=51	Total N=152
Fin del tratamiento	100 (99%)	51 (100%)	151 (99%)
ARN del VHC indetectable			
SVR12	91 (90%)	44 (86%)	135 (89%)
Sin cirrosis**	73/75 (97%)	32/34 (94%)	105/109 (96%)
Con cirrosis**	11/19 (58%)	9/13 (69%)	20/32 (63%)
Fracaso virológico			
Rebote virológico	0	0	0
ARN del VHC detectable al final del tratamiento	1 (1%)	0	1 (0,7%)
Recaída	9/100 (9%)	7/51 (14%)	16/151 (11%)

* Principalmente terapia basada en interferón, pero 7 pacientes recibieron sofosbuvir + ribavirina y 2 pacientes recibieron un inhibidor de la ciclofilina.

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

Uso Compasivo

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

Daclatasvir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina

Los estudios AI444042 y AI444010 fueron randomizados, a doble ciego, y evaluaron la eficacia y la 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 del 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 IL-28B rs12979860. Los resultados

As

Biotec-Mis Siquipó Argentina S.R.L.
PAULAS O EGITTO
Apoderada

formas de interacción). Los pacientes que alcanzaron una respuesta virológica [ARN del VHC indetectable en las semanas 4 y 12] completaron la terapia luego de 24 semanas, mientras que aquellos que no alcanzaron una respuesta virológica recibieron 24 semanas más de tratamiento con pegIFN/RBV, para completar un total de 48 semanas de terapia del estudio. La SVR12 fue alcanzada por el 74% de los pacientes en este estudio (genotipo 1a: 70%, genotipo 1b: 79%).

Datos de eficacia a largo plazo

Se dispone de datos limitados de un estudio de seguimiento en curso 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

Frecuencia de variantes asociadas con resistencia (RAV) de NS5A en condición basal

Se observaron frecuentemente RAV basales de NS5A en los estudios clínicos de daclatasvir más sofosbuvir +/- ribavirina, con aproximadamente 11% en la infección por el genotipo 1 (GT1a: 28, 30, 31 o 93; GT1b: 31 o 93), 50% en la infección por el genotipo 2 (L31M), 8% en la infección por el genotipo 3 (Y93H) y 71% en la infección por el genotipo 4 (L28M o L30R).

Impacto de RAV basales de NS5A sobre las tasas de cura

Las RAV basales de NS5A descritas antes no tuvieron un impacto mayor sobre las tasas de cura en pacientes tratados con sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina, a excepción de la RAV Y93H en la infección por el genotipo 3 (observada en 16/192 pacientes [8%]). La tasa de SVR12 en pacientes infectados por el genotipo 3 con esta RAV es reducida (en la práctica como recaída luego de la respuesta de final del tratamiento), especialmente en pacientes con cirrosis. La tasa de cura general para pacientes infectados por el genotipo 3 que fueron tratados durante 12 semanas con sofosbuvir + daclatasvir (sin ribavirina) en presencia y ausencia de la RAV Y93H fue 7/13 (54%) y 134/145 (92%), respectivamente. No hubo RAV Y93H presente en condición basal para pacientes infectados por el genotipo 3 tratados durante 12 semanas con sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina, y por lo tanto no pueden evaluarse los resultados de SVR.

Resistencia emergente

En un análisis combinado de 629 pacientes que recibieron daclatasvir y sofosbuvir con o sin ribavirina en estudios de Fase 2 y 3 durante 12 o 24 semanas, 36 pacientes calificaron para el análisis de resistencia debido al fracaso virológico o la discontinuación temprana del estudio y a tener un nivel de ARN del VHC mayor a 1.000 UI/ml. Las variantes asociadas con resistencia de NS5A emergentes observadas se reportan en la Tabla 14.

Tabla 14: Síntesis de las sustituciones recientemente emergentes de NS5A del VHC notadas durante el tratamiento o el seguimiento en pacientes tratados sin SVR12 infectados con VHC genotipos 1 a 3

Categoría/ Sustitución, n (%)	Genotipo 1a	Genotipo 1b	Genotipo 2	Genotipo 3
	N=301	N=79	N=44	N=197
No respondedores (sin SVR12)	14*	1	2*	21**
con secuencia basal y post-basal	12	1	1	20
con RAV de NS5A emergentes***	10 (83%)	1 (100%)	0	16 (80%)
M28: T	2 (17%)	--	--	0
Q30: H, K, R	9 (75%)	--	--	--
L31: I, M, V	2 (17%)	0	0	1 (5%)

PAULA S.C. EGIPTO
Apoderada

Tabla 14: Síntesis de las sustituciones recientemente emergentes de NS5A del VHC notadas durante el tratamiento o el seguimiento en pacientes tratados sin SVR12 infectados con VHC genotipos 1 a 3

Categoría/ Sustitución, n (%)	Genotipo 1a	Genotipo 1b	Genotipo 2	Genotipo 3
	N=301	N=79	N=44	N=197
Delección P32	0	1 (100%)	0	0
H58: D, P	2 (17%)	--	--	--
S62: L	--	--	--	2 (10%)
Y93: C, H, N	2 (17%)	0	0	11 (55%)

* Se perdió contacto con un paciente durante el seguimiento.

** Un paciente considerado como fracaso del protocolo (sin SVR) alcanzó SVR.

*** Las RAV de NS5A monitoreadas en las posiciones de aminoácidos son 28, 29, 30, 31, 32, 58, 62, 92 y 93.

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

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

Daclatasvir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina

Se observaron RAV de NS5A basales en aproximadamente 10% de los pacientes no sometidos a tratamiento antes con infección por genotipo 1 (GT1a: 28, 30, 31 o 93; 1a, Gt1b: 31 o 93) y en el 61% de los pacientes con infección por genotipo 4 (28, 30, 31). La mayoría de los pacientes (5/9 [56%] genotipo 1a, 6/8 [75%] genotipo 1b y 52/57 [91%] genotipo 4) con estos RAV de NS5A pretratamiento descritos antes alcanzaron SVR.

Por lo general surgieron variantes asociadas con resistencia (RAV) de NS5A al momento del fracaso (139/153 con genotipo 1a y 49/57 con genotipo 1b). Las RAV de NS5A detectadas con mayor frecuencia incluyeron Q30E o Q30R en combinación con L31M. La mayoría de los fracasos de genotipo 1a tuvieron variantes de NS5A emergentes detectadas en Q30 (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%]).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha pospuesto la obligación de presentar los resultados de los estudios con daclatasvir en uno o varios subconjuntos de la población pediátrica en el tratamiento de la hepatitis C crónica (véase la sección Posología y método de administración para obtener información sobre uso pediátrico).

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%. 350

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_{\max} 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 μ g de [^{13}C , ^{15}N]-daclatasvir, el volumen de distribución estimado en estado estacionario fue de 47 l. Estudios *in vitro* indican que daclatasvir es transportado activa y pasivamente hacia los hepatocitos. El transporte activo está mediado por los OCT1 y otros transportadores de captación no identificados, pero no por el transportador de aniones orgánicos (OAT) 2, el polipéptido cotransportador de taurocolato sódico (NTCP), ni por los OATP.

Daclatasvir es un inhibidor de P-gp, OATP 1B1 y BCRP. *In vitro*, daclatasvir es inhibidor de los transportadores de captación renal, los 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 ($\text{IC}_{50} > 40 \mu\text{M}$) 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). Estos datos indican que el hígado es el principal órgano para el aclaramiento de daclatasvir en humanos. Estudios *in vitro* indican que daclatasvir es transportado activa y pasivamente hacia los hepatocitos. El transporte activo está mediado por el OCT1 y otros transportadores de captación no identificados. Tras la administración de dosis múltiples de 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 μ g de [^{13}C , ^{15}N]-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.

As


 S R L
 Myere SA (Pty) Ltd
 101-102, Myere Square, Sandton
 Apodada
 S C DIGIT
 Apodada

35P

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.

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 (Vc/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.

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 espermia 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

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 embrionaria, 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

AS

PAULA S C EGIPTO
Apedrada

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.

9290
360

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.

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

Almacenamiento

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

Presentaciones

Envase de 28 comprimidos recubiertos en blisters.

Fabricado por:

Bristol-Myers Squibb Company

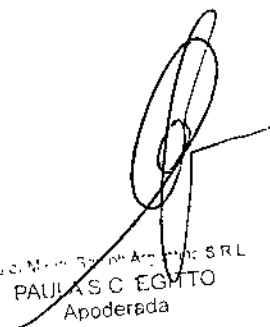
4601 Highway 62 East

Mount Vernon, Indiana 47620, EE.UU

Envasado por:

Bristol-Myers Squibb S.R.L., Anagni, Italia

AS


PAULAS C EGMTO
Apoderada

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

3 2 9 0

368

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.664

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.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Disp. N°

Fecha de la última revisión:

DAKLINZA™ es una marca de Bristol-Myers Squibb

AS

FAULA S. C. EGITTO
Apoderada

9 2 9 0

446

Proyecto de rótulos

**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° 57.664. 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 Aires, 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.
PAUL S C RIGITTO
Aptoderada

9 2 9 0

447

DAKLINZA™
DACLATASVIR 60 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 60 mg daclatasvir equivalente a 66 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.

POSOLÓGIA: 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

Invasado y Acondicionado por: Bristol-Myers Squibb Srl, Anagni, Italia

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N° 57.664. 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 Aires, 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.
PAULAS C. BERTI
Anagni, Italia