



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-6092-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 12 de Junio de 2018

Referencia: 1-0047-0000-008761-17-5

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008761-17-5 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 prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DAKLINZA / DACLASTAVIR Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DACLASTAVIR 30 mg – 60 mg; aprobada por Certificado N° 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 N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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 N° 1490/92 y Decreto N° 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 a la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.,

propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DAKLINZA / DACLASTAVIR Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DACLASTAVIR 30 mg – 60 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-21207818-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-21208757-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.664, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-008761-17-5

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.06.12 09:24:22 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.06.12 09:24:24 -03'00'

PROYECTO DE PROSPECTO

DAKLINZA
DACLATASVIR 30/ 60 MG
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

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

ACCIÓN TERAPEUTICA

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

INDICACIONES

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**Propiedades farmacodinámicas****Mecanismo de acción**

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

DAKLINZA (DACLATASVIR) | Proyecto de Prospecto | C(2014) 6097 23 Feb 2017

1

IF-2018-21207818-APN-**DERM#ANMATTO**
Bristol-Myers Squibb en Argentina S.R.L.
Apoderada

Actividad antiviral en cultivos celulares

Daclatasvir es un inhibidor de la replicación de los genotipos 1a y 1b del VHC en ensayos de replicación basados en células, con valores de concentración efectiva (reducción del 50%, CE_{50}) de 0,003-0,050 y 0,001-0,009 nM, respectivamente, dependiendo del método de ensayo. Los valores de CE_{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 virus infeccioso de genotipo 2a (JFH-1).

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

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

Resistencia en cultivos celulares

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

Resistencia cruzada

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

Eficacia clínica y seguridad

En los ensayos clínicos de daclatasvir en combinación con sofosbuvir o con peginterferón alfa y ribavirina, los valores plasmáticos del ARN del VHC se midieron utilizando la prueba COBAS TaqMan HCV (versión 2.0), para uso con el sistema High Pure, con un límite inferior de cuantificación (LIC) de 25 UI/ml. La RVS fue el criterio principal de valoración para determinar la tasa de curación del VHC, que fue definida como ARN del VHC por debajo del LIC en la semana 12 tras la finalización del tratamiento (RVS12) en los estudios AI444040, ALLY-1 (AI444215), ALLY-2 (AI444216), ALLY-3 (AI444218), AI444042 y AI444043 y como ARN del VHC indetectable en la semana 24 tras la finalización del tratamiento (RVS24) en el estudio AI444010.

Daclatasvir en combinación con sofosbuvir

Se ha evaluado la eficacia y seguridad de daclatasvir 60 mg una vez al día en combinación con sofosbuvir 400 mg una vez al día, en el tratamiento de pacientes con infección crónica por el VHC 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 VHC de genotipo 1, 126 no habían recibido tratamiento previo (*naïve*) y 41 habían fracasado al tratamiento previo con un régimen con un IP (boceprevir o telaprevir). Los 44 pacientes con infección por el VHC de genotipo 2 (n=26) o 3 (n=18) no habían recibido tratamiento previo. La duración del tratamiento fue de 12 semanas en 82 pacientes con VHC de genotipo 1 sin tratamiento previo, y de 24 semanas en el

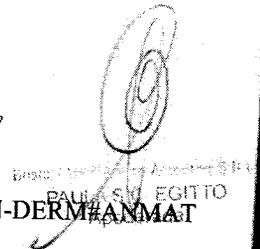
resto de pacientes del estudio. Los 211 pacientes tenían una mediana de edad de 54 años (rango: 20 a 70); 83% eran de raza blanca; 12% de raza negra/afroamericanos; 2% asiáticos; 20% hispanos o latinos. La puntuación media en el FibroTest (una prueba diagnóstica no invasiva validada) fue 0,460 (rango: 0,03 a 0,89). La conversión de la puntuación FibroTest a la puntuación METAVIR correspondiente sugiere que el 35% de todos los pacientes (49% de los pacientes con fracaso previo a IP, 30% de los pacientes con genotipo 2 o 3) tenían fibrosis hepática \geq F3. La mayoría de los pacientes (71%, incluido un 98% de los fracasos previos a IP) tenían genotipos IL-28B rs12979860 no-CC.

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

Tabla 1: Resultados de tratamiento, daclatasvir en combinación con sofosbuvir, VHC genotipo 1 en el Estudio A1444040

	Sin tratamiento previo (<i>naïve</i>)			Fracasos previos a 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
Fin del tratamiento						
ARN del VHC indetectable	70 (100%)	56 (100%)	126 (100%)	19 (91%)	19 (95%)	38 (93%)
RVS12 (global)*	70 (100%)	55 (98%)*	125 (99%)*	21 (100%)	20 (100%)	41 (100%)
duración de tratamiento de 12 semanas	41/41 (100%)	40/41 (98%)	81/82 (99%)	--	--	--
duración de tratamiento de 24 semanas	29/29 (100%)	15/15 (100%)	44/44 (100%)	21 (100%)	20 (100%)	41 (100%)
Fibrosis hepática \geq F3	--	--	41/41 (100%)	--	--	20/20 (100%)

* Los pacientes cuyos datos faltaban en la semana 12 postratamiento se consideraron respondedores si su siguiente valor disponible de ARN del VHC era <LIC. En un paciente sin tratamiento previo (*naïve*) faltaban los datos de las semanas 12 y 24 postratamiento.



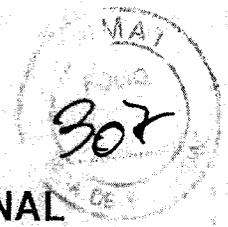


Tabla 2: Resultados de tratamiento, daclatasvir en combinación con sofosbuvir durante 24 semanas, pacientes sin tratamiento previo con VHC genotipo 2 o 3 en el Estudio AI444040

	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
Fin del tratamiento						
ARN del VHC indetectable	17 (100%)	9 (100%)	26 (100%)	11 (85%)	5 (100%)	16 (89%)
RVS12*	17 (100%)	8 (89%)*	25 (96%)*	11 (85%)	5 (100%)	16 (89%)
fibrosis hepática ≥F3			8/8 (100%)			5/5 (100%)
Fracaso virológico						
Rebote virológico**	0	0	0	1 (8%)	0	1 (6%)
Recaída**	0	0	0	1/11 (9%)	0	1/16 (6%)

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

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

Cirrosis avanzada y postrasplante hepático (ALLY-1)

En el estudio ALLY-1, la pauta posológica de daclatasvir, sofosbuvir y ribavirina administrada durante 12 semanas fue evaluada en 113 adultos con hepatitis C crónica y cirrosis Child-Pugh A, B o C (n=60) o recurrencia del VHC postrasplante hepático (n=53). Pacientes con VHC genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 eran aptos para su inclusión en el estudio. Los pacientes recibieron daclatasvir 60 mg una vez al día, sofosbuvir 400 mg una vez al día, y ribavirina (600 mg dosis inicial) durante 12 semanas y fueron monitorizados durante 24 semanas después del tratamiento. Las características demográficas de los pacientes y las principales características de la enfermedad están resumidas en la Tabla 3.

Tabla 3: Características demográficas y principales características de la enfermedad en el Estudio ALLY-1

	Cohorte cirróticos N = 60	Postrasplante 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

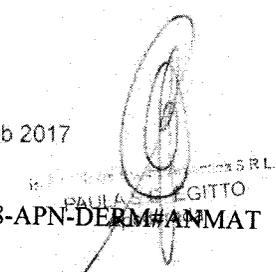


Tabla 3: Características demográficas y principales características de la enfermedad en el Estudio ALLY-1

	Cohorte cirróticos N = 60	Postrasplante hepático N = 53
3	6 (10%)	11 (21%)
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 notificado	0	1 (2%)
Clase de CP		ND
CP A	12 (20%)	
CP B	32 (53%)	
CP C	16 (27%)	
Puntuación MELD		ND
media	13,3	
mediana	13,0	
Q1, Q3	10, 16	
Mín, Máx.	8, 27	

ND: No determinado

Se alcanzó la RVS12 por el 83% (50/60) de los pacientes en la cohorte de cirrosis, con una diferencia pronunciada entre los pacientes con Child-Pugh A o B (92-94%) en comparación con los pacientes con Child-Pugh C y en el 94% de los pacientes de la cohorte de postrasplante hepático (Tabla 4). Las tasas de RVS fueron comparables independientemente de la edad, la raza, el sexo, el estado del alelo de la IL28B o el nivel basal de ARN del VHC. En la cohorte de cirrosis, 4 pacientes con carcinoma hepatocelular recibieron un trasplante hepático después de 1-71 días de tratamiento; 3 de los 4 pacientes recibieron además otras 12 semanas de tratamiento postrasplante hepático y 1 paciente, tratado durante 23 días antes de ser trasplantado, no recibió tratamiento adicional. Los 4 pacientes alcanzaron RVS12.

Tabla 4: Resultados de tratamiento, daclatasvir en combinación con sofosbuvir y ribavirina durante 12 semanas, pacientes con cirrosis o recurrencia del VHC postrasplante hepático, Estudio ALLY-1

	Cohorte cirróticos N=60	Postrasplante hepático N=53		
Fin del tratamiento				
ARN del VHC indetectable	58/60 (97%)	53/53 (100%)		
	RVS12	Recaída	RVS12	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%)		

Tabla 4: Resultados de tratamiento, daclatasvir en combinación con sofosbuvir y ribavirina durante 12 semanas, pacientes con cirrosis o recurrencia del VHC postrasplante hepático, Estudio ALLY-1

	Cohorte cirróticos N=60		Postrasplante hepático N=53	
	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 (95%)	2/41 (5%)
1a	26/34 (77%)	7/33 (21%)	30/31 (97%)	1/31 (3%)
1b	11/11 (100%)	0%	9/10 (90%)	1/10 (10%)
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 ARN del VHC detectable al final del tratamiento; 1 de estos pacientes alcanzó la RVS.

Coinfección VHC/VIH (ALLY-2)

En el estudio ALLY-2, se evaluó la combinación de daclatasvir y sofosbuvir administrados durante 12 semanas en 153 adultos con hepatitis C crónica y coinfección por VIH; 101 pacientes eran no tratados previamente (*naïve*) para el VHC y 52 pacientes habían fracasado a un tratamiento previo contra el VHC. Los pacientes con VHC genotipos 1, 2, 3, 4, 5, o 6 eran aptos para su inclusión en el estudio, incluyendo aquellos pacientes con cirrosis compensada (Child-Pugh A). La dosis de daclatasvir se ajustó en función del tratamiento antirretroviral concomitante usado. Las características demográficas de los pacientes y las características basales de la enfermedad están resumidas en la Tabla 5.

Tabla 5: Características demográficas y basales en el Estudio ALLY-2

Disposición de los 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 contra el VIH:	70 (46%)

310

Tabla 5: Características demográficas y basales en el Estudio ALLY-2

Disposición de los pacientes	daclatasvir + sofosbuvir 12 semanas N = 153
Basada en IP	
Basada en ITINN	40 (26%)
Otra	41 (27%)
Ninguna	2 (1%)

Globalmente, se alcanzó una RVS12 por en el 97% (149/153) de los pacientes a los que se había administrado daclatasvir y sofosbuvir durante 12 semanas, en el estudio ALLY-2. Las tasas de RVS fueron >94% en todas las pautas posológicas de tratamiento antirretroviral de combinación (TARc), incluyendo tratamientos basados en IP-potenciado, ITINN, e inhibidores de la integrasa. Las tasas de RVS fueron comparables independientemente del tratamiento contra el VIH, la edad, la raza, el sexo, el estado del alelo de la IL28B o el nivel basal de ARN del VHC. Los resultados en función del tratamiento previo se presentan en la Tabla 6.

Un tercer grupo en el estudio ALLY-2 incluyó 50 pacientes sin tratamiento previo (*naïve*) contra el VHC y coinfectados con VIH quienes recibieron daclatasvir y sofosbuvir durante 8 semanas. Las características demográficas y basales de estos 50 pacientes fueron en general comparables con las de los pacientes que recibieron 12 semanas de tratamiento en el estudio. La tasa de RVS para los pacientes tratados durante 8 semanas fue inferior con esta duración de tratamiento como se resume en la Tabla 6.

Tabla 6: Resultados del tratamiento, daclatasvir en combinación con sofosbuvir en pacientes con coinfección por VHC/VIH en el Estudio ALLY-2

	Terapia de 8 semanas	Tratamiento de 12 semanas	
	Sin tratamiento previo (<i>naïve</i>) contra el VHCN=50	Sin tratamiento previo (<i>naïve</i>) contra el VHC N=101	Tratamiento previo contra el VHC*N=52
Fin del tratamiento			
ARN del VHC indetectable	50/50 (100%)	100/101 (99%)	52/52 (100%)
RVS12	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%)

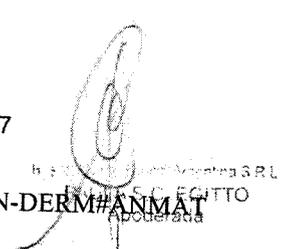




Tabla 6: Resultados del tratamiento, daclatasvir en combinación con sofosbuvir en pacientes con coinfección por VHC/VIH en el Estudio ALLY-2

	Terapia de 8 semanas	Tratamiento de 12 semanas	
	Sin tratamiento previo (naïve) contra el VHC N=50	Sin tratamiento previo (naïve) contra el VHC N=101	Tratamiento previo contra el VHC* N=52
Fallo virológico			
ARN del VHC detectable al final del tratamiento	0	1/101 (1%)	0
Recaída	10/50 (20%)	1/100 (1%)	1/52 (2%)
Datos ausentes postratamiento	2/50 (4%)	1/101 (1%)	0

* Principalmente tratamiento basado en interferón +/-NS3/4 IP.

** La cirrosis se determinó mediante biopsia hepática, FibroScan >14,6 kPa, o FibroTest puntuación ≥0,75 más índice de la relación aspartato aminotransferasa (AST): plaquetas (APRI) > 2. Para 5 pacientes, la evaluación de cirrosis fue indeterminada.

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 log₁₀ UI/ml, y el 21% de los pacientes tenían una cirrosis compensada. La mayoría de los pacientes (61%) tenían genotipos IL-28B rs12979860 no-CC.

Se alcanzó la RVS12 en el 90% de los pacientes sin tratamiento previo (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 RVS12 fueron menores en pacientes con cirrosis (ver Tabla 7).

Tabla 7: Resultados de tratamiento, daclatasvir en combinación con sofosbuvir durante 12 semanas, pacientes con VHC genotipo 3 en el Estudio ALLY-3

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

Tabla 7: 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
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 tratamientos basados en interferón, pero 7 pacientes habían recibido sofosbuvir + ribavirina y 2 pacientes habían recibido 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 $\geq 0,75$ 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 \leq).

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 estudios aleatorizados, doble ciego, que evaluaron la eficacia y seguridad de daclatasvir con peginterferón alfa y ribavirina (pegIFN/RBV) en el tratamiento de la infección crónica por el VHC en adultos sin tratamiento previo con enfermedad hepática compensada (incluyendo cirrosis).

El estudio AI444042 incluyó pacientes con infección por el genotipo 4 del VHC y el estudio AI444010 incluyó pacientes con genotipo 1 o 4. El estudio AI444043 fue un estudio de diseño abierto, de brazo único de daclatasvir con pegIFN/RBV en adultos sin tratamiento previo (*naïve*) con infección por VHC genotipo 1 que estaban coinfectados con VIH.

AI444042: Los pacientes recibieron daclatasvir 60 mg una vez al día (n=82) o placebo (n=42) más pegIFN/RBV durante 24 semanas. Los pacientes en el grupo de tratamiento de daclatasvir que no tuvieron ARN del VHC indetectable en las semanas 4 y 12, y todos los pacientes tratados con placebo continuaron con pegIFN/RBV durante otras 24 semanas. Los pacientes tratados tenían una mediana de edad de 49 años (rango: 20 a 71); 77% de los pacientes eran de raza blanca; 19% de raza negra/afroamericanos; 4% hispanos o latinos. El 10% de los pacientes tenían cirrosis compensada, y el 75% de los pacientes tenían genotipos IL-28B rs12979860 no-CC. Los resultados de tratamiento del estudio AI444042 se presentan en la Tabla 8. La respuesta fue rápida (el 91% de los pacientes tratados con daclatasvir tuvieron ARN del VHC <LIC en la semana 4). Las tasas de RVS12 fueron mayores en los pacientes con el genotipo IL-28B CC que entre aquellos con genotipos no-CC y en los pacientes con

ARN del VHC basal menor de 800.000 UI/ml, pero consistentemente mayor en los pacientes tratados con daclatasvir que en los pacientes tratados con placebo en todos los subgrupos.

AI444010: Los pacientes recibieron daclatasvir 60 mg una vez al día (n=158) o placebo (n=78) más pegIFN/RBV hasta la semana 12. Los pacientes asignados al grupo de tratamiento de daclatasvir 60 mg una vez al día que tuvieron ARN del VHC <LIC en la semana 4 e indetectables en la semana 10 fueron aleatorizados para recibir otras 12 semanas de daclatasvir 60 mg + pegIFN/RBV o placebo + pegIFN/RBV durante una duración total de tratamiento de 24 semanas. Los pacientes originalmente asignados a placebo y aquellos en el grupo de daclatasvir que no alcanzaron ARN del VHC <LIC en la semana 4 e indetectables en la semana 10, continuaron con pegIFN/RBV hasta completar 48 semanas de tratamiento. Los pacientes tratados tenían una mediana de edad de 50 años (rango: 18 a 67); 79% de los pacientes eran de raza blanca; 13% de raza negra/afroamericanos; 1% asiáticos; 9% hispanos o latinos. El 7% de los pacientes tenían cirrosis compensada; el 92% tenían VHC de genotipo 1 (72% 1a y 20% 1b) y el 8% tenían VHC de genotipo 4; el 65% de los pacientes tenían genotipos IL-28B rs12979860 no-CC.

Los resultados de tratamiento del estudio AI444010 en los pacientes con genotipo 4 del VHC se presentan en la Tabla 8. Para el genotipo 1 del VHC, las tasas de RVS12 fueron 64% (54% para 1a; 84% para 1b) en los pacientes tratados con daclatasvir + pegIFN/RBV, y 36% en los pacientes tratados con placebo + pegIFN/RBV. En los pacientes tratados con daclatasvir con resultados de ARN del VHC en las semanas 12 y 24 postratamiento, la concordancia de RVS12 y RVS24 fue del 97% en el VHC de genotipo 1 y del 100% en el VHC de genotipo 4.

Tabla 8: Resultados de tratamiento, daclatasvir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina (pegIFN/RBV), pacientes sin tratamiento previo con VHC genotipo 4

	Estudio AI444042		Estudio AI444010	
	daclatasvir + pegIFN/RBV N=82	pegIFN/RBV N=42	daclatasvir + pegIFN/RBV N=12	pegIFN/RBV N=6
Final del tratamiento				
ARN del VHC indetectable	74 (90%)	27 (64%)	12 (100%)	4 (67%)
RVS12*	67 (82%)	18 (43%)	12 (100%)	3 (50%)
Sin cirrosis	56/69 (81%)**	17/38 (45%)	12/12 (100%)	3/6 (50%)
Con cirrosis	7/9 (78%)**	1/4 (25%)	0	0
Fracaso virológico				
Fracaso virológico durante el tratamiento	8 (10%)	15 (36%)	0	0
Recaída	2/74 (3%)	8/27 (30%)	0	1/4 (25%)

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

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

AI444043: 301 pacientes no tratados previamente (naïve) con infección por VHC genotipo 1 y coinfección por VIH (10% con cirrosis compensada) fueron tratados con daclatasvir en combinación

314

con pegIFN/RBV. La dosis de daclatasvir era de 60 mg una vez al día, con ajuste de dosis para el uso concomitante de tratamiento antirretroviral. Los pacientes que alcanzaron respuesta virológica [ARN del VHC indetectable en las semanas 4 y 12] completaron la terapia después de 24 semanas, mientras que aquellos que no alcanzaron la respuesta virológica recibieron 24 semanas de tratamiento adicionales con pegIFN/RBV, hasta completar un total de 48 semanas del tratamiento en estudio. La RVS12 se alcanzó en un 74% de los pacientes en este estudio (genotipo 1a: 70%, genotipo 1b: 79%).

Datos de eficacia a largo plazo

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

Resistencia en ensayos clínicos

Frecuencia de las variantes asociadas a resistencia (RAVs) basales de NSSA

Las RAVs basales de NSSA se observaron frecuentemente en los estudios clínicos de daclatasvir. En 9 estudios fase 2/3 con daclatasvir en combinación con peginterferón alfa + ribavirina o en combinación con sofosbuvir +/- ribavirina, se observaron las siguientes frecuencias basales de dichas RAVs: 7% en la infección por genotipo 1a (M28T, Q30, L31, y/o Y93), 11% en la infección por genotipo 1b (L31 y/o Y93H), 51% en la infección por genotipo 2 (L31M), 8% en la infección por genotipo 3 (Y93H) y 64% en la infección por genotipo 4 (L28 y/o L30).

Daclatasvir en combinación con sofosbuvir

Impacto de las RAVs basales de NSSA en las tasas de curación

Las RAVs basales de NSSA descritas arriba no tuvieron mayor impacto en las tasas de curación de los pacientes tratados con sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina, a excepción de la RAV Y93H en infección por genotipo 3 (vista en 16/192 [8%] de los pacientes). La tasa de RVS12 en pacientes infectados por genotipo 3 con esta RAV es reducida (en la práctica como recaída después de la respuesta al final del tratamiento), especialmente en pacientes con cirrosis. La tasa de curación global en pacientes infectados por genotipo 3 que fueron tratados durante 12 semanas con sofosbuvir + daclatasvir (sin ribavirina) en presencia o ausencia de la RAV Y93H fue de 7/13 (54%) y 134/145 (92%), respectivamente. No hubo RAV Y93H basal presente en pacientes infectados por genotipo 3 tratados durante 12 semanas con sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina, y por tanto, los resultados de RVS no pudieron ser evaluados.

Resistencia emergente

En un análisis agrupado de 629 pacientes que recibieron daclatasvir y sofosbuvir con o sin ribavirina en estudios de Fase 2 y 3 durante 12 o 24 semanas, 34 pacientes cumplieron las condiciones para el análisis de resistencias debido al fracaso virológico o a la interrupción precoz del estudio y teniendo ARN del VHC superior a 1.000 UI/ml. La Tabla 9 muestra las variantes emergentes en la NSSA asociadas a resistencia.

Tabla 9: Resumen de las sustituciones destacadas de la NS5A del VHC que emergieron por primera vez durante el tratamiento o el seguimiento en sujetos tratados y sin RVS12, infectados por VHC genotipos 1 a 3

Categoría/ Sustitución, n (%)	Genotipo 1a N=301	Genotipo 1b N=79	Genotipo 2 N=44	Genotipo 3 N=197
No respondedores (sin RVS12)	14*	1	2	21**
con secuencia basal y posterior al análisis basal	12	1	1	20
con RAVs 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%)
Delección de 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%)

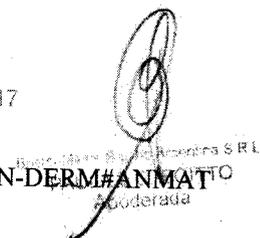
* Pérdida de paciente(s) durante el seguimiento
 ** Un paciente considerado fallo de protocolo (sin RVS) alcanzó RVS
 *** Las RAVs NS5A fueron monitorizadas en las posiciones de aminoácido 28, 29, 30, 31, 32, 58, 62, 92, y 93

La sustitución asociada a resistencia de a sofosbuvir S282T emergió solo en un paciente sin RVS12 infectado por genotipo 3.

No existen datos disponibles sobre la persistencia de sustituciones asociadas a resistencia de daclatasvir después de 6 meses postratamiento en pacientes tratados con daclatasvir y sofosbuvir con/sin ribavirina. Las sustituciones emergentes asociadas a resistencia de daclatasvir se ha demostrado que persisten durante 2 años o más después del tratamiento para pacientes tratados con otras combinaciones basadas en daclatasvir.

Daclatasvir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina

Las RAVs de NS5A basales (en M28T, Q30, L31, e Y93 para genotipo 1a; en L31 e Y93 para genotipo 1b) aumentan el riesgo de no respuesta en pacientes sin tratamiento previo con infección por genotipo 1a y genotipo 1b. No está claro el impacto de las RAVs de NS5a basales sobre las tasas de curación de la infección por genotipo 4. En caso de no respuesta al tratamiento con daclatasvir + peginterferón alfa + ribavirina, generalmente surgieron RAVs de NS5A en el momento del fracaso (139/153 con genotipo 1a y 49/57 con genotipo 1b). Las RAVs de NS5A detectadas con más frecuencia incluyeron Q30E o Q30R en combinación con L31M. En la mayoría de los fracasos del genotipo 1a, había variantes de NS5A emergentes detectadas en Q30 (127/139 [91%]), y la mayoría de los fracasos del genotipo 1b tenían variantes de NS5A emergentes detectadas en L31 (37/49 [76%]) y/o Y93H (34/49 [69%]). En un número limitado de pacientes con infección por genotipo 4 y no respondedores, las sustituciones L28M y L30H/S se detectaron en el momento del fracaso.



Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

Daclatasvir administrado como un comprimido se absorbió fácilmente después de múltiples dosis orales, produciéndose concentraciones plasmáticas máximas entre 1 y 2 horas después de la administración. La Cmax, el AUC y la Cmin de daclatasvir aumentaron de forma casi proporcional a la dosis. Se alcanzó el estado estacionario después de 4 días de administración una vez al día. A la dosis de 60 mg, la exposición a daclatasvir fue similar entre los sujetos sanos y los pacientes infectados por el VHC. Estudios *in vitro* e *in vivo* mostraron que daclatasvir es sustrato de la gp-P. La biodisponibilidad absoluta de la formulación en comprimidos es del 67%.

Efecto de los alimentos sobre la absorción oral

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

Distribución

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

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

Biotransformación

Los estudios *in vitro* e *in vivo* demuestran que daclatasvir es un sustrato del CYP3A, siendo el CYP3A4 la principal isoforma del CYP responsable del metabolismo. Ningún metabolito circuló a niveles de más del 5% de la concentración del fármaco original. Daclatasvir *in vitro* no inhibió (CI50 >40 µM) las enzimas del CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, o 2D6.

Eliminación

Después de la administración oral de una dosis única de ¹⁴C-daclatasvir en sujetos sanos, se recuperó el 88% de la radioactividad total en las heces (53% como fármaco inalterado) y se excretó el 6,6% en la orina (principalmente como fármaco inalterado). Estos datos indican que el hígado es el principal órgano para el aclaramiento de daclatasvir en humanos. Estudios *in vitro* indican que daclatasvir es transportado activa y pasivamente hacia los hepatocitos. El transporte activo está mediado por el OCT1 y otros

transportadores de captación no identificados. Después de la administración de dosis múltiples de daclatasvir en pacientes infectados por el VHC, la semivida de eliminación terminal de daclatasvir varió de 12 a 15 horas. En pacientes que recibieron daclatasvir 60 mg comprimidos por vía oral seguido de una dosis intravenosa de 100 µg de [¹³C,¹⁵N]-daclatasvir, el aclaramiento total fue de 4,24 l/h.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Se ha estudiado la farmacocinética de daclatasvir tras una dosis única oral de 60 mg en sujetos no infectados por el VHC con insuficiencia renal. El AUC de daclatasvir libre se estimó ser un 18%, 39% y 51% mayor en sujetos con valores de aclaramiento de creatinina (aclCr) de 60, 30 y 15 ml/min, respectivamente, en relación a los sujetos con función renal normal. Los sujetos con enfermedad renal terminal que requerían hemodiálisis tuvieron un aumento del 27% en el AUC de daclatasvir y un aumento del 20% en el AUC libre comparado con sujetos con función renal normal.

Insuficiencia hepática

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

Pacientes de edad avanzada

El análisis de farmacocinética poblacional de los datos de los ensayos clínicos indicó que la edad no tuvo efecto aparente sobre la farmacocinética de daclatasvir.

Población pediátrica

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

Sexo

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

Raza

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

Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicología

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

clínicos correlativos a exposiciones 9 veces superiores a la exposición clínica AUC. Ninguno de estos efectos se han observado en humanos.

Carcinogénesis y mutagénesis

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

Fertilidad

Daclatasvir no tuvo efectos sobre la fertilidad en ratas hembra a ninguna de las dosis estudiadas. El valor de AUC más alto en hembras no afectadas fue 18 veces la exposición clínica AUC. En ratas macho, los efectos sobre los criterios de valoración reproductivos se limitaron a reducción del peso de la próstata/vesícula seminal, y esperma dismórfico mínimamente aumentado a dosis de 200 mg/kg/día; sin embargo, ninguno de los hallazgos afectó adversamente a la fertilidad o al número de concepciones viables engendradas. El AUC asociado a esta dosis en machos es 19 veces la exposición clínica AUC.

Desarrollo embriofetal

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

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

Excreción en la leche

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

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

Daklinza se debe administrar en combinación con los siguientes medicamentos.

319

Tabla 10: Tratamiento recomendado para Daklinza en una terapia de combinación libre de interferón

Población de pacientes*	Tratamiento 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
<i>VHC GT 2</i>	
Pacientes sin cirrosis o intolerantes a Ribavirina	Daklinza + sofosbuvir durante 12 semanas
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
<i>Recurrencia de la infección VHC postrasplante hepático (GT 1, 3 o 4)</i>	
Pacientes sin cirrosis	Daklinza + sofosbuvir + ribavirina durante 12 semanas
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

GT: Genotipo; CP: Child-Pugh

* Incluye pacientes coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Para recomendaciones de dosificación con agentes antivirales contra el VIH.

Daklinza + peginterferón alfa + ribavirina

Esta pauta posológica es una terapia alternativa recomendada para pacientes con infección por 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:

- Si el ARN del VHC es indetectable en las semanas 4 y 12 de tratamiento, se deben continuar los 3 componentes del régimen hasta completar una duración total de 24 semanas.

- Si el ARN del VHC es indetectable, pero no en las semanas 4 y 12 de tratamiento, se debe interrumpir Daklinza a las 24 semanas y continuar con peginterferón alfa y ribavirina hasta completar una duración total de 48 semanas.

Directrices sobre la dosificación de ribavirina

La dosis de ribavirina, cuando se utiliza en combinación con Daklinza, se basa en el peso corporal (1.000 o 1.200 mg en pacientes de <75 kg o ≥75 kg, respectivamente).

Para pacientes con cirrosis Child-Pugh A, B, o C o recurrencia del VHC postrasplante hepático, la dosis inicial de ribavirina recomendada es 600 mg al día con alimentos. Si se tolera bien la dosis inicial, la dosis se puede aumentar hasta un máximo de 1.000-1.200 mg al día (punto de corte de peso corporal de 75 kg). Si la dosis inicial no es bien tolerada, la dosis se debe reducir como se indica clínicamente, de acuerdo a las mediciones de hemoglobina y aclaramiento de creatinina (véase la Tabla 11).

Tabla 11: Directrices respecto a la dosificación de ribavirina en la administración conjunta con Daklinza para pacientes con cirrosis o postrasplante

Valores de laboratorio/Criterios Clínicos	Directriz sobre la dosificación de ribavirina
Hemoglobina	
>12 g/dl	600 mg al día
>10 a ≤12 g/dl	400 mg al día
>8,5 a ≤10 g/dl	200 mg al día
≤8,5 g/dl	Interrumpir ribavirina
Aclaramiento de Creatinina	
>50 ml/min	Seguir las directrices de más arriba en base a los valores de hemoglobina
>30 a ≤50 ml/min	200 mg en días alternos
≤30 ml/min o hemodiálisis	Interrumpir ribavirina

Modificación de la dosis, interrupción y suspensión

No se recomienda la modificación de 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 se debe administrar como monoterapia.

No hay reglas virológicas de interrupción del tratamiento aplicables a la combinación de Daklinza con sofosbuvir.

Interrupción del tratamiento en los pacientes con respuesta virológica insuficiente durante el tratamiento con Daklinza, peginterferón alfa y ribavirina

Es improbable que los pacientes con respuesta virológica insuficiente durante el tratamiento alcancen una respuesta virológica sostenida (RVS); por lo que se recomienda la interrupción del tratamiento en estos pacientes. Los umbrales del ARN del VHC que indican la interrupción del tratamiento (es decir, reglas de interrupción del tratamiento) se presentan en la Tabla 12.

Tabla 12: Reglas de interrupción del tratamiento en los pacientes que reciben Daklinza en combinación con peginterferón alfa y ribavirina con respuesta virológica insuficiente durante el tratamiento

ARN del VHC	Medida
Semana 4 de tratamiento: >1000 UI/ml	Interrumpir Daklinza, peginterferón alfa y ribavirina
Semana 12 de tratamiento: ≥25 UI/ml	Interrumpir Daklinza, peginterferón alfa y ribavirina
Semana 24 de tratamiento: ≥25 UI/ml	Interrumpir peginterferón alfa y ribavirina (el tratamiento con Daklinza está completo en la semana 24)

Recomendación de dosis para medicamentos concomitantes

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

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

Inductores moderados del CYP3A4

La dosis de Daklinza se debe aumentar a 90 mg una vez al día cuando se administre de forma conjunta con inductores moderados del CYP3A4.

Dosis olvidadas

Se debe instruir a los pacientes para que, si olvidan una dosis de Daklinza, tomen la dosis lo antes posible si lo recuerdan dentro de las 20 horas siguientes de la hora programada. Sin embargo, si la dosis olvidada se recuerda más de 20 horas después de la dosis programada, se debe omitir la dosis y tomar la dosis siguiente en el momento adecuado.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis de Daklinza en pacientes ≥65 años.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de Daklinza en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de Daklinza en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A, puntuación 5-6), moderada (Child-Pugh B, puntuación 7-9) o grave (Child-Pugh C, puntuación ≥10).

Población pediátrica

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

Forma de administración

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

372

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la fórmula Cualicuantitativa del producto.

Administración conjunta con medicamentos que inducen fuertemente el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y el transportador de la glicoproteína P (gp-P), y que por tanto, podrían conducir a una menor exposición y a una pérdida de eficacia de Daklinza. Estos principios activos son, entre otros, fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, rifampicina, rifabutina, rifapentina, dexametasona sistémica y la planta medicinal hipérico o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Daklinza no se debe administrar como monoterapia. Daklinza se debe administrar en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la infección crónica por el VHC.

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 genotipos

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 (A1444218) 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 RVS en pacientes con cirrosis. 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.

323

Los datos clínicos que apoyan el uso de Daklinza y sofosbuvir en pacientes infectados con VHC por los genotipos 4 y 6 son limitados. No hay datos clínicos en pacientes con genotipo 5.

Pacientes con enfermedad hepática Child-Pugh C

En el estudio ALLY-1 (AI444215, Daklinza + sofosbuvir + ribavirina durante 12 semanas) se ha establecido la seguridad y eficacia de Daklinza en el tratamiento de la infección por VHC en pacientes con enfermedad hepática Child-Pugh C; sin embargo, las tasas de RVS fueron más bajas que en pacientes con Child-Pugh A y B. Por lo tanto, para pacientes con Child-Pugh C se propone un tratamiento conservador de Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirina durante 24 semanas. Se puede añadir ribavirina de acuerdo a la evaluación clínica individual de cada paciente.

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

Se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), algunos de ellos mortales, durante o después del tratamiento con antivirales de acción directa. Se debe realizar una detección del VHB en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento. Los pacientes coinfectados por VHB/VHC tienen riesgo de sufrir una reactivación del VHB y, por lo tanto, se les debe vigilar y tratar de acuerdo con las guías clínicas actuales.

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 la NS5A.

Embarazo y necesidades de anticoncepción

No se debe utilizar Daklinza durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Se debe continuar el uso de métodos anticonceptivos altamente efectivos durante 5 semanas después de completar el tratamiento con Daklinza.

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

Interacciones con medicamentos

La administración conjunta de Daklinza puede alterar las concentraciones de otros medicamentos y otros medicamentos pueden alterar la concentración de daclatasvir.

Población pediátrica

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

Información importante sobre algunos de los componentes de Daklinza

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

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Potencial de interacción con otros medicamentos

Daclatasvir es un sustrato del CYP3A4, la gp-P y del transportador de cationes orgánicos (OCT) 1. Los inductores potentes o moderados del CYP3A4 y de la gp-P pueden reducir los niveles plasmáticos y el efecto terapéutico de daclatasvir. La administración conjunta con inductores potentes del CYP3A4 y de la gp-P está contraindicada mientras que se recomienda ajustar la dosis de Daklinza cuando se administra

824

de forma conjunta con inductores moderados del CYP3A4 o de la gp-P (véase la Tabla 13). Los inhibidores potentes del CYP3A4 pueden aumentar los niveles plasmáticos de daclatasvir. Se recomienda ajustar la dosis de Daklinza cuando se administre de forma conjunta con inhibidores potentes del CYP3A4 (véase la Tabla 13). Es probable que la administración conjunta de medicamentos que inhiben la actividad de la gp-P o del OCT1 tenga un efecto limitado sobre la exposición a daclatasvir.

Daclatasvir es un inhibidor de la gp-P, del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1, OCT1 y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP). La administración de Daklinza podría aumentar la exposición sistémica a medicamentos que son sustratos de gp-P, OATP 1B1, OCT1 o BCRP, lo que podría aumentar o prolongar su efecto terapéutico y sus reacciones adversas. Se debe tener precaución si el medicamento tiene un margen terapéutico estrecho (véase la Tabla 13).

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

Tabla resumen de interacciones

La Tabla 13 aporta información de estudios de interacciones medicamentosas con daclatasvir, incluyendo recomendaciones clínicas para las interacciones medicamentosas establecidas o potencialmente significativas. El aumento clínicamente relevante en la concentración se indica como "↑", la disminución clínicamente relevante como "↓", la ausencia de cambio clínicamente relevante como "↔". Si se dispone de ellos, se muestran los cocientes de las medias geométricas, con los intervalos de confianza (IC) del 90% entre paréntesis. Los estudios presentados en la Tabla 13 se realizaron en sujetos adultos sanos, salvo que se indique lo contrario. La tabla no es totalmente incluyente.

Tabla 13: Interacciones y recomendaciones de dosis con otros medicamentos

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la administración conjunta
ANTIVIRALES, VHC		
<i>Inhibidor de la polimerasa análogo de nucleótido</i>		
Sofosbuvir 400 mg una vez al día (daclatasvir 60 mg una vez al día)	↔ Daclatasvir* AUC: 0,95 (0,82-1,10) C _{max} : 0,88 (0,78-0,99) C _{min} : 0,91 (0,71-1,16)	No es necesario ajustar la dosis de Daklinza o sofosbuvir.
Estudio realizado en pacientes con infección crónica por el VHC	↔ GS-331007** AUC: 1,0 (0,95-1,08)	

Tabla 13: Interacciones y recomendaciones de dosis con otros medicamentos

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la administración conjunta
	C_{max} : 0,8 (0,77-0,90) C_{min} : 1,4 (1,35-1,53) *La comparación para daclatasvir fue con una referencia histórica (datos de 3 estudios de daclatasvir 60 mg una vez al día con peginterferón alfa y ribavirina). **GS-331007 es el principal metabolito circulante del profármaco sofosbuvir.	
<i>Inhibidores de la proteasa (IPs)</i>		
Boceprevir	Interacción no estudiada. <i>Debido a la inhibición del CYP3A4 por boceprevir se espera:</i> ↑ Daclatasvir	La dosis de Daklinza se debe reducir a 30 mg una vez al día cuando se administra de forma conjunta con boceprevir u otros inhibidores potentes del CYP3A4.
Simeprevir 150 mg una vez al día (daclatasvir 60 mg una vez al día)	↑ Daclatasvir AUC: 1,96 (1,84-2,10) C_{max} : 1,50 (1,39-1,62) C_{min} : 2,68 (2,42-2,98) ↑ Simeprevir AUC: 1,44 (1,32-1,56) C_{max} : 1,39 (1,27-1,52) C_{min} : 1,49 (1,33-1,67)	No es necesario ajustar la dosis de Daklinza o simeprevir.
Telaprevir 500 mg cada 12h (daclatasvir 20 mg una vez al día)	↑ Daclatasvir AUC: 2,32 (2,06-2,62) C_{max} : 1,46 (1,28-1,66) ↔ Telaprevir AUC: 0,94 (0,84-1,04) C_{max} : 1,01 (0,89-1,14)	La dosis de Daklinza se debe reducir a 30 mg una vez al día cuando se administra de forma conjunta con telaprevir u otros inhibidores potentes del CYP3A4.
Telaprevir 750 mg cada 8h (daclatasvir 20 mg una vez al día)	↑ Daclatasvir AUC: 2,15 (1,87-2,48) C_{max} : 1,22 (1,04-1,44) ↔ Telaprevir AUC: 0,99 (0,95-1,03) C_{max} : 1,02 (0,95-1,09)	
	Inhibición del CYP3A4 por telaprevir	

Tabla 13: Interacciones y recomendaciones de dosis con otros medicamentos

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la administración conjunta
<i>Otros antivirales del VHC</i>		
Peginterferón alfa 180 µg una vez por semana y ribavirina 1000 mg o 1200 mg/día dividido en dos tomas (daclatasvir 60 mg una vez al día) Estudio realizado en pacientes con infección crónica por el VHC	↔ Daclatasvir AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↔* ↔ Peginterferón alfa C _{min} : ↔* ↔ Ribavirina AUC: 0,94 (0,80-1,11) C _{max} : 0,94 (0,79-1,11) C _{min} : 0,98 (0,82-1,17) *Los parámetros farmacocinéticos de daclatasvir cuando se administró con peginterferón alfa y ribavirina en este estudio fueron similares a los observados en un estudio de sujetos infectados por el VHC que recibieron monoterapia con daclatasvir durante 14 días. Los niveles farmacocinéticos valle de peginterferón alfa en pacientes que recibieron peginterferón alfa, ribavirina y daclatasvir fueron similares a los observados en pacientes que recibieron peginterferón alfa, ribavirina y placebo.	No es necesario ajustar la dosis de Daklinza, peginterferón alfa o ribavirina.
ANTIVIRALES, VIH o VHB		
<i>Inhibidores de la proteasa (IPs)</i>		
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día (daclatasvir 20 mg una vez al día)	↑ Daclatasvir AUC*: 2,10 (1,95-2,26) C _{max} *: 1,35 (1,24-1,47) C _{min} *: 3,65 (3,25-4,11) Inhibición del CYP3A4 por ritonavir *los resultados están normalizados para una dosis de 60 mg.	La dosis de Daklinza se debe reducir a 30 mg una vez al día cuando se administra de forma conjunta con atazanavir/ritonavir, atazanavir/cobicistat u otros inhibidores potentes del CYP3A4.
Atazanavir/cobicistat	Interacción no estudiada. Debido a la inhibición del CYP3A4 por atazanavir/cobicistat se espera: ↑ Daclatasvir	

Tabla 13: Interacciones y recomendaciones de dosis con otros medicamentos

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la administración conjunta
Darunavir 800 mg/ritonavir 100 mg una vez al día (daclatasvir 30 mg una vez al día)	↔ Daclatasvir AUC: 1,41 (1,32-1,50) C _{max} : 0,77 (0,70-0,85) ↔ Darunavir AUC: 0,90 (0,73-1,11) C _{max} : 0,97 (0,80-1,17) C _{min} : 0,98 (0,67-1,44)	No es necesario ajustar la dosis de Daklinza 60 mg una vez al día, de darunavir/ritonavir (800/100 mg una vez al día o 600/100 mg dos veces al día) o de darunavir/cobicistat.
Darunavir/cobicistat	Interacción no estudiada. <i>Se espera:</i> ↔ Daclatasvir	
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg dos veces al día (daclatasvir 30 mg una vez al día)	↔ Daclatasvir AUC: 1,15 (1,07-1,24) C _{max} : 0,67 (0,61-0,74) ↔ Lopinavir* AUC: 1,15 (0,77-1,72) C _{max} : 1,22 (1,06-1,41) C _{min} : 1,54 (0,46-5,07) * el efecto de daclatasvir 60 mg en lopinavir podría ser superior.	No es necesario ajustar la dosis de Daklinza 60 mg una vez al día ni de lopinavir/ritonavir.
<i>Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos (ITINs)</i>		
Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una vez al día (daclatasvir 60 mg una vez al día)	↔ Daclatasvir AUC: 1,10 (1,01-1,21) C _{max} : 1,06 (0,98-1,15) C _{min} : 1,15 (1,02-1,30) ↔ Tenofovir AUC: 1,10 (1,05-1,15) C _{max} : 0,95 (0,89-1,02) C _{min} : 1,17 (1,10-1,24)	No es necesario ajustar la dosis de Daklinza o tenofovir.
Lamivudina Zidovudina Emtricitabina Abacavir Didanosina Estavudina	Interacción no estudiada. <i>Se espera:</i> ↔ Daclatasvir ↔ ITIN	No es necesario ajustar la dosis de Daklinza o del ITIN.

Tabla 13: Interacciones y recomendaciones de dosis con otros medicamentos

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la administración conjunta
<i>Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINNs)</i>		
Efavirenz 600 mg una vez al día (daclatasvir 60 mg una vez al día/120 mg una vez al día)	↓ Daclatasvir AUC*: 0,68 (0,60-0,78) C _{max} *: 0,83 (0,76-0,92) C _{min} *: 0,41 (0,34-0,50) Inducción del CYP3A4 por efavirenz *los resultados están normalizados para una dosis de 60 mg.	La dosis de Daklinza se debe aumentar a 90 mg una vez al día cuando se administra de forma conjunta con efavirenz.
Etravirina Nevirapina	Interacción no estudiada. <i>Debido a la inhibición del CYP3A4 por etravirina o nevirapina se espera:</i> ↓ Daclatasvir	Debido a la falta de datos, no se recomienda la administración conjunta de Daklinza y etravirina o nevirapina.
Rilpivirina	Interacción no estudiada. <i>Se espera:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Rilpivirina	No es necesario ajustar la dosis de Daklinza o rilpivirina.
<i>Inhibidores de la 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>Se espera:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Raltegravir	No es necesario ajustar la dosis de Daklinza o raltegravir.
Elvitegravir, cobicistat, emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato	Interacción no estudiada para esta combinación de fármacos a dosis fija. <i>Debido a la inhibición del CYP3A4 por cobicistat se espera:</i> ↑ Daclatasvir	La dosis de Daklinza se debe reducir a 30 mg una vez al día cuando se administra de forma conjunta con cobicistat u otros inhibidores potentes del CYP3A4.

Tabla 13: Interacciones y recomendaciones de dosis con otros medicamentos

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la administración conjunta
<i>Inhibidor de la fusión</i>		
Enfuvirtida	Interacción no estudiada. <i>Se espera:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Enfuvirtida	No es necesario ajustar la dosis de Daklinza o enfuvirtida.
<i>Antagonista del receptor de CCR5</i>		
Maraviroc	Interacción no estudiada. <i>Se espera:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Maraviroc	No es necesario ajustar la dosis de Daklinza o maraviroc.
AGENTES ANTIÁCIDOS		
<i>Antagonistas de los receptores H₂</i>		
Famotidina 40 mg dosis única (daclatasvir 60 mg 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 es necesario ajustar la dosis de Daklinza.
<i>Inhibidores de la bomba de protones</i>		
Omeprazol 40 mg una vez al día (daclatasvir 60 mg dosis única)	↔ Daclatasvir AUC: 0,84 (0,73-0,96) C _{max} : 0,64 (0,54-0,77) C _{min} : 0,92 (0,80-1,05) Aumento del pH gástrico	No es necesario ajustar la dosis de Daklinza.
ANTIBACTERIANOS		
Claritromicina Telitromicina	Interacción no estudiada. <i>Debido a la inhibición del CYP3A4 por el antibacteriano se espera:</i> ↑ Daclatasvir	La dosis de Daklinza se debe reducir a 30 mg una vez al día cuando se administra de forma conjunta con claritromicina, telitromicina u otros inhibidores potentes del CYP3A4.
Eritromicina	Interacción no estudiada. <i>Debido a la inhibición del CYP3A4 por el antibacteriano se espera:</i> ↑ Daclatasvir	La administración de Daklinza con eritromicina puede resultar en un aumento de las concentraciones de daclatasvir. Se aconseja tener precaución.
Azitromicina Ciprofloxacino	Interacción no estudiada. <i>Se espera:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Azitromicina o Ciprofloxacino	No es necesario ajustar la dosis de Daklinza o azitromicina o ciprofloxacino.

330

Tabla 13: Interacciones y recomendaciones de dosis con otros medicamentos

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la administración conjunta
ANTICOAGULANTES		
Dabigatran etexilato	Interacción no estudiada. <i>Debido a la inhibición de la gp-P por daclatasvir se espera:</i> ↑ Dabigatran etexilato	Se aconseja monitorizar la seguridad cuando se inicie el tratamiento con Daklinza en pacientes tratados con dabigatran etexilato u otros sustratos de la gp-P intestinal que tengan un margen terapéutico estrecho.
Warfarina	Interacción no estudiada. <i>Se espera:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Warfarina	No es necesario ajustar la dosis de Daklinza o warfarina.
ANTICONVULSIVANTES		
Carbamazepina Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína	Interacción no estudiada. <i>Debido a la inducción del CYP3A4 por el anticonvulsivante se espera:</i> ↓ Daclatasvir	La administración conjunta de Daklinza con carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína u otros inductores potentes del CYP3A4 está contraindicada
ANTIDEPRESIVOS		
<i>Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina</i>		
Escitalopram 10 mg una vez al día (daclatasvir 60 mg una vez al día)	↔ Daclatasvir AUC: 1,12 (1,01-1,26) C _{max} : 1,14 (0,98-1,32) C _{min} : 1,23 (1,09-1,38) ↔ Escitalopram AUC: 1,05 (1,02-1,08) C _{max} : 1,00 (0,92-1,08) C _{min} : 1,10 (1,04-1,16)	No es necesario ajustar la dosis de Daklinza o escitalopram.
ANTIFÚNGICOS		
Ketoconazol 400 mg una vez al día (daclatasvir 10 mg dosis única)	↑ Daclatasvir AUC: 3,00 (2,62-3,44) C _{max} : 1,57 (1,31-1,88) Inhibición del CYP3A4 por ketoconazol	La dosis de Daklinza se debe reducir a 30 mg una vez al día cuando se administra de forma conjunta con ketoconazol u otros inhibidores potentes del CYP3A4.
Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Interacción no estudiada. <i>Debido a la inhibición del CYP3A4 por el antifúngico se espera:</i> ↑ Daclatasvir	

331

Tabla 13: Interacciones y recomendaciones de dosis con otros medicamentos

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

Tabla 13: Interacciones y recomendaciones de dosis con otros medicamentos

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la administración conjunta
Verapamilo	Interacción no estudiada. <i>Debido a la inhibición del CYP3A4 y la gp-P por verapamilo se espera:</i> ↑ Daclatasvir	La administración de Daklinza con verapamilo puede resultar en un aumento de las concentraciones de daclatasvir. Se aconseja tener precaución.
CORTICOSTEROIDES		
Dexametasona sistémica	Interacción no estudiada. <i>Debido a la inducción del CYP3A4 por dexametasona se espera:</i> ↓ Daclatasvir	La administración conjunta de Daklinza con dexametasona sistémica u otros inductores potentes del CYP3A4 está contraindicada.
SUPLEMENTOS DE HIERBAS		
Hierba de San Juan o hipérico (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interacción no estudiada. <i>Debido a la inducción del CYP3A4 por la hierba de San Juan se espera:</i> ↓ Daclatasvir	La administración conjunta de Daklinza con la hierba de San Juan u otros inductores potentes del CYP3A4 está contraindicada.
ANTICONCEPTIVOS HORMONALES		
Etinilestradiol 35 µg una vez al día durante 21 días + norgestimato 0,180/0,215/0,250 mg una vez al día durante 7/7/7 días (daclatasvir 60 mg una vez al día)	↔ Etinilestradiol AUC: 1,01 (0,95-1,07) C _{max} : 1,11 (1,02-1,20) ↔ Norelgestromina AUC: 1,12 (1,06-1,17) C _{max} : 1,06 (0,99-1,14) ↔ Norgestrel AUC: 1,12 (1,02-1,23) C _{max} : 1,07 (0,99-1,16)	Se recomienda un anticonceptivo oral que contenga 35 µg de etinilestradiol y 0,180/0,215/0,250 mg de norgestimato. No se han estudiado otros anticonceptivos orales.
INMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina 400 mg dosis única (daclatasvir 60 mg una vez al día)	↔ Daclatasvir AUC: 1,40 (1,29-1,53) C _{max} : 1,04 (0,94-1,15) C _{min} : 1,56 (1,41-1,71) ↔ Ciclosporina AUC: 1,03 (0,97-1,09) C _{max} : 0,96 (0,91-1,02)	No es necesario ajustar la dosis de ninguno de los medicamentos cuando Daklinza se administra de forma conjunta con ciclosporina, tacrolimus,

Tabla 13: Interacciones y recomendaciones de dosis con otros medicamentos

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la administración conjunta
Tacrolimus 5 mg dosis única (daclatasvir 60 mg una vez al día)	↔ Daclatasvir AUC: 1,05 (1,03-1,07) C _{max} : 1,07 (1,02-1,12) C _{min} : 1,10 (1,03-1,19) ↔ Tacrolimus AUC: 1,00 (0,88-1,13) C _{max} : 1,05 (0,90- 1,23)	sirolimus o micofenolato de mofetilo.
Sirolimus Micofenolato de mofetilo	Interacción no estudiada. <i>Se espera:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Inmunosupresor	
AGENTES HIPOLIPEMIANTES		
<i>Inhibidores de la HMG-CoA reductasa</i>		
Rosuvastatina 10 mg dosis única (daclatasvir 60 mg una vez al día)	↑ Rosuvastatina AUC: 1,58 (1,44-1,74) C _{max} : 2,04 (1,83-2,26) Inhibición de OATP 1B1 y BCRP por daclatasvir	Se debe tener precaución cuando Daklinza se administra de forma conjunta con rosuvastatina u otros sustratos de OATP 1B1 o BCRP.
Atorvastatina Fluvastatina Simvastatina Pitavastatina Pravastatina	Interacción no estudiada. <i>Debido a la inhibición de OATP 1B1 y/o BCRP por daclatasvir:</i> ↑ Concentración de la estatina	
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS		
Buprenorfina/naloxona, 8/2 mg a 24/6 mg una vez al día dosis individualizada* (daclatasvir 60 mg una vez al día) * Evaluado en adultos dependientes de opioides con tratamiento de mantenimiento estable con buprenorfina/naloxona.	↔ Daclatasvir AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↔* ↔ Buprenorfina AUC: 1,37 (1,24-1,52) C _{max} : 1,30 (1,03-1,64) C _{min} : 1,17 (1,03-1,32) ↔ Norbuprenorfina AUC: 1,62 (1,30-2,02) C _{max} : 1,65 (1,38-1,99) C _{min} : 1,46 (1,12-1,89) * Comparado con datos históricos.	Puede que no sea necesario ajustar la dosis de Daklinza o buprenorfina, pero se recomienda que los pacientes sean monitorizados para detectar signos de toxicidad por opiáceos.

334

Tabla 13: Interacciones y recomendaciones de dosis con otros medicamentos

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la administración conjunta
Metadona, 40-120 mg una vez al día dosis individualizada* (daclatasvir 60 mg una vez al día) * Evaluado en adultos dependientes de opioides con tratamiento de mantenimiento estable con metadona.	↔ Daclatasvir AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↔* ↔ R-metadona AUC: 1,08 (0,94-1,24) C _{max} : 1,07 (0,97-1,18) C _{min} : 1,08 (0,93-1,26) * Comparado con datos históricos.	No es necesario ajustar la dosis de Daklinza o metadona.
SEDANTES		
<i>Benzodiazepinas</i>		
Midazolam 5 mg en dosis única (daclatasvir 60 mg una vez al día)	↔ Midazolam AUC: 0,87 (0,83-0,92) C _{max} : 0,95 (0,88-1,04)	No es necesario ajustar la dosis de midazolam, otras benzodiazepinas u otros sustratos del CYP3A4 cuando se administran de forma conjunta con Daklinza.
Triazolam Alprazolam	Interacción no estudiada. Se espera: ↔ Triazolam ↔ Alprazolam	

No se esperan efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de ninguno de los medicamentos cuando daclatasvir se administra de forma conjunta con cualquiera de los siguientes: inhibidores de PDE-5, medicamentos de la clase de los inhibidores de la ECA (p.ej. enalapril), medicamentos de la clase de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (p.ej. losartan, irbesartan, olmesartan, candesartan, valsartan), disopiramida, propafenona, flecainida, mexilitina, quinidina o antiácidos.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No hay datos relativos al uso de daclatasvir en mujeres embarazadas. Los estudios de daclatasvir realizados en animales han mostrado efectos embriotóxicos y teratogénicos. Se desconoce el riesgo potencial en humanos. No se debe utilizar Daklinza durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Se debe continuar el uso de métodos anticonceptivos altamente efectivos durante 5 semanas después de completar el tratamiento con Daklinza.

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

Lactancia

Se desconoce si daclatasvir se excreta en la leche materna. Los datos farmacocinéticos y toxicológicos disponibles en animales muestran que daclatasvir y sus metabolitos se excretan en la leche. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe instruir a las madres para que no den el pecho si están tomando Daklinza.

Fertilidad

No se dispone de datos en humanos sobre el efecto de daclatasvir en la fertilidad. No se han observado efectos sobre el apareamiento ni sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se han notificado mareos durante el tratamiento con Daklinza en combinación con sofosbuvir, y 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.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de daclatasvir se basa en datos de 2215 pacientes con infección crónica por el VHC que recibieron Daklinza una vez al día 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 estudios clínicos.

Daklinza en combinación con sofosbuvir

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron cansancio, cefalea y náuseas. Se notificaron reacciones adversas de Grado 3 en menos del 1% de los pacientes, y ninguno tuvo una reacción adversa de Grado 4. Cuatro pacientes interrumpieron el tratamiento con Daklinza debido a reacciones adversas, y solo una de ellas se consideró relacionada con el tratamiento en estudio.

Daklinza en combinación con peginterferón alfa y ribavirina

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron cansancio, cefalea, prurito, anemia, síndrome pseudogripal, náuseas, insomnio, neutropenia, astenia, erupción cutánea, disminución del apetito, sequedad de piel, alopecia, pirexia, mialgia, irritabilidad, tos, diarrea, disnea y artralgia. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia de una intensidad de al menos Grado 3 (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 y ribavirina sólo, incluyendo los pacientes con cirrosis.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se incluyen en la Tabla 14 según el régimen, el sistema de clasificación de órganos y frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 14: 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

Anomalías de laboratorio

En estudios clínicos de Daklinza en combinación con sofosbuvir con o sin ribavirina, el 2% de los pacientes tuvieron descensos 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 coinfectados por VIH que estaban recibiendo de forma concomitante atazanavir, pacientes con cirrosis Child-Pugh A, B, o C, o pacientes en postrasplante hepático).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas
Arritmias cardíacas

Se han observado casos de bradicardia severa y bloqueo cardíaco cuando Daklinza se utiliza junto con sofosbuvir y amiodarona, con o sin otros fármacos antiarrítmicos.

**Población pediátrica**

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Ante cualquier inconveniente con el producto el profesional de la salud 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.

SOBREDOSIS

Existe limitada experiencia con la sobredosis accidental de daclatasvir en los ensayos clínicos. En los ensayos clínicos de Fase I, 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: AstraZeneca Pharmaceuticals LP 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.

DAKLINZA (DACLATASVIR) | Proyecto de Prospecto | C(2014) 6097 23 Feb 2017

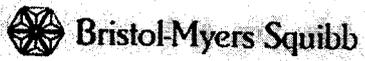
34

IF-2018-21207818-APN-DERM#ANMAT

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

PAULA S C EGITTO
Apoderada

338



ORIGINAL

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



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-21207818-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 7 de Mayo de 2018

Referencia: prospectos 8761-17-5 Certif 57664

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 35 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.05.07 15:42:45 -03'00'

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.05.07 15:42:47 -03'00'

465

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**DAKLINZA**
DACLATASVIR 30/60 mg
Comprimidos recubiertos

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Daklinza y para qué se utiliza:

Daklinza contiene el principio activo daclatasvir. Se utiliza para tratar adultos con hepatitis C, una enfermedad infecciosa que afecta al hígado, causada por el virus de la hepatitis C.

Este medicamento actúa evitando que el virus de la hepatitis C y la infección de nuevas células. Esto reduce la cantidad de virus de la hepatitis C en su organismo y elimina el virus de su sangre tras un periodo de tiempo.

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

Es muy importante que también lea los prospectos de los otros medicamentos que vaya a tomar con Daklinza. Si tiene cualquier duda sobre sus medicamentos, por favor pregunte a su médico o farmacéutico.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Daklinza:**No tome Daklinza**

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

DAKLINZA (DACLATASVIR) | Proyecto de Prospecto | C(2014) 6097 23 Feb 2017

1

IF-2018-21208757-APN-DERMATOLÓGICO

466

Estos medicamentos reducen el efecto de Daklinza y pueden hacer que su tratamiento no funcione. Si toma cualquiera de estos medicamentos, informe a su médico de inmediatamente.

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

Advertencias y precauciones

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

Informe a su médico si le aplica cualquiera de las siguientes situaciones:

- si toma actualmente o ha dejado de tomar hace pocos meses el medicamento amiodarona para tratar el ritmo cardíaco irregular (el médico podría considerar tratamientos alternativos si ha tomado este medicamento);
- padece o ha padecido con anterioridad una infección causada por el virus de la hepatitis B, ya que tal vez su médico quiera controlarle más estrechamente;
- su hígado está dañado 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

No se recomienda Daklinza en pacientes menores de 18 años. Daklinza no se ha estudiado todavía en niños y adolescentes.

Otros medicamentos y Daklinza

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto es porque Daklinza puede afectar a la manera de funcionar de algunos medicamentos. Además, algunos medicamentos pueden afectar a la manera de funcionar de Daklinza. Su médico puede necesitar ajustar la dosis de Daklinza o puede que no pueda tomar Daklinza con determinados medicamentos.

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

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

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

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

- amiodarona o digoxina, utilizados para tratar el ritmo cardíaco irregular;
- atazanavir/ritonavir, atazanavir/cobicistat/elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato en comprimidos combinados, etravirina, nevirapina o efavirenz, utilizados para tratar la infección por VIH;
- boceprevir o telaprevir, utilizados para tratar la infección por hepatitis C;
- claritromicina, telitromicina o eritromicina, utilizados para tratar las infecciones bacterianas;
- dabigatran etexilato, utilizado para prevenir los coágulos de sangre;

DAKLINZA (DACLATASVIR) | Proyecto de Prospecto | C(2014) 6097 23 Feb 2017

2

IF-2018-21208757-ARN-DERM/ANMAT
Apoderada

- ketoconazol, itraconazol, posaconazol o voriconazol, utilizados para tratar las infecciones por hongos;
- verapamilo, diltiazem, nifedipino o amlodipino, utilizados para reducir la presión arterial
- rosuvastatina, atorvastatina, fluvastatina, simvastatina, pitavastatina o pravastatina, utilizados para reducir el colesterol en la sangre;
- anticonceptivos orales.

Con alguno de estos medicamentos, su médico puede necesitar ajustar su dosis de Daklinza.

Embarazo y anticoncepción

Informe a su médico si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. Si se queda embarazada, deje de tomar Daklinza e informe a su médico inmediatamente. No debe tomar Daklinza si está embarazada.

Si se puede quedar embarazada, utilice métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante 5 semanas después de su tratamiento con Daklinza.

Daklinza a veces se utiliza junto con ribavirina. La ribavirina puede causar daños al feto. Por lo tanto, es muy importante que usted (o su pareja) no se quede embarazada durante este tratamiento.

Lactancia

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

Conducción y uso de máquinas

Algunos pacientes han comunicado mareos, dificultad para concentrarse y problemas de visión al tomar Daklinza con otros medicamentos para su infección por hepatitis C. Si tiene cualquiera de estos efectos adversos, no conduzca ni use herramientas o máquinas.

Daklinza contiene lactosa

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares (p. ej., lactosa), consulte con él antes de tomar Daklinza.

3. Cómo tomar Daklinza:

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

Dosis recomendada

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

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

Como Daklinza se debe utilizar siempre con otros medicamentos contra la infección por hepatitis C, por favor lea los prospectos de estos medicamentos. Si tiene cualquier duda, pregunte a su médico o farmacéutico.

Durante cuánto tiempo tomar Daklinza

Asegúrese de que toma Daklinza durante el tiempo que su médico le haya indicado.

La duración de su tratamiento con Daklinza será de 12 o 24 semanas. La duración de su tratamiento dependerá de si ha recibido anteriormente tratamiento para su infección por hepatitis C, de la condición de su hígado, y de los otros medicamentos que vaya a tomar con Daklinza. Puede que tenga que tomar sus otros medicamentos durante diferentes periodos de tiempo.

Si toma más Daklinza del que debe

Si accidentalmente toma más comprimidos de Daklinza de los que su médico le ha recomendado, contacte con su médico inmediatamente o con el hospital más cercano para consulta. Mantenga el blíster con usted para que pueda describir fácilmente lo que ha tomado.

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

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

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

Si olvidó tomar Daklinza

Es importante que no omita ninguna dosis de este medicamento.

Si omite una dosis:

- y se da cuenta dentro de las 20 horas desde la hora a la que toma habitualmente Daklinza, debe tomar el comprimido lo antes posible. Luego tome la dosis siguiente a su hora habitual;
- y se da cuenta 20 horas o más después de la hora a la que toma habitualmente Daklinza, espere y tome la dosis siguiente a su hora habitual. No tome una dosis doble (dos dosis demasiado juntas).

Si interrumpe el tratamiento con Daklinza

Es importante que siga tomando Daklinza durante el periodo completo de tratamiento. Por el contrario puede que el medicamento no actúe frente al virus de la hepatitis C. **No interrumpa el tratamiento con Daklinza a menos que se lo indique su médico.**

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

4. Posibles efectos adversos:

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

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

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

- dolor de cabeza, cansancio.

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

- dificultad para dormir;
- mareos;
- migraña;
- náuseas (ganas de vomitar), diarrea, dolor abdominal;
- dolor en las articulaciones, dolor o sensibilidad muscular, no causada por el 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):

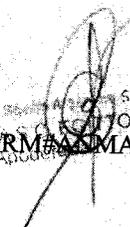
- dolor de cabeza, náuseas (ganas de vomitar), cansancio;
- reducción de los glóbulos rojos de la sangre (anemia).

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

- disminución del apetito;
- dificultad para dormir, irritabilidad;
- mareos;
- migraña;
- falta de aliento, tos, congestión nasal (nariz taponada);
- sofocos;

DAKLINZA (DACLATASVIR) | Proyecto de Prospecto | C(2014) 6097 23 Feb 2017

4

IF-2018-21208757-APN--DERMATOL

- 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 utiliza junto con peginterferón alfa y ribavirina, los efectos adversos comunicados son los mismos que los que aparecen en los prospectos de estos medicamentos. Los efectos adversos más frecuentes se enumeran a continuación.

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

- disminución del apetito;
- dificultad para dormir;
- dolor de cabeza;
- falta de aliento;
- náuseas;
- cansancio;
- enfermedad parecida a la gripe, fiebre;
- picor, sequedad de piel, caída o debilitamiento inusual del cabello, erupción cutánea;
- diarrea;
- tos;
- dolor en las articulaciones, dolor o sensibilidad muscular, no causada por el ejercicio, debilidad inusual;
- irritabilidad;
- reducción de los glóbulos rojos de la sangre (anemia), reducción de los glóbulos blancos de la sangre.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

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. Conservación de Daklinza:

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

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en la caja y el blíster después de "CAD" o "EXP". La fecha de vencimiento se refiere al último día de ese mes.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

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

6. Contenido del envase e información adicional:**Composición de Daklinza**

- El principio activo es daclatasvir. Cada comprimido recubierto con película contiene 30 mg de daclatasvir (en forma de diclorhidrato).
- Los demás componentes son:
 - *Núcleo del comprimido:* lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio (E551) y estearato de magnesio.
 - *Recubrimiento:* hipromelosa, dióxido de titanio (E171), macrogol 400, laca de aluminio FD&C azul N°2/laca aluminica índigo carmín (E132), óxido de hierro amarillo (E172).

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

Presentaciones

Envases conteniendo 28 comprimidos en blísters.

Fabricado por:

AstraZeneca Pharmaceuticals LP 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



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-21208757-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 7 de Mayo de 2018

Referencia: inf pacientes 8761-17-5 Certif 57664

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.05.07 15:44:47 -03'00'

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.05.07 15:44:49 -03'00'