

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Daklinza 30 mg compresse rivestite con film
Daklinza 60 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Daklinza 30 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene daclatasvir dicloridrato equivalente a 30 mg di daclatasvir.

Daklinza 60 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene daclatasvir dicloridrato equivalente a 60 mg di daclatasvir.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film da 30 mg contiene 58 mg di lattosio (come anidro).

Ogni compressa rivestita con film da 60 mg contiene 116 mg di lattosio (come anidro).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Daklinza 30 mg compresse rivestite con film

Compressa verde, pentagonale di dimensioni 7,2 mm x 7,0 mm, biconvessa con impresso "BMS" su un lato e "213" sull'altro lato.

Daklinza 60 mg compresse rivestite con film

Compressa verde chiaro, pentagonale di dimensioni 9,1 mm x 8,9 mm, biconvessa con impresso "BMS" su un lato e "215" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Daklinza è indicato in associazione con altri medicinali per il trattamento dell'infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV) negli adulti (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Per l'attività specifica verso il genotipo HCV, vedere paragrafi 4.4 e 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Daklinza deve essere iniziato e monitorato da un medico esperto nella gestione dell'epatite C cronica.

Posologia

La dose raccomandata di Daklinza è 60 mg una volta al giorno, da assumere per via orale con o senza cibo.

Daklinza deve essere somministrato in associazione con altri medicinali. Prima di iniziare la terapia con Daklinza, deve essere consultato anche il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto degli altri medicinali inclusi nel regime di associazione.

Tabella 1: Trattamento raccomandato per la terapia di combinazione con Daklinza senza interferone

Popolazione di pazienti*	Regime e durata
<i>HCV GT 1 o 4</i>	
Pazienti senza cirrosi	Daklinza + sofosbuvir per 12 settimane
Pazienti con cirrosi <i>CP A o B</i>	Daklinza + sofosbuvir + ribavirina per 12 settimane oppure Daklinza + sofosbuvir (senza ribavirina) per 24 settimane
<i>CP C</i>	Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirina per 24 settimane (vedere paragrafi 4.4 e 5.1)
<i>HCV GT 3</i>	
Pazienti senza cirrosi	Daklinza + sofosbuvir per 12 settimane
Pazienti con cirrosi	Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirina per 24 settimane (vedere paragrafo 5.1)
<i>Recidiva di infezione HCV dopo trapianto di fegato (GT 1, 3 o 4)</i>	
Pazienti senza cirrosi	Daklinza + sofosbuvir + ribavirina per 12 settimane (vedere paragrafo 5.1)
Pazienti con cirrosi CP A o B GT 1 or 4 GT 3	Daklinza + sofosbuvir + ribavirina per 12 settimane Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirina per 24 settimane
Pazienti con cirrosi CP C	Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirina per 24 settimane (vedere paragrafi 4.4 e 5.1)

GT: Genotipo; CP: Child Pugh

* Include pazienti con co-infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Per le raccomandazioni di dosaggio con agenti antivirali HIV, fare riferimento al paragrafo 4.5.

Daklinza + peginterferone alfa + ribavirina

Questo regime è un regime alternativo raccomandato per i pazienti con infezione da genotipo 4, senza cirrosi o con cirrosi compensata. Daklinza è somministrato per 24 settimane, in combinazione con 24-48 settimane di peginterferone alfa e ribavirina:

- Se HCV RNA non è rilevabile ad entrambe le settimane di trattamento 4 e 12, tutti e 3 i componenti del regime devono essere continuati per una durata totale di 24 settimane.
- Se si ottiene un HCV RNA non rilevabile, ma non ad entrambe le settimane di trattamento 4 e 12, Daklinza deve essere interrotto alla settimana 24 e peginterferone alfa e ribavirina continuati per una durata totale di 48 settimane.

Linee guida per la Dose di Ribavirina

La dose di ribavirina, in associazione con Daklinza, è calcolata in base al peso (1.000 o 1.200 mg in pazienti <75 kg o ≥75 kg, rispettivamente). Far riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto della ribavirina.

Per i pazienti con cirrosi con Child-Pugh A, B, o C o con recidiva di infezione HCV dopo trapianto di fegato, la dose iniziale raccomandata di ribavirina è 600 mg al giorno con il cibo. Se la dose iniziale è ben tollerata, la dose può essere aumentata fino ad un massimo di 1.000-1.200 mg al giorno (punto di riferimento 75 kg). Se la dose iniziale non è ben tollerata, la dose deve essere ridotta come indicato clinicamente, in base alle misurazioni di emoglobina e di clearance di creatinina (vedere Tabella 2).

Tabella 2: Linee guida per il dosaggio della ribavirina in co-somministrazione con Daklinza in pazienti con cirrosi o dopo trapianto

Valori di Laboratorio/Criteri Clinici	Linee guida per il Dosaggio di Ribavirina
Emoglobina	
>12 g/dL	600 mg die
> 10 a ≤12 g/dL	400 mg die
> 8.5 a ≤10 g/dL	200 mg die
≤8.5 g/dL	Interrompere la ribavirina
Clearance della Creatinina	
>50 mL/min	Seguire le linee guida sopra per l'emoglobina
>30 a ≤50 mL/min	200 mg a giorni alterni
≤30 mL/min o emodialisi	Interrompere la ribavirina

Modifica della dose, sospensione e interruzione del trattamento

La modifica della dose di Daklinza per gestire le reazioni avverse non è raccomandata. Se la sospensione dei componenti del trattamento è necessaria a causa delle reazioni avverse, Daklinza non deve essere somministrato in monoterapia.

Non ci sono regole per l'interruzione del trattamento basate sui parametri virologici applicabili all'associazione di Daklinza e sofosbuvir.

Interruzione del trattamento in pazienti con risposta virologica non adeguata nel corso del trattamento con Daklinza, peginterferone alfa e ribavirina

E' improbabile che i pazienti con risposta virologica non adeguata nel corso del trattamento raggiungano una risposta virologica sostenuta (SVR); pertanto in questi pazienti è raccomandata l'interruzione del trattamento. I limiti di HCV RNA che portano alla interruzione del trattamento (cioè le regole per l'interruzione del trattamento) sono presentate nella Tabella 3.

Tabella 3: Regole per l'interruzione del trattamento in pazienti che ricevono Daklinza in associazione a peginterferone alfa e ribavirina con risposta virologica non adeguata nel corso del trattamento

HCV RNA	Azione
Settimana 4 di trattamento: >1000 UI/mL	Interrompere Daklinza, peginterferone alfa e ribavirina
Settimana 12 di trattamento: ≥25 UI/mL	Interrompere Daklinza, peginterferone alfa e ribavirina
Settimana 24 di trattamento: ≥25 UI/mL	Interrompere peginterferone alfa e ribavirina (il trattamento con Daklinza è completo alla settimana 24)

Raccomandazioni sulla dose dei medicinali in co-somministrazione

Inibitori potenti dell'enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4)

La dose di Daklinza deve essere ridotta a 30 mg una volta al giorno quando somministrato insieme a inibitori potenti di CYP3A4.

Induttori moderati di CYP3A4

La dose di Daklinza deve essere aumentata a 90 mg una volta al giorno quando somministrato insieme a induttori moderati di CYP3A4. Vedere paragrafo 4.5.

Dosi dimenticate

I pazienti devono essere avvertiti che, se dimenticano di assumere una dose di Daklinza, devono assumerla appena possibile entro 20 ore dall'orario previsto. Se invece si ricordano della dose mancata oltre le 20 ore dall'orario previsto, devono saltare la dose e assumere quella successiva al momento appropriato.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Daklinza per pazienti di età ≥65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Daklinza per pazienti con compromissione renale di qualsiasi grado (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Daklinza per pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A, punteggio 5-6), moderata (Child-Pugh B, punteggio 7-9) o severa (Child-Pugh C, punteggio ≥10) (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Daklinza in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Daklinza deve essere assunto per via orale con o senza cibo. I pazienti devono essere avvertiti di deglutire la compressa intera. La compressa rivestita con film non deve essere masticata o frantumata a causa del sapore sgradevole del principio attivo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Somministrazione concomitante con medicinali che inducono fortemente il citocromo P450 3A4 (CYP3A4) e la P-glicoproteina di trasporto (P-gp), e che possono quindi portare ad una ridotta esposizione e perdita di efficacia di Daklinza. Questi principi attivi comprendono, ma non sono limitati a, fenitoina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbitale, rifampicina, rifabutina, rifapentina, desametasone sistemico ed il prodotto erboristico erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Daklinza non deve essere somministrato in monoterapia. Daklinza deve essere somministrato in associazione con altri medicinali per il trattamento dell'infezione cronica da HCV (vedere paragrafi 4.1 e 4.2).

Bradycardia severa e blocco cardiaco

Casi di bradicardia severa e blocco cardiaco sono stati osservati quando Daklinza è usato in associazione con sofosbuvir e amiodarone in concomitanza, con o senza altri farmaci che riducono la frequenza cardiaca. Il meccanismo non è stato stabilito.

L'uso concomitante di amiodarone è stato limitato mediante lo sviluppo clinico di sofosbuvir più antivirali ad azione diretta (DAA). I casi possono avere esito fatale, pertanto nei pazienti trattati con Daklinza e sofosbuvir amiodarone deve essere usato solo quando le terapie antiaritmiche alternative non sono tollerate o sono controindicate.

Nel caso in cui si consideri necessario l'uso concomitante di amiodarone, si raccomanda di monitorare attentamente i pazienti all'inizio della terapia con Daklinza in combinazione con sofosbuvir. I pazienti identificati come ad alto rischio di bradiparitmia devono essere monitorati ininterrottamente per 48 ore, in un opportuno contesto clinico.

A causa della lunga emivita di amiodarone, un adeguato monitoraggio deve essere previsto anche per i pazienti che hanno interrotto il trattamento con amiodarone negli ultimi mesi e devono iniziare il trattamento con Daklinza in combinazione con sofosbuvir.

Tutti i pazienti trattati con Daklinza e sofosbuvir in associazione ad amiodarone, con o senza altri farmaci che riducono la frequenza cardiaca, devono essere avvertiti inoltre dei sintomi di bradicardia e blocco cardiaco e avvisati di rivolgersi al medico con urgenza nel caso in cui compaiano.

Attività genotipo-specifica

Per i regimi raccomandati verso differenti genotipi HCV, vedere paragrafo 4.2. Per l'attività virologica e clinica genotipo-specifica, vedere paragrafo 5.1.

I dati a supporto del trattamento dell'infezione da genotipo 2 con Daklinza e sofosbuvir sono limitati.

I dati dello studio ALLY-3 (AI444218) supportano la durata di trattamento a 12 settimane con Daklinza + sofosbuvir per pazienti naive e con precedente esperienza di trattamento con infezione da genotipo 3 senza cirrosi. I valori più bassi di SVR sono stati osservati per pazienti con cirrosi (vedere paragrafo 5.1). I dati ottenuti dai programmi di uso compassionevole che includevano pazienti con infezione da genotipo 3 e cirrosi, supportano l'uso di Daklinza + sofosbuvir per 24 settimane in questi pazienti. L'importanza di aggiungere ribavirina a questo regime non è chiara (vedere paragrafo 5.1). I dati clinici a supporto dell'uso di Daklinza e sofosbuvir in pazienti con infezione HCV genotipi 4 e 6 sono limitati. Non esistono dati clinici in pazienti con genotipo 5 (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti con malattia epatica Child-Pugh C

La sicurezza e l'efficacia di Daklinza nel trattamento dell'infezione da HCV in pazienti con malattia epatica Child-Pugh C sono state stabilite nello studio clinico ALLY-1 (AI444215, Daklinza + sofosbuvir + ribavirina per 12 settimane); tuttavia, i tassi di SVR erano più bassi rispetto ai pazienti con Child-Pugh A e B. Pertanto, si propone un regime di trattamento conservativo di Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirina per 24 settimane per i pazienti con Child-Pugh C (vedere paragrafi 4.2 e 5.1). La ribavirina può essere aggiunta in base alla valutazione clinica del singolo paziente.

Co-infezione HCV/HBV (virus dell'epatite B)

Casi di riattivazione del virus dell'epatite B (HBV), alcuni dei quali fatali, sono stati segnalati durante o dopo il trattamento con agenti antivirali ad azione diretta. Il test di accertamento dell'HBV deve essere eseguito in tutti i pazienti prima dell'inizio del trattamento. I pazienti con co-infezione HBV/HCV sono a rischio di riattivazione di HBV e devono quindi essere controllati e gestiti in accordo alle attuali linee guida cliniche.

Ritattamento con daclatasvir

L'efficacia di Daklinza come parte di un regime di ritattamento in pazienti con precedente esposizione ad un inibitore di NS5A non è stata stabilita.

Gravidanza e misure contraccettive

Daklinza non deve essere usato durante la gravidanza o in donne in età fertile che non usano misure contraccettive. L'uso di misure contraccettive altamente efficaci deve essere continuato per 5 settimane dopo il completamento della terapia con Daklinza (vedere paragrafo 4.6).

Quando Daklinza è usato in associazione a ribavirina, si applicano le controindicazioni e le avvertenze relative a quest'ultimo medicinale. Sono stati dimostrati significativi effetti teratogeni e/o embriocidi in tutte le specie animali esposte a ribavirina; pertanto, si deve porre estrema attenzione ad evitare la gravidanza nelle pazienti di sesso femminile e nelle partner di pazienti di sesso maschile (vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ribavirina).

Interazioni con altri medicinali

La somministrazione concomitante di Daklinza può alterare la concentrazione di altri medicinali, e altri medicinali possono alterare la concentrazione di daclatasvir. Fare riferimento al paragrafo 4.3 per un elenco di medicinali controindicati per l'uso con Daklinza a causa della possibile perdita di effetto terapeutico. Fare riferimento al paragrafo 4.5 per le interazioni farmacologiche accertate e altre potenzialmente significative.

Uso nei pazienti diabetici

I pazienti diabetici possono presentare un miglioramento nel controllo del glucosio, che potenzialmente può causare ipoglicemia sintomatica, dopo l'inizio del trattamento per il virus dell'epatite C con HCV DAA. I livelli di glucosio dei pazienti diabetici che iniziano la terapia con DAA devono essere attentamente monitorati, in particolare nei primi 3 mesi, e il medicinale antidiabetico deve essere sostituito qualora necessario. Il medico che ha in cura il paziente diabetico deve essere informato nel momento in cui viene iniziata la terapia con DAA.

Popolazione pediatrica

L'uso di Daklinza non è raccomandato nei bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni perchè la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite in questa popolazione.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Daklinza

Daklinza contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi, o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Pazienti con dieta sodio controllata

Daklinza contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per una dose massima di 90 mg, questo equivale essenzialmente a dire "privo di sodio"

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Controindicazioni all'uso concomitante (vedere paragrafo 4.3)

Daklinza è controindicato in associazione a medicinali che inducono fortemente CYP3A4 e P-gp, p.es. fenitoina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbitale, rifampicina, rifabutina, rifapentina, desametasone sistemico ed il prodotto erboristico erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), e che possono quindi portare ad una ridotta esposizione e perdita di efficacia di Daklinza.

Potenziale interazione con altri medicinali

Daclatasvir è un substrato di CYP3A4, P-gp e del trasportatore di cationi organici (OCT) 1. Induttori potenti o moderati di CYP3A4 e P-gp possono ridurre i livelli plasmatici e l'effetto terapeutico di daclatasvir. La somministrazione concomitante con induttori potenti di CYP3A4 e P-gp è controindicata, mentre si raccomanda l'aggiustamento della dose di Daklinza quando somministrato insieme a induttori moderati di CYP3A4 e P-gp (vedere Tabella 4). Inibitori potenti di CYP3A4 possono aumentare i livelli plasmatici di daclatasvir. Si raccomanda l'aggiustamento della dose di daclatasvir quando somministrato in associazione a inibitori potenti di CYP3A4 (vedere Tabella 4). E' probabile che la somministrazione concomitante di medicinali che inibiscono l'attività di P-gp o OCT1 abbia un effetto limitato sull'esposizione a daclatasvir.

Daclatasvir è un inibitore di P-gp, del polipeptide trasportatore di anioni organici (OATP) 1B1, di OCT1 e della proteina di resistenza del tumore della mammella (BCRP). La somministrazione di Daklinza può aumentare l'esposizione sistemica a medicinali che sono substrati di P-gp, OATP 1B1, OCT1 oppure BCRP, i quali potrebbero aumentare o prolungare il proprio effetto terapeutico e le reazioni avverse. Si deve usare cautela se il medicinale ha un intervallo terapeutico stretto (vedere Tabella 4).

Daclatasvir è un induttore molto debole di CYP3A4 e ha causato una riduzione del 13% dell'esposizione a midazolam. Tuttavia, poiché si tratta di un effetto limitato, non è necessario l'aggiustamento della dose di substrati di CYP3A4 in somministrazione concomitante.

Per informazioni sulle interazioni farmacologiche relative agli altri medicinali inclusi nel regime, fare riferimento al rispettivo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Pazienti trattati con antagonisti della vitamina K

Si raccomanda di eseguire un attento monitoraggio del rapporto internazionale normalizzato (International Normalised Ratio, INR), poiché potrebbero verificarsi alterazioni della funzione epatica durante il trattamento con Daklinza.

Tabella delle interazioni

La Tabella 4 fornisce informazioni derivanti da studi di interazione farmacologica con daclatasvir, incluse raccomandazioni cliniche per interazioni farmacologiche accertate o potenzialmente significative. Un aumento clinicamente rilevante della concentrazione è indicato con "↑", una riduzione clinicamente rilevante con "↓", nessun cambiamento clinicamente rilevante con "↔". Se disponibili, sono mostrati i rapporti delle medie geometriche con gli intervalli di confidenza al 90% (IC) tra parentesi. Gli studi presentati nella Tabella 4 sono stati condotti su soggetti adulti sani, a meno che non sia indicato diversamente. La tabella non è esaustiva.

Tabella 4: Interazioni con altri medicinali e raccomandazioni sulla dose

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione	Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante
ANTIVIRALI, HCV		
<i>Inibitore nucleotidico della polimerasi</i>		

Tabella 4: Interazioni con altri medicinali e raccomandazioni sulla dose

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione	Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante
<p>Sofosbuvir 400 mg una volta al giorno (daclatasvir 60 mg una volta al giorno)</p> <p>Studio condotto in pazienti con infezione cronica da HCV</p>	<p>↔ Daclatasvir* AUC: 0,95 (0,82, 1,10) C_{max}: 0,88 (0,78, 0,99) C_{min}: 0,91 (0,71, 1,16)</p> <p>↔ GS-331007** AUC: 1,0 (0,95, 1,08) C_{max}: 0,8 (0,77, 0,90) C_{min}: 1,4 (1,35, 1,53)</p> <p>*Per daclatasvir, la comparazione è stata effettuata con riferimento a dati storici (dati di 3 studi su daclatasvir 60 mg una volta al giorno con peginterferone alfa e ribavirina). **GS-331007 è il maggior metabolita circolante del profarmaco sofosbuvir.</p>	<p>Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Daklinza o sofosbuvir.</p>
<i>Inibitori della proteasi (PI)</i>		
<p>Boceprevir</p>	<p>Interazione non studiata <i>Interazione attesa a causa della inibizione di CYP3A4 da parte di boceprevir:</i> ↑ Daclatasvir</p>	<p>La dose di Daklinza deve essere ridotta a 30 mg una volta al giorno quando somministrato insieme a boceprevir o altri inibitori potenti di CYP3A4.</p>
<p>Simeprevir 150 mg una volta al giorno (daclatasvir 60 mg una volta al giorno)</p>	<p>↑ Daclatasvir AUC: 1,96 (1,84, 2,10) C_{max}: 1,50 (1,39, 1,62) C_{min}: 2,68 (2,42, 2,98)</p> <p>↑ Simeprevir AUC: 1,44 (1,32, 1,56) C_{max}: 1,39 (1,27, 1,52) C_{min}: 1,49 (1,33, 1,67)</p>	<p>Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Daklinza o simeprevir.</p>
<p>Telaprevir 500 mg q12h (daclatasvir 20 mg una volta al giorno)</p> <p>Telaprevir 750 mg q8h (daclatasvir 20 mg una volta al giorno)</p>	<p>↑ Daclatasvir AUC: 2,32 (2,06, 2,62) C_{max}: 1,46 (1,28, 1,66)</p> <p>↔ Telaprevir AUC: 0,94 (0,84, 1,04) C_{max}: 1,01 (0,89, 1,14)</p> <p>↑ Daclatasvir AUC: 2,15 (1,87, 2,48) C_{max}: 1,22 (1,04, 1,44)</p> <p>↔ Telaprevir AUC: 0,99 (0,95, 1,03) C_{max}: 1,02 (0,95, 1,09)</p> <p>Inibizione di CYP3A4 da parte di telaprevir</p>	<p>La dose di Daklinza deve essere ridotta a 30 mg una volta al giorno quando somministrato insieme a telaprevir o altri inibitori potenti di CYP3A4.</p>

Tabella 4: Interazioni con altri medicinali e raccomandazioni sulla dose

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione	Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante
<i>Altri antivirali HCV</i>		
<p>Peginterferone alfa 180 µg una volta la settimana e ribavirina 1.000 mg o 1.200 mg/die in due dosi divise (daclatasvir 60 mg una volta al giorno)</p> <p>Studio condotto in pazienti con infezione cronica da HCV</p>	<p>↔ Daclatasvir AUC: ↔* C_{max}: ↔* C_{min}: ↔*</p> <p>↔ Peginterferone alfa C_{min}: ↔*</p> <p>↔ Ribavirina AUC: 0,94 (0,80, 1,11) C_{max}: 0,94 (0,79, 1,11) C_{min}: 0,98 (0,82, 1,17)</p> <p>*I parametri farmacocinetici di daclatasvir quando somministrato con peginterferone alfa e ribavirina in questo studio sono stati simili a quelli osservati in uno studio su soggetti con infezione da HCV ai quali era stato somministrato daclatasvir in monoterapia per 14 giorni. Le concentrazioni farmacocinetiche di valle di peginterferone alfa in pazienti che avevano ricevuto peginterferone alfa, ribavirina e daclatasvir sono state simili a quelle dei pazienti che avevano ricevuto peginterferone alfa, ribavirina e placebo.</p>	<p>Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Daklinza, peginterferone alfa o ribavirina.</p>
ANTIVIRALI, HIV o HBV		
<i>Inibitori della proteasi (PI)</i>		
<p>Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una volta al giorno (daclatasvir 20 mg una volta al giorno)</p>	<p>↑ Daclatasvir AUC*: 2,10 (1,95, 2,26) C_{max}*: 1,35 (1,24, 1,47) C_{min}*: 3,65 (3,25, 4,11)</p> <p>Inibizione di CYP3A4 da parte di ritonavir</p> <p>*i risultati sono normalizzati alla dose di 60 mg.</p>	<p>La dose di Daklinza deve essere ridotta a 30 mg una volta al giorno quando somministrato insieme ad atazanavir/ritonavir, atazanavir/cobicistat o altri inibitori potenti di CYP3A4.</p>
<p>Atazanavir/cobicistat</p>	<p>Interazione non studiata. <i>Interazione attesa a causa dell'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir/cobicistat:</i> ↑ Daclatasvir</p>	

Tabella 4: Interazioni con altri medicinali e raccomandazioni sulla dose

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione	Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante
Darunavir 800 mg/ritonavir 100 mg una volta al giorno (daclatasvir 30 mg una volta al giorno)	↔ 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)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Daklinza 60 mg una volta al giorno, darunavir/ritonavir (800/100 mg una volta al giorno o 600/100 mg due volte al giorno) o darunavir/cobicistat.
Darunavir/cobicistat	Interazione non studiata. <i>Interazione attesa:</i> ↔ Daclatasvir	
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg due volte al giorno (daclatasvir 30 mg una volta al giorno)	↔ 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) *l'effetto di daclatasvir 60 mg su lopinavir può essere più alto.	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Daklinza 60 mg una volta al giorno o lopinavir/ritonavir.
<i>Inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTIs)</i>		
Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una volta al giorno (daclatasvir 60 mg una volta al giorno)	↔ 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)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Daklinza o tenofovir.
Lamivudina Zidovudina Emtricitabina Abacavir Didanosina Stavudina	Interazione non studiata. <i>Interazione attesa:</i> ↔ Daclatasvir ↔ NRTI	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Daklinza o di NRTI.
<i>Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTIs)</i>		
Efavirenz 600 mg una volta al giorno (daclatasvir 60 mg una volta al giorno/120 mg una volta al giorno)	↓ Daclatasvir AUC*: 0,68 (0,60, 0,78) C _{max} *: 0,83 (0,76, 0,92) C _{min} *: 0,41 (0,34, 0,50) Induzione di CYP3A4 da parte di efavirenz *i risultati sono normalizzati alla dose di 60 mg.	La dose di Daklinza deve essere aumentata a 90 mg una volta al giorno quando somministrato insieme ad efavirenz.

Tabella 4: Interazioni con altri medicinali e raccomandazioni sulla dose

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione	Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante
Etravirina Nevirapina	Interazione non studiata. <i>Interazione attesa a causa della induzione di CYP3A4 da parte di etravirina o nevirapina:</i> ↓ Daclatasvir	A causa della mancanza di dati, la somministrazione concomitante di Daklinza ed etravirina o nevirapina non è raccomandata.
Rilpivirina	Interazione non studiata. <i>Interazione attesa:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Rilpivirina	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Daklinza o rilpivirina.
<i>Inibitori dell'integrasi</i>		
Dolutegravir 50 mg una volta al giorno (daclatasvir 60 mg una volta al giorno)	↔ 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) Inibizione di P-gp e di BCRP da parte di daclatasvir	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Daklinza o di dolutegravir.
Raltegravir	Interazione non studiata. <i>Interazione attesa:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Raltegravir	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Daklinza o di raltegravir.
Elvitegravir, cobicistat, emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato	Interazione non studiata per questa combinazione di compressa a dose fissa. <i>Interazione attesa a causa dell'inibizione del CYP3A4 da parte di cobicistat:</i> ↑ Daclatasvir	La dose di Daklinza deve essere ridotta a 30 mg una volta al giorno quando somministrata insieme a cobicistat o altri inibitori potenti di CYP3A4.
<i>Inibitore della fusione</i>		
Enfuvirtide	Interazione non studiata. <i>Interazione attesa:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Enfuvirtide	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Daklinza o enfuvirtide.
<i>Antagonista del recettore CCR5</i>		
Maraviroc	Interazione non studiata. <i>Interazione attesa:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Maraviroc	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Daklinza o maraviroc.
ANTIACIDI		
<i>Antagonisti del recettore H₂</i>		
Famotidina 40 mg in dose singola (daclatasvir 60 mg in dose singola)	↔ 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 gastrico	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Daklinza.

Tabella 4: Interazioni con altri medicinali e raccomandazioni sulla dose

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione	Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante
<i>Inibitori della pompa protonica</i>		
Omeprazolo 40 mg una volta al giorno (daclatasvir 60 mg in dose singola)	↔ 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 gastrico	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Daklinza.
ANTIBATTERICI		
Claritromicina Telitromicina	Interazione non studiata. <i>Interazione attesa a causa della inibizione di CYP3A4 da parte dell'antibatterico:</i> ↑ Daclatasvir	La dose di Daklinza deve essere ridotta a 30 mg una volta al giorno quando somministrato insieme a claritromicina, telitromicina o altri inibitori potenti di CYP3A4.
Eritromicina	Interazione non studiata. <i>Interazione attesa a causa della inibizione di CYP3A4 da parte dell'antibatterico:</i> ↑ Daclatasvir	La somministrazione di Daklinza con eritromicina può aumentare le concentrazioni di daclatasvir. Si suggerisce cautela.
Azitromicina Ciprofloxacina	Interazione non studiata. <i>Interazione attesa:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Azitromicina o Ciprofloxacina	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Daklinza o azitromicina o ciprofloxacina.
ANTICOAGULANTI		
Dabigatran etexilato	Interazione non studiata. <i>Interazione attesa a causa della inibizione di P-gp da parte di daclatasvir:</i> ↑ Dabigatran etexilato	Si suggerisce il monitoraggio della sicurezza quando si inizia un trattamento con Daklinza in pazienti che ricevono dabigatran etexilato o altri substrati di P-gp intestinale che hanno un indice terapeutico stretto.
Warfarin e altri antagonisti della vitamina K	Interazione non studiata. <i>Interazione attesa:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Warfarin	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Daklinza o warfarin. Si raccomanda di eseguire un attento monitoraggio dei valori di INR durante il trattamento con tutti gli antagonisti della vitamina K. Tale raccomandazione è motivata dalle possibili alterazioni della funzione epatica durante il trattamento con Daklinza.
ANTICONVULSIVANTI		
Carbamazepina Oxcarbazepina Fenobarbitale Fenitoina	Interazione non studiata. <i>Interazione attesa a causa della induzione di CYP3A4 da parte dell'anticonvulsivante:</i> ↓ Daclatasvir	La somministrazione concomitante di Daklinza con carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbitale, fenitoina o altri induttori potenti di CYP3A4 è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Tabella 4: Interazioni con altri medicinali e raccomandazioni sulla dose

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione	Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante
ANTIDEPRESSIVI		
<i>Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina</i>		
Escitalopram 10 mg una volta al giorno (daclatasvir 60 mg una volta al giorno)	↔ 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)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Daklinza o escitalopram.
ANTIMICOTICI		
Ketoconazolo 400 mg una volta al giorno (daclatasvir 10 mg in dose singola)	↑ Daclatasvir AUC: 3,00 (2,62, 3,44) C _{max} : 1,57 (1,31, 1,88) Inibizione di CYP3A4 da parte di ketoconazolo	La dose di Daklinza deve essere ridotta a 30 mg una volta al giorno quando somministrato insieme a ketoconazolo o altri inibitori potenti di CYP3A4.
Itraconazolo Posaconazolo Voriconazolo	Interazione non studiata. <i>Interazione attesa a causa della inibizione di CYP3A4 da parte dell'antimicotico:</i> ↑ Daclatasvir	
Fluconazolo	Interazione non studiata. <i>Interazione attesa a causa della inibizione di CYP3A4 da parte dell'antimicotico:</i> ↑ Daclatasvir ↔ Fluconazolo	
ANTIMICOBATTERICI		
Rifampicina 600 mg una volta al giorno (daclatasvir 60 mg in dose singola)	↓ Daclatasvir AUC: 0,21 (0,19, 0,23) C _{max} : 0,44 (0,40, 0,48) Induzione di CYP3A4 da parte di rifampicina	La somministrazione concomitante di Daklinza con rifampicina, rifabutina, rifapentina o altri induttori potenti di CYP3A4 è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Rifabutina Rifapentina	Interazione non studiata. <i>Interazione attesa a causa della induzione di CYP3A4 da parte dell'antimicobatterico:</i> ↓ Daclatasvir	

Tabella 4: Interazioni con altri medicinali e raccomandazioni sulla dose

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione	Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante
FARMACI CARDIOVASCOLARI		
<i>Antiaritmici</i>		
Digossina 0,125 mg una volta al giorno (daclatasvir 60 mg una volta al giorno)	↑ Digossina AUC: 1,27 (1,20, 1,34) C _{max} : 1,65 (1,52, 1,80) C _{min} : 1,18 (1,09, 1,28) Inibizione di P-gp da parte di daclatasvir	Digossina deve essere usata con cautela quando somministrata insieme a Daklinza. Inizialmente deve essere prescritta la dose più bassa di digossina. Le concentrazioni sieriche di digossina devono essere monitorate ed utilizzate per la titolazione della dose di digossina per ottenere l'effetto clinico desiderato.
Amiodarone	Interazione non studiata.	Utilizzare solo in assenza di terapie alternative. Si raccomanda un attento monitoraggio in caso di somministrazione di questo medicinale in concomitanza con Daklinza in combinazione con sofosbuvir (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)
<i>Bloccanti del canale del calcio</i>		
Diltiazem Nifedipina Amlodipina	Interazione non studiata. <i>Interazione attesa a causa della inibizione di CYP3A4 da parte del bloccante del canale del calcio:</i> ↑ Daclatasvir	La somministrazione di Daklinza con uno qualsiasi di questi bloccanti del canale del calcio può aumentare le concentrazioni di daclatasvir. Si suggerisce cautela.
Verapamil	Interazione non studiata. <i>Interazione attesa a causa della inibizione di CYP3A4 e P-gp da parte di verapamil:</i> ↑ Daclatasvir	La somministrazione di Daklinza con verapamil può aumentare le concentrazioni di daclatasvir. Si suggerisce cautela.
CORTICOSTEROIDI		
Desametasone sistemico	Interazione non studiata. <i>Interazione attesa a causa della induzione di CYP3A4 da parte di desametasone:</i> ↓ Daclatasvir	La somministrazione concomitante di Daklinza con desametasone sistemico o altri induttori potenti di CYP3A4 è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
PRODOTTI ERBORISTICI		
Erba di San Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interazione non studiata. <i>Interazione attesa a causa della induzione di CYP3A4 da parte dell'erba di San Giovanni:</i> ↓ Daclatasvir	La somministrazione concomitante di Daklinza con l'erba di San Giovanni o altri induttori potenti di CYP3A4 è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Tabella 4: Interazioni con altri medicinali e raccomandazioni sulla dose

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione	Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante
CONTRACCETTIVI ORMONALI		
Etinilestradiolo 35 µg una volta al giorno per 21 giorni + norgestimato 0,180/0,215/0,250 mg una volta al giorno per 7/7/7 giorni (daclatasvir 60 mg una volta al giorno)	<p>↔ Etinilestradiolo AUC: 1,01 (0,95, 1,07) C_{max}: 1,11 (1,02, 1,20)</p> <p>↔ Norelgestromina AUC: 1,12 (1,06, 1,17) C_{max}: 1,06 (0,99, 1,14)</p> <p>↔ Norgestrel AUC: 1,12 (1,02, 1,23) C_{max}: 1,07 (0,99, 1,16)</p>	Con Daklinza si raccomanda un contraccettivo orale contenente 35 µg di etinilestradiolo e 0,180/0,215/0,250 mg di norgestimato. Altri contraccettivi orali non sono stati studiati.
IMMUNOSOPPRESSORI		
Ciclosporina 400 mg in dose singola (daclatasvir 60 mg una volta al giorno)	<p>↔ Daclatasvir AUC: 1,40 (1,29, 1,53) C_{max}: 1,04 (0,94, 1,15) C_{min}: 1,56 (1,41, 1,71)</p> <p>↔ Ciclosporina AUC: 1,03 (0,97, 1,09) C_{max}: 0,96 (0,91, 1,02)</p>	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di nessuno dei medicinali quando Daklinza è somministrato insieme a ciclosporina, tacrolimus, sirolimus o micofenolato mofetile.
Tacrolimus 5 mg in dose singola (daclatasvir 60 mg una volta al giorno)	<p>↔ Daclatasvir AUC: 1,05 (1,03, 1,07) C_{max}: 1,07 (1,02, 1,12) C_{min}: 1,10 (1,03, 1,19)</p> <p>↔ Tacrolimus AUC: 1,00 (0,88, 1,13) C_{max}: 1,05 (0,90, 1,23)</p>	
Sirolimus Micofenolato mofetile	Interazione non studiata. <i>Interazione attesa:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Immunosoppressore	
FARMACI IPOLIPEMIZZANTI		
<i>Inibitori di HMG-CoA reduttasi</i>		
Rosuvastatina 10 mg in dose singola (daclatasvir 60 mg una volta al giorno)	<p>↑ Rosuvastatina AUC: 1,58 (1,44, 1,74) C_{max}: 2,04 (1,83, 2,26)</p> <p>Inibizione di OATP 1B1 e BCRP da parte di daclatasvir</p>	Si deve usare cautela quando Daklinza è somministrato insieme a rosuvastatina o altri substrati di OATP 1B1 o BCRP.
Atorvastatina Fluvastatina Simvastatina Pitavastatina Pravastatina	Interazione non studiata. <i>Interazione attesa a causa della inibizione di OATP 1B1 e/o BCRP da parte di daclatasvir:</i> ↑ Concentrazione di statina	

Tabella 4: Interazioni con altri medicinali e raccomandazioni sulla dose

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione	Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante
ANALGESICI NARCOTICI		
<p>Buprenorfina/naloxone, dose individualizzata da 8/2 mg a 24/6 mg una volta al giorno* (daclatasvir 60 mg una volta al giorno)</p> <p>*Valutata in adulti oppioidi-dipendenti in terapia di mantenimento stabile con buprenorfina/naloxone.</p>	<p>↔ Daclatasvir AUC: ↔* C_{max}: ↔* C_{min}: ↔*</p> <p>↑ Buprenorfina AUC: 1,37 (1,24, 1,52) C_{max}: 1,30 (1,03, 1,64) C_{min}: 1,17 (1,03, 1,32)</p> <p>↑ Norbuprenorfina AUC: 1,62 (1,30, 2,02) C_{max}: 1,65 (1,38, 1,99) C_{min}: 1,46 (1,12, 1,89)</p> <p>*In confronto a dati storici.</p>	<p>Potrebbe non essere richiesto alcun aggiustamento della dose di Daklinza o buprenorfina, ma si raccomanda che i pazienti siano monitorati per segni di tossicità da oppiacei.</p>
<p>Matadone, dose individualizzata 40-120 mg una volta al giorno* (daclatasvir 60 mg una volta al giorno)</p> <p>*Valutata in adulti oppioidi-dipendenti in terapia di mantenimento stabile con metadone.</p>	<p>↔ Daclatasvir AUC: ↔* C_{max}: ↔* C_{min}: ↔*</p> <p>↔ R-metadone AUC: 1,08 (0,94, 1,24) C_{max}: 1,07 (0,97, 1,18) C_{min}: 1,08 (0,93, 1,26)</p> <p>*In confronto a dati storici.</p>	<p>Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Daklinza o metadone.</p>
SEDATIVI		
<i>Benzodiazepine</i>		
<p>Midazolam 5 mg in dose singola (daclatasvir 60 mg una volta al giorno)</p>	<p>↔ Midazolam AUC: 0,87 (0,83, 0,92) C_{max}: 0,95 (0,88, 1,04)</p>	<p>Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di midazolam, altre benzodiazepine o altri substrati di CYP3A4 quando somministrati insieme a Daklinza.</p>
<p>Triazolam Alprazolam</p>	<p>Interazione non studiata. <i>Interazione attesa:</i> ↔ Triazolam ↔ Alprazolam</p>	

Non sono attesi effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di nessuno dei medicinali quando daclatasvir è somministrato insieme ad uno dei seguenti: inibitori di PDE-5, medicinali della classe degli ACE-inibitori (p.es. enalapril), medicinali della classe degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (p.es. losartan, irbesartan, olmesartan, candesartan, valsartan), disopiramide, propafenone, flecainide, mexilitina, chinidina, o antiacidi.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati sull'uso di daclatasvir in donne in gravidanza.

Gli studi di daclatasvir negli animali hanno mostrato effetti embriotossici e teratogeni (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli uomini non è noto.

Daklinza non deve essere usato durante la gravidanza o in donne in età fertile che non usano misure contraccettive (vedere paragrafo 4.4). L'uso di misure contraccettive altamente efficaci deve essere continuato per 5 settimane dopo il completamento della terapia con Daklinza (vedere paragrafo 4.5).

Poiché Daklinza è usato in associazione con altri medicinali, si applicano le controindicazioni e le avvertenze relative a questi altri medicinali.

Per raccomandazioni dettagliate sulla gravidanza e le misure contraccettive, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ribavirina e peginterferone alfa.

Allattamento

Non è noto se daclatasvir sia escreto nel latte umano. I dati farmacocinetici e tossicologici disponibili negli animali hanno evidenziato l'escrezione di daclatasvir e dei suoi metaboliti nel latte (vedere paragrafo 5.3). Un rischio per il neonato/bambino non può essere escluso. Le madri devono essere avvertite di non allattare con latte materno se stanno assumendo Daklinza.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto di daclatasvir sulla fertilità nell'uomo.

Nei ratti, non sono stati osservati effetti sull'accoppiamento o sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

E' stato segnalato capogiro durante il trattamento con Daklinza in associazione a sofosbuvir; inoltre sono stati segnalati capogiro, alterazione dell'attenzione, visione offuscata e acuità visiva ridotta durante il trattamento con Daklinza in associazione a peginterferone alfa e ribavirina.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza complessivo di daclatasvir si basa sui dati di 2215 pazienti con infezione cronica da HCV che hanno ricevuto Daklinza una volta al giorno in associazione a sofosbuvir con o senza ribavirina (n=679, dati cumulati) o in associazione a peginterferone alfa e ribavirina (n=1536, dati cumulati) in un totale di 14 studi clinici.

Daklinza in associazione a sofosbuvir

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente sono state affaticamento, cefalea e nausea. Reazioni avverse di Grado 3 sono state segnalate in meno dell'1% dei pazienti, e nessun paziente ha avuto una reazione avversa di Grado 4. Quattro pazienti hanno interrotto il trattamento con Daklinza per eventi avversi, di cui uno solo è stato considerato correlato alla terapia in studio.

Daklinza in associazione a peginterferone alfa e ribavirina

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente sono state affaticamento, cefalea, prurito, anemia, malattia simil-influenzale, nausea, insonnia, neutropenia, astenia, eruzione cutanea, appetito ridotto, cute secca, alopecia, piressia, mialgia, irritabilità, tosse, diarrea, dispnea e artralgia. Le reazioni avverse segnalate più frequentemente almeno di Grado 3 (frequenza pari o superiore a 1%) sono state neutropenia, anemia, linfopenia e trombocitopenia. Il profilo di sicurezza di daclatasvir in associazione a peginterferone alfa e ribavirina è stato simile a quello osservato con peginterferone alfa e ribavirina da soli, anche tra i pazienti con cirrosi.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate nella Tabella 5 in base al regime, alla classificazione per sistemi e organi ed alla frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $<1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$,

<1/100), raro ($\geq 1/10.000$, <1/1.000) e molto raro (<1/10.000). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 5: Reazioni avverse negli studi clinici

Classificazione per Sistemi e Organi	Reazioni Avverse	
Frequenza	<i>Daklinza +sofosbuvir + ribavirina N=203</i>	<i>Daklinza +sofosbuvir N=476</i>
Patologie del sistema emolinfopoietico		
molto comune	anemia	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
comune	appetito ridotto	
Disturbi psichiatrici		
comune	insonnia, irritabilità	insonnia
Patologie del sistema nervoso		
molto comune	cefalea	cefalea
comune	capogiro, emicrania	capogiro, emicrania
Patologie vascolari		
comune	vampata di calore	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
comune	dispnea, dispnea da sforzo, tosse, congestione nasale	
Patologie gastrointestinali		
molto comune	nausea	
comune	diarrea, vomito, dolore addominale, malattia da reflusso gastroesofageo, costipazione, bocca secca, flatulenza	nausea, diarrea, dolore addominale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
comune	eruzione cutanea, alopecia, prurito, cute secca	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		
comune	artralgia, mialgia	artralgia, mialgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		
molto comune	affaticamento	affaticamento

Alterazione dei valori di laboratorio

Negli studi clinici di Daklinza in associazione a sofosbuvir con o senza ribavirina, il 2% dei pazienti hanno manifestato riduzione di emoglobina di Grado 3; tutti questi pazienti erano stati trattati con Daklinza + sofosbuvir + ribavirina. Nel 5% dei pazienti (tutti con coinfezione da HIV in trattamento concomitante con atazanavir, con cirrosi Child-Pugh A, B, o C, o nella fase di post trapianto di fegato) sono stati osservati aumenti di Grado 3/4 nella bilirubina totale.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Aritmie cardiache

Casi di bradicardia severa e blocco cardiaco sono stati osservati quando Daklinza è usato in associazione con sofosbuvir e in concomitanza con amiodarone e/o altri farmaci che riducono la frequenza cardiaca (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Daklinza in bambini e adolescenti di età <18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza sul sovradosaggio accidentale di daclatasvir negli studi clinici è limitata. Negli studi clinici di fase 1, i soggetti sani che hanno ricevuto fino a 100 mg una volta al giorno fino a 14 giorni, o dosi singole fino a 200 mg non hanno avuto reazioni avverse inattese.

Non è noto un antidoto per il sovradosaggio di daclatasvir. Il trattamento del sovradosaggio di daclatasvir deve consistere in misure di supporto generali, tra cui il monitoraggio dei segni vitali e l'osservazione dello stato clinico del paziente. Poiché daclatasvir ha un alto grado di legame con le proteine (99%) ed ha un peso molecolare >500, è improbabile che la dialisi riduca significativamente le concentrazioni plasmatiche di daclatasvir.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali ad azione diretta, codice ATC: J05AX14

Meccanismo d'azione

Daclatasvir è un inibitore della proteina non strutturale 5A (NS5A), una proteina multifunzionale che è componente essenziale del complesso di replicazione di HCV. Daclatasvir inibisce sia la replicazione dell'RNA virale sia l'assemblaggio dei virioni.

Attività antivirale in coltura cellulare

Daclatasvir è un inibitore della replicazione dei genotipi 1a e 1b di HCV nei saggi di repliconi in cellula con valori di concentrazione efficace (riduzione del 50%, EC₅₀) di 0,003-0,050 e 0,001-0,009 nM, rispettivamente, in funzione della metodica del saggio. I valori di EC₅₀ di daclatasvir nel sistema di repliconi sono stati 0,003-1,25 nM per i genotipi 3a, 4a, 5a e 6a, di 0,034-19 nM per il genotipo 2a e di 0,020 nM per il virus infettante con genotipo 2a (JFH-1).

Daclatasvir ha mostrato interazioni da additive a sinergiche con interferone alfa, con gli PI della proteina non strutturale 3 di HCV (NS3), con gli inibitori non-nucleosidici della proteina non strutturale 5B di HCV (NS5B) e con gli analoghi nucleosidici di NS5B di HCV negli studi di associazione condotti utilizzando il sistema di repliconi di HCV in cellula. Non è stato osservato antagonismo dell'attività antivirale.

Non è stata osservata attività antivirale clinicamente significativa contro una varietà di virus ad RNA e DNA, incluso HIV, a conferma che daclatasvir, che inibisce un target HCV-specifico, è altamente selettivo per HCV.

Resistenza in coltura cellulare

Sostituzioni che conferiscono resistenza a daclatasvir nei genotipi 1-4 sono state osservate nella regione N-terminale di 100 amminoacidi di NS5A in un sistema di repliconi in cellula. L31V e Y93H sono state sostituzioni di resistenza osservate frequentemente nel genotipo 1b, mentre M28T, L31V/M, Q30E/H/R e Y93C/H/N sono state sostituzioni di resistenza osservate frequentemente nel genotipo 1a. Tali sostituzioni hanno conferito un basso livello di resistenza (EC₅₀ <1 nM) per il genotipo 1b e livelli di resistenza più alti per il genotipo 1a (EC₅₀ fino a 350 nM). Le varianti più resistenti con la sostituzione di un singolo amminoacido nel genotipo 2a e nel genotipo 3a sono state F28S (EC₅₀ >300 nM) e Y93H (EC₅₀ >1.000 nM), rispettivamente. Nel genotipo 4, sono state selezionate frequentemente sostituzioni di aminoacidi in posizione 30 e 93 (EC₅₀ < 16 nM).

Resistenza crociata

I repliconi di HCV che esprimono le sostituzioni di resistenza associate a daclatasvir sono rimasti pienamente sensibili ad interferone alfa e ad altri agenti anti-HCV con meccanismi d'azione diversi, quali inibitori della proteasi NS3 e inibitori (nucleosidici e non-nucleosidici) della polimerasi NS5B.

Efficacia e sicurezza clinica

Nella maggior parte degli studi clinici di daclatasvir in associazione con sofosbuvir o con peginterferone alfa e ribavirina, i valori plasmatici di HCV RNA sono stati misurati utilizzando il test COBAS Taqman HCV (versione 2.0), utilizzato con *High Pure System*, con un limite inferiore di quantificazione (LLOQ) di 25 UI/mL. I valori di HCV RNA nello studio ALLY-3C (AI444379) sono stati misurati utilizzando il test Roche COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV (versione 2.0), con un LLOQ di 15 IU/mL. La SVR è stata l'endpoint primario per determinare il tasso di cura di HCV, ed è stata definita come HCV RNA inferiore a LLOQ a 12 settimane dopo la fine del trattamento (SVR12) per gli studi AI444040, ALLY-1 (AI444215), ALLY2 (AI444216), ALLY-3 (AI444218), ALLY-3C (AI444379), AI444042 e AI444043, e come HCV RNA non rilevabile a 24 settimane dopo la fine del trattamento (SVR24) per lo studio AI444010.

Daclatasvir in associazione a sofosbuvir

L'efficacia e la sicurezza di daclatasvir 60 mg una volta al giorno in associazione a sofosbuvir 400 mg una volta al giorno nel trattamento di pazienti con infezione cronica da HCV sono state valutate in cinque studi in aperto (AI444040, ALLY-1, ALLY2, ALLY3, e ALLY-3C).

Nello studio AI444040, 211 adulti con infezione da HCV genotipo 1, 2 o 3 e senza cirrosi hanno ricevuto daclatasvir e sofosbuvir, con o senza ribavirina. Tra i 167 pazienti con infezione da HCV genotipo 1, 126 erano naïve al trattamento e 41 avevano fallito precedente terapia con un regime contenente un PI (boceprevir o telaprevir). Tutti i 44 pazienti con infezione da HCV genotipo 2 (n=26) o 3 (n=18) erano naïve al trattamento. La durata del trattamento è stata 12 settimane per 82 pazienti con HCV genotipo 1 naïve al trattamento, e 24 settimane per tutti gli altri pazienti dello studio. I 211 pazienti avevano una età media di 54 anni (intervallo: da 20 a 70); 83% erano bianchi; 12% neri/afro-americi; 2% asiatici; 20% ispanici o latini. Il punteggio medio del FibroTest (un saggio diagnostico non invasivo convalidato) era 0,460 (intervallo: da 0,03 a 0,89). La conversione del punteggio del FibroTest al corrispondente punteggio METAVIR indica che il 35% di tutti i pazienti (49% dei pazienti con precedente fallimento con PI, 30% dei pazienti con genotipo 2 o 3) aveva fibrosi epatica \geq F3. Gran parte dei pazienti (71%, incluso il 98% dei pazienti con precedente fallimento con PI) aveva genotipi IL-28B rs12979860 non-CC.

La SVR12 è stata raggiunta dal 99% dei pazienti con HCV genotipo 1, 96% di quelli con genotipo 2 e 89% di quelli con genotipo 3 (vedere Tabelle 6 e 7). La risposta è stata rapida (la carica virale alla Settimana 4 ha mostrato che oltre il 97% dei pazienti aveva risposto alla terapia) e non è stata influenzata dal sottotipo HCV (1a/1b), dal genotipo IL28B o dall'uso di ribavirina. Nei pazienti naïve al trattamento con i risultati di HCV RNA ad entrambe le Settimane 12 e 24 di follow-up, la concordanza tra SVR12 e SVR24 è stata 99,5%, indipendentemente dalla durata del trattamento. I pazienti naïve al trattamento con HCV genotipo 1 che avevano ricevuto 12 settimane di trattamento hanno avuto una risposta simile a quelli trattati per 24 settimane (Tabella 6).

Tabella 6: Risultati del trattamento, daclatasvir in associazione a sofosbuvir, HCV genotipo 1 nello Studio AI444040

	Naïve al trattamento			Precedenti fallimenti con telaprevir o boceprevir		
	daclatasvir + sofosbuvir N=70	daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina N=56	Tutti N=126	daclatasvir + sofosbuvir N=21	daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina N=20	Tutti N=41
Fine trattamento						
HCV RNA non rilevabile	70 (100%)	56 (100%)	126 (100%)	19 (91%)	19 (95%)	38 (93%)

Tabella 6: Risultati del trattamento, daclatasvir in associazione a sofosbuvir, HCV genotipo 1 nello Studio AI444040

	Naïve al trattamento			Precedenti fallimenti con telaprevir o boceprevir		
	daclatasvir + sofosbuvir N=70	daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina N=56	Tutti N=126	daclatasvir + sofosbuvir N=21	daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina N=20	Tutti N=41
SVR12 (complessiva)*	70 (100%)	55 (98%)*	125 (99%)*	21 (100%)	20 (100%)	41 (100%)
12 settimane di trattamento	41/41 (100%)	40/41 (98%)	81/82 (99%)	--	--	--
24 settimane di trattamento	29/29 (100%)	15/15 (100%)	44/44 (100%)	21 (100%)	20 (100%)	41 (100%)
≥ F3 fibrosi epatica	--	--	41/41 (100%)	--	--	20/20 (100%)

* Pazienti con dati mancanti alla Settimana 12 di follow-up sono stati considerati *responders* se il loro successivo valore disponibile di HCV RNA era <LLOQ. Un paziente naïve al trattamento aveva dati mancanti ad entrambe le Settimane 12 e 24 post-trattamento.

Tabella 7: Risultati del trattamento, daclatasvir in associazione a sofosbuvir per 24 settimane, pazienti naïve al trattamento con HCV genotipo 2 o 3 nello Studio AI444040

	Genotipo 2			Genotipo 3		
	daclatasvir + sofosbuvir N=17	daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina N=9	Tutti Genotipo 2 N=26	daclatasvir + sofosbuvir N=13	daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina N=5	Tutti Genotipo 3 N=18
Fine trattamento HCV RNA non rilevabile	17 (100%)	9 (100%)	26 (100%)	11 (85%)	5 (100%)	16 (89%)
SVR12*	17 (100%)	8 (89%)*	25 (96%)*	11 (85%)	5 (100%)	16 (89%)
≥ F3 fibrosi epatica			8/8 (100%)			5/5 (100%)
Fallimento virologico						
<i>Breakthrough</i> virologico**	0	0	0	1 (8%)	0	1 (6%)
Recidiva**	0	0	0	1/11 (9%)	0	1/16 (6%)

* Pazienti con dati mancanti alla Settimana 12 di follow-up sono stati considerati *responders* se il loro successivo valore disponibile di HCV RNA era <LLOQ. Un paziente con infezione da HCV genotipo 2 aveva dati mancanti ad entrambe le Settimane 12 e 24 post-trattamento.

** Il paziente con *breakthrough virologico* rispondeva alla definizione originale del protocollo di HCV RNA <LLOQ confermato, rilevabile alla Settimana 8 di trattamento. La recidiva è stata definita come HCV RNA ≥LLOQ durante il follow-up dopo HCV RNA <LLOQ alla fine del trattamento. La recidiva include le osservazioni fino alla Settimana 24 di follow-up.

Cirrosi avanzata e post trapianto di fegato (ALLY-1)

Nello studio ALLY-1, il regime di daclatasvir, sofosbuvir e ribavirina, somministrati per 12 settimane, è stato studiato in 113 adulti con epatite C cronica e cirrosi Child-Pugh A, B o C (n=60) oppure recidiva di HCV in seguito a trapianto di fegato (n=53). Erano eleggibili all'arruolamento i pazienti con infezione HCV genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6. I pazienti sono stati trattati con daclatasvir 60 mg una volta al giorno, sofosbuvir 400 mg una volta al giorno, e ribavirina (dose iniziale 600 mg) per 12 settimane e sono stati monitorati per 24 settimane dopo il trattamento. Nella Tabella 8 sono riassunte le caratteristiche demografiche dei pazienti e della malattia principale.

Tabella 8: Caratteristiche demografiche e della malattia principale nello studio ALLY-1

	Coorte con cirrosi N = 60	Post-Trapianto di Fegato N = 53
Età (anni): mediana (intervallo)	58 (19-75)	59 (22-82)
Razza: Bianca	57 (95%)	51 (96%)
Nera/Africana	3 (5%)	1 (2%)
Americana		
Altro	0	1 (2%)
Genotipo HCV:		
1a	34 (57%)	31 (58%)
1b	11 (18%)	10 (19%)
2	5 (8%)	0
3	6 (10%)	11 (21%)
4	4 (7%)	0
6	0	1 (2%)
Stadio di fibrosi		
F0	0	6 (11%)
F1	1 (2%)	10 (19%)
F2	3 (5%)	7 (13%)
F3	8 (13%)	13 (25%)
F4	48 (80%)	16 (30%)
Non riportato	0	1 (2%)
Classi CP		NR
CP A	12 (20%)	
CP B	32 (53%)	
CP C	16 (27%)	
Punteggio MELD		NR
medio	13,3	
mediana	13,0	
Q1, Q3	10, 16	
Min, Mass	8, 27	

NR: Non rilevato

SVR12 è stata raggiunta dall'83% (50/60) dei pazienti nella coorte con cirrosi, con una differenza marcata tra i pazienti con Child-Pugh A o B (92-94%) rispetto a quelli con Child-Pugh C e dal 94% dei pazienti della coorte post trapianto di fegato (Tabella 9). I tassi di SVR erano confrontabili indipendentemente da età, razza, sesso, stato dell'allele IL28B, o livello di HCV RNA al basale. Nella coorte con cirrosi, 4 pazienti con carcinoma epatocellulare hanno subito un trapianto di fegato dopo 1-71 giorni di trattamento, 3 dei 4 pazienti hanno ricevuto 12 settimane di estensione di trattamento post trapianto di fegato e 1 paziente, trattato per 23 giorni prima del trapianto, non ha ricevuto un'estensione del trattamento. Tutti e 4 i pazienti hanno raggiunto la SVR12.

Tabella 9: Risultati del trattamento, daclatasvir in combinazione con sofosbuvir e ribavirina per 12 settimane, pazienti con cirrosi o recidiva di HCV dopo trapianto di fegato, Study ALLY-1

	Coorte con cirrosi N=60	Post trapianto di fegato N=53
Fine del trattamento		
HCV RNA non rilevabile	58/60 (97%)	53/53 (100%)
	SVR12	SVR12
	Recidiva	Recidiva

Tabella 9: Risultati del trattamento, daclatasvir in combinazione con sofosbuvir e ribavirina per 12 settimane, pazienti con cirrosi o recidiva di HCV dopo trapianto di fegato, Study ALLY-1

	Coorte con cirrosi N=60		Post trapianto di fegato N=53	
Tutti i pazienti	50/60 (83%)	9/58* (16%)	50/53 (94%)	3/53 (6%)
Cirrosi			NR	NR
CP A	11/12 (92%)	1/12 (8%)		
CP B	30/32 (94%)	2/32 (6%)		
CP C	9/16 (56%)	6/14 (43%)		
Genotipo 1	37/45 (82%)	7/45 (16%)	39/41 (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%

NR: Non rilevato

* 2 pazienti avevano HCV RNA rilevabile alla fine del trattamento; 1 di questi pazienti ha raggiunto SVR.

Coinfezione HCV/HIV (ALLY-2)

Nello studio ALLY-2, è stata valutata la combinazione di daclatasvir e sofosbuvir somministrata per 12 settimane in 153 adulti con epatite C cronica e coinfezione con HIV; 101 pazienti erano naïve al trattamento per HCV e 52 pazienti avevano fallito un precedente trattamento HCV. Erano eleggibili all'arruolamento i pazienti con infezione HCV genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6, inclusi i pazienti con cirrosi compensata (Child-Pugh A). La dose di daclatasvir è stata aggiustata per l'uso concomitante di un antiretrovirale. Le caratteristiche demografiche dei pazienti e della malattia al basale sono riassunte nella Tabella 10.

Tabella 10: Caratteristiche demografiche e al basale nello Studio ALLY-2

Carattere dei pazienti	daclatasvir + sofosbuvir 12 settimane N = 153
Età (anni): mediana (intervallo)	53 (24-71)
Razza:	
Bianca	97 (63%)
Nera/Africana Americana	50 (33%)
Altro	6 (4%)
Genotipo HCV:	
1a	104 (68%)
1b	23 (15%)
2	13 (8%)
3	10 (7%)
4	3 (2%)
Cirrosi compensata	24 (16%)
Terapia HIV concomitante:	
PI-basata	70 (46%)
NNRTI-basata	40 (26%)

Tabella 10: Caratteristiche demografiche e al basale nello Studio ALLY-2

Carattere dei pazienti	daclatasvir + sofosbuvir
	12 settimane N = 153
Altro	41 (27%)
Nessuna	2 (1%)

Complessivamente, la SVR12 è stata ottenuta dal 97% (149/153) dei pazienti in trattamento con daclatasvir e sofosbuvir per 12 settimane in ALLY-2. I tassi di SVR sono stati >94% all'interno dei regimi di combinazione delle terapie antiretrovirali (cART), incluse le terapie boosted basate su PI, NNRTI ed inibitori delle integrasi (INSTI).

I tassi di SVR erano confrontabili indipendentemente da regime HIV, età, razza, sesso, stato dell'allele IL28B, o livello di HCV RNA al basale. I risultati in funzione della precedente esperienza di trattamento sono presentati nella Tabella 11.

Un terzo gruppo di trattamento nello studio ALLY-2 includeva 50 pazienti naïve al trattamento HCV HIV-coinfetti trattati con daclatasvir e sofosbuvir per 8 settimane. Le caratteristiche demografiche e al basale di questi 50 pazienti erano per lo più comparabili a quelle dei pazienti che hanno ricevuto 12 settimane di trattamento in studio. Il tasso di SVR per i pazienti trattati per 8 settimane era più basso per questa durata di trattamento come riassunto nella Tabella 11.

Tabella 11: Risultati del trattamento, daclatasvir in combinazione con sofosbuvir nei pazienti coinfetti HCV/HIV nello Studio ALLY-2

	trattamento 8 settimane	trattamento 12 settimane	
	Naïve al trattamento HCV N=50	Naïve al trattamento HCV N=101	Con precedente esperienza di trattamento HCV* N=52
Fine del trattamento HCV RNA non rilevabile	50/50 (100%)	100/101 (99%)	52/52 (100%)
SVR12	38/50 (76%)	98/101 (97%)	51/52 (98%)
Senza cirrosi**	34/44 (77%)	88/90 (98%)	34/34 (100%)
Con cirrosi**	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%)
Fallimento virologico			
HCV RNA rilevabile a fine trattamento	0	1/101 (1%)	0
Recidiva	10/50 (20%)	1/100 (1%)	1/52 (2%)
Dati post-trattamento mancanti	2/50 (4%)	1/101 (1%)	0

* Per lo più terapia a base di interferone +/-NS3/4 PI.

** La cirrosi è stata determinata mediante la biopsia del fegato, FibroScan >14.6 kPa, o punteggio FibroTest ≥ 0.75 e aspartame aminotransferasi (AST): indice del rapporto delle piastrine (APRI) >2. Per 5 pazienti, lo stato di cirrosi era non determinato.

HCV Genotipo 3 (ALLY-3)

Nello studio ALLY-3, l'associazione di daclatasvir e sofosbuvir somministrata per 12 settimane è stata valutata in 152 adulti infetti da HCV genotipo 3; 101 pazienti erano naïve al trattamento e 51 pazienti avevano fallito una precedente terapia antivirale. L'età media era 55 anni (intervallo: da 24 a 73); 90% dei pazienti erano bianchi; 4% erano neri/afro-americani; 5% erano asiatici; 16% erano ispanici o latini. La mediana della carica virale era 6.42 log₁₀ UI/mL, e 21% di pazienti aveva cirrosi compensata. Gran parte dei pazienti (61%) aveva genotipi IL-28B rs12979860 non-CC.

La SVR12 è stata raggiunta dal 90% dei pazienti naïve al trattamento e dall'86% di pazienti con precedente esperienza di trattamento. La risposta è stata rapida (la carica virale alla Settimana 4 ha mostrato che oltre il 95% dei pazienti aveva risposto alla terapia) e non è stata influenzata dal genotipo IL28B. Valori più bassi di SVR12 erano tra i pazienti con cirrosi (vedere Tabella 12).

Tabella 12: Risultati del trattamento, daclatasvir in associazione a sofosbuvir per 12 settimane, pazienti con HCV genotipo 3 nello Studio ALLY-3

	naïve al Trattamento N=101	con precedente esperienza di Trattamento* N=51	Totale N=152
Fine trattamento HCV RNA non rilevabile	100 (99%)	51 (100%)	151 (99%)
SVR12	91 (90%)	44 (86%)	135 (89%)
Senza cirrosi**	73/75 (97%)	32/34 (94%)	105/109 (96%)
Con cirrosi**	11/19 (58%)	9/13 (69%)	20/32 (63%)
Fallimento virologico			
<i>breakthrough</i> virologico	0	0	0
HCV RNA rilevabile a fine trattamento	1 (1%)	0	1 (0,7%)
Recidiva	9/100 (9%)	7/51 (14%)	16/151 (11%)

* Per lo più terapia a base di interferone, ma 7 pazienti avevano ricevuto sofosbuvir + ribavirina e 2 pazienti avevano ricevuto un inibitore della ciclofillina.

** La cirrosi è stata determinata tramite biopsia epatica (METAVIR F4) per 14 pazienti, FibroScan >14.6 kPa per 11 pazienti o valore del FibroTest ≥ 0.75 e aspartato aminotransferasi (AST): indice del rapporto piastrinico (APRI) >2 per 7 pazienti. Per 11 pazienti, lo stato di cirrosi era assente o indeterminato (valore del FibroTest da >0.48 a <0.75 o APRI da >1 a ≤ 2).

HCV Genotipo 3 con cirrosi compensata (ALLY-3C)

Nello studio ALLY-3C, l'associazione di daclatasvir, sofosbuvir e ribavirina somministrata per 24 settimane è stata valutata in 78 adulti infetti da HCV genotipo 3 con cirrosi compensata; la maggior parte dei pazienti era costituita da uomini (57 [73,1%]); l'età media era 55 anni (intervallo da 33 a 70); 88,5% erano bianchi; 9,0% erano asiatici; e 2,6% erano Indiani di America o nati in Alaska; 54 (69,2%) pazienti erano naïve al trattamento e 24 (30,8%) pazienti con precedente esperienza di trattamento. La mediana complessiva HCV RNA era 6,38 log₁₀ IU/mL; la maggior parte dei pazienti (59%) aveva genotipi IL-28B rs12979860 non-CC. Settantasette (77 [98,7%]) dei pazienti trattati in questo studio erano infetti da HCV GT-3a, e 1 paziente (1,3%) era infetto da HCV GT-3b.

I valori di SVR12 sono stati raggiunti dall'88,5% dei pazienti, inclusi 92,6% di pazienti naïve al trattamento e 79,2% con precedente esperienza di trattamento (vedere Tabella 13). I valori di SVR12 sono stati consistentemente elevati nella maggior parte dei sottogruppi includendo sesso, età, razza,

baseline HCV RNA, e IL28B genotipo. Tutti e 3 i pazienti co-infettati da HCV/HIV hanno raggiunto la SVR12.

Tabella 13: Risultati del trattamento, daclatasvir in associazione a sofosbuvir e ribavirina per 24 settimane, pazienti con HCV genotipo 3 con cirrosi nello Studio ALLY-3C

	Naïve al trattamento N=54	Con precedente esperienza di trattamento N=24	Totale N=78
Fine trattamento HCV RNA non rilevabile	54/54 (100,0%)	21/24 (87,5%)	75/78 (96,2%)
Rispondenti (SVR12)	50/54 (92,6%)	19/24 (79,2%)	69/78 (88,5%)*
Non-rispondenti (non-SVR12)	4/54 (7,4%)	5/24 (20,8%)	9/78 (11,5%)
Fallimento virologico			
<i>breakthrough</i> virologico	0	0	0
HCV RNA rilevabile a fine trattamento	0	2/24 (8,3%)	2/78 (2,6%)
Recidiva	0	2/21 (9,5%)	2/75 (2,7%)
Fallimento non virologico			
Altro non rispondente**	4/54 (7,4%)	0	4/78 (5,1%)
Nessun trattamento HCV RNA	0	1/24 (4,2%)	1/78 (1,3%)

* Un paziente con precedente esperienza di trattamento ha raggiunto l'SVR12 in test HCV RNA locali

** Altri non-rispondenti includevano 4 pazienti con HCV RNA < LLOQ target non rilevabile (TND) alla fine del trattamento ma che erano stati persi al follow-up post-trattamento alla settimana 12 e successivi time points, e 1 paziente che non aveva risultati dell'HCV RNA durante il trattamento a causa di una precoce discontinuazione del trattamento.

Uso Compassionevole

I pazienti con infezione da HCV (tutti i genotipi) ad alto rischio di scompenso o morte entro 12 mesi, se non trattati, sono stati inseriti nei programmi di uso compassionevole. I pazienti con infezione con genotipo 3 sono stati trattati con daclatasvir + sofosbuvir +/- ribavirina per 12 o 24 settimane, in cui la durata di trattamento più lunga era associata con un più alto rischio di ricaduta (intorno al 5%) in una analisi preliminare. L'importanza di includere ribavirina come parte del regime a 24 settimane non è chiara. In una coorte la maggior parte dei pazienti sono stati trattati con daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina per 12 settimane. La percentuale di recidive era intorno al 15%, ed era simile per pazienti con Child-Pugh A, B e C. I programmi non consentono un confronto diretto di efficacia tra i regimi a 12 e 24 settimane.

Daclatasvir in associazione a peginterferone alfa e ribavirina

AI444042 e AI444010 sono studi randomizzati in doppio cieco, che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di daclatasvir in associazione a peginterferone alfa e ribavirina (pegIFN/RBV) nel trattamento dell'infezione cronica da HCV in pazienti adulti naïve al trattamento con malattia epatica compensata (inclusa la cirrosi). AI444042 ha arruolato pazienti con infezione da HCV genotipo 4, ed AI444010 ha arruolato pazienti con genotipo 1 o 4. AI444043 è uno studio in aperto, a singolo braccio di daclatasvir con pegIFN/RBV in pazienti adulti naïve al trattamento con infezione cronica da HCV genotipo 1 che erano coinfecti con HIV.

AI444042: I pazienti hanno ricevuto daclatasvir 60 mg una volta al giorno (n=82) o placebo (n=42) più pegIFN/RBV per 24 settimane. I pazienti nel gruppo di trattamento con daclatasvir che non avevano HCV RNA non rilevabile ad entrambe le Settimane 4 e 12, e tutti i pazienti trattati con placebo hanno continuato pegIFN/RBV per altre 24 settimane. I pazienti trattati avevano una età media di 49 anni (intervallo: da 20 a 71); 77% erano bianchi; 19% neri/afro-americani; 4% ispanici o latini. Il 10% dei pazienti aveva cirrosi compensata, ed il 75% dei pazienti aveva genotipi IL-28B rs12979860 non-CC. I risultati del trattamento nello studio AI444042 sono presentati nella Tabella 14. La risposta è stata rapida (alla Settimana 4, il 91% dei pazienti trattati con daclatasvir aveva HCV RNA <LLOQ). I tassi di SVR12 sono stati più alti per i pazienti con genotipo IL-28B CC rispetto a quelli con genotipi non-CC, e per i pazienti con HCV RNA al basale inferiore a 800.000 UI/mL, ma consistentemente più alti nei pazienti trattati con daclatasvir rispetto a quelli trattati con placebo in tutti i sottogruppi.

AI444010: I pazienti hanno ricevuto daclatasvir 60 mg una volta al giorno (n=158) o placebo (n=78) più pegIFN/RBV fino alla Settimana 12. I pazienti assegnati al gruppo di trattamento con daclatasvir 60 mg una volta al giorno che avevano HCV RNA <LLOQ alla Settimana 4 e non rilevabile alla Settimana 10 sono stati successivamente randomizzati a ricevere altre 12 settimane di daclatasvir 60 mg + pegIFN/RBV o placebo + pegIFN/RBV per una durata totale del trattamento di 24 settimane. I pazienti originariamente assegnati al placebo e quelli nel gruppo di daclatasvir che non hanno raggiunto HCV RNA <LLOQ alla Settimana 4 e non rilevabile alla Settimana 10 hanno continuato pegIFN/RBV per completare 48 settimane di trattamento. I pazienti trattati avevano una età media di 50 anni (intervallo: da 18 a 67); 79% erano bianchi; 13% neri/afro-americani; 1% asiatici; 9% ispanici o latini. Il 7% dei pazienti aveva cirrosi compensata; il 92% aveva HCV genotipo 1 (72% 1a e 20% 1b) e l'8% HCV genotipo 4; il 65% dei pazienti aveva genotipi IL-28B rs12979860 non-CC.

I risultati del trattamento nello studio AI444010 per i pazienti con HCV genotipo 4 sono presentati nella Tabella 14. Per HCV genotipo 1, i tassi di SVR12 sono stati 64% (54% per 1a; 84% per 1b) per i pazienti trattati con daclatasvir + pegIFN/RBV e 36% per i pazienti trattati con placebo + pegIFN/RBV. Per i pazienti trattati con daclatasvir con i risultati di HCV RNA ad entrambe le Settimane 12 e 24 di follow-up, la concordanza tra SVR12 e SVR24 è stata 97% per HCV genotipo 1 e 100% per HCV genotipo 4.

Tabella 14: Risultati del trattamento, daclatasvir in associazione a peginterferone alfa e ribavirina (pegIFN/RBV), pazienti naïve al trattamento con HCV genotipo 4

	Studio AI444042		Studio AI444010	
	daclatasvir + pegIFN/RBV N=82	pegIFN/RB V N=42	daclatasvir + pegIFN/RBV N=12	pegIFN/RB V N=6
Fine trattamento				
HCV RNA non rilevabile	74 (90%)	27 (64%)	12 (100%)	4 (67%)
SVR12*	67 (82%)	18 (43%)	12 (100%)	3 (50%)
Senza cirrosi	56/69 (81%)**	17/38 (45%)	12/12 (100%)	3/6 (50%)
Con cirrosi	7/9 (78%)**	1/4 (25%)	0	0
Fallimento virologico				
Fallimento virologico durante il trattamento	8 (10%)	15 (36%)	0	0
Recidiva	2/74 (3%)	8/27 (30%)	0	1/4 (25%)

* Pazienti con dati mancanti alla Settimana 12 di follow-up sono stati considerati *responders* se il loro successivo valore disponibile di HCV RNA era <LLOQ.

** Lo stato di cirrosi non è stato riportato per quattro pazienti nel gruppo daclatasvir + pegIFN/RBV.

AI444043: 301 pazienti naïve al trattamento con infezione da HCV genotipo 1 e co-infezione da HIV (10% con cirrosi compensata) sono stati trattati con daclatasvir in combinazione con pegIFN/RBV. La dose di daclatasvir era 60 mg una volta al giorno, con aggiustamenti della dose per l'uso concomitante di antiretrovirali (vedere paragrafo 4.5). I pazienti che hanno raggiunto risposta virologica [HCV RNA non rilevabile a 4 e 12 settimane] hanno completato la terapia dopo 24 settimane mentre quelli che non hanno raggiunto risposta virologica hanno ricevuto ulteriori 24 settimane di trattamento con pagIFN/RBV, completando un totale di 48 settimane di terapia di studio. SVR 12 è stata raggiunta dal 74% dei pazienti in questo studio (genotipo 1a: 70%, genotipo 1b: 79%).

Dati di efficacia a lungo termine

Sono disponibili dati limitati di uno studio di follow-up in corso per valutare la durabilità della risposta fino a 3 anni dopo il trattamento con daclatasvir. Tra i pazienti che avevano raggiunto la SVR12 con daclatasvir e sofosbuvir (\pm ribavirina), con una durata media del follow-up post-SVR12 di 15 mesi, non si sono verificate recidive. Tra i pazienti che avevano raggiunto la SVR12 con daclatasvir + pegIFN/RBV, con una durata media del follow-up post-SVR12 di 22 mesi, 1% dei pazienti ha presentato una recidiva.

Resistenza negli studi clinici

Frequenza delle varianti associate alla resistenza di NS5A al basale (RAVs)

Negli studi clinici di daclatasvir sono state osservate frequentemente NS5A RAVs al basale. In 9 studi di fase 2/3 con daclatasvir in combinazione con peginterferone alfa + ribavirina o in combinazione con sofosbuvir +/- ribavirina, le frequenze di tali RAVs viste al basale sono le seguenti: 7% nell'infezione da genotipo 1a (M28T, Q30, L31, e/o Y93), 11% nell'infezione da genotipo 1b (L31 e/o Y93H), 51% nell'infezione da genotipo 2 (L31M), 8% nell'infezione da genotipo 3 (Y93H) e 64% nell'infezione da genotipo 4 (L28 e/o L30).

Daclatasvir in associazione a sofosbuvir

Impatto di NS5A RAVs al basale sui tassi di cura

I NS5A RAVs al basale sopra descritti non hanno avuto un impatto maggiore sui tassi di cura dei pazienti trattati con sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina, ad eccezione del Y93H RAV nell'infezione da genotipo 3 (osservata in 16/192 [8%] dei pazienti). Il tasso di SVR12 è ridotto nei pazienti infetti da genotipo 3 con tale RAV (nella pratica come recidiva dopo risposta a fine trattamento), specialmente nei pazienti con cirrosi. Il tasso complessivo di cura per i pazienti infetti da genotipo 3 che sono stati trattati per 12 settimane con sofosbuvir + daclatasvir (senza ribavirina) in presenza e in assenza di Y93H RAV erano rispettivamente 7/13 (54%) e 134/145 (92%). Per i pazienti infetti da genotipo 3 trattati per 12 settimane con sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina non c'era nessuna presenza di Y93H RAV al basale, e pertanto i risultati di SVR non possono essere valutati.

Resistenza emergente

In un'analisi cumulativa di 629 pazienti che hanno ricevuto daclatasvir e sofosbuvir con o senza ribavirina per 12 o 24 settimane negli studi di Fase 2 e 3, 34 pazienti sono stati qualificati per l'analisi di resistenza a causa di fallimento virologico o interruzione precoce dello studio e aventi un HCV RNA maggiore di 1.000 UI/mL. Le varianti emergenti associate alla resistenza NS5A osservate sono riportate nella Tabella 15.

Tabella 15: Riassunto delle sostituzioni HCV NS5A di nuova insorgenza osservate in corso di trattamento o durante il follow-up in soggetti trattati infetti con HCV da genotipo 1 fino a 3, che non hanno raggiunto SVR12

Categoria/ Sostituzione, n (%)	Genotipo 1a	Genotipo 1b	Genotipo 2	Genotipo 3
	N=301	N=79	N=44	N=197
Non-rispondenti (non-SVR12)	14*	1	2*	21**
con sequenza al basale e post-basale	12	1	1	20

Tabella 15: Riassunto delle sostituzioni HCV NS5A di nuova insorgenza osservate in corso di trattamento o durante il follow-up in soggetti trattati infetti con HCV da genotipo 1 fino a 3, che non hanno raggiunto SVR12

Categoria/ Sostituzione, n (%)	Genotipo 1a	Genotipo 1b	Genotipo 2	Genotipo 3
	N=301	N=79	N=44	N=197
con NS5A RAVs emergenti***	10 (83%)	1 (100%)	0	16 (80%)
M28: T	2 (17%)	--	--	0
Q30: H, K, R	9 (75%)	--	--	--
L31: I, M, V	2 (17%)	0	0	1 (5%)
P32-deletion	0	1 (100%)	0	0
H58: D, P	2 (17%)	--	--	--
S62: L	--	--	--	2 (10%)
Y93: C, H, N	2 (17%)	0	0	11 (55%)

* Paziente(i)perso(i) al follow-up

** Un paziente considerato un fallimento del protocollo (non-SVR) ha raggiunto SVR

*** NS5A RAVs monitorati alle posizioni amminoacidiche sono 28, 29, 30, 31, 32, 58, 62, 92, e 93

La sostituzione S282T associata alla resistenza a sofosbuvir è emersa solo in 1 paziente infetto con genotipo 3.

Non sono disponibili dati sulle sostituzioni associate alla resistenza a daclatasvir oltre i 6 mesi successivi al trattamento in pazienti trattati con daclatasvir e sofosbuvir con/senza ribavirina. Le sostituzioni emergenti associate alla resistenza a daclatasvir sono state osservate persistere per 2 anni dopo il trattamento e oltre per pazienti trattati con altri regimi a base di daclatasvir.

Daclatasvir in associazione a peginterferone alfa e ribavirina

Le RAVs di NS5A al basale (con M28T, Q30, L31, e Y93 per il genotipo 1a; con L31 e Y93 per il genotipo 1b) aumentano il rischio di mancata risposta nei pazienti non precedentemente trattati e infetti con infezione da genotipo 1a e genotipo 1b. L'impatto delle RAVs di NS5A al basale sui tassi di cura dell'infezione da genotipo 4 non è chiaro.

In caso di mancata risposta alla terapia con daclatasvir + peginterferone alfa + ribavirin, generalmente sono emerse RAVs di NS5A in caso di fallimento (139/153 pazienti con genotipo 1a e 49/57 con genotipo 1b). Le varianti di NS5A rilevate più frequentemente comprendevano Q30E o Q30R in combinazione con L31M. La maggior parte dei fallimenti con genotipo 1a aveva varianti emergenti di NS5A rilevate a Q30 (127/139 [91%]), e la maggior parte dei fallimenti con genotipo 1b aveva varianti emergenti di NS5A rilevate a L31 (37/49 [76%]) e/o Y93H (34/49 [69%]). In un numero limitato di pazienti infetti con genotipo 4 con mancata risposta, al fallimento sono state rilevate sostituzioni L28M e L30H/S.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con daclatasvir in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento della epatite C cronica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche di daclatasvir sono state valutate in soggetti adulti sani ed in pazienti con HCV cronica. Dopo dosi orali multiple di daclatasvir 60 mg una volta al giorno in associazione a peginterferone alfa e ribavirina in pazienti naïve al trattamento con infezione cronica da HCV genotipo 1, la media geometrica (CV%) per C_{max} di daclatasvir è stata 1534 (58) ng/mL, per AUC_{0-24h} è stata 14122 (70) ng•h/mL, e per C_{min} è stata 232 (83) ng/mL.

Assorbimento

Daclatasvir somministrato in compressa è stato rapidamente assorbito dopo dosi orali multiple con un picco di concentrazione plasmatica tra 1 e 2 ore.

C_{max} , AUC e C_{min} di daclatasvir sono aumentate in modo pressochè proporzionale alla dose. Lo stato stazionario è stato raggiunto dopo 4 giorni di somministrazione una volta al giorno. Alla dose di 60 mg, l'esposizione a daclatasvir è stata simile nei soggetti sani e nei pazienti con infezione da HCV. Studi *in vitro* ed *in vivo* hanno mostrato che daclatasvir è un substrato di P-gp. La biodisponibilità assoluta della formulazione in compresse è 67%.

Effetto del cibo sull'assorbimento orale

Nei soggetti sani, la somministrazione di una compressa di daclatasvir 60 mg dopo un pasto ad elevato contenuto di grassi ha ridotto C_{max} e AUC di daclatasvir rispettivamente del 28% e del 23% rispetto ad un'assunzione a stomaco vuoto. La somministrazione di una compressa di daclatasvir 60 mg dopo un pasto leggero non ha ridotto l'esposizione a daclatasvir.

Distribuzione

Allo stato stazionario, il legame di daclatasvir alle proteine nei pazienti con infezione da HCV è stato circa 99% ed indipendente dalla dose nell'intervallo di dose studiato (da 1 mg a 100 mg). In pazienti che hanno ricevuto una compressa di daclatasvir 60 mg per via orale seguita da una dose endovenosa di 100 µg di [¹³C, ¹⁵N]daclatasvir, il volume di distribuzione stimato allo stato stazionario è stato 47 l. Studi *in vitro* indicano che daclatasvir è attivamente e passivamente trasportato negli epatociti. Il trasporto attivo è mediato dall'OCT1 e da altri trasportatori non identificati di ricaptazione, ma non da trasportatori di anioni organici (OAT) 2, da polipeptidi cotrasportatori sodio-taurocolato (NTCP), o OATPs.

Daclatasvir è un inibitore di P-gp, OATP 1B1 e BCRP. *In vitro* daclatasvir è un inibitore dei trasportatori di ricaptazione renale, di OAT1 e 3, e OCT2, ma non è previsto un effetto clinico sulla farmacocinetica dei substrati di questi trasportatori.

Biotrasformazione

Studi *in vitro* ed *in vivo* dimostrano che daclatasvir è un substrato di CYP3A, essendo CYP3A4 la principale isoforma di CYP responsabile del metabolismo. Nessun metabolita è risultato in circolo a livelli superiori al 5% della concentrazione del farmaco precursore. Daclatasvir *in vitro* non ha inibito ($IC_{50} > 40$ µM) gli enzimi CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, o 2D6.

Eliminazione

Dopo la somministrazione orale di una dose singola di ¹⁴C-daclatasvir in soggetti sani, l'88% della radioattività totale è stata riscontrata nelle feci (53% come farmaco immodificato) ed il 6,6% è stato escreto nelle urine (principalmente come farmaco immodificato). Questi dati indicano che il fegato è il principale organo di clearance per daclatasvir nell'uomo. Studi *in vitro* indicano che daclatasvir è attivamente e passivamente trasportato negli epatociti. Il trasporto attivo è mediato dall'OCT1 e da altri trasportatori non identificati di ricaptazione. Dopo la somministrazione di dosi multiple di daclatasvir in pazienti con infezione da HCV, l'emivita terminale di eliminazione di daclatasvir ha oscillato tra 12 e 15 ore. In pazienti che hanno ricevuto una compressa di daclatasvir 60 mg per via orale seguita da una dose endovenosa di 100 µg di [¹³C, ¹⁵N]-daclatasvir, la clearance totale è stata 4,24 l/h.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

La farmacocinetica di daclatasvir dopo una dose orale singola di 60 mg è stata studiata in soggetti non infetti da HCV con compromissione renale. L'AUC di daclatasvir non legato è stata stimata del 18%, 39%, e 51% più alta per i soggetti con valori di clearance della creatinina (CLcr) di 60, 30 e 15 mL/min, rispettivamente, rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale. I soggetti con malattia renale in fase terminale che richiedono emodialisi, hanno avuto un aumento del 27% dell'AUC di daclatasvir ed un aumento del 20% dell'AUC di daclatasvir non legato rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

La farmacocinetica di daclatasvir dopo una dose orale singola di 30 mg è stata studiata in soggetti non infetti da HCV con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A), moderata (Child-Pugh B) e severa (Child-Pugh C) rispetto ai soggetti senza compromissione epatica. C_{max} e AUC di daclatasvir totale (farmaco libero e legato alle proteine) sono risultate più basse in soggetti con compromissione epatica; tuttavia, la compromissione epatica non ha avuto un effetto clinicamente significativo sulle concentrazioni di daclatasvir libero (vedere paragrafo 4.2).

Anziani

L'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati provenienti dagli studi clinici ha indicato che l'età non ha alcun effetto apparente sulla farmacocinetica di daclatasvir.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di daclatasvir in pazienti pediatrici non è stata valutata.

Sesso

L'analisi farmacocinetica di popolazione ha identificato il sesso come covariata statisticamente significativa sulla clearance orale apparente (CL/F) di daclatasvir, con i soggetti di sesso femminile che hanno CL/F lievemente più bassa, ma l'entità dell'effetto sull'esposizione a daclatasvir non è clinicamente importante.

Etnia

L'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati provenienti dagli studi clinici ha identificato l'etnia (categorie "altra" [pazienti che non sono bianchi, neri o asiatici] e "nera") come covariata statisticamente significativa sulla clearance orale apparente (CL/F) ed il volume apparente di distribuzione (Vc/F) di daclatasvir, determinando una esposizione leggermente più alta in confronto ai pazienti bianchi, ma l'entità dell'effetto sull'esposizione a daclatasvir non è clinicamente importante.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia

Negli studi di tossicità a dose ripetuta negli animali, sono stati osservati effetti epatici (ipertrofia/iperplasia delle cellule Kupffer, infiltrati di cellule mononucleate e iperplasia del dotto biliare) ed effetti sulle ghiandole surrenali (modifiche della vacuolazione citoplasmatica ed ipertrofia/iperplasia della corticale surrenale) a livelli di esposizione simili o leggermente più alti dell'AUC riscontrata negli studi clinici. Nei cani, è stata osservata ipocellularità del midollo osseo con modifiche correlate della patologia clinica a livelli di esposizione pari a 9 volte l'AUC riscontrata negli studi clinici. Nessuno di questi effetti è stato osservato nell'uomo.

Cancerogenesi e mutagenesi

Daclatasvir non è risultato cancerogeno nei topi o nei ratti a valori di esposizione pari a 8 volte o 4 volte l'AUC riscontrata negli studi clinici, rispettivamente. Non sono state osservate evidenze di attività mutagena o clastogena nei test di mutagenesi *in vitro* (Ames), nei saggi di mutazione in mammiferi su cellule ovariche di criceto cinese o in uno studio *in vivo* con il test del micronucleo dopo somministrazione orale nei ratti.

Fertilità

Daclatasvir non ha avuto effetti sulla fertilità nei ratti femmine alle dosi testate. Il valore più alto di AUC nei ratti femmine è stato pari a 18 volte l'AUC riscontrata negli studi clinici. Nei ratti maschi, gli effetti sugli endpoint riproduttivi si sono limitati ad una riduzione del peso della prostata/della vescicola seminale e ad un minimo aumento degli spermatozoi dismorfici alla dose di 200 mg/kg/die; tuttavia, questi risultati non hanno avuto un effetto negativo sulla fertilità o sul numero di feti vitali generati. L'AUC associata a questa dose nei maschi è pari a 19 volte l'AUC riscontrata negli studi clinici.

Sviluppo embrio-fetale

Daclatasvir è embriotossico e teratogeno nei ratti e nei conigli a valori di esposizione pari a o superiori a 4 volte (ratto) e 16 volte (coniglio) l'AUC riscontrata negli studi clinici. La tossicità dello sviluppo è consistita nell'aumento della letalità embrio-fetale, riduzione del peso corporeo fetale ed aumento dell'incidenza di malformazioni e alterazioni fetali. Nei ratti, le malformazioni hanno riguardato principalmente il cervello, il cranio, gli occhi, le orecchie, il naso, il labbro, il palato o le zampe, e nei conigli le costole e l'area cardiovascolare. La tossicità materna, inclusi mortalità, aborti, segni clinici di reazioni avverse, riduzione del peso corporeo e del consumo di cibo è stata osservata in entrambe le specie a valori di esposizione pari a 25 volte (ratto) e 72 volte (coniglio) l'AUC riscontrata negli studi clinici.

In uno studio sullo sviluppo pre- e postnatale nei ratti, non vi è stata tossicità materna o dello sviluppo a dosi fino a 50 mg/kg/die, associate a valori di AUC pari a 2,6 volte l'AUC riscontrata negli studi clinici. Alla dose più alta (100 mg/kg/die), la tossicità materna ha incluso mortalità e distocia; la tossicità dello sviluppo ha incluso una lieve riduzione della vitalità della prole nel periodo perinatale e neonatale, ed una riduzione del peso corporeo alla nascita persistita nella vita adulta. Il valore di AUC associato a questa dose è pari a 4 volte l'AUC riscontrata negli studi clinici.

Escrezione nel latte

Daclatasvir è stato escreto nel latte delle femmine di ratto in allattamento a concentrazioni da 1,7 a 2 volte i livelli nel plasma materno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio anidro
Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Silicio diossido (E551)
Magnesio stearato

Film di rivestimento della compressa

Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Macrogol 400
Lacca di alluminio indaco carminio (E132)
Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister trasparente in Polivinilcloruro/poli-cloro-tri-fluoro-etilene (PVC/PCTFE)/copertura in foglio di alluminio.

Confezione da 28 compresse rivestite con film in blister monodose perforati.
Confezione da 28 compresse rivestite con film in blister non perforati calendarizzati.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/939/001
EU/1/14/939/002
EU/1/14/939/003
EU/1/14/939/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 agosto 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Loc. Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Italia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• Obbligo di condurre attività post-autorizzative

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di valutare la ricorrenza di carcinoma epatocellulare associato all'assunzione di Daklinza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio prospettico sulla sicurezza utilizzando dati derivanti da un gruppo ben definito di pazienti, in base ad un protocollo concordato. Il protocollo finale dovrà essere presentato entro il:	Secondo trimestre del 2021