

**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

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

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

Eccipiente(i) con effetti noti:

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

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film (compressa).

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

I regimi raccomandati e la durata del trattamento sono indicati nella Tabella 1 di seguito (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):

**Tabella 1: Regimi raccomandati e durata del trattamento per la terapia di associazione con Daklinza**

<b>Genotipo HCV e popolazione di pazienti*</b>	<b>Trattamento</b>	<b>Durata</b>
Genotipo 1 o 4 senza cirrosi	Daklinza + sofosbuvir	12 settimane Considerare di prolungare il trattamento a 24 settimane per pazienti con precedente trattamento incluso un inibitore della proteasi NS3/4A (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).
Genotipo 1 o 4 con cirrosi compensata	Daklinza + sofosbuvir	24 settimane Si può considerare di ridurre il trattamento a 12 settimane per pazienti non precedentemente trattati con cirrosi e fattori predittivi positivi come genotipo IL28B CC e/o bassa carica virale al basale. Considerare di aggiungere ribavirina per pazienti con malattia epatica molto avanzata o altri fattori predittivi negativi come un precedente trattamento.
Genotipo 3 senza cirrosi	Daklinza + sofosbuvir	12 settimane
Genotipo 3 con cirrosi	Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirina	24 settimane Ribavirina può essere aggiunta sulla base della valutazione clinica del singolo paziente
Genotipo 4	Daklinza + peginterferone alfa + ribavirina	24 settimane di Daklinza in associazione con 24-48 settimane di peginterferone alfa e ribavirina. Se il paziente presenta HCV RNA non rilevabile ad entrambe le settimane di trattamento 4 e 12, tutti i 3 componenti del regime devono essere continuati per una durata totale di 24 settimane. Se il paziente raggiunge HCV RNA non rilevabile, ma non ad entrambe le settimane di trattamento 4 e 12, Daklinza deve essere sospeso a 24 settimane e peginterferone alfa e ribavirina continuati per una durata totale di 48 settimane.

\*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

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).

#### *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*

È 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 2.

**Tabella 2: 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 IU/ml	Interrompere Daklinza, peginterferone alfa e ribavirina
Settimana 12 di trattamento: ≥25 IU/ml	Interrompere Daklinza, peginterferone alfa e ribavirina
Settimana 24 di trattamento: ≥25 IU/ml	Interrompere peginterferone alfa e ribavirina (il trattamento con Daklinza è completo alla settimana 24)

#### *Raccomandazioni sulla dose dei medicinali in somministrazione concomitante*

##### 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 paragrafi 4.4 e 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  $\geq 10$ ). Daklinza non è stato studiato in pazienti con cirrosi scompensata (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).

#### Generale

La sicurezza ed efficacia della associazione di Daklinza e sofosbuvir sono state valutate negli studi clinici in un limitato numero di pazienti con cirrosi Sono in corso altri studi con questa associazione.

#### 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 bradiaritmia 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.

A causa dell'esperienza limitata nell'uso di sofosbuvir in associazione a Daklinza in pazienti con infezione da genotipo 1 e cirrosi compensata, ci sono incertezze sul modo più appropriato di utilizzare Daklinza (durata del trattamento, ruolo di ribavirina) in questi pazienti. 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, tuttora in corso, 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).

Sebbene non studiata in pazienti con infezione da genotipo 4, è atteso che l'associazione di Daklinza e sofosbuvir nel genotipo 4 abbia un'attività simile a quella osservata nel genotipo 1, sulla base dell'attività antivirale *in vitro* e dei dati clinici disponibili con Daklinza in associazione a peginterferone alfa e ribavirina (vedere paragrafo 5.1). Daklinza non è stato studiato in pazienti con HCV genotipo 5 e 6, e non può essere data alcuna raccomandazione sul regime.

#### Malattia epatica scompensata

La sicurezza e l'efficacia di Daklinza nel trattamento dell'infezione da HCV in pazienti con malattia epatica scompensata non sono state stabilite negli studi clinici (vedere sopra Attività genotipo-specifica).

#### 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).

#### Pazienti trapiantati

La sicurezza e l'efficacia di Daklinza nel trattamento dell'infezione da HCV in pazienti nella fase pre-, peri- o post- trapianto di fegato, o in pazienti sottoposti a trapianto di un altro organo, non sono state stabilite.

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

La sicurezza e l'efficacia di Daklinza nel trattamento dell'infezione da HCV in pazienti co-infetti da HBV non sono state studiate.

#### Anziani

I dati clinici in pazienti di età  $\geq 65$  anni sono limitati. Negli studi clinici di Daklinza in associazione con sofosbuvir o con peginterferone alfa e ribavirina non sono state osservate differenze nelle risposte tra pazienti anziani e pazienti più giovani.

#### 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.

#### 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.

### **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 3). 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 3). 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 3).

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.

#### Tabella delle interazioni

La Tabella 3 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 3 sono stati condotti su soggetti adulti sani, a meno che non sia indicato diversamente. La tabella non è esaustiva.

**Tabella 3: Interazioni con altri medicinali e raccomandazioni sulla dose**

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione	Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante
<b>ANTIVIRALI, HCV</b>		
<i>Inibitore nucleotidico della polimerasi</i>		
<p><b>Sofosbuvir 400 mg una volta al giorno</b> (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<sub>max</sub>: 0,88 (0,78, 0,99) C<sub>min</sub>: 0,91 (0,71, 1,16)</p> <p>↔ GS-331007** AUC: 1,0 (0,95, 1,08) C<sub>max</sub>: 0,8 (0,77, 0,90) C<sub>min</sub>: 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</i>		
<b>Boceprevir</b>	<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><b>Simeprevir 150 mg una volta al giorno</b> (daclatasvir 60 mg una volta al giorno)</p>	<p>↑ Daclatasvir AUC: 1,96 (1,84, 2,10) C<sub>max</sub>: 1,50 (1,39, 1,62) C<sub>min</sub>: 2,68 (2,42, 2,98)</p> <p>↑ Simeprevir AUC: 1,44 (1,32, 1,56) C<sub>max</sub>: 1,39 (1,27, 1,52) C<sub>min</sub>: 1,49 (1,33, 1,67)</p>	<p>Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Daklinza o simeprevir.</p>



**Tabella 3: Interazioni con altri medicinali e raccomandazioni sulla dose**

<b>Medicinali per aree terapeutiche</b>	<b>Interazione</b>	<b>Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante</b>
<p><b>Telaprevir 500 mg q12h</b> (daclatasvir 20 mg una volta al giorno)</p> <p><b>Telaprevir 750 mg q8h</b> (daclatasvir 20 mg una volta al giorno)</p>	<p>↑ Daclatasvir AUC: 2,32 (2,06, 2,62) C<sub>max</sub>: 1,46 (1,28, 1,66)</p> <p>↔ Telaprevir AUC: 0,94 (0,84, 1,04) C<sub>max</sub>: 1,01 (0,89, 1,14)</p> <p>↑ Daclatasvir AUC: 2,15 (1,87, 2,48) C<sub>max</sub>: 1,22 (1,04, 1,44)</p> <p>↔ Telaprevir AUC: 0,99 (0,95, 1,03) C<sub>max</sub>: 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>
<i>Altri antivirali HCV</i>		
<p><b>Peginterferone alfa 180 µg una volta la settimana e ribavirina 1.000 mg o 1.200 mg/die in due dosi divise</b> (daclatasvir 60 mg una volta al giorno)</p> <p>Studio condotto in pazienti con infezione cronica da HCV</p>	<p>↔ Daclatasvir AUC: ↔* C<sub>max</sub>: ↔* C<sub>min</sub>: ↔*</p> <p>↔ Peginterferone alfa C<sub>min</sub>: ↔*</p> <p>↔ Ribavirina AUC: 0,94 (0,80, 1,11) C<sub>max</sub>: 0,94 (0,79, 1,11) C<sub>min</sub>: 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>

**Tabella 3: Interazioni con altri medicinali e raccomandazioni sulla dose**

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione	Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante
<b>ANTIVIRALI, HIV o HBV</b>		
<i>Inibitori della proteasi</i>		
<b>Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una volta al giorno</b> (daclatasvir 20 mg una volta al giorno)	↑ Daclatasvir AUC*: 2,10 (1,95, 2,26) C <sub>max</sub> *: 1,35 (1,24, 1,47) C <sub>min</sub> *: 3,65 (3,25, 4,11)  Inibizione di CYP3A4 da parte di ritonavir  *i risultati sono normalizzati alla dose di 60 mg.	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.
<b>Atazanavir/cobicistat</b>	Interazione non studiata. <i>Interazione attesa a causa dell'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir/cobicistat:</i> ↑ Daclatasvir	
<b>Darunavir 800 mg/ritonavir 100 mg una volta al giorno</b>  (daclatasvir 30 mg una volta al giorno)	↔ Daclatasvir AUC: 1,41 (1,32, 1,50) C <sub>max</sub> : 0,77 (0,70, 0,85)  ↔ Darunavir AUC: 0,90 (0,73, 1,11) C <sub>max</sub> : 0,97 (0,80, 1,17) C <sub>min</sub> : 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.
<b>Darunavir/cobicistat</b>	Interazione non studiata. <i>Interazione attesa:</i> ↔ Daclatasvir	
<b>Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg due volte al giorno</b> (daclatasvir 30 mg una volta al giorno)	↔ Daclatasvir AUC: 1,15 (1,07, 1,24) C <sub>max</sub> : 0,67 (0,61, 0,74)  ↔ Lopinavir* AUC: 1,15 (0,77, 1,72) C <sub>max</sub> : 1,22 (1,06, 1,41) C <sub>min</sub> : 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.

**Tabella 3: Interazioni con altri medicinali e raccomandazioni sulla dose**

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione	Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante
<i>Inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTIs)</i>		
<b>Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una volta al giorno</b> (daclatasvir 60 mg una volta al giorno)	↔ Daclatasvir AUC: 1,10 (1,01, 1,21) C <sub>max</sub> : 1,06 (0,98, 1,15) C <sub>min</sub> : 1,15 (1,02, 1,30)  ↔ Tenofovir AUC: 1,10 (1,05, 1,15) C <sub>max</sub> : 0,95 (0,89, 1,02) C <sub>min</sub> : 1,17 (1,10, 1,24)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Daklinza o tenofovir.
<b>Lamivudina Zidovudina Emtricitabina Abacavir Didanosina Stavudina</b>	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>		
<b>Efavirenz 600 mg una volta al giorno</b> (daclatasvir 60 mg una volta al giorno/120 mg una volta al giorno)	↓ Daclatasvir AUC*: 0,68 (0,60, 0,78) C <sub>max</sub> *: 0,83 (0,76, 0,92) C <sub>min</sub> *: 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.
<b>Etravirina Nevirapina</b>	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.
<b>Rilpivirina</b>	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>		
<b>Dolutegravir 50 mg una volta al giorno</b> (daclatasvir 60 mg una volta al giorno)	↔ Daclatasvir AUC: 0,98 (0,83, 1,15) C <sub>max</sub> : 1,03 (0,84, 1,25) C <sub>min</sub> : 1,06 (0,88, 1,29)  ↑ Dolutegravir AUC: 1,33 (1,11, 1,59) C <sub>max</sub> : 1,29 (1,07, 1,57) C <sub>min</sub> : 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.

**Tabella 3: Interazioni con altri medicinali e raccomandazioni sulla dose**

<b>Medicinali per aree terapeutiche</b>	<b>Interazione</b>	<b>Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante</b>
<b>Raltegravir</b>	Interazione non studiata <i>Interazione attesa:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Raltegravir	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Daklinza o di raltegravir.
<b>Elvitegravir, cobicistat, emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato</b>	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>		
<b>Enfuvirtide</b>	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>		
<b>Maraviroc</b>	Interazione non studiata <i>Interazione attesa:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Maraviroc	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Daklinza o maraviroc.
<b>ANTIACIDI</b>		
<i>Antagonisti del recettore H<sub>2</sub></i>		
<b>Famotidina 40 mg in dose singola</b> (daclatasvir 60 mg in dose singola)	↔ Daclatasvir AUC: 0,82 (0,70, 0,96) C <sub>max</sub> : 0,56 (0,46, 0,67) C <sub>min</sub> : 0,89 (0,75, 1,06)  Aumento del pH gastrico	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Daklinza.
<i>Inibitori della pompa protonica</i>		
<b>Omeprazolo 40 mg una volta al giorno</b> (daclatasvir 60 mg in dose singola)	↔ Daclatasvir AUC: 0,84 (0,73, 0,96) C <sub>max</sub> : 0,64 (0,54, 0,77) C <sub>min</sub> : 0,92 (0,80, 1,05)  Aumento del pH gastrico	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Daklinza.
<b>ANTIBATTERICI</b>		
<b>Claritromicina</b> <b>Telitromicina</b>	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.
<b>Eritromicina</b>	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.

**Tabella 3: Interazioni con altri medicinali e raccomandazioni sulla dose**

<b>Medicinali per aree terapeutiche</b>	<b>Interazione</b>	<b>Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante</b>
<b>Azitromicina Ciprofloxacina</b>	Interazione non studiata <i>Interazione attesa:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Azitromicina o Ciprofloxacina	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Daklinza o azitromicina o ciprofloxacina.
<b>ANTICOAGULANTI</b>		
<b>Dabigatran etexilato</b>	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.
<b>Warfarin</b>	Interazione non studiata <i>Interazione attesa:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Warfarin	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Daklinza o warfarin.
<b>ANTICONVULSIVANTI</b>		
<b>Carbamazepina Oxcarbazepina Fenobarbitale Fenitoina</b>	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).
<b>ANTIDEPRESSIVI</b>		
<i>Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina</i>		
<b>Escitalopram 10 mg una volta al giorno</b> (daclatasvir 60 mg una volta al giorno)	↔ Daclatasvir AUC: 1,12 (1,01, 1,26) C <sub>max</sub> : 1,14 (0,98, 1,32) C <sub>min</sub> : 1,23 (1,09, 1,38)  ↔ Escitalopram AUC: 1,05 (1,02, 1,08) C <sub>max</sub> : 1,00 (0,92, 1,08) C <sub>min</sub> : 1,10 (1,04, 1,16)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Daklinza o escitalopram.
<b>ANTIMICOTICI</b>		
<b>Ketoconazolo 400 mg una volta al giorno</b> (daclatasvir 10 mg in dose singola)	↑ Daclatasvir AUC: 3,00 (2,62, 3,44) C <sub>max</sub> : 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.
<b>Itraconazolo Posaconazolo Voriconazolo</b>	Interazione non studiata <i>Interazione attesa a causa della inibizione di CYP3A4 da parte dell'antimicotico:</i> ↑ Daclatasvir	

**Tabella 3: Interazioni con altri medicinali e raccomandazioni sulla dose**

<b>Medicinali per aree terapeutiche</b>	<b>Interazione</b>	<b>Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante</b>
<b>Fluconazolo</b>	Interazione non studiata <i>Interazione attesa a causa della inibizione di CYP3A4 da parte dell'antimicotico:</i> ↑ Daclatasvir ↔ Fluconazolo	E' atteso un modesto aumento delle concentrazioni di daclatasvir, ma non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Daklinza o fluconazolo.
<b>ANTIMICOBATTERICI</b>		
<b>Rifampicina 600 mg una volta al giorno</b> (daclatasvir 60 mg in dose singola)	↓ Daclatasvir AUC: 0,21 (0,19, 0,23) C <sub>max</sub> : 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).
<b>Rifabutina</b> <b>Rifapentina</b>	Interazione non studiata <i>Interazione attesa a causa della induzione di CYP3A4 da parte dell'antimicobatterico:</i> ↓ Daclatasvir	
<b>FARMACI CARDIOVASCOLARI</b>		
<i>Antiarritmici</i>		
<b>Digossina 0,125 mg una volta al giorno</b> (daclatasvir 60 mg una volta al giorno)	↑ Digossina AUC: 1,27 (1,20, 1,34) C <sub>max</sub> : 1,65 (1,52, 1,80) C <sub>min</sub> : 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.
<b>Amiodarone</b>	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>		
<b>Diltiazem</b> <b>Nifedipina</b> <b>Amlodipina</b>	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.

**Tabella 3: Interazioni con altri medicinali e raccomandazioni sulla dose**

<b>Medicinali per aree terapeutiche</b>	<b>Interazione</b>	<b>Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante</b>
<b>Verapamil</b>	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.
<b>CORTICOSTEROIDI</b>		
<b>Desametasone sistemico</b>	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).
<b>PRODOTTI ERBORISTICI</b>		
<b>Erba di San Giovanni</b> <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).
<b>CONTRACCETTIVI ORMONALI</b>		
<b>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</b> (daclatasvir 60 mg una volta al giorno)	↔ Etinilestradiolo AUC: 1,01 (0,95, 1,07) C <sub>max</sub> : 1,11 (1,02, 1,20)  ↔ Norelgestromina AUC: 1,12 (1,06, 1,17) C <sub>max</sub> : 1,06 (0,99, 1,14)  ↔ Norgestrel AUC: 1,12 (1,02, 1,23) C <sub>max</sub> : 1,07 (0,99, 1,16)	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.
<b>IMMUNOSOPPRESSORI</b>		
<b>Ciclosporina 400 mg in dose singola</b> (daclatasvir 60 mg una volta al giorno)	↔ Daclatasvir AUC: 1,40 (1,29, 1,53) C <sub>max</sub> : 1,04 (0,94, 1,15) C <sub>min</sub> : 1,56 (1,41, 1,71)  ↔ Ciclosporina AUC: 1,03 (0,97, 1,09) C <sub>max</sub> : 0,96 (0,91, 1,02)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di nessuno dei medicinali quando Daklinza è somministrato insieme a ciclosporina, tacrolimus, sirolimus o micofenolato mofetile.
<b>Tacrolimus 5 mg in dose singola</b> (daclatasvir 60 mg una volta al giorno)	↔ Daclatasvir AUC: 1,05 (1,03, 1,07) C <sub>max</sub> : 1,07 (1,02, 1,12) C <sub>min</sub> : 1,10 (1,03, 1,19)  ↔ Tacrolimus AUC: 1,00 (0,88, 1,13) C <sub>max</sub> : 1,05 (0,90, 1,23)	

**Tabella 3: Interazioni con altri medicinali e raccomandazioni sulla dose**

<b>Medicinali per aree terapeutiche</b>	<b>Interazione</b>	<b>Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante</b>
<b>Sirolimus</b> <b>Micofenolato mofetile</b>	Interazione non studiata <i>Interazione attesa:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Immunosoppressore	
<b>FARMACI IPOLIPEMIZZANTI</b>		
<i>Inibitori di HMG-CoA reduttasi</i>		
<b>Rosuvastatina 10 mg in dose singola</b> (daclatasvir 60 mg una volta al giorno)	↑ Rosuvastatina AUC: 1,58 (1,44, 1,74) C <sub>max</sub> : 2,04 (1,83, 2,26)  Inibizione di OATP 1B1 e BCRP da parte di daclatasvir	Si deve usare cautela quando Daklinza è somministrato insieme a rosuvastatina o altri substrati di OATP 1B1 o BCRP.
<b>Atorvastatina</b> <b>Fluvastatina</b> <b>Simvastatina</b> <b>Pitavastatina</b> <b>Pravastatina</b>	Interazione non studiata <i>Interazione attesa a causa della inibizione di OATP 1B1 e/o BCRP da parte di daclatasvir:</i> ↑ Concentrazione di statina	
<b>ANALGESICI NARCOTICI</b>		
<b>Buprenorfina/naloxone, dose individualizzata da 8/2 mg a 24/6 mg una volta al giorno*</b> (daclatasvir 60 mg una volta al giorno)  *Valutata in adulti oppioidi-dipendenti in terapia di mantenimento stabile con buprenorfina/naloxone.	↔ Daclatasvir AUC: ↔* C <sub>max</sub> : ↔* C <sub>min</sub> : ↔*  ↔ Buprenorfina AUC: 1,31 (1,15, 1,48) C <sub>max</sub> : 1,30 (1,03, 1,64) C <sub>min</sub> : 1,20 (1,15, 1,48)  ↔ Norbuprenorfina AUC: 1,62 (1,33, 1,96) C <sub>max</sub> : 1,65 (1,38, 1,99) C <sub>min</sub> : 1,46 (1,16, 1,83)  *In confronto a dati storici.	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Daklinza o buprenorfina.
<b>Matadone, dose individualizzata 40-120 mg una volta al giorno*</b> (daclatasvir 60 mg una volta al giorno)  *Valutata in adulti oppioidi-dipendenti in terapia di mantenimento stabile con metadone.	↔ Daclatasvir AUC: ↔* C <sub>max</sub> : ↔* C <sub>min</sub> : ↔*  ↔ R-metadone AUC: 1,08 (0,94, 1,24) C <sub>max</sub> : 1,07 (0,97, 1,18) C <sub>min</sub> : 1,08 (0,93, 1,26)  * In confronto a dati storici.	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Daklinza o metadone.



**Tabella 3: Interazioni con altri medicinali e raccomandazioni sulla dose**

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione	Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante
<b>SEDATIVI</b>		
<i>Benzodiazepine</i>		
<b>Midazolam 5 mg in dose singola</b> (daclatasvir 60 mg una volta al giorno)	↔ Midazolam AUC: 0,87 (0,83, 0,92) C <sub>max</sub> : 0,95 (0,88, 1,04)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di midazolam, altre benzodiazepine o altri substrati di CYP3A4 quando somministrati insieme a Daklinza.
<b>Triazolam</b> <b>Alprazolam</b>	Interazione non studiata <i>Interazione attesa:</i> ↔ Triazolam ↔ Alprazolam	

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 conosciuto.

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 1899 pazienti con infezione cronica da HCV che hanno ricevuto Daklinza una volta al giorno in associazione a sofosbuvir con o senza ribavirina (n=363, dati cumulati) o in associazione a peginterferone alfa e ribavirina (n=1536, dati cumulati) in un totale di 12 studi clinici.

#### *Daklinza in associazione a sofosbuvir*

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente sono state affaticamento, cefalea e nausea. Non sono state segnalate reazioni avverse di Grado 3 o 4. Due pazienti hanno interrotto il trattamento per eventi avversi, che sono stati considerati non correlati 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, ipertensione, 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 4 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 4: Reazioni avverse negli studi clinici**

Classificazione per Sistemi e Organi	Reazioni Avverse	
	<i>Daklinza +sofosbuvir + ribavirina N=90</i>	<i>Daklinza +sofosbuvir N=273</i>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>		
molto comune	anemia	
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		
comune	appetito ridotto	
<b>Disturbi psichiatrici</b>		
comune	insonnia, irritabilità	insonnia
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		
molto comune	cefalea	cefalea
comune	capogiro, emicrania	capogiro, emicrania
<b>Patologie vascolari</b>		
comune	vampata di calore	
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		
molto comune	tosse	
comune	dispnea, dispnea da sforzo, congestione nasale	
<b>Patologie gastrointestinali</b>		
molto comune	nausea	
comune	diarrea, vomito, dolore addominale, malattia da reflusso gastroesofageo, costipazione, bocca secca,	nausea, diarrea, dolore addominale

**Tabella 4: Reazioni avverse negli studi clinici**

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Reazioni Avverse</b>	
<b>Frequenza</b>	<i>Daklinza +sofosbuvir + ribavirina N=90</i>	<i>Daklinza +sofosbuvir  N=273</i>
	flatulenza	
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		
molto comune	prurito	
comune	eruzione cutanea, alopecia, cute secca	
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		
comune	artralgia, mialgia	artralgia, mialgia
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		
molto comune	affaticamento	affaticamento

#### *Anomalie di laboratorio*

Negli studi clinici di Daklinza in associazione a sofosbuvir con o senza ribavirina, un paziente ha manifestato riduzione di emoglobina di Grado 3; il paziente era nel gruppo di trattamento con ribavirina. Le anomalie di laboratorio nei pazienti trattati con Daklinza, peginterferone alfa e ribavirina sono state simili a quelle nei pazienti trattati con placebo, peginterferone alfa e ribavirina.

#### 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 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%,  $EC_{50}$ ) di 0,003-0,050 e 0,001-0,009 nM, rispettivamente, in funzione della metodica del saggio. I valori di  $EC_{50}$  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 inibitori 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 ( $EC_{50} < 1$  nM) per il genotipo 1b e livelli di resistenza più alti per il genotipo 1a ( $EC_{50}$  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 ( $EC_{50} > 300$  nM) e Y93H ( $EC_{50} > 1.000$  nM), rispettivamente. I polimorfismi osservati nel genotipo 4a non sembrano aver influito sulla potenza di daclatasvir ( $EC_{50}$  0,007-0,0013 nM); i residui 30 e 93 sono state le varianti osservate più frequentemente, ed i livelli di resistenza sono stati da bassi a moderati ( $EC_{50}$  0,9-16 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

Negli studi clinici di Daklinza 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 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-3 (AI444218) e AI444042, 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 due studi in aperto (AI444040 e ALLY-3).

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 inibitore della proteasi (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-americani; 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 5 e 6). 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 5).

**Tabella 5: 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%)
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%)
$\geq$ 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 6: 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%)

**Tabella 6: 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
SVR12*	17 (100%)	8 (89%)*	25 (96%)*	11 (85%)	5 (100%)	16 (89%)
≥ F3 fibrosi epatica			8/8 (100%)			5/5 (100%)
<b>Fallimento virologico</b>						
<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.

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 log<sub>10</sub> IU/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 7).

**Tabella 7: 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 <sup>‡</sup>	73/75 (97%)	32/34 (94%)	105/109 (96%)
Con cirrosi <sup>‡</sup>	11/19 (58%)	9/13 (69%)	20/32 (63%)
<b>Fallimento virologico</b>			
<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%)

- \* Gran parte dei pazienti con precedente esperienza di trattamento avevano ricevuto terapia a base di interferone, ma 7 pazienti avevano ricevuto sofosbuvir + ribavirina e 2 pazienti avevano ricevuto un inibitore della ciclofillina.
- \*\* Pazienti che avevano dati mancanti al follow-up della 12 settimana sono stati considerati *responders* se il loro successivo valore disponibile di HCV RNA era <LLOQ. Vedere la Resistenza negli studi clinici per i tassi di SVR dipendenti dalla presenza o assenza di polimorfismi al basale.
- ‡ La cirrosi è stata determinata tramite biopsia epatica (METAVIR F4) per 14 pazienti, FibroScan >14.6 kPa per 11 pazienti o valore del FibroTest  $\geq 0.75$  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  $\leq 2$ ).

### 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 un'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 coinfeziti 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 8. 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 IU/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 8. 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 8: 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/RBV N=42	daclatasvir + pegIFN/RBV N=12	pegIFN/RBV 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
<b>Fallimento virologico</b>				
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.

‡ Il fallimento virologico durante il trattamento include il *breakthrough* virologico (aumento confermato della carica virale >1 log<sub>10</sub> rispetto al nadir o qualsiasi conferma di HCV RNA ≥LLOQ dopo conferma di non rilevabilità durante il trattamento), pazienti che rispondevano ai criteri di futilità del trattamento definiti nel protocollo, e pazienti con HCV RNA mancante o rilevabile alla fine del trattamento. La recidiva è stata definita come conferma di HCV RNA ≥LLOQ rilevabile durante il follow-up tra i pazienti con HCV non rilevabile alla fine del trattamento.

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 (± 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

##### *Daclatasvir in associazione a sofosbuvir*

Nello studio AI444040, i polimorfismi di NS5A al basale noti per ridurre la suscettibilità all'inibizione da parte di daclatasvir *in vitro* sono stati rilevati nel 16% (33/203) dei pazienti (9/130 con genotipo 1a, 4/32 con genotipo 1b, 14/23 con genotipo 2, e 6/18 con genotipo 3). Questi polimorfismi di NS5A associati alle resistenze (RAP) comprendevano M28T, Q30E/H/R, L31M e Y93C/H/N in pazienti con



genotipo 1a; L31M e Y93H in pazienti con genotipo 1b; L31M in pazienti con genotipo 2; A30K/S, L31M e Y93H in pazienti con genotipo 3.

Fatta eccezione per un unico paziente infettato con il genotipo 3, che è andato incontro ad una recidiva virale dopo il trattamento con daclatasvir e sofosbuvir senza ribavirina, tutti i pazienti con pre-esistenti varianti di resistenza a daclatasvir hanno raggiunto la SVR. L'analisi di resistenza dell'unico paziente recidivante infettato con il genotipo 3 non ha rivelato, al momento della recidiva, altri cambiamenti associati alla resistenza diversi dai polimorfismi pre-esistenti NS5A-A30K-S621/V.

In un'analisi di 148 pazienti con dati di resistenza disponibili al basale nell'ALLY-3, il virus nel 52% (77/148) di pazienti aveva al basale polimorfismi NS5A in posizioni associate a resistenza (qualsiasi modifica nell'amminoacido terminale di riferimento NS5A nelle posizioni 28, 30, 31, 58, 62, 92 o 93) identificate per sequenziamento basato sulla popolazione. I valori SVR dovuti alla presenza o assenza di cirrosi e ai polimorfismi NS5A al basale sono mostrati in Tabella 9. La resistenza al sofosbuvir associata alla sostituzione S282T non è stata rilevata nella sequenza al basale del NS5B di tutti i pazienti dell'ALLY-3 per sequenziamento basato sulla popolazione.

**Tabella 9: valori di SVR12 in pazienti con HCV genotipo 3 con/senza NS5A polimorfismi al basale, per stato cirrotico, Studio ALLY-3 (Daklinza + sofosbuvir per 12 settimane)**

NS5A Polimorfismi	SVR12 con Polimorfismi NS5A			SVR12 senza Polimorfismi NS5A		
	Totale	Cirrotici	Non-Cirrotici	Totale	Cirrotici	Non-Cirrotici
Polimorfismi noti dei residui terminali NS5A diversi da Y93*	58/64 (91%)	9/14 (64%)	49/50 (98%)	66/71 (93%)	10/14 (71%)	56/57 (98%)
Y93H**	7/13 (54%)	1/4 (25%)	6/9 (67%)	124/135 (92%)	19/28 (68%)	105/107 (98%)

\* Polimorfismi noti degli aminoacidi NS5A includevano le posizioni M28, A30, L31, P58, S62, e E92; 13 pazienti (4 cirrotici e 9 non-cirrotici) con Y93H al basale sono stati esclusi da questa analisi.

\*\* 9% (13/148) di pazienti aveva NS5A-Y93H al basale.

Di 152 pazienti con infezione HCV genotipo 3 trattati nello Studio ALLY-3, 17 avevano esperienza di fallimento virologico. Dati di sequenziamento NS5A e NS5B virale post basale erano disponibili per 17/17 e 16/17 pazienti, rispettivamente. I virus di tutti i 17 pazienti presentavano uno o più delle resistenze NS5A associate alle sostituzioni A30K/S, L31I, S62A/L/P/T, e Y93H al fallimento. La più comune sostituzione al fallimento era Y93H (15 pazienti), che era stata osservata al basale in 6 pazienti ed emergeva in 9 pazienti. Per NS5B, 1 di 16 pazienti presentava un virus con emergente resistenza in NS5B associata alla mutazione S282T e al fallimento.

Dallo studio Ally-3 sono disponibili dati limitati sulla persistenza delle sostituzioni associate alla resistenza per daclatasvir.

#### *Daclatasvir in associazione a peginterferone alfa e ribavirina*

I polimorfismi di NS5A presenti prima del trattamento noti per conferire perdita di suscettibilità a daclatasvir *in vitro* (genotipo 1a: M28T, Q30H/R, L31M/V, Y93H/N; genotipo 1b: L31M, Y93C/H; genotipo 4: L28M, L30R, M31V), sono stati osservati in 9/125 (7%) pazienti naïve al trattamento con genotipo 1a, in 8/50 (16%) con genotipo 1b, ed in 57/94 (61%) con genotipo 4. La maggior parte dei pazienti (5/9 [56%] con genotipo 1a, 6/8 [75%] con genotipo 1b, e 52/57 [91%] con genotipo 4) con questi RAPs di NS5A prima del trattamento hanno raggiunto la SVR.

In 210 pazienti (153 con genotipo 1a e 57 con genotipo 1b) con fallimento terapeutico, naïve al trattamento e *non responders* a precedente terapia, generalmente sono emerse varianti di NS5A associate alla resistenza (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%]). Queste varianti di NS5A sono state rilevate insieme in 36/49 (74%) pazienti al momento del fallimento e sono emerse insieme (25/36 [69%] dei pazienti con L31M/V-Y93H) oppure, se era emersa una sola variante, l'altra era pre-esistente (11/36 [31%] pazienti).

In 133 pazienti (103 con genotipo 1a e 30 con genotipo 1b) naïve al trattamento e *non responders* a precedente terapia, che non hanno raggiunto la SVR24 e sono stati monitorati a 48 settimane post-trattamento, le varianti di NS5A associate alla resistenza del genotipo 1a e genotipo 1b generalmente persistevano; la sostituzione con una sequenza *wild-type* è stata rilevata in 2/133 fallimenti virologici (2%; 2/103 pazienti con genotipo 1a e 0/30 pazienti con genotipo 1b).

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Daklinza 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 [ $^{13}C$ ,  $^{15}N$ ]-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 OAT 1 e 3, e OCT2, ma non è atteso che abbia 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  $^{14}C$ -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 [<sup>13</sup>C,<sup>15</sup>N]-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 funzione 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 funzione 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<sub>max</sub> 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. I dati su pazienti ≥65 anni sono limitati (vedere paragrafo 4.4).

#### *Popolazione pediatrica*

La farmacocinetica di daclatasvir in pazienti pediatriche 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.

#### *Razza*

L'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati provenienti dagli studi clinici ha identificato la razza (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  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Regno Unito

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

EU/1/14/939/001

EU/1/14/939/002

## **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>.

▼ 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 60 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

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 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).

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.

I regimi raccomandati e la durata del trattamento sono indicati nella Tabella 1 di seguito (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):

**Tabella 1: Regimi raccomandati e durata del trattamento per la terapia di associazione con Daklinza**

<b>Genotipo HCV e popolazione di pazienti*</b>	<b>Trattamento</b>	<b>Durata</b>
Genotipo 1 o 4 senza cirrosi	Daklinza + sofosbuvir	12 settimane Considerare di prolungare il trattamento a 24 settimane per pazienti con precedente trattamento incluso un inibitore della proteasi NS3/4A (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).
Genotipo 1 o 4 con cirrosi compensata	Daklinza + sofosbuvir	24 settimane Si può considerare di ridurre il trattamento a 12 settimane per pazienti non precedentemente trattati con cirrosi e fattori predittivi positivi come genotipo IL28B CC e/o bassa carica virale al basale. Considerare di aggiungere ribavirina per pazienti con malattia epatica molto avanzata o altri fattori predittivi negativi come un precedente trattamento.
Genotipo 3 senza cirrosi	Daklinza + sofosbuvir	12 settimane
Genotipo 3 con cirrosi	Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirina	24 settimane Ribavirina può essere aggiunta sulla base della valutazione clinica del singolo paziente
Genotipo 4	Daklinza + peginterferone alfa + ribavirina	24 settimane di Daklinza in associazione con 24-48 settimane di peginterferone alfa e ribavirina. Se il paziente presenta HCV RNA non rilevabile ad entrambe le settimane di trattamento 4 e 12, tutti i 3 componenti del regime devono essere continuati per una durata totale di 24 settimane. Se il paziente raggiunge HCV RNA non rilevabile, ma non ad entrambe le settimane di trattamento 4 e 12, Daklinza deve essere sospeso a 24 settimane e peginterferone alfa e ribavirina continuati per una durata totale di 48 settimane.

\* 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

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).

#### *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*

È 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 2.

**Tabella 2: 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 IU/ml	Interrompere Daklinza, peginterferone alfa e ribavirina
Settimana 12 di trattamento: ≥25 IU/ml	Interrompere Daklinza, peginterferone alfa e ribavirina
Settimana 24 di trattamento: ≥25 IU/ml	Interrompere peginterferone alfa e ribavirina (il trattamento con Daklinza è completo alla settimana 24)

#### *Raccomandazioni sulla dose dei medicinali in somministrazione concomitante*

##### 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 paragrafi 4.4 e 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  $\geq 10$ ). Daklinza non è stato studiato in pazienti con cirrosi scompensata (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).

#### Generale

La sicurezza ed efficacia della associazione di Daklinza e sofosbuvir sono state valutate negli studi clinici in un limitato numero di pazienti con cirrosi. Sono in corso altri studi con questa associazione.

#### 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 bradiaritmia 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.

A causa dell'esperienza limitata nell'uso di sofosbuvir in associazione a Daklinza in pazienti con infezione da genotipo 1 e cirrosi compensata, ci sono incertezze sul modo più appropriato di utilizzare Daklinza (durata del trattamento, ruolo di ribavirina) in questi pazienti.

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, tuttora in corso, 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).

Sebbene non studiata in pazienti con infezione da genotipo 4, è atteso che l'associazione di Daklinza e sofosbuvir nel genotipo 4 abbia un'attività simile a quella osservata nel genotipo 1, sulla base dell'attività antivirale *in vitro* e dei dati clinici disponibili con Daklinza in associazione a peginterferone alfa e ribavirina (vedere paragrafo 5.1).

Daklinza non è stato studiato in pazienti con HCV genotipo 5 e 6, e non può essere data alcuna raccomandazione sul regime.

#### Malattia epatica scompensata

La sicurezza e l'efficacia di Daklinza nel trattamento dell'infezione da HCV in pazienti con malattia epatica scompensata non sono state stabilite negli studi clinici (vedere sopra Attività genotipo-specifica).

#### 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).

#### Pazienti trapiantati

La sicurezza e l'efficacia di Daklinza nel trattamento dell'infezione da HCV in pazienti nella fase pre-, peri- o post- trapianto di fegato, o in pazienti sottoposti a trapianto di un altro organo, non sono state stabilite.

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

La sicurezza e l'efficacia di Daklinza nel trattamento dell'infezione da HCV in pazienti co-infetti da HBV non sono state studiate.

#### Anziani

I dati clinici in pazienti di età  $\geq 65$  anni sono limitati. Negli studi clinici di Daklinza in associazione con sofosbuvir o con peginterferone alfa e ribavirina non sono state osservate differenze nelle risposte tra pazienti anziani e pazienti più giovani.

#### 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.

#### 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.

### **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 3). 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 3). 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 3).

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.

#### Tabella delle interazioni

La Tabella 3 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 3 sono stati condotti su soggetti adulti sani, a meno che non sia indicato diversamente. La tabella non è esaustiva.

**Tabella 3: Interazioni con altri medicinali e raccomandazioni sulla dose**

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione	Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante
<b>ANTIVIRALI, HCV</b>		
<i>Inibitore nucleotidico della polimerasi</i>		
<p><b>Sofosbuvir 400 mg una volta al giorno</b> (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<sub>max</sub>: 0,88 (0,78, 0,99) C<sub>min</sub>: 0,91 (0,71, 1,16)</p> <p>↔ GS-331007** AUC: 1,0 (0,95, 1,08) C<sub>max</sub>: 0,8 (0,77, 0,90) C<sub>min</sub>: 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</i>		
<b>Boceprevir</b>	<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><b>Simeprevir 150 mg una volta al giorno</b> (daclatasvir 60 mg una volta al giorno)</p>	<p>↑ Daclatasvir AUC: 1,96 (1,84, 2,10) C<sub>max</sub>: 1,50 (1,39, 1,62) C<sub>min</sub>: 2,68 (2,42, 2,98)</p> <p>↑ Simeprevir AUC: 1,44 (1,32, 1,56) C<sub>max</sub>: 1,39 (1,27, 1,52) C<sub>min</sub>: 1,49 (1,33, 1,67)</p>	<p>Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Daklinza o simeprevir.</p>

**Tabella 3: Interazioni con altri medicinali e raccomandazioni sulla dose**

<b>Medicinali per aree terapeutiche</b>	<b>Interazione</b>	<b>Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante</b>
<p><b>Telaprevir 500 mg q12h</b> (daclatasvir 20 mg una volta al giorno)</p> <p><b>Telaprevir 750 mg q8h</b> (daclatasvir 20 mg una volta al giorno)</p>	<p>↑ Daclatasvir AUC: 2,32 (2,06, 2,62) C<sub>max</sub>: 1,46 (1,28, 1,66)</p> <p>↔ Telaprevir AUC: 0,94 (0,84, 1,04) C<sub>max</sub>: 1,01 (0,89, 1,14)</p> <p>↑ Daclatasvir AUC: 2,15 (1,87, 2,48) C<sub>max</sub>: 1,22 (1,04, 1,44)</p> <p>↔ Telaprevir AUC: 0,99 (0,95, 1,03) C<sub>max</sub>: 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>
<i>Altri antivirali HCV</i>		
<p><b>Peginterferone alfa 180 µg una volta la settimana e ribavirina 1.000 mg o 1.200 mg/die in due dosi divise</b> (daclatasvir 60 mg una volta al giorno)</p> <p>Studio condotto in pazienti con infezione cronica da HCV</p>	<p>↔ Daclatasvir AUC: ↔* C<sub>max</sub>: ↔* C<sub>min</sub>: ↔*</p> <p>↔ Peginterferone alfa C<sub>min</sub>: ↔*</p> <p>↔ Ribavirina AUC: 0,94 (0,80, 1,11) C<sub>max</sub>: 0,94 (0,79, 1,11) C<sub>min</sub>: 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>

**Tabella 3: Interazioni con altri medicinali e raccomandazioni sulla dose**

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione	Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante
<b>ANTIVIRALI, HIV o HBV</b>		
<i>Inibitori della proteasi</i>		
<b>Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una volta al giorno</b> (daclatasvir 20 mg una volta al giorno)	↑ Daclatasvir AUC*: 2,10 (1,95, 2,26) C <sub>max</sub> *: 1,35 (1,24, 1,47) C <sub>min</sub> *: 3,65 (3,25, 4,11)  Inibizione di CYP3A4 da parte di ritonavir  *i risultati sono normalizzati alla dose di 60 mg.	La dose di Daklinza deve essere ridotta a 30 mg una volta al giorno quando somministrata insieme ad atazanavir/ritonavir, atazanavir/cobicistat o altri inibitori potenti di CYP3A4.
<b>Atazanavir/cobicistat</b>	Interazione non studiata. <i>Interazione attesa a causa della inibizione di CYP3A4 da parte di atazanavir/cobicistat:</i> ↑ Daclatasvir	
<b>Darunavir 800mg/ritonavir 100 mg una volta al giorno</b> (daclatasvir 30 mg una volta al giorno)	↔ Daclatasvir AUC: 1,41 (1,32, 1,50) C <sub>max</sub> : 0,77 (0,70, 0,85)  ↔ Darunavir AUC: 0,90 (0,73, 1,11) C <sub>max</sub> : 0,97 (0,80, 1,17) C <sub>min</sub> : 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.
<b>Darunavir/cobicistat</b>	Interazione non studiata. <i>Interazione attesa:</i> ↔ Daclatasvir	
<b>Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg due volte al giorno</b> (daclatasvir 30 mg una volta al giorno)	↔ Daclatasvir AUC: 1,15 (1,07, 1,24) C <sub>max</sub> : 0,67 (0,61, 0,74)  ↔ Lopinavir* AUC: 1,15 (0,77, 1,72) C <sub>max</sub> : 1,22 (1,06, 1,41) C <sub>min</sub> : 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>		
<b>Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una volta al giorno</b> (daclatasvir 60 mg una volta al giorno)	↔ Daclatasvir AUC: 1,10 (1,01, 1,21) C <sub>max</sub> : 1,06 (0,98, 1,15) C <sub>min</sub> : 1,15 (1,02, 1,30)  ↔ Tenofovir AUC: 1,10 (1,05, 1,15) C <sub>max</sub> : 0,95 (0,89, 1,02) C <sub>min</sub> : 1,17 (1,10, 1,24)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Daklinza o tenofovir.

**Tabella 3: Interazioni con altri medicinali e raccomandazioni sulla dose**

<b>Medicinali per aree terapeutiche</b>	<b>Interazione</b>	<b>Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante</b>
<b>Lamivudina Zidovudina Emtricitabina Abacavir Didanosina Stavudina</b>	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>		
<b>Efavirenz 600 mg una volta al giorno</b> (daclatasvir 60 mg una volta al giorno/120 mg una volta al giorno)	↓ Daclatasvir AUC*: 0,68 (0,60, 0,78) C <sub>max</sub> *: 0,83 (0,76, 0,92) C <sub>min</sub> *: 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.
<b>Etravirina Nevirapina</b>	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.
<b>Rilpivirina</b>	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>		
<b>Dolutegravir 50 mg una volta al giorno</b> (daclatasvir 60 mg una volta al giorno)	↔ Daclatasvir AUC: 0,98 (0,83, 1,15) C <sub>max</sub> : 1,03 (0,84, 1,25) C <sub>min</sub> : 1,06 (0,88, 1,29)  ↑ Dolutegravir AUC: 1,33 (1,11, 1,59) C <sub>max</sub> : 1,29 (1,07, 1,57) C <sub>min</sub> : 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.
<b>Raltegravir</b>	Interazione non studiata <i>Interazione attesa:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Raltegravir	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Daklinza o di raltegravir.
<b>Elvitegravir, cobicistat, emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato</b>	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.

**Tabella 3: Interazioni con altri medicinali e raccomandazioni sulla dose**

<b>Medicinali per aree terapeutiche</b>	<b>Interazione</b>	<b>Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante</b>
<i>Inibitore della fusione</i>		
<b>Enfuvirtide</b>	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>		
<b>Maraviroc</b>	Interazione non studiata <i>Interazione attesa:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Maraviroc	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Daklinza o maraviroc.
<b>ANTIACIDI</b>		
<i>Antagonisti del recettore H<sub>2</sub></i>		
<b>Famotidina 40 mg in dose singola</b> (daclatasvir 60 mg in dose singola)	↔ Daclatasvir AUC: 0,82 (0,70, 0,96) C <sub>max</sub> : 0,56 (0,46, 0,67) C <sub>min</sub> : 0,89 (0,75, 1,06)  Aumento del pH gastrico	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Daklinza.
<i>Inibitori della pompa protonica</i>		
<b>Omeprazolo 40 mg una volta al giorno</b> (daclatasvir 60 mg in dose singola)	↔ Daclatasvir AUC: 0,84 (0,73, 0,96) C <sub>max</sub> : 0,64 (0,54, 0,77) C <sub>min</sub> : 0,92 (0,80, 1,05)  Aumento del pH gastrico	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Daklinza.
<b>ANTIBATTERICI</b>		
<b>Claritromicina</b> <b>Telitromicina</b>	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.
<b>Eritromicina</b>	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.
<b>Azitromicina</b> <b>Ciprofloxacina</b>	Interazione non studiata <i>Interazione attesa:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Azitromicina o Ciprofloxacina	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Daklinza o azitromicina o ciprofloxacina.
<b>ANTICOAGULANTI</b>		
<b>Dabigatran etexilato</b>	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.



**Tabella 3: Interazioni con altri medicinali e raccomandazioni sulla dose**

<b>Medicinali per aree terapeutiche</b>	<b>Interazione</b>	<b>Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante</b>
<b>Warfarin</b>	Interazione non studiata <i>Interazione attesa:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Warfarin	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Daklinza o warfarin.
<b>ANTICONVULSIVANTI</b>		
<b>Carbamazepina Oxcarbazepina Fenobarbitale Fenitoina</b>	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).
<b>ANTIDEPRESSIVI</b>		
<i>Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina</i>		
<b>Escitalopram 10 mg una volta al giorno</b> (daclatasvir 60 mg una volta al giorno)	↔ Daclatasvir AUC: 1,12 (1,01, 1,26) C <sub>max</sub> : 1,14 (0,98, 1,32) C <sub>min</sub> : 1,23 (1,09, 1,38)  ↔ Escitalopram AUC: 1,05 (1,02, 1,08) C <sub>max</sub> : 1,00 (0,92, 1,08) C <sub>min</sub> : 1,10 (1,04, 1,16)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Daklinza o escitalopram.
<b>ANTIMICOTICI</b>		
<b>Ketoconazolo 400 mg una volta al giorno</b> (daclatasvir 10 mg in dose singola)	↑ Daclatasvir AUC: 3,00 (2,62, 3,44) C <sub>max</sub> : 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.
<b>Itraconazolo Posaconazolo Voriconazolo</b>	Interazione non studiata <i>Interazione attesa a causa della inibizione di CYP3A4 da parte dell'antimicotico:</i> ↑ Daclatasvir	
<b>Fluconazolo</b>	Interazione non studiata <i>Interazione attesa a causa della inibizione di CYP3A4 da parte dell'antimicotico:</i> ↑ Daclatasvir ↔ Fluconazolo	E' atteso un modesto aumento delle concentrazioni di daclatasvir, ma non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Daklinza o fluconazolo.
<b>ANTIMICOBATTERICI</b>		
<b>Rifampicina 600 mg una volta al giorno</b> (daclatasvir 60 mg in dose singola)	↓ Daclatasvir AUC: 0,21 (0,19, 0,23) C <sub>max</sub> : 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

**Tabella 3: Interazioni con altri medicinali e raccomandazioni sulla dose**

<b>Medicinali per aree terapeutiche</b>	<b>Interazione</b>	<b>Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante</b>
<b>Rifabutina Rifapentina</b>	Interazione non studiata <i>Interazione attesa a causa della induzione di CYP3A4 da parte dell'antimicobatterico:</i> ↓ Daclatasvir	paragrafo 4.3).
<b>FARMACI CARDIOVASCOLARI</b>		
<i>Antiarritmici</i>		
<b>Digossina 0,125 mg una volta al giorno</b> (daclatasvir 60 mg una volta al giorno)	↑ Digossina AUC: 1,27 (1,20, 1,34) C <sub>max</sub> : 1,65 (1,52, 1,80) C <sub>min</sub> : 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.
<b>Amiodarone</b>	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>		
<b>Diltiazem Nifedipina Amlodipina</b>	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.
<b>Verapamil</b>	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.
<b>CORTICOSTEROIDI</b>		
<b>Desametasone sistemico</b>	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).

**Tabella 3: Interazioni con altri medicinali e raccomandazioni sulla dose**

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione	Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante
<b>PRODOTTI ERBORISTICI</b>		
<b>Erba di San Giovanni</b> <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).
<b>CONTRACCETTIVI ORMONALI</b>		
<b>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</b> (daclatasvir 60 mg una volta al giorno)	↔ Etinilestradiolo AUC: 1,01 (0,95, 1,07) C <sub>max</sub> : 1,11 (1,02, 1,20)  ↔ Norelgestromina AUC: 1,12 (1,06, 1,17) C <sub>max</sub> : 1,06 (0,99, 1,14)  ↔ Norgestrel AUC: 1,12 (1,02, 1,23) C <sub>max</sub> : 1,07 (0,99, 1,16)	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.
<b>IMMUNOSOPPRESSORI</b>		
<b>Ciclosporina 400 mg in dose singola</b> (daclatasvir 60 mg una volta al giorno)	↔ Daclatasvir AUC: 1,40 (1,29, 1,53) C <sub>max</sub> : 1,04 (0,94, 1,15) C <sub>min</sub> : 1,56 (1,41, 1,71)  ↔ Ciclosporina AUC: 1,03 (0,97, 1,09) C <sub>max</sub> : 0,96 (0,91, 1,02)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di nessuno dei medicinali quando Daklinza è somministrato insieme a ciclosporina, tacrolimus, sirolimus o micofenolato mofetile.
<b>Tacrolimus 5 mg in dose singola</b> (daclatasvir 60 mg una volta al giorno)	↔ Daclatasvir AUC: 1,05 (1,03, 1,07) C <sub>max</sub> : 1,07 (1,02, 1,12) C <sub>min</sub> : 1,10 (1,03, 1,19)  ↔ Tacrolimus AUC: 1,00 (0,88, 1,13) C <sub>max</sub> : 1,05 (0,90, 1,23)	
<b>Sirolimus</b> <b>Micofenolato mofetile</b>	Interazione non studiata <i>Interazione attesa:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Immunosoppressore	
<b>FARMACI IPOLIPEMIZZANTI</b>		
<i>Inibitori di HMG-CoA reduttasi</i>		
<b>Rosuvastatina 10 mg in dose singola</b> (daclatasvir 60 mg una volta al giorno)	↑ Rosuvastatina AUC: 1,58 (1,44, 1,74) C <sub>max</sub> : 2,04 (1,83, 2,26)  Inibizione di OATP 1B1 e BCRP da parte di daclatasvir	Si deve usare cautela quando Daklinza è somministrato insieme a rosuvastatina o altri substrati di OATP 1B1 o BCRP.

**Tabella 3: Interazioni con altri medicinali e raccomandazioni sulla dose**

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione	Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante
<b>Atorvastatina</b> <b>Fluvastatina</b> <b>Simvastatina</b> <b>Pitavastatina</b> <b>Pravastatina</b>	Interazione non studiata <i>Interazione attesa a causa della inibizione di OATP 1B1 e/o BCRP da parte di daclatasvir:</i> ↑ Concentrazione di statina	
<b>ANALGESICI NARCOTICI</b>		
<b>Buprenorfina/naloxone, dose individualizzata da 8/2 mg a 24/6 mg una volta al giorno*</b> (daclatasvir 60 mg una volta al giorno)  *Valutata in adulti oppioidi-dipendenti in terapia di mantenimento stabile con buprenorfina/naloxone.	↔ Daclatasvir AUC: ↔* C <sub>max</sub> : ↔* C <sub>min</sub> : ↔*  ↔ Buprenorfina AUC: 1,31 (1,15, 1,48) C <sub>max</sub> : 1,30 (1,03, 1,64) C <sub>min</sub> : 1,20 (1,15, 1,48)  ↔ Norbuprenorfina AUC: 1,62 (1,33, 1,96) C <sub>max</sub> : 1,65 (1,38, 1,99) C <sub>min</sub> : 1,46 (1,16, 1,83)  *In confronto a dati storici.	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Daklinza o buprenorfina.
<b>Matadone, dose individualizzata 40-120 mg una volta al giorno*</b> (daclatasvir 60 mg una volta al giorno)  *Valutata in adulti oppioidi-dipendenti in terapia di mantenimento stabile con metadone.	↔ Daclatasvir AUC: ↔* C <sub>max</sub> : ↔* C <sub>min</sub> : ↔*  ↔ R-metadone AUC: 1,08 (0,94, 1,24) C <sub>max</sub> : 1,07 (0,97, 1,18) C <sub>min</sub> : 1,08 (0,93, 1,26)  * In confronto a dati storici.	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Daklinza o metadone.
<b>SEDATIVI</b>		
<i>Benzodiazepine</i>		
<b>Midazolam 5 mg in dose singola</b> (daclatasvir 60 mg una volta al giorno)	↔ Midazolam AUC: 0,87 (0,83, 0,92) C <sub>max</sub> : 0,95 (0,88, 1,04)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di midazolam, altre benzodiazepine o altri substrati di CYP3A4 quando somministrati insieme a Daklinza.
<b>Triazolam</b> <b>Alprazolam</b>	Interazione non studiata <i>Interazione attesa:</i> ↔ Triazolam ↔ Alprazolam	

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 conosciuto.

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 1899 pazienti con infezione cronica da HCV che hanno ricevuto Daklinza una volta al giorno in associazione a sofosbuvir con o senza ribavirina (n=363, dati cumulati) o in associazione a peginterferone alfa e ribavirina (n=1536, dati cumulati) in un totale di 12 studi clinici.

#### *Daklinza in associazione a sofosbuvir*

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente sono state affaticamento, cefalea e nausea. Non sono state segnalate reazioni avverse di Grado 3 o 4. Due pazienti hanno interrotto il trattamento per eventi avversi, che sono stati considerati non correlati 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, ipertensione, 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 4 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 4: Reazioni avverse negli studi clinici**

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Reazioni Avverse</b>	
<b>Frequenza</b>	<i>Daklinza +sofosbuvir + ribavirina N=90</i>	<i>Daklinza +sofosbuvir N=273</i>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>		
molto comune	anemia	
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		
comune	appetito ridotto	
<b>Disturbi psichiatrici</b>		
comune	insonnia, irritabilità	insonnia
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		
molto comune	cefalea	cefalea
comune	capogiro, emicrania	capogiro, emicrania
<b>Patologie vascolari</b>		
comune	vampata di calore	
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		
molto comune	tosse	
comune	dispnea, dispnea da sforzo, congestione nasale	
<b>Patologie gastrointestinali</b>		
molto comune	nausea	
comune	diarrea, vomito, dolore addominale, malattia da reflusso gastroesofageo, costipazione, bocca secca, flatulenza	nausea, diarrea, dolore addominale
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		
molto comune	prurito	
comune	eruzione cutanea, alopecia, cute secca	
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		
comune	artralgia, mialgia	artralgia, mialgia
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		
molto comune	affaticamento	affaticamento

#### *Anomalie di laboratorio*

Negli studi clinici di Daklinza in associazione a sofosbuvir con o senza ribavirina, un paziente ha manifestato riduzione di emoglobina di Grado 3; il paziente era nel gruppo di trattamento con ribavirina. Le anomalie di laboratorio nei pazienti trattati con Daklinza, peginterferone alfa e ribavirina sono state simili a quelle nei pazienti trattati con placebo, peginterferone alfa e ribavirina.

#### 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 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%, EC<sub>50</sub>) di 0,003-0,050 e 0,001-0,009 nM, rispettivamente, in funzione della metodica del saggio. I valori di EC<sub>50</sub> 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 inibitori 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 (EC<sub>50</sub> <1 nM) per il genotipo 1b e livelli di resistenza più alti per il genotipo 1a (EC<sub>50</sub> 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 (EC<sub>50</sub> >300 nM) e Y93H (EC<sub>50</sub> >1.000 nM), rispettivamente. I polimorfismi osservati nel

genotipo 4a non sembrano aver influito sulla potenza di daclatasvir ( $EC_{50}$  0,007-0,0013 nM); i residui 30 e 93 sono state le varianti osservate più frequentemente, ed i livelli di resistenza sono stati da bassi a moderati ( $EC_{50}$  0,9-16 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

Negli studi clinici di Daklinza 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 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-3 (AI444218) e AI444042, 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 due studi in aperto (AI444040 e ALLY-3).

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 inibitore della proteasi (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-americani; 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 5 e 6). 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 5).

**Tabella 5: 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 5: 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 6: 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%)
<b>Fallimento virologico</b>						
<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.

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 log<sub>10</sub> IU/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 7).

**Tabella 7: 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%)
<b>Fallimento virologico</b>			
<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%)

\* Gran parte dei pazienti con precedente esperienza di trattamento avevano ricevuto terapia a base di interferone, ma 7 pazienti avevano ricevuto sofosbuvir + ribavirina e 2 pazienti avevano ricevuto un inibitore della ciclofillina.

\*\* Pazienti che avevano dati mancanti al follow-up della 12 settimana sono stati considerati *responders* se il loro successivo valore disponibile di HCV RNA era <LLOQ. Vedere la Resistenza negli studi clinici per i tassi di SVR dipendenti dalla presenza o assenza di polimorfismi al basale.

‡ La cirrosi è stata determinata tramite biopsia epatica (METAVIR F4) per 14 pazienti, FibroScan >14.6 kPa per 11 pazienti o valore del FibroTest  $\geq 0.75$  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  $\leq 2$ ).

### 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 un'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 coinfeziti 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 8. 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 IU/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 8. 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 8: 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/RBV N=42	daclatasvir + pegIFN/RBV N=12	pegIFN/RBV 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
<b>Fallimento virologico</b>				
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.

‡ Il fallimento virologico durante il trattamento include il *breakthrough* virologico (aumento confermato della carica virale >1 log<sub>10</sub> rispetto al nadir o qualsiasi conferma di HCV RNA ≥LLOQ dopo conferma di non rilevabilità durante il trattamento), pazienti che rispondevano ai criteri di futilità del trattamento definiti nel protocollo, e pazienti con HCV RNA mancante o rilevabile alla fine del trattamento. La

recidiva è stata definita come conferma di HCV RNA  $\geq$ LLOQ rilevabile durante il follow-up tra i pazienti con HCV non rilevabile alla fine del trattamento.

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

##### *Daclatasvir in associazione a sofosbuvir*

Nello studio AI444040, i polimorfismi di NS5A al basale noti per ridurre la suscettibilità all'inibizione da parte di daclatasvir *in vitro* sono stati rilevati nel 16% (33/203) dei pazienti (9/130 con genotipo 1a, 4/32 con genotipo 1b, 14/23 con genotipo 2, e 6/18 con genotipo 3). Questi polimorfismi di NS5A associati alle resistenze (RAP) comprendevano M28T, Q30E/H/R, L31M e Y93C/H/N in pazienti con genotipo 1a; L31M e Y93H in pazienti con genotipo 1b; L31M in pazienti con genotipo 2; A30K/S, L31M e Y93H in pazienti con genotipo 3.

Fatta eccezione per un unico paziente infettato con il genotipo 3, che è andato incontro ad una recidiva virale dopo il trattamento con daclatasvir e sofosbuvir senza ribavirina, tutti i pazienti con pre-esistenti varianti di resistenza a daclatasvir hanno raggiunto la SVR. L'analisi di resistenza dell'unico paziente recidivante infettato con il genotipo 3 non ha rivelato, al momento della recidiva, altri cambiamenti associati alla resistenza diversi dai polimorfismi pre-esistenti NS5A-A30K-S621/V.

In un'analisi di 148 pazienti con dati di resistenza disponibili al basale nell'ALLY-3, il virus nel 52% (77/148) di pazienti aveva al basale polimorfismi NS5A in posizioni associate a resistenza (qualsiasi modifica nell'amminoacido terminale di riferimento NS5A nelle posizioni 28, 30, 31, 58, 62, 92 o 93) identificate per sequenziamento basato sulla popolazione. I valori SVR dovuti alla presenza o assenza di cirrosi e ai polimorfismi NS5A al basale sono mostrati in Tabella 9. La resistenza al sofosbuvir associata alla sostituzione S282T non è stata rilevata nella sequenza al basale del NS5B di tutti i pazienti dell'ALLY-3 per sequenziamento basato sulla popolazione.

**Tabella 9: valori di SVR12 in pazienti con HCV genotipo 3 con/senza NS5A polimorfismi al basale, per stato cirrotico, Studio ALLY-3 (Daklinza + sofosbuvir per 12 settimane)**

NS5A Polimorfismi	SVR12 con Polimorfismi NS5A			SVR12 senza Polimorfismi NS5A		
	Totale	Cirrotici	Non-Cirrotici	Totale	Cirrotici	Non-Cirrotici
Polimorfismi noti dei residui terminali NS5A diversi da Y93*	58/64 (91%)	9/14 (64%)	49/50 (98%)	66/71 (93%)	10/14 (71%)	56/57 (98%)
Y93H**	7/13 (54%)	1/4 (25%)	6/9 (67%)	124/135 (92%)	19/28 (68%)	105/107 (98%)

\* Polimorfismi noti degli aminoacidi NS5A includevano le posizioni M28, A30, L31, P58, S62, e E92; 13 pazienti (4 cirrotici e 9 non-cirrotici) con Y93H al basale sono stati esclusi da questa analisi.

\*\* 9% (13/148) di pazienti aveva NS5A-Y93H al basale.

Di 152 pazienti con infezione HCV genotipo 3 trattati nello Studio ALLY-3, 17 avevano esperienza di fallimento virologico. Dati di sequenziamento NS5A e NS5B virale post basale erano disponibili per

17/17 e 16/17 pazienti, rispettivamente. I virus di tutti i 17 pazienti presentavano uno o più delle resistenze NS5A associate alle sostituzioni A30K/S, L31I, S62A/L/P/T, e Y93H al fallimento. La più comune sostituzione al fallimento era Y93H (15 pazienti), che era stata osservata al basale in 6 pazienti ed emergeva in 9 pazienti. Per NS5B, 1 di 16 pazienti presentava un virus con emergente resistenza in NS5B associata alla mutazione S282T e al fallimento.

Dallo studio Ally-3 sono disponibili dati limitati sulla persistenza delle sostituzioni associate alla resistenza per daclatasvir.

#### *Daclatasvir in associazione a peginterferone alfa e ribavirina*

I polimorfismi di NS5A presenti prima del trattamento noti per conferire perdita di suscettibilità a daclatasvir *in vitro* (genotipo 1a: M28T, Q30H/R, L31M/V, Y93H/N; genotipo 1b: L31M, Y93C/H; genotipo 4: L28M, L30R, M31V), sono stati osservati in 9/125 (7%) pazienti naïve al trattamento con genotipo 1a, in 8/50 (16%) con genotipo 1b, ed in 57/94 (61%) con genotipo 4. La maggior parte dei pazienti (5/9 [56%] con genotipo 1a, 6/8 [75%] con genotipo 1b, e 52/57 [91%] con genotipo 4) con questi RAPs di NS5A prima del trattamento hanno raggiunto la SVR.

In 210 pazienti (153 con genotipo 1a e 57 con genotipo 1b) con fallimento terapeutico, naïve al trattamento e *non responders* a precedente terapia, generalmente sono emerse varianti di NS5A associate alla resistenza (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%]). Queste varianti di NS5A sono state rilevate insieme in 36/49 (74%) pazienti al momento del fallimento e sono emerse insieme (25/36 [69%] dei pazienti con L31M/V-Y93H) oppure, se era emersa una sola variante, l'altra era pre-esistente (11/36 [31%] pazienti).

In 133 pazienti (103 con genotipo 1a e 30 con genotipo 1b) naïve al trattamento e *non responders* a precedente terapia, che non hanno raggiunto la SVR24 e sono stati monitorati a 48 settimane post-trattamento, le varianti di NS5A associate alla resistenza del genotipo 1a e genotipo 1b generalmente persistevano; la sostituzione con una sequenza *wild-type* è stata rilevata in 2/133 fallimenti virologici (2%; 2/103 pazienti con genotipo 1a e 0/30 pazienti con genotipo 1b).

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Daklinza 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 [<sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N]-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 OAT 1 e 3, e OCT2, ma non è atteso che abbia 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<sub>50</sub> >40 µM) gli enzimi CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, o 2D6.

### Eliminazione

Dopo la somministrazione orale di una dose singola di <sup>14</sup>C-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 [<sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N]-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 (CL<sub>cr</sub>) di 60, 30 e 15 ml/min, rispettivamente, rispetto ai soggetti con funzione 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 funzione 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<sub>max</sub> 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. I dati su pazienti ≥65 anni sono limitati (vedere paragrafo 4.4).

### *Popolazione pediatrica*

La farmacocinetica di daclatasvir in pazienti pediatriche 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.

### *Razza*

L'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati provenienti dagli studi clinici ha identificato la razza (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  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Regno Unito

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

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)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione. In seguito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

## **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 gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i 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 al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **TESTO DELL'ASTUCCIO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Daklinza 30 mg compresse rivestite con film  
daclatasvir

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 30 mg di daclatasvir (come dicloridrato).

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio.  
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

28 compresse rivestite con film  
28 × 1 compressa rivestita con film

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Regno Unito

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

EU/1/14/939/001 28 compresse (confezione calendario)  
EU/1/14/939/002 28 × 1 compressa

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Daklinza 30 mg

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**TESTO DEL BLISTER MONODOSE (PERFORATO)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Daklinza 30 mg compresse  
daclatasvir

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

BMS

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**



**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**TESTO DEL BLISTER CALENDARIZZATO (NON PERFORATO)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Daklinza 30 mg compresse  
daclatasvir

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

Lunedì Martedì Mercoledì Giovedì Venerdì Sabato Domenica

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****TESTO DELL'ASTUCCIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Daklinza 60 mg compresse rivestite con film  
daclatasvir

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 60 mg di daclatasvir (come dicloridrato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio.  
Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

28 compresse rivestite con film  
28 × 1 compressa rivestita con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Regno Unito

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

EU/1/14/939/003 28 compresse (confezione calendario)  
EU/1/14/939/004 28 × 1 compressa

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Daklinza 60 mg

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**TESTO DEL BLISTER MONODOSE (PERFORATO)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Daklinza 60 mg compresse  
daclatasvir

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

BMS

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**TESTO DEL BLISTER CALENDARIZZATO (NON PERFORATO)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Daklinza 60 mg compresse  
daclatasvir

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

Lunedì Martedì Mercoledì Giovedì Venerdì Sabato Domenica

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### Daklinza 30 mg compresse rivestite con film daclatasvir

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Che cos'è Daklinza e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Daklinza
3. Come prendere Daklinza
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Daklinza
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è Daklinza e a cosa serve**

Daklinza contiene il principio attivo daclatasvir. Viene usato per trattare gli adulti con epatite C, una malattia infettiva che colpisce il fegato, causata dal virus dell'epatite C.

Questo medicinale agisce impedendo al virus dell'epatite C di moltiplicarsi ed infettare nuove cellule. Questo riduce la quantità di virus dell'epatite C nell'organismo e lo rimuove dal sangue in un certo periodo di tempo.

Daklinza deve essere sempre usato insieme ad altri medicinali contro l'infezione da epatite C e non deve mai essere usato da solo.

E' molto importante che lei legga anche i fogli illustrativi degli altri medicinali che prenderà con Daklinza. Se ha qualsiasi dubbio sui suoi medicinali, si rivolga al medico o al farmacista.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Daklinza**

##### **Non prenda Daklinza**

- se è allergico a daclatasvir o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6 di questo foglio)
- se sta assumendo (per bocca o in altro modo che ha effetto su tutto l'organismo) uno qualsiasi dei seguenti medicinali
  - fenitoina, carbamazepina, oxcarbazepina o fenobarbital, usati per trattare le crisi epilettiche
  - rifampicina, rifabutina o rifapentina, antibiotici usati per trattare la tubercolosi
  - desametasone, uno steroide usato per trattare le malattie allergiche e infiammatorie
  - medicinali contenenti l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*, un prodotto erboristico)

Questi medicinali riducono l'effetto di Daklinza, e quindi il trattamento potrebbe non essere efficace. Informi immediatamente il medico se assume uno qualsiasi di questi medicinali.

Poiché Daklinza deve essere sempre usato in associazione con altri medicinali contro l'infezione da epatite C, si assicuri di aver letto la sezione "Non prenda" dei fogli illustrativi di questi medicinali. Se non è sicuro di qualsiasi informazione contenuta nei fogli illustrativi, si rivolga al medico o al farmacista.

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Daklinza.

Informi il medico se si trova in una qualsiasi delle seguenti condizioni:

- sta prendendo o ha preso negli ultimi mesi amiodarone, un medicinale per il trattamento del battito cardiaco irregolare (il medico può considerare trattamenti alternativi se lei ha assunto questo medicinale)
- ha un'infezione da virus dell'epatite B
- ha avuto, o è in attesa di avere, un trapianto di fegato o di un altro organo
- il fegato è danneggiato e non funziona correttamente (malattia epatica scompensata)

Informi immediatamente il medico se sta assumendo medicinali per problemi cardiaci e durante il trattamento si manifestano:

- Fiato corto
- Stordimento
- Palpitazioni
- Svenimento

### **Bambini e adolescenti**

Daklinza non è raccomandato in pazienti di età inferiore a 18 anni. Daklinza non è stato ancora studiato in bambini e adolescenti.

### **Altri medicinali e Daklinza**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questo perché Daklinza potrebbe influenzare il modo in cui alcuni medicinali agiscono. Inoltre alcuni medicinali potrebbero influenzare il modo in cui Daklinza agisce. Il suo medico potrebbe avere bisogno di aggiustare la dose di Daklinza oppure è possibile che lei non debba assumere Daklinza con determinati medicinali.

Non prenda Daklinza se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- fenitoina, carbamazepina, oxcarbazepina o fenobarbital, usati per trattare le crisi epilettiche
- rifampicina, rifabutina o rifapentina, antibiotici usati per trattare la tubercolosi
- desametasone, uno steroide usato per trattare le malattie allergiche e infiammatorie
- medicinali contenenti l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*, un prodotto erboristico)

Questi medicinali riducono l'effetto di Daklinza, e quindi il trattamento potrebbe non essere efficace. Informi immediatamente il medico se assume uno qualsiasi di questi medicinali.

Informi il medico se assume uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- amiodarone o digossina, usati per il trattamento del battito cardiaco irregolare
- atazanavir/ritonavir, atazanavir/cobicistat, compressa di combinazione elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato, etravirina, nevirapina o efavirenz, usati per trattare l'infezione da HIV
- boceprevir o telaprevir, usati per trattare l'infezione da epatite C
- claritromicina, telitromicina o eritromicina, usati per trattare le infezioni batteriche
- dabigatran etexilato, usato per prevenire i coaguli del sangue
- ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo o voriconazolo, usati per trattare le infezioni micotiche
- verapamil, diltiazem, nifedipina o amlodipina, usati per ridurre la pressione del sangue
- rosuvastatina, atorvastatina, fluvastatina, simvastatina, pitavastatina o pravastatina, usati per abbassare il colesterolo nel sangue



- contraccettivi orali

Con alcuni di questi medicinali, il medico potrebbe aver bisogno di aggiustare la dose di Daklinza.

### **Gravidanza e misure contraccettive**

Informi il medico se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza. Se inizia una gravidanza, smetta di prendere Daklinza ed informi immediatamente il medico.

Se è in corso una gravidanza non deve prendere Daklinza.

Se è possibile che inizi una gravidanza, usi misure contraccettive efficaci durante e fino a 5 settimane dopo il trattamento con Daklinza.

Daklinza talvolta è usato insieme a ribavirina. Ribavirina può danneggiare il feto. Quindi è molto importante che lei (o la sua partner) eviti una gravidanza durante questo trattamento.

### **Allattamento**

Non è noto se Daklinza passi nel latte materno umano. Lei non deve allattare con latte materno durante il trattamento con Daklinza.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Alcuni pazienti hanno segnalato capogiro, difficoltà di concentrazione e problemi della vista quando hanno assunto Daklinza con altri medicinali per il trattamento dell'infezione da epatite C. Se manifesta uno qualsiasi di questi eventi avversi, non guidi e non usi attrezzi o macchinari.

### **Daklinza contiene lattosio**

Se il medico le ha detto che ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri (p.es. lattosio), ne parli con lui prima di prendere Daklinza.

## **3. Come prendere Daklinza**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

### **Dose raccomandata**

La dose raccomandata di Daklinza è 60 mg **una volta al giorno**. Deglutisca la compressa intera. Non mastichi o frantumi la compressa poiché ha un sapore molto sgradevole. Daklinza può essere assunto con o senza cibo.

Alcuni medicinali possono interagire con Daklinza, modificando i livelli di Daklinza nell'organismo. Se sta assumendo uno qualsiasi di questi medicinali, il medico potrebbe decidere di cambiare la dose giornaliera di Daklinza per assicurare che il trattamento sia per lei sicuro ed efficace.

Poiché Daklinza deve sempre essere utilizzato con altri medicinali contro l'infezione da epatite C, consulti i fogli illustrativi di questi medicinali. Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.

### **Per quanto tempo prendere Daklinza**

Si assicuri di prendere Daklinza per il tempo indicato dal medico.

La durata del trattamento con Daklinza sarà 12 o 24 settimane. La durata del trattamento dipenderà dal fatto che lei abbia ricevuto in precedenza un trattamento per l'infezione da epatite C, dalla condizione del fegato, e dagli altri medicinali che lei prenderà con Daklinza. E' possibile che lei debba assumere gli altri medicinali per periodi di tempo differenti.

### **Se prende più Daklinza di quanto deve**

Se prende accidentalmente più compresse di Daklinza rispetto a quanto raccomandato dal medico, contatti immediatamente il medico o il più vicino ospedale per un consiglio. Porti il blister con sé, in modo da potere descrivere facilmente cosa ha preso.

#### **Se dimentica di prendere Daklinza**

E' importante non dimenticare una dose di questo medicinale.

Se dimentica una dose:

- e se ne ricorda entro 20 ore dall'orario a cui normalmente prende Daklinza, assuma la compressa appena possibile. Quindi, assuma la dose successiva all'orario usuale.
- e se ne ricorda 20 ore o più oltre l'orario a cui normalmente prende Daklinza, aspetti e assumi la dose successiva all'orario usuale. Non prenda una dose doppia (due dosi insieme).

#### **Se interrompe il trattamento con Daklinza**

È importante che lei continui a prendere Daklinza per tutto il periodo del trattamento. Altrimenti il medicinale potrebbe non agire contro il virus dell'epatite C. **Non smetta di prendere Daklinza a meno che non glielo dica il medico.**

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Quando Daklinza è usato insieme a sofosbuvir (senza ribavirina), sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati.

**Molto comune** (può interessare più di 1 persona su 10):

- mal di testa, stanchezza

**Comune** (può interessare fino ad 1 persona su 10):

- difficoltà a dormire
- capogiro
- emicrania
- nausea (sensazione di malessere), diarrea, dolore addominale
- dolore articolare, dolore o dolorabilità muscolare, non causato da esercizio fisico

Quando Daklinza è usato insieme a sofosbuvir e ribavirina, sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati.

**Molto comune** (può interessare più di 1 persona su 10):

- mal di testa, nausea (sensazione di malessere), stanchezza, prurito, tosse
- riduzione dei globuli rossi (anemia)

**Comune** (può interessare fino ad 1 persona su 10):

- diminuzione dell'appetito
- difficoltà a dormire, irritabilità
- capogiro
- emicrania
- respiro corto, congestione nasale (naso otturato)
- vampate di calore
- secchezza della cute, perdita o assottigliamento insolito dei capelli, eruzione cutanea
- diarrea, vomito, dolore addominale, stitichezza, bruciore di stomaco, eccesso di gas nello stomaco o nell'intestino
- bocca secca
- dolore articolare, dolore o dolorabilità muscolare, non causato da esercizio fisico

Quando Daklinza è usato insieme a peginterferone alfa e ribavirina, gli effetti indesiderati segnalati sono gli stessi elencati nei fogli illustrativi di questi medicinali. I più comuni effetti indesiderati sono elencati sotto.

**Molto comune** (può interessare più di 1 persona su 10):

- diminuzione dell'appetito
- difficoltà a dormire
- mal di testa
- respiro corto
- nausea
- stanchezza
- malattia simil-influenzale, febbre
- prurito, secchezza della cute, perdita o assottigliamento insolito dei capelli, eruzione cutanea
- diarrea
- tosse
- dolore articolare, dolore o dolorabilità muscolare, non causato da esercizio fisico, debolezza insolita
- irritabilità
- riduzione dei globuli rossi (anemia), riduzione dei globuli bianchi

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Daklinza**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo "Scad." o "EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Daklinza**

- Il principio attivo è daclatasvir. Ogni compressa rivestita con film contiene 30 mg di daclatasvir (come dicloridrato)
- Gli altri componenti sono
  - *Nucleo della compressa*: lattosio anidro (vedere paragrafo 2), cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, silicio diossido (E551) e magnesio stearato
  - *Film di rivestimento*: ipromellosa, titanio diossido (E171), macrogol 400, lacca di alluminio indaco carminio (E132), ferro ossido giallo (E172)

### **Descrizione dell'aspetto di Daklinza e contenuto della confezione**

Daklinza 30 mg: la compressa rivestita con film è di colore verde, di forma pentagonale, biconvessa con impresso "BMS" su un lato e "213" sull'altro lato.

Daklinza 30 mg compresse rivestite con film è disponibile in confezioni da 28 compresse in blister non perforati calendarizzati ed in blister monodose perforati.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate nel suo Paese.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Regno Unito

**Produttore**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**Belgique/België/Belgien**

N,V, Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Lietuva**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 370 5 2790 762

**България**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Тел: + 359 800 12 400

**Luxembourg/Luxemburg**

N,V, Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 420 221 016 111

**Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 36 1 301 9700

**Danmark**

Bristol-Myers Squibb  
Tlf: + 45 45 93 05 06

**Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: + 49 89 121 42-0

**Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.  
Tel: + 31 (0)30 300 2222

**Eesti**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 372 6827 400

**Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Ελλάδα**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**España**

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**Polska**

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.  
Tel: + 48 22 5796666

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: + 33 (0)810 410 500

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
TEL: +385 (1) 6311-833

**România**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 353 (1 800) 749 749

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Κύπρος**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 357 800 92666

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 371 67 50 21 85

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 386 1 236 47 00

**Slovenská republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 421 2 59298411

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.**

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

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### Daklinza 60 mg compresse rivestite con film daclatasvir

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Che cos'è Daklinza e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Daklinza
3. Come prendere Daklinza
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Daklinza
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è Daklinza e a cosa serve**

Daklinza contiene il principio attivo daclatasvir. Viene usato per trattare gli adulti con epatite C, una malattia infettiva che colpisce il fegato, causata dal virus dell'epatite C.

Questo medicinale agisce impedendo al virus dell'epatite C di moltiplicarsi ed infettare nuove cellule. Questo riduce la quantità di virus dell'epatite C nell'organismo e lo rimuove dal sangue in un certo periodo di tempo.

Daklinza deve essere sempre usato insieme ad altri medicinali contro l'infezione da epatite C e non deve mai essere usato da solo.

E' molto importante che lei legga anche i fogli illustrativi degli altri medicinali che prenderà con Daklinza. Se ha qualsiasi dubbio sui suoi medicinali, si rivolga al medico o al farmacista.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Daklinza**

##### **Non prenda Daklinza**

- se è allergico a daclatasvir o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6 di questo foglio)
- se sta assumendo (per bocca o in altro modo che ha effetto su tutto l'organismo) uno qualsiasi dei seguenti medicinali
  - fenitoina, carbamazepina, oxcarbazepina o fenobarbital, usati per trattare le crisi epilettiche
  - rifampicina, rifabutina o rifapentina, antibiotici usati per trattare la tubercolosi
  - desametasone, uno steroide usato per trattare le malattie allergiche e infiammatorie
  - medicinali contenenti l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*, un prodotto erboristico)

Questi medicinali riducono l'effetto di Daklinza, e quindi il trattamento potrebbe non essere efficace. Informi immediatamente il medico se assume uno qualsiasi di questi medicinali.

Poiché Daklinza deve essere sempre usato in associazione con altri medicinali contro l'infezione da epatite C, si assicuri di aver letto la sezione "Non prenda" dei fogli illustrativi di questi medicinali. Se non è sicuro di qualsiasi informazione contenuta nei fogli illustrativi, si rivolga al medico o al farmacista.

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Daklinza.

Informi il medico se si trova in una qualsiasi delle seguenti condizioni:

- sta prendendo o ha preso negli ultimi mesi amiodarone, un medicinale per il trattamento del battito cardiaco irregolare (il medico può considerare trattamenti alternativi se lei ha assunto questo medicinale)
- ha un'infezione da virus dell'epatite B
- ha avuto, o è in attesa di avere, un trapianto di fegato o di un altro organo
- il fegato è danneggiato e non funziona correttamente (malattia epatica scompensata)

Informi immediatamente il medico se sta assumendo medicinali per problemi cardiaci e durante il trattamento si manifestano:

- Fiato corto
- Stordimento
- Palpitazioni
- Svenimento

### **Bambini e adolescenti**

Daklinza non è raccomandato in pazienti di età inferiore a 18 anni. Daklinza non è stato ancora studiato in bambini e adolescenti.

### **Altri medicinali e Daklinza**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questo perché Daklinza potrebbe influenzare il modo in cui alcuni medicinali agiscono. Inoltre alcuni medicinali potrebbero influenzare il modo in cui Daklinza agisce. Il suo medico potrebbe avere bisogno di aggiustare la dose di Daklinza oppure è possibile che lei non debba assumere Daklinza con determinati medicinali.

Non prenda Daklinza se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- fenitoina, carbamazepina, oxcarbazepina o fenobarbital, usati per trattare le crisi epilettiche
- rifampicina, rifabutina o rifapentina, antibiotici usati per trattare la tubercolosi
- desametasone, uno steroide usato per trattare le malattie allergiche e infiammatorie
- medicinali contenenti l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*, un prodotto erboristico)

Questi medicinali riducono l'effetto di Daklinza, e quindi il trattamento potrebbe non essere efficace. Informi immediatamente il medico se assume uno qualsiasi di questi medicinali.

Informi il medico se assume uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- amiodarone o digossina, usati per il trattamento del battito cardiaco irregolare
- atazanavir/ritonavir, atazanavir/cobicistat, compressa di combinazione elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato, etravirina, nevirapina o efavirenz, usati per trattare l'infezione da HIV
- boceprevir o telaprevir, usati per trattare l'infezione da epatite C
- claritromicina, telitromicina o eritromicina, usati per trattare le infezioni batteriche
- dabigatran etexilato, usato per prevenire i coaguli del sangue
- ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo o voriconazolo, usati per trattare le infezioni micotiche
- verapamil, diltiazem, nifedipina o amlodipina, usati per ridurre la pressione del sangue
- rosuvastatina, atorvastatina, fluvastatina, simvastatina, pitavastatina o pravastatina, usati per abbassare il colesterolo nel sangue

- contraccettivi orali

Con alcuni di questi medicinali, il medico potrebbe aver bisogno di aggiustare la dose di Daklinza.

### **Gravidanza e misure contraccettive**

Informi il medico se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza. Se inizia una gravidanza, smetta di prendere Daklinza ed informi immediatamente il medico.

Se è in corso una gravidanza non deve prendere Daklinza.

Se è possibile che inizi una gravidanza, usi misure contraccettive efficaci durante e fino a 5 settimane dopo il trattamento con Daklinza.

Daklinza talvolta è usato insieme a ribavirina. Ribavirina può danneggiare il feto. Quindi è molto importante che lei (o la sua partner) eviti una gravidanza durante questo trattamento.

### **Allattamento**

Non è noto se Daklinza passi nel latte materno umano. Lei non deve allattare con latte materno durante il trattamento con Daklinza.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Alcuni pazienti hanno segnalato capogiro, difficoltà di concentrazione e problemi della vista quando hanno assunto Daklinza con altri medicinali per il trattamento dell'infezione da epatite C. Se manifesta uno qualsiasi di questi eventi avversi, non guidi e non usi attrezzi o macchinari.

### **Daklinza contiene lattosio**

Se il medico le ha detto che ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri (p.es. lattosio), ne parli con lui prima di prendere Daklinza.

## **3. Come prendere Daklinza**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

### **Dose raccomandata**

La dose raccomandata di Daklinza è 60 mg **una volta al giorno**. Deglutisca la compressa intera. Non mastichi o frantumi la compressa poiché ha un sapore molto sgradevole. Daklinza può essere assunto con o senza cibo.

Alcuni medicinali possono interagire con Daklinza, modificando i livelli di Daklinza nell'organismo. Se sta assumendo uno qualsiasi di questi medicinali, il medico potrebbe decidere di cambiare la dose giornaliera di Daklinza per assicurare che il trattamento sia per lei sicuro ed efficace.

Poiché Daklinza deve sempre essere utilizzato con altri medicinali contro l'infezione da epatite C, consulti i fogli illustrativi di questi medicinali. Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.

### **Per quanto tempo prendere Daklinza**

Si assicuri di prendere Daklinza per il tempo indicato dal medico.

La durata del trattamento con Daklinza sarà 12 o 24 settimane. La durata del trattamento dipenderà dal fatto che lei abbia ricevuto in precedenza un trattamento per l'infezione da epatite C, dalla condizione del fegato, e dagli altri medicinali che lei prenderà con Daklinza. E' possibile che lei debba assumere gli altri medicinali per periodi di tempo differenti.

### **Se prende più Daklinza di quanto deve**



Se prende accidentalmente più compresse di Daklinza rispetto a quanto raccomandato dal medico, contatti immediatamente il medico o il più vicino ospedale per un consiglio. Porti il blister con sé, in modo da potere descrivere facilmente cosa ha preso.

#### **Se dimentica di prendere Daklinza**

E' importante non dimenticare una dose di questo medicinale.

Se dimentica una dose:

- e se ne ricorda entro 20 ore dall'orario a cui normalmente prende Daklinza, assuma la compressa appena possibile. Quindi, assuma la dose successiva all'orario usuale.
- e se ne ricorda 20 ore o più oltre l'orario a cui normalmente prende Daklinza, aspetti e assuma la dose successiva all'orario usuale. Non prenda una dose doppia (due dosi insieme).

#### **Se interrompe il trattamento con Daklinza**

È importante che lei continui a prendere Daklinza per tutto il periodo del trattamento. Altrimenti il medicinale potrebbe non agire contro il virus dell'epatite C. **Non smetta di prendere Daklinza a meno che non glielo dica il medico.**

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Quando Daklinza è usato insieme a sofosbuvir (senza ribavirina), sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati.

**Molto comune** (può interessare più di 1 persona su 10):

- mal di testa, stanchezza

**Comune** (può interessare fino ad 1 persona su 10):

- difficoltà a dormire
- capogiro
- emicrania
- nausea (sensazione di malessere), diarrea, dolore addominale, dolore articolare, dolore o dolorabilità muscolare, non causato da esercizio fisico

Quando Daklinza è usato insieme a sofosbuvir e ribavirina, sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati.

**Molto comune** (può interessare più di 1 persona su 10):

- mal di testa, nausea (sensazione di malessere), stanchezza, prurito, tosse
- riduzione dei globuli rossi (anemia)

**Comune** (può interessare fino ad 1 persona su 10):

- diminuzione dell'appetito
- difficoltà a dormire, irritabilità
- capogiro
- emicrania
- respiro corto, congestione nasale (naso otturato)
- vampate di calore
- secchezza della cute, perdita o assottigliamento insolito dei capelli, eruzione cutanea
- diarrea, vomito, dolore addominale, stitichezza, bruciore di stomaco, eccesso di gas nello stomaco o nell'intestino
- bocca secca
- dolore articolare, dolore o dolorabilità muscolare, non causato da esercizio fisico

Quando Daklinza è usato insieme a peginterferone alfa e ribavirina, gli effetti indesiderati segnalati sono gli stessi elencati nei fogli illustrativi di questi medicinali. I più comuni effetti indesiderati sono elencati sotto.

**Molto comune** (può interessare più di 1 persona su 10):

- diminuzione dell'appetito
- difficoltà a dormire
- mal di testa
- respiro corto
- nausea
- stanchezza
- malattia simil-influenzale, febbre
- prurito, secchezza della cute, perdita o assottigliamento insolito dei capelli, eruzione cutanea
- diarrea
- tosse
- dolore articolare, dolore o dolorabilità muscolare, non causato da esercizio fisico, debolezza insolita
- irritabilità
- riduzione dei globuli rossi (anemia), riduzione dei globuli bianchi

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Daklinza**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo "Scad." o "EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Daklinza**

- Il principio attivo è daclatasvir. Ogni compressa rivestita con film contiene 60 mg di daclatasvir (come dicloridrato)
- Gli altri componenti sono
  - *Nucleo della compressa*: lattosio anidro (vedere paragrafo 2), cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, silicio diossido (E551) e magnesio stearato
  - *Film di rivestimento*: ipromellosa, titanio diossido (E171), macrogol 400, lacca di alluminio indaco carminio (E132), ferro ossido giallo (E172)

### **Descrizione dell'aspetto di Daklinza e contenuto della confezione**

Daklinza 60 mg: la compressa rivestita con film è di colore verde chiaro, di forma pentagonale, biconvessa con impresso "BMS" su un lato e "215" sull'altro lato.

Daklinza 60 mg compresse rivestite con film è disponibile in confezioni da 28 compresse in blister non perforati calendarizzati ed in blister monodose perforati.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate nel suo Paese.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Regno Unito

**Produttore**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**Belgique/België/Belgien**

N,V, Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Lietuva**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 370 5 2790 762

**България**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Тел: + 359 800 12 400

**Luxembourg/Luxemburg**

N,V, Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 420 221 016 111

**Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 36 1 301 9700

**Danmark**

Bristol-Myers Squibb  
Tlf: + 45 45 93 05 06

**Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: + 49 89 121 42-0

**Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.  
Tel: + 31 (0)30 300 2222

**Eesti**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 372 6827 400

**Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Ελλάδα**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**España**

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**Polska**

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.  
Tel: + 48 22 5796666

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: + 33 (0)810 410 500

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
TEL: +385 (1) 6311-833

**România**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 353 (1 800) 749 749

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Κύπρος**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 357 800 92666

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 371 67 50 21 85

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 386 1 236 47 00

**Slovenská republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 421 2 59298411

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.**

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