FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DAKLINZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 30 mg

Bristol-Myers Squibb

Folleto de Información al Profesional

DAKLINZA™

DACLATASVIR

Tabletas/Comprimidos recubiertos

30 mg

60 mg

Para uso oral

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS
07 JUL 2016
Nº Ref.: MT 671542/15
Nº Registro: F-21689/15
Firma Profesional:

Nota: Se omitieron en este prospecto/inserto algunas secciones, subsecciones y/o tablas numeradas porque no aplican para este producto.

FÓRMULA CUALITATIVA:

Cada tableta/comprimido recubierto de 30 mg y 60 mg contiene daclatasvir diclorhidrato y excipientes: lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio, estearato de magnesio, y Opadry verde. El Opadry verde contiene hipromelosa, dióxido de titanio, polietilenglicol 400, FD&C azul #2/laca alumínica índigo carmín y óxido de hierro amarillo.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

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

INFORMACIÓN COMPLETA SOBRE PRESCRIPCIÓN

INDICACIONES Y USO

DAKLINZA™ (daclatasvir) es un inhibidor del complejo de replicación NS5A del virus de hepatitis C (VHC) indicado en combinación con otros agentes para el tratamiento de infección crónica por VHC.

FOLLETO ... AL ...

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DAKLINZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 30 mg

- Se ha establecido la eficacia de DAKLINZA en adultos con infección por genotipo 1, 2, 3, ó 4 del VHC y enfermedad hepática compensada (incluyendo cirrosis) [*véase Estudios Clínicos (14) y Dosis y Administración (2)*].

Al iniciar tratamiento con DAKLINZA se deben tener en cuenta los siguientes puntos:

- DAKLINZA no se debe administrar como monoterapia [*véase Dosis y Administración (2)*].
- El régimen y duración del tratamiento dependen del genotipo viral de la población de pacientes [*véase Dosis y Administración (2.1), Tabla 1*].

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis recomendada

La dosis recomendada de DAKLINZA es 60 mg, tomada vía oral, una vez al día una vez al día con o sin alimento. DAKLINZA se debe administrar en combinación con otros agentes [*véase Tabla 1 y Estudios Clínicos (14)*]. Para recomendaciones específicas de la dosis para otros agentes en el régimen, consulte la información de prescripción respectiva.

Tabla 1: Regímenes recomendados: DAKLINZA 60 mg Terapia combinada una vez al día

Genotipo de VHC[a]	Tratamiento	Duración
Genotipo 1	DAKLINZA y sofosbuvir[b]	12 semanas
Genotipo 1b	DAKLINZA y SUNVEPRA™[c]	24 semanas
Genotipo 2	DAKLINZA y sofosbuvir	12 semanas
Genotipo 3	DAKLINZA y sofosbuvir	12 o 24 semanas[d]
Genotipo 1 ó 4	DAKLINZA, SUNVEPRA, peginterferón alfa, y ribavirina	24 semanas

[a] Nunca antes tratados o fracaso de tratamiento previo con peginterferón alfa y ribavirina.

[b] También se recomienda el régimen de DAKLINZA y sofosbuvir para pacientes con genotipo 1 del VHC en quienes fracaso el tratamiento previo con inhibidor de proteasa.

[c] La eficacia de DAKLINZA y SUNVEPRA se redujo en sujetos con genotipo 1b del VHC y polimorfismos NS5A basales en las posiciones L31 y/o Y93 de aminoácidos [*véase Microbiología (12.4)*]. Se puede considerar la posibilidad de tamizaje para detectar estos polimorfismos antes de tratamiento con DAKLINZA y SUNVEPRA.

[d] Se puede considerar la posibilidad de una duración del tratamiento de 24 semanas para pacientes con cirrosis y genotipo 3 del VHC que hayan recibido tratamiento.

2.2 Modificación e interrupción de la dosis

Una vez se haya iniciado el tratamiento, no se recomienda modificar la dosis de DAKLINZA. Consulte la información de prescripción respectiva para modificar la dosis de otros agentes contenidos en el régimen. Se debe evitar la interrupción del tratamiento; sin embargo, si es necesario interrumpir el tratamiento con alguno de los agentes del régimen debido a reacciones adversas, DAKLINZA no se debe administrar como monoterapia.

FOLLETO DE INFO...

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DAKLINZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 30 mg

Terapia concomitante

Inhibidores potentes de la enzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4): La dosis de DAKLINZA se debe reducir a 30 mg una vez al día cuando se administre simultáneamente con inhibidores potentes del CYP3A4 (usando la tableta de 30 mg; las tabletas de DAKLINZA no se deben fragmentar) [*véase Interacciones medicamentosas (7)*]. La coadministración con inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 está contraindicada con regímenes que incluyan SUNVEPRA.

Inductores moderados de CYP3A4: La dosis de DAKLINZA se debe incrementar a 90 mg una vez al día (tres tabletas de 30 mg o una tableta de 60 mg y una de 30 mg) cuando se administre simultáneamente con inductores moderados del CYP3A4 [*véase Interacciones medicamentosas (7)*]. La coadministración con inhibidores moderados del CYP3A4 está contraindicada con regímenes que incluyan SUNVEPRA.

2.3 Discontinuación de la terapia

Se deben monitorear los niveles de ácido ribonucleico del virus de la hepatitis C (VHC RNA) durante el tratamiento. Los pacientes con una respuesta viral inadecuada durante el tratamiento no tienen probabilidad de alcanzar una respuesta virológica sostenida (RVS) y pueden desarrollar sustituciones asociadas a resistencias Se recomienda discontinuar el tratamiento en pacientes que experimenten avance virológico confirmado (incremento mayor de 1 $\log_{10}$ en el VHC RNA desde el nadir).

3 FORMAS POSOLÓGICAS Y CONCENTRACIONES

Los comprimidos recubiertos de DAKLINZA están disponibles en dos concentraciones:

- Los comprimidos recubiertos de daclatasvir 60 mg (equivalente a 66 mg de daclatasvir diclorhidrato) son de color verde claro, biconvexas, pentagonales y tienen grabado "BMS" en un lado y "215" en el otro lado.
- Los comprimidos recubiertos de daclatasvir 30 mg (equivalente a 33 mg daclatasvir diclorhidrato) son verdes, biconvexas, pentagonales y tienen grabado "BMS" en un lado y "213" en el otro lado.

4 CONTRAINDICACIONES

- Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a daclatasvir o a cualquier otro componente de DAKLINZA.
- Dado que DAKLINZA se usa en combinación con otros agentes, las contraindicaciones aplicables a esos agentes aplican al régimen combinado. Consulte la lista de contraindicaciones en la información de prescripción respectiva.
- La combinación de DAKLINZA con SUNVEPRA, peginterferón alfa, y ribavirina está contraindicada en mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas y en hombres cuyas compañeras estén embarazadas, debido a los riesgos de defectos congénitos y muerte

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

fetal asociados con la ribavirina [*véase Advertencias y Precauciones (5.2) y Uso en Poblaciones Específicas (8.1)*].

- DAKLINZA está contraindicado en combinación con medicamentos que sean inductores potentes del CYP3A4 y, por consiguiente, puedan conducir a menor exposición y pérdida de eficacia de DAKLINZA. Los medicamentos contraindicados incluyen, pero no están limitados a los enumerados en la Tabla 2 [*véase Interacciones medicamentosas (7) y Farmacología Clínica (12.3)*].

Tabla 2: Fármacos contraindicados con DAKLINZA

Mecanismo de interacción	Comentario clínico	Medicamentos que están contraindicados con DAKLINZA [a]
Inducción potente del CYP3A4 por el medicamento coadministrado	Puede conducir a pérdida de la respuesta virológica a DAKLINZA	*Anticonvulsivantes* fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital *Agentes antimicobacterianos* rifampicina, rifabutina, rifapentina *Glucocorticoide, sistémico* dexametasona *Productos herbales* Hierba de San Juan (St. John's wort) (*Hypericum perforatum*)

[a] Esta tabla no es una lista global de todos los medicamentos inductores potentes del CYP3A4.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Generales

DAKLINZA no se debe administrar como monoterapia [*véase Indicaciones y Uso (1) y Dosis y Administración (2.1)*]. Las Advertencias y Precauciones para otros agentes contenidos en el régimen también aplican al coadministrarse con DAKLINZA.

5.2 Embarazo: Uso con Peginterferón Alfa y Ribavirina

La ribavirina puede causar defectos congénitos y/o muerte del feto expuesto, y estudios en animales han mostrado que los interferones tienen efectos abortivos [*véase Contraindicaciones (4)*]. Se debe tener cuidado extremo para evitar el embarazo en pacientes mujeres y en compañeras de pacientes hombres. El tratamiento con ribavirina no se debe iniciar hasta haber obtenido un informe de prueba de embarazo negativa, inmediatamente antes de iniciar la terapia.

Cuando se usa DAKLINZA en combinación con SUNVEPRA, peginterferón alfa, y ribavirina, las mujeres en edad reproductiva y sus compañeros debe usar 2 formas efectivas de anticoncepción durante el tratamiento y 6 meses como mínimo después de la conclusión del mismo. Se deben realizar pruebas de embarazo rutinarias mensualmente durante esta época [*véase Uso en*

Poblaciones Específicas (8.1)]. Consulte también la información de prescripción respectiva para peginterferón alfa y ribavirina.

5.3 Interacciones medicamentosas

Véanse en la sección *Contraindicaciones (4)* los medicamentos que están contraindicados para uso con DAKLINZA debido a to pérdida potencial de actividad virológica. Consulte en *Interacciones medicamentosas (7)* las establecidas y otras interacciones medicamentosas potencialmente significativas. Consulte la interacción medicamentosa en la información de prescripción respectiva de otros medicamentos contenidos en el régimen. Se debe seguir la recomendación más conservadora.

Se ha observado bradicardia severa en pacientes que reciben amiodarona con DAKLINZA y sofosbuvir. Se recomienda estrecha vigilancia si este medicamento es administrado con DAKLINZA y sofosbuvir. Consulte la información para prescribir de amiodarona. [*Véase Interacciones Medicamentosas (7), Tabla 6* y *Experiencia Posterior a la Comercialización (6.2)*].

5.4 Potencial de hepatotoxicidad con regímenes que incluyen SUNVEPRA

En los regímenes que contienen SUNVEPRA se ha observado lesión hepática inducida por fármacos, en algunos casos severa. Ver la información para prescribir de SUNVEPRA para las recomendaciones de monitoreo hepático. En los regímenes de DAKLINZA que no contienen SUNVEPRA, las frecuencias de elevaciones clínicamente significativas de ALT o AST fueron similares a las frecuencias entre los pacientes que recibieron placebo.

6 REACCIONES ADVERSAS

DAKLINZA se debe administrar con otros medicamentos para el tratamiento de infección causada por VHC. Consulte las reacciones adversas asociadas en la información de prescripción respectiva.

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las de ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

La evaluación de seguridad de DAKLINZA se basa en datos de 1527 sujetos con infección crónica causada por VHC, quienes recibieron DAKLINZA 60 mg una vez al día en seis ensayos clínicos. Se presenta la experiencia de seguridad en estos estudios según el régimen.

Todos los regímenes orales

DAKLINZA *en combinación con SUNVEPRA:* Se evaluó la seguridad de DAKLINZA 60 mg una vez al día en combinación con SUNVEPRA en 918 sujetos con infección crónica causada por

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DAKLINZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 30 mg

VHC en cuatro ensayos clínicos abiertos (HALLMARK DUAL [AI447028], HALLMARK NIPPON [AI447026], AI447017, AI447011). La duración media del tratamiento del estudio fue de 24 semanas. Las reacciones adversas más frecuentes (frecuencia de 10% o mayor) fueron dolor de cabeza (15%) y fatiga (12%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de severidad leve a moderada. El seis por ciento de los sujetos experimentó un evento adverso serio (EAS). El tres por ciento de los sujetos descontinuó debido a eventos adversos; los eventos adversos más frecuentes que condujeron a descontinuación fueron incremento en la alanina aminotransferasa (ALT) y aumento en la aspartato aminotransferasa (AST). En el estudio HALLMARK DUAL, durante las primeras 12 semanas of tratamiento, las tasas de reacciones adversas reportadas fueron similares entre los sujetos que nunca antes sido tratados y que recibieron placebo, y sujetos tratados con DAKLINZA en combinación con SUNVEPRA.

DAKLINZA *en combinación con sofosbuvir:* Se evaluó la seguridad de DAKLINZA DAKLINZA 60 mg una vez al día en combinación con sofosbuvir (con o sin ribavirina) en un ensayo clínico abierto aleatorizado (AI444040) en 211 sujetos con infección crónica por genotipo 1, 2, o 3 de VHC. Los sujetos fueron tratados por 12 o 24 semanas. Las reacciones adversas más frecuentes (frecuencia de 10% o mayor) fueron fatiga (29%), dolor de cabeza (19%), y náuseas (14%). Todas las reacciones adversas experimetnadas fueron de severidad leve a moderada. El siete por ciento de sujetos experimentó un EAS. El uno por ciento de los sujetos descontinuó por eventos adversos.

En la Tabla 3 se presentan las reacciones adversas consideradas por lo menos posiblemente relacionadas con el tratamiento y que se produjeron con una frecuencia de 5% o más en ensayos clínicos de DAKLINZA en combinación con SUNVEPRA o en combinación con sofosbuvir (con o sin ribavirina) según el régimen.

Tabla 3: Reacciones adversas reportadas en ≥5% de sujetos en ensayos clínicos de < DAKLINZA en combinación con SUNVEPRA o con Sofosbuvir

	Porcentaje con reacciones adversas[a]				
		Estudio AI444040			
	DAKLINZA y SUNVEPRA[b]	DAKLINZA y Sofosbuvir (con Ribavirina)		DAKLINZA y Sofosbuvir	
Reacción adversa	24 semanas n=918	12 semanas n=41	24 semanas n=49	12 semanas n=41	24 semanas n=80
Dolor de cabeza	15%	15%	27%	15%	19%
Fatiga	12%	32%	31%	32%	25%
Diarrea	9%	5%	10%	2%	8%

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DAKLINZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 30 mg

Tabla 3: **Reacciones adversas reportadas en ≥5% de sujetos en ensayos clínicos de < DAKLINZA en combinación con SUNVEPRA o con Sofosbuvir**

	Porcentaje con reacciones adversas[a]				
		Estudio AI444040			
	DAKLINZA y SUNVEPRA[b]	DAKLINZA y Sofosbuvir (con Ribavirina)		DAKLINZA y Sofosbuvir	
Náuseas	8%	12%	20%	17%	10%
Aumento en la ALT	7%	0	0	0	0
Prurito	4%	12%	8%	0	4%
Insomnio	3%	2%	12%	5%	4%
Anemia	1%	17%	12%	0	0

[a] Eventos con por lo menos una posible relación con el medicamento del estudio (atribución del investigador) y que se presentaron en por lo menos el 5% de los 918 sujetos tratados con DAKLINZA y SUNVEPRA o los 211 sujetos tratados con DAKLINZA y sofosbuvir (con o sin ribavirina).

[b] Datos integrados de los estudios HALLMARK DUAL, HALLMARK NIPPON, AI447017, y AI447011.

Reacciones adversas menos frecuentes: Las reacciones adversas adicionales observadas en ensayos clínicos de DAKLINZA en terapia combinada con SUNVEPRA o sofosbuvir, que se presentaron en menos del 5% de los sujetos, fueron eosinofilia, pirexia e incremento en la AST. Estos eventos se han incluido debido a su gravedad o evaluación de relación causal potencial con el régimen.

DAKLINZA en combinación con SUNVEPRA, Peginterferón Alfa y Ribavirina

Se evaluó la seguridad de DAKLINZA 60 mg una vez al día en combinación con ASUNAPREVIR, peginterferón alfa y ribavirina en 398 sujetos con infección crónica por genotipo 1 o 4 del VHCen un ensayo clínico abierto (HALLMARK QUAD [AI447029]). La duración media del tratamiento del estudio fue de 24 semanas. Las reacciones adversas más frecuentes (frecuencia de 15% o mayor) fueron fatiga (39%), dolor de cabeza (28%), prurito (25%), astenia (23%), enfermedad similar a influenzas (22%), insomnio (21%), anemia (19%), erupción cutánea (18%), alopecia (16%), irritabilidad (16%) y náuseas (15%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de severidad leve a moderada. El seis por ciento de los sujetos experimentó un EAS. El cinco por ciento de los sujetos descontinuó por eventos adversos. Los eventos adversos más frecuentes que condujeron a descontinuación fueron erupción cutánea, malestar, vértigo y neutropenia.

La astenia y enfermedad similar a influenza fueron las únicas reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia por lo menos 5% mayor en el HALLMARK QUAD que en sujetos tratados con placebo, peginterferón alfa y ribavirina de seis ensayos clínicos fase 2 placebo-controlados (n=174).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DAKLINZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 30 mg

Hallazgos de laboratorio

En las Tablas 4 y 5 se presentan las anomalías de laboratorio grado 3-4 observadas en sujetos infectados con VHC, tratados con terapia combinada con DAKLINZA. En la Tabla 5 se incluyen los datos de laboratorio de los brazos que recibieron placebo, peginterferón alfa y ribavirina en seis ensayos clínicos fase 2 placebo-controlados.

Tabla 4: Anomalías selectas de laboratorio grado 3-4 en ensayos clínicos de DAKLINZA en combinación con SUNVEPRA o con Sofosbuvir

	Porcentaje con Anormalidades	
Parámetro[a]	**DAKLINZA y SUNVEPRA[b]** n= 918	DAKLINZA y Sofosbuvir (con o sin Ribavirina) n=211
ALT aumentada (≥5.1× ULN)	4%	0
AST aumentada (≥5.1× ULN)	3%	0
Bilirrubina total aumentada (≥2.6 × ULN)	1%	0

[a] Los resultados de laboratorio se clasificaron usando la Tabla para Clasificación de la Severidad de Eventos Adversos En Adultos y Pediátricos de la División de SIDA (DAIDS), Versión 1.0.

[b] Datos integrados de los estudios HALLMARK DUAL, HALLMARK NIPPON, AI447017, y AI447011.

Tabla 5: Anomalías de laboratorio selectas grado 3-4 en el HALLMARK QUAD: DAKLINZA en combinación con ASUNAPREVIR, Peginterferón Alfa, y Ribavirina

	Por ciento con Abnormality	
Parámetro[a]	**DAKLINZA, ASUNAPREVIR, Peginterferón Alfa, y Ribavirina** n= 398	**Placebo con Peginterferón Alfa y Ribavirina** n=174[b]
ALT aumentada (≥5.1× ULN)	3%	2%
AST aumentada (≥5.1× ULN)	3%	4%
Bilirrubina total aumentada (≥2.6 × ULN)	1%	1%

[a] Los resultados de laboratorio se clasificaron usando la Tabla para Clasificación de la Severidad de Eventos Adversos En Adultos y Pediátricos de la División de SIDA (DAIDS), Versión 1.0.

[b] Data de sujetos que recibieron placebo, peginterferón alfa, y ribavirina in six phase 2 ensayos clínicos.

6.2 Experiencia Posterior a la Comercialización

Arritmias cardiacas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DAKLINZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 30 mg

Se ha observado arritmias cardiacas incluyendo bradicardia severa en pacientes que reciben amiodarona con DAKLINZA y sofosbuvir. Se recomienda estrecha vigilancia si se administra amiodarona con DAKLINZA y sofosbuvir. Consulte la información para prescribir de amiodarona. [Véase *Advertencias y Precauciones (5.3) e Interacciones Medicamentosas, Tabla 6 (7)*].

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1 Potencial de que otros medicamentos afecten a DAKLINZA

Daclatasvir es un sustrato de CYP3A4. Por lo tanto, inductores moderados o potentes del CYP3A4 pueden reducir los niveles plasmáticos y el efecto terapéutico de daclatasvir [*véase Contraindicaciones(4), Dosis y Administración(2.2), y Tabla 6*]. Los inhibidores potentes de CYP3A4 (por ej., claritromicina, eritromicina, itraconazol, ketoconazol, ritonavir) pueden incrementar los niveles plasmáticos de daclatasvir [*véase Dosis y Administración (2.2) y Tabla 6*].

7.2 Potencial de que DAKLINZA afecte a otros medicamentos

Daclatasvir es un inhibidor del transportador de P-glicoproteína (P-gp), del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1 y 1B3, y proteína de resistencia del cáncer de seno (BCRP). La administración de DAKLINZA puede aumentar la exposición sistémica a productos medicinales que sean sustratos de P-gp, OATP 1B1 or 1B3, o BCRP, lo cual podría incrementar o prolongar su efecto terapéutico y reacciones adversas. Se debe tener precaución si el producto medicinal tiene un rango terapéutico estrecho.

7.3 Interacciones medicamentosas establecidas y potencialmente significativas

Consulte datos sobre interacción medicamentosa en la información de prescripción respectiva de otros agentes contenidos en el régimen. Se debe seguir la recomendación más conservadora.

La Tabla 6 provee recomendaciones clínicas sobre interacciones medicamentosas establecidas o potencialmente significativas entre DAKLINZA y otros medicamentos. El incremento clínicamente relevante en la concentración se indica como "↑" y la reducción clínicamente relevante como "↓" [véanse datos farmacocinéticos en *Farmacología Clínica (12.3)*].

Tabla 6: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas

Clase medicamentosa concomitante: Nombre del medicamento	Efecto sobre la concentración[a]	Comentario clínico
Angentes antivirales VHC		
Telaprevir	↑ Daclatasvir[b]	La dosis de DAKLINZA deber reducirse a 30 mg una vez al día cuando se coadministra con telaprevir u otros inhibidores potentes de CYP3A4.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DAKLINZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 30 mg

Tabla 6: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas

Clase medicamentosa concomitante: Nombre del medicamento	Efecto sobre la concentración[a]	Comentario clínico
Boceprevir	↑ Daclatasvir	La dosis de DAKLINZA debe reducirse a 30 mg una vez al día cuando se coadministra con boceprevir u otros inhibidores potentes de CYP3A4.
Agentes antivirales VIH o VHB		
Inhibidor de proteasa: Atazanavir/ritonavir	↑ Daclatasvir[b]	La dosis de DAKLINZA se debe reducir a 30 mg una vez al día cuando se administra con atazanavir/ritonavir u otros inhibidores potentes de CYP3A4.
Inhibidor no nucleósido de transcriptasa reversa (NNRTI): Efavirenz	↓ Daclatasvir[b]	La dosis de DAKLINZA se debe aumentar a 90 mg una vez al día cuando se administra simultáneamente con efavirenz u otro inductor moderado de CYP3A4.
Etravirina Nevirapina	↓ Daclatasvir	
Antibacteriales		
Claritromicina Telitromicina	↑ Daclatasvir	La dosis de DAKLINZA debe reducirse a 30 mg una vez al día cuando se coadministra con claritromicina, telitromicina, u otros inhibidores potentes de CYP3A4.
Anticoagulantes		
Dabigatran etexilato	↑ Dabigatran etexilato	Se recomienda observación clínica minuciosa al iniciar el tratamiento con DAKLINZA en pacientes que reciban dabigatran etexilato u otros sustratos gp-P intestinales que tengan un rango terapéutico estrecho.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DAKLINZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 30 mg

Tabla 6: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas

Clase medicamentosa concomitante: Nombre del medicamento	Efecto sobre la concentración[a]	Comentario clínico
Antimicóticos		
Ketoconazol	↑ Daclatasvir[b]	La dosis de DAKLINZA se debe reducir a 30 mg una vez al día cuando se administra simultáneamente con ketoconazoly otros inhibidores potentes de CYP3A4.
Itraconazol Posaconazol Voriconazol	↑ Daclatasvir	
Agentes cardiovasculares		
Antiarrítmicos: Amiodarona	Interacción no estudiada	Se recomienda estrecha vigilancia si amiodarona es administrada con DAKLINZA + sofosbuvir. Consulte la información para prescribir de amiodarona [Véase *Advertencias y Precauciones (5.3) y Experiencia Posterior a la Comercialización (6.2)*].
Digoxina	↑ Digoxina[b]	Digoxina y otros sustratos de P-gp con un rango terapéutico estrecho se deben usar con precaución cuando se administra simultáneamente con DAKLINZA. Inicialmente se debe prescribir la dosis mínima de digoxina. Las concentraciones séricas de digoxina se deben monitorear y usar para titular la dosis de digoxina para obtener el efecto clínico deseado.
Bloqueadores de los canales de calcio: Diltiazem Verapamilo	↑ Daclatasvir	La administración de DAKLINZA con diltiazem o verapamilo puede causar un aumento en las concentraciones de daclatasvir. Se recomienda precaución
Agentes hipolipemiantes		
Inhibidor de HMG-CoA reductasa: Rosuvastatina	↑ Rosuvastatina[b]	Se debe tener precaución cuando se coadministre DAKLINZA con rosuvastatinau otros sustratos de OATP 1B1, OATP 1B3, o BCRP.
Atorvastatina Fluvastatina Pitavastatina Pravastatina Simvastatina	↑ Atorvastatina ↑ Fluvastatina ↑ Pitavastatina ↑ Pravastatina ↑ Simvastatina	

[a] La dirección de la flecha (↑ = aumento, ↓ = reducción) indica la dirección del cambio en los parámetros farmacocinéticos.

[b] Estas interacciones se han estudiado [*véase Farmacología Clínica (12.3, Tabla 7 y Tabla 8)*].

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DAKLINZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 30 mg

7.4 Otros medicamentos

Con base en los resultados de estudios de interacción medicamentosa [*véase Farmacología Clínica (12.3)*], no se recomienda ajustar la dosis cuando se administra DAKLINZA con asunaprevir, buprenorfina/naloxona, ciclosporina, escitalopram, etinil estradiol+norgestimato, etinil estradiol+noretindrona acetato, famotidina, metadona, midazolam, omeprazol, peginterferón alfa, ribavirina, simeprevir, sofosbuvir, tacrolimus, o tenofovir.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Embarazo categoría X: Uso con Peginterferón Alfa y Ribavirina

Se debe tener precaución extrema para evitar el embarazo en las pacientes y en las compañeras de pacientes hombres mientras estén tomando esta combinación. Las mujeres en edad reproductiva y sus compañeros hombres no deben recibir ribavirina a menos que estén usando 2 formas efectivas de anticoncepción durante el tratamiento con ribavirina y por 6 meses después de haberlo concluido [*véase Advertencias y Precauciones (5.2)*].

Datos en animales sobre ribavirina e interferón: Se han demostrado efectos teratogénicos y/o embrionarios significativos en todas las especies animales expuestas a ribavirina; y, por lo tanto, la ribavirina está contraindicada en mujeres embarazadas y en los pacientes compañeros de mujeres que estén embarazadas [*véase Contraindicaciones (4), Advertencias y Precauciones (5.2), e información de prescripción de ribavirina*]. Los interferones tienen efectos abortivos en animales y se debe asumir que tienen potencial abortivo en humanos (*véase información de prescripción de peginterferón alfa*).

Embarazo Categoría C: *DAKLINZA*

No existen estudios adecuados y adecuadamente controlados en mujeres embarazadas. Los estudios de daclatasvir en animales han mostrado toxicidad materna y en el desarrollo embriofetal a niveles del AUC por encima de la dosis recomendada para humanos (RHD). DAKLINZA no se debe utilizar durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando ningún método anticonceptivo. . Las mujeres en edad reproductiva deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con DAKLINZA y por 5 semanas después de completar el tratamiento.

Datos de daclatasvir en animales: Daclatasvir no fue un tóxico selectivo para el desarrollo al administrarlo a ratas o conejas preñadas durante la organogénesis. No se observaron toxicidades maternas ni en el desarrollo a dosis maternas de daclatasvir asociadas con valores del AUC 4.6 veces (ratas) y 16 veces (conejas) más altos que el AUC de RHD. A dosis más altas, se observarón toxicidades concomitantes maternas y del desarrollo en ambas especies; los valores del AUC asociados con estas dosis fueron 25 veces (ratas) y 72 veces (conejas) mayores que los valores del AUC de RHD. La toxicidad materna incluyó mortalidad, signos clínicos adversos y reducciones en el peso corporal y consumo de alimento. La toxicidad en el desarrollo consistió en incrementos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

en la letalidad embriofetal, peso corporal fetal reducido y aumento en la incidencia de malformaciones fetales de las costillas y variaciones, que afectaron notablemente la cabeza y cráneo en desarrollo. En un estudio de desarrollo prenatal y postnatal en ratas, no hubo toxicidad materna ni en el desarrollo a dosis hasta de 50 mg/kg/día, asociadas con valores del AUC 2.6 veces más altos que el AUC de RHD. A la dosis máxima (100 mg/kg/día), la toxicidad materna incluyó mortalidad y distocia, la toxicidad en el desarrollo incluyó reducciones ligeras en la viabilidad de las crías en el período perinatal y neonatal, y reducciones en el peso al nacer que persistieron hasta la edad adulta. El valor del AUC asociado con esta dosis es 4.7 veces mayor que el AUC de RHD.

8.3 Lactancia

Se desconoce si daclatasvir se excreta en la leche humana. Daclatasvir se excretó en la leche de ratas lactantes a concentraciones 1.7 a 2 veces más altas que los niveles plasmáticos maternos. Se deben dar instrucciones a las madres para que no amamanten a sus hijos si están tomando DAKLINZA.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de DAKLINZA en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

8.5 Uso geriátrico

De más de 2000 sujetos en 12 estudios clínicos de <NOMBRE DE MARCA-DCV> terapia combinada, 310 tenían 65 años y más, y 20 tenían 75 años o más. No se observaron diferencias globales en cuanto a seguridad o efectividad entre estos sujetos y los más jóvenes. No se requirió ajuste de la dosis de DAKLINZA para pacientes ancianos.

8.6 Daño renal

No se requiere ajuste de la dosis de DAKLINZA para pacientes con cualquier grado de daño renal [*véase Farmacología Clínica (12.3)*].

8.7 Daño hepático y cirrosis

No se requirió ajuste de la dosis de DAKLINZA para pacientes con daño hepático leve (Child-Pugh A), moderado (Child-Pugh B) o severo (Child-Pugh C) [*véase Farmacología Clínica (12.3)*].

De más de 2000 sujetos en 12 ensayos clínicos de terapia combinada con DAKLINZA, 375 sujetos tenían cirrosis compensada (Child-Pugh A). No se observaron diferencias globales en la seguridad o efectividad entre sujetos con cirrosis compensada y sujetos sin cirrosis [*véase Estudios Clínicos (14)*]. No se ha establecido la seguridad y eficacia de DAKLINZA en pacientes con cirrosis descompensada.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DAKLINZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 30 mg

8.8 Pacientes sometidos a trasplante de hígado

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la terapia combinada con DAKLINZA en pacientes sometidos a trasplante de hepático. La experiencia de reportes de casos de individuos post trasplante es limitada.

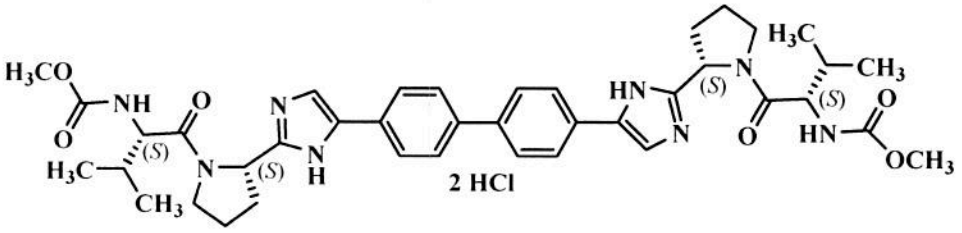
10 SOBREDOSIS

La experiencia clínica con sobredosis de DAKLINZA es limitada. En ensayos clínicos fase 1, sujetos sanos que recibieron hasta100 mg hasta por 14 días o dosis únicas hasta de 200 mg no tuvieron eventos adversos inesperados.

No existe antídoto conocido para la sobredosis de DAKLINZA. El tratamiento de la sobredodis de DAKLINZA debe consistir en medidas generales de soporte, incluyendo monitoreo de signos vitales y observación de las condiciones clínicas del paciente. Debido a que daclatasvir se une altamente a proteína (>99%) y tiene un peso molecular mayor de 500, es improbable que la diálisis reduzca significativamente las concentraciones plasmáticas del fármaco.

11 DESCRIPCIÓN

DAKLINZA (daclatasvir) es un inhibidor altamente selectivo del complejo de replicación la proteína 5A no estructural (NS5A) del VHC. EL nombre químico del daclatasvir diclorhidrato es ácido carbámico, *N,N'*-[[1,1'-bifenil]-4,4'-diilbis [1*H*-imidazol-5,2-diil-(2*S*)-2,1-pirrolidinediil [(1*S*)-1-(1-metiletil)-2-oxo-2,1-etanediil]]] bis-, *C,C'*-dimetil éster, clorhidrato (1:2). Su fórmula molecular es $C_{40}H_{50}N_8O_6$•2HCl, y su peso molecular es 738.89 (base libre). Daclatasvir diclorhidrato tiene la siguiente fórmula estructural:



El principio activo de daclatasvir es un polvo de color blanco a amarillo. Daclatasvir es libremente hidrosoluble (>700 mg/mL).

Los comprimidos recubiertos de DAKLINZA 60 mg contienen los ingredientes inactivos lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, dióxido de silicona, magnesio estearato y Opadry verde. Las tabletas de DAKLINZA 30 mg contienen los ingredientes inactivos lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, dióxido de silicona, magnesio estearato y Opadry verde. EL verde Opadry contiene hipromelosa, dióxido de titanio, polietilen glicol 400, azul FD&C #2/índigo carmín aluminio lago y óxido de hierro amarillo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DAKLINZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 30 mg

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Daclatasvir es un agente antiviral de acción directa (DAA, por su sigla en inglés) contra el virus de la hepatitis C [*véase Microbiología (12.4)*].

12.2 Farmacodinámica

Se evaluó el efecto de daclatasvir 60 mg y 180 mg sobre el intervalo QTc en un estudio minucioso aleatorizado, ciego parcial, con control de placebo, con control positivo del QT en 56 sujetos sanos. Las dosis únicas de 60 mg o 180 mg de daclatasvir no tuvieron un efecto clínicamente relevante sobre el intervalo QTc según el método de corrección de Fridericia (QTcF). No hubo relación significativa entre la concentración plasmática aumentada de daclatasvir y el cambio en el QTc. Es de esperar que una dosis de daclatasvir de 180 mg abarque las concentraciones plasmáticas máximas esperadas clínicamente.

12.3 Farmacocinética

Se evaluaron las propiedades farmacocinéticas de daclatasvir en adultos sanos y en sujetos con VHC crónico. Después de múltiples dosis orales de daclatasvir 60 mg una vez al día en combinación con peginterferón alfa y ribavirina en sujetos infectados con VHC, la media geométrica (CV%) de la $C_{máx}$ de daclatasvir fue 1534 (58) ng/mL, el $AUC_{0\text{-}24horas}$ fue de 14122 (70) ng•h/mL, y la C_{min} fue 232 (83) ng/mL.

Absorción y biodisponibilidad

Daclatasvir administrado como una tableta fue absorbido fácilmente después de múltiples dosis orales, produciéndose concentraciones plasmáticas máximas entre 1 y 2 horas después de la administración. La $C_{máx}$, AUC, y C_{min} de daclatasvir aumentaron de manera proporcional a la dosis. Se alcanzó estado estable después de 4 días de administración una vez al día. A la dosis de 60 mg, la exposición a daclatasvir fue similar entre sujetos sanos y los infectados con VHC.

Estudios *in vitro* con células Caco-2 humanas indicaron que daclatasvir es un sustrato de P-gp. La biodisponibilidad absoluta de la formulación en tableta es de 67%.

Efecto del alimento en la absorción oral

En sujetos sanos, la administración de una tableta de daclatasvir 60 mg después de una comida con alto contenido de grasa (aproximadamente 1000 kcal, alrededor de 50% proveniente de grasa) redujo la $C_{máx}$ y AUC de daclatasvir en un 28% y 23%, respectivamente, comparada con la administración bajo condiciones de ayuno. La administración de una tableta de daclatasvir 60 mg después de una comida ligera (aproximadamente 275 kcal, alrededor de 15% proveniente de grasa) no redujo la exposición a daclatasvir [*véase Dosis y Administración (2)*].

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DAKLINZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 30 mg

Distribución

En estado estable, la unión de daclatasvir a proteína en sujetos infectados con VHC fue de aproximadamente 99% e independientemente de la dosis al rango de dosis estudiado (1-100 mg). En sujetos que recibieron la tableta de daclatasvir 60 mg vía oral seguida por una dosis intravenosa de 100 μg [^{13}C,^{15}N] de daclatasvir, y el volumen de distribución estimado en estado estable fue de 47.1 L.

Metabolismo

Estudios *in vitro* demuestran que daclatasvir es un sustrato del CYP3A, siendo el CYP3A4 la principal isoforma CYP responsable del metabolismo. No hubo metabolitos que circularan a niveles mayores del 5% de la concentración original.

Eliminación

Después de administración de una dosis única oral de ^{14}C-daclatasvir en sujetos sanos, el 88% de la radioactividad total se recuperó en las heces (53% como medicamento sin modificación) y 6.6% se excretó en la orina (primariamente como fármaco sin modificación). Después de la administración de múltiples dosis de daclatasvir en sujetos infectados con VHC, la vida media de eliminación terminal de daclatasvir varió desde 12 hasta 15 horas. En sujetos que recibieron la tableta de daclatasvir 60 mg vía oral seguida por una dosis intravenosa de 100 μg [^{13}C,^{15}N] de daclatasvir, la eliminación total fue de 4.24 L/h.

Poblaciones específicas

Daño renal

No se requiere ajuste de la dosis para pacientes con daño renal [*véase Uso en Poblaciones Específicas (8.6)*]. Comparados con sujetos no infectados con VHC y con normal función renal normal (depuración de creatinina [CLcr] de 90 mL/min, definida usando la fórmula para CLcr de Cockcroft-Gault), se estimó que el AUC de daclatasvir era 26.4%, 59.8%, y 79.6% más alto en sujetos con valores de CLcr de 60, 30, y 15 mL/min, respectivamente. Se calculó que el AUC de daclatasvir no enlazado fue 18.0%, 39.2%, y 51.2% más alto para sujetos con valores de CLcr de 60, 30, y 15 mL/min, respectivamente, en relación a aquellos con función renal normal. Los sujetos con enfermedad renal terminal que requerían hemodiálisis tuvieron un incremento de 26.9% del AUC de daclatasvir y un aumento de 20.1% del AUC no enlazado comparados con los sujetos que tenían función renal normal. En un análisis farmacocinético poblacional de sujetos infectados con VHC y con daño renal leve a moderado, la CLcr se identificó como una covariada estadísticamente significativa con exposiciones más altas para sujetos con daño renal moderado; sin embargo, es improbable que la magnitud del efecto ejerza influencia sobre los parámetros farmacocinéticos de daclatasvir en una forma clínicamente significativa. Daclatasvir se une altamenta a proteínas plasmáticas y no tiene probabilidad de ser removido por diálisis.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DAKLINZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 30 mg

Daño hepático

No se requiere ajuste de la dosis para pacientes con daño hepático [*véase Uso en Poblaciones Específicas (8.7)*]. Se estudió la farmacocinética de daclatasvir después de administrar una dosis única de 30 mg a sjuetos no infectados con VHC y con daño hepático leve (Child-Pugh A), moderado (Child-Pugh B) y severo (Child-Pugh C) comparados con sujetos no afectados. La $C_{máx}$ y AUC de daclatasvir total (fármaco libre y unido a proteína) fueron más bajas en sujetos con daño hepático; sin embargo, el daño hepático no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre las concentraciones de medicamento libre de daclatasvir [*véase Uso en Poblaciones Específicas (8.7)*].

Pacientes geriátricos

~~Population farmacocinética analysis of data from~~ **El análisis farmacocinético poblacional de datos de** ensayos clínicos **mostró que la edad no tuvo un efecto aparente sobre la farmacocinética de daclatasvir.** ~~indicated that age had no apparent effect on the farmacocinética of daclatasvir.~~ **Los datos en pacientes de 65 años o más son limitados**

Pacientes pediátricos y adolescentes

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

Sexo

El análisis farmacocinético poblacional de datos de ensayos clínicos identificó el sexo como una ~~covariada~~ **covariable** estadísticamente significativa en el volumen de eliminación oral aparente (CL/F) de daclatasvir teniendo los sujetos de sexo femenino un CL/F más bajo, pero la magnitud del efecto sobre la exposición a daclatasvir no tiene probabilidad de ser clínicamente importante.

Raza

El análisis farmacocinético poblacional de datos de ensayos clínicos identificó la raza como una ~~covariada~~ **covariable** estadísticamente significativa en el CL/F de daclatasvir y en volumen de distribución aparente (Vc/F), produciendo exposiciones ligeramente más altas en sujetos de raza negra comparados con los de raza blanca, pero la magnitud del efecto sobre la exposición a daclatasvir no es clínicamente importante.

Interacciones medicamentosas

Daclatasvir es un sustrato del CYP3A4. Daclatasvir también es un sustrato de la P-gp, pero es improbable que la coadministración de agentes que modifiquen las actividades de la P-gp solamente (sin efecto concurrente sobre el CYP3A4) tenga un efecto clínicamente significativo sobre la exposición a daclatasvir. Daclatasvir es un inhibidor de P-gp, OATP 1B1 y 1B3, y BCRP. *In vitro*, daclatasvir no inhibió (IC_{50} >40 μM) las enzimas 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, o 2D6 del CYP. Daclatasvir no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DAKLINZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 30 mg

midazolam, un sustrato del CYP3A4 sensible. *In vitro*, daclatasvir es un inhibidor de transportadores captación renal, transportadores de aniones orgánicos (OAT) 1 y 3, y trasportador de catión orgánico (OCT) 2, pero no se espera que tenga un efecto clínico sobre la farmacocinética de sustratos de estos transportadores.

Se realizaron estudios de interacción medicamentosa con daclatasvir y otros medicamentos con probabilidad de ser coadministrados o fármacos usados como probadores de interacción farmacocinética. En la Tabla 7 se resumen los efectos de daclatasvir sobre la $C_{máx}$, AUC, y $C_{mín}$ del medicamento coadministrado, y en la Tabla 8 los efectos del medicamento coadministrado sobre la $C_{máx}$, AUC, y $C_{mín}$ de daclatasvir. Véase información referente a recomendaciones clínicas en *Contraindicaciones (4)* e *Interacciones medicamentosas (7.3)*. Se realizaron estudios de interacción medicamentosa en adultos sanos a menos que se indique lo contario.

Tabla 7: Efecto de DAKLINZA sobre la farmacocinética de medicamentos concomitantes

Medicamento concomitante	Dosis de medicamento coadministrado	Dosis de DAKLINZA	Relación de parámetros farmacocinéticos del medicamento coadministrado combinado /No combinado (IC 90%)		
			$C_{máx}$	AUC	$C_{mín}$
Asunaprevir[a]	200 mg 2 veces al día	30 mg una vez al día	0.58 (0.45, 0.76)[b]	0.87 (0.73, 1.04)[b]	1.76 (1.42, 2.17)
Buprenorfina/ naloxona	Mantenimiento estable 8/2 mg a 24/6 mg	60 mg una vez al día	Buprenorfina: 1.30 (1.03, 1.64) Norbuprenorfina: 1.65 (1.38, 1.99)	Buprenorfina: 1.31 (1.15, 1.48) Norbuprenorfina: 1.62 (1.33, 1.96)	Buprenorfina: 1.20 (1.15, 1.48) Norbuprenorfina: 1.46 (1.16, 1.83)
Ciclosporina	500 mg dosis única	60 mg una vez al día	0.96 (0.91, 1.02)	1.03 (0.97, 1.09)	NA
Digoxina	0.125 mg una vez al día	60 mg una vez al día	1.65 (1.52, 1.80)	1.27 (1.20, 1.34)	1.18 (1.09, 1.28)
	0.25 mg dosis única	60 mg una vez al día y asunaprevir 100 mg 2 veces al día	1.77 (1.50, 2.07)	1.29 (1.20, 1.39)	NA
Escitalopram	10 mg una vez al día	60 mg una vez al día	1.00 (0.92, 1.08)	1.05 (1.02, 1.08)	1.10 (1.04, 1.16)
Etinil estradiol/ norgestimato	35 µg/ 0.180/0.215/	60 mg una vez al día	Etinil estradiol: 1.11 (1.02, 1.20) Norelgestromina:	Etinil estradiol: 1.01 (0.95, 1.07) Norelgestromina :	NA

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DAKLINZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 30 mg

Tabla 7: Efecto de DAKLINZA sobre la farmacocinética de medicamentos concomitantes

Medicamento concomitante	Dosis de medicamento coadministrado	Dosis de DAKLINZA	Relación de parámetros farmacocinéticos del medicamento coadministrado combinado /No combinado (IC 90%)		
			$C_{máx}$	AUC	$C_{mín}$
	0.250 mg una vez al día		1.06 (0.99, 1.14) Norgestrel: 1.07 (0.99, 1.16)	1.12 (1.06, 1.17) Norgestrel: 1.12 (1.02, 1.23)	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DAKLINZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 30 mg

Tabla 7: Efecto de DAKLINZA sobre la farmacocinética de medicamentos concomitantes

Medicamento concomitante	Dosis de medicamento coadministrado	Dosis de DAKLINZA	Relación de parámetros farmacocinéticos del medicamento coadministrado combinado /No combinado (IC 90%)		
			$C_{máx}$	AUC	$C_{mín}$
Etinil estradiol/ noretindrona acetato	30 µg una vez al día/ 1.5 mg una vez al día (anticonceptivo oral de dosis alta)	60 mg una vez al día y asunaprevir 100 mg 2 veces al día	Etinil estradiol: 0.93 (0.86, 0.99) Noretindrona: 0.93 (0.85, 1.01)	Etinil estradiol: 0.86 (0.82, 0.89) Noretindrona: 1.02 (0.94, 1.11)	NA
			Etinil estradiol[c]: 1.36 (1.28, 1.45) Noretindrona[c]: 1.26 (1.17, 1.36)	Etinil estradiol[c]: 1.27 (1.21, 1.33) Noretindrona [c]: 1.43 (1.34, 1.52)	NA
Methadone	40-120 mg una vez al día dosis individualizada[d]	60 mg una vez al día	R-metadona: 1.07 (0.97, 1.18)	R-metadona: 1.08 (0.94, 1.24)	R-metadona: 1.08 (0.93, 1.26)
Midazolam	5 mg dosis única	60 mg una vez al día	0.95 (0.88, 1.04)	0.87 (0.83, 0.92)	NA
Peginterferón alfa/ribavirina[e]	180 µg una vez a la semana 1000 or 1200 mg/día	60 mg una vez al día	Ribavirina: 0.94 (0.79, 1.11)	Ribavirina: 0.94 (0.80, 1.11)	Ribavirina: 0.98 (0.82, 1.17)
Rosuvastatina	10 mg dosis única	60 mg una vez al día	2.04 (1.83, 2.26)	1.58 (1.44, 1.74)	NA
Simeprevir	150 mg una vez al día	60 mg una vez al día	1.39 (1.27, 1.52)	1.44 (1.32, 1.56)	1.49 (1.33, 1.67)
Sofosbuvir	400 mg una vez al día	60 mg una vez al día	GS-331007: 0.8 (0.77, 0.90)[f]	GS-331007: 1.0 (0.95, 1.08)[f]	GS-331007: 1.4 (1.35, 15.3)[f]
Tacrolimus	5 mg dosis única	60 mg una vez al día	1.05 (0.90, 1.23)	1.00 (0.88, 1.13)	NA
Telaprevir	500 mg cada 12 horas	20 mg una vez al día	1.01 (0.89, 1.14)	0.94 (0.84, 1.04)	NA
	750 mg cada 8 horas	20 mg una vez al día	1.02 (0.95, 1.09)	0.99 (0.95, 1.03)	NA

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DAKLINZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 30 mg

Tabla 7: Efecto de DAKLINZA sobre la farmacocinética de medicamentos concomitantes

Medicamento concomitante	Dosis de medicamento coadministrado	Dosis de DAKLINZA	Relación de parámetros farmacocinéticos del medicamento coadministrado combinado /No combinado (IC 90%)		
			$C_{máx}$	AUC	C_{min}
Tenofovir disoproxil fumarato	300 mg una vez al día	60 mg una vez al día	0.95 (0.89, 1.02)	1.10 (1.05, 1.15)	1.17 (1.10, 1.24)

[a] Formulación en cápsula no comercializada.
[b] Los resultados fueron normalizados según la dosis de 600 mg.
[c] Farmacocinética del etinil estradiol/noretindrona al administrar anticonceptivo oral de dosis alta con asunaprevir y daclatasvir comparada con la farmacocinética del etinil estradiol/noretindrona al administrar un anticonceptivo oral de dosis baja (etinil estradiol 20 µg una vez al día/noretindrona 1 mg una vez al día) solo.
[d] Evaluado en adultos opioide-dependientes en terapia de mantenimiento estable con metadona.
[e] Estudio realizado en sujetos con infección crónica causada por VHC.
[f] GS-331007 es el principal metabolito circulante de la prodroga sofosbuvir.
NA = Sigla en inglés para no disponible.

Tabla 8: Efecto de medicamentos coadministrados sobre la farmacocinética de DAKLINZA

Medicamento concomitante	Dosis del medicamento coadministrado	Dosis de DAKLINZA	Proporción de parámetros farmacocinéticos de Daclatasvir combinado /no combinado IC (90%)		
			$C_{máx}$	AUC	C_{min}
Asunaprevir[a]	200 mg 2 veces al día	30 mg una vez al día	1.07 (0.97, 1.18)[b]	1.20 (1.11, 1.30)[b]	1.33 (1.22, 1.45)
Atazanavir/ ritonavir	300 mg/100 mg una vez al día	20 mg una vez al día	1.35 (1.24, 1.47)[b]	2.10 (1.95, 2.26)[b]	3.65 (3.25, 4.11)
Ciclosporina	400 mg dosis única	60 mg una vez al día	1.04 (0.94, 1.15)	1.40 (1.29, 1.53)	1.56 (1.41, 1.71)
Efavirenz	600 mg una vez al día	60 mg una vez al día for 9 días/120 mg una vez al día for 5 días	0.83 (0.76, 0.92)[b]	0.68 (0.60, 0.78)[b]	0.41 (0.34, 0.50)[b]
Escitalopram	10 mg una vez al día	60 mg una vez al día	1.14 (0.98, 1.32)	1.12 (1.01, 1.26)	1.23 (1.09, 1.38)
Famotidina	40 mg dosis única	60 mg dosis única	0.56 (0.46, 0.87)	0.82 (0.70, 0.96)	0.89 (0.75, 1.06)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DAKLINZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 30 mg

Tabla 8: Efecto de medicamentos coadministrados sobre la farmacocinética de DAKLINZA

Medicamento concomitante	Dosis del medicamento coadministrado	Dosis de DAKLINZA	Proporción de parámetros farmacocinéticos de Daclatasvir combinado /no combinado IC (90%)		
			$C_{máx}$	AUC	C_{min}
Ketoconazol	400 mg una vez al día	10 mg dosis única	1.57 (1.31, 1.88)	3.00 (2.62, 3.44)	NA
Metadona	40-120 mg una vez al día dosis individualizada[c]	60 mg una vez al día	↔[d]	↔[d]	↔[d]
Omeprazol	40 mg una vez al día	60 mg dosis única	0.64 (0.54, 0.77)	0.84 (0.73, 0.96)	0.92 (0.80, 1.05)
Peginterferón alfa/ribavirina[f]	180 µg una vez a la semana/ 1000 ~~or~~ ó 1200 mg/día	60 mg una vez al día	↔[e]	↔[e]	↔[e]
Rifampicina	600 mg una vez al día	60 mg dosis única	0.44 (0.40, 0.48)	0.21 (0.19, 0.23)	NA
Simeprevir	150 mg una vez al día	60 mg una vez al día	1.50 (1.39, 1.62)	1.96 (1.84, 2.10)	2.68 (2.42, 2.98)
Sofosbuvir	400 mg una vez al día	60 mg una vez al día	0.88[e] (0.78, 0.99)	0.95[e] (0.82, 1.10)	0.91[e] (0.71, 1.16)
Tacrolimus	5 mg dosis única	60 mg una vez al día	1.07 (1.02, 1.12)	1.05 (1.03, 1.07)	1.10 (1.03, 1.19)
Telaprevir	500 mg cada 12 horas	20 mg una vez al día	1.46 (1.28, 1.66)	2.32 (2.06, 2.62)	NA
	750 mg cada 8 horas	20 mg una vez al día	1.22 (1.04, 1.44)	2.15 (1.87, 2.48)	NA
Tenofovir disoproxil fumarato	300 mg una vez al día	60 mg una vez al día	1.06 (0.98, 1.15)	1.10 (1.01, 1.21)	1.15 (1.02, 1.30)

[a] Formulación en cápsula no comercializada.
[b] Los resultados fueron normalizados según la dosis de 600 mg.
[c] Evaluado en adultos opioide-dependientes en terapia de mantenimiento estable con metadona.
[d] Comparados con datos históricos.
[e] La comparación de daclatasvir se hizo con una referencia histórica (datos de 3 estudios de daclatasvir 60 mg una vez al día con peginterferón alfa y ribavirina).
[f] Estudio realizado en sujetos con infección crónica causada por VHC.
NA = Sigla en inglés para no disponible.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DAKLINZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 30 mg

12.4 Microbiología

Mecanismo de acción

Daclatasvir es un inhibidor de la NS5A, una proteína multifuncional que es un componente esencial del complejo de replicación del VHC. Daclatasvir inhibe la replicación del RNA viral y acople del virión. Datos de modelación *in vitro* y computarizados indican que daclatasvir interactúa con el N-terminal dentro del Dominio 1 de la proteína, que puede causar distorsiones estructurales que interfieren con las funciones de la NS5A.

Actividad antiviral

Daclatasvir es un inhibidor potente del complejo de replicación NS5A pan-genotípico con valores de concentración efectiva (reducción 50%, EC_{50}) de pM a nM bajos. Los valores de EC_{50} de daclatasvir varían desde 0.001 hasta 1.25 nM en el genotipo 1a, 1b, 3a, 4a, 5a, y 6a, y desde 0.034 hasta 19 nM en ensayos de replicón del genotipo 2a basados en células. Además, daclatasvir inhibe el genotipo 2a infeccioso (JFH-1) del virus, con un valor de EC_{50} de 0.020 nM. En sujetos nunca antes tratados infectados con genotipo 1a del VHC, la dosis única de 60 mg de daclatasvir produjo una reducción media de 3.2 log_{10} UI/mL en la carga viral medida después de 24 horas.

Daclatasvir mostró interacciones adiivas a sinergistas con el interferón alfa, inhibidores de proteasa NS3 del VHC, de NS5B análogos de nucleósido del VHC e inhibidores de NS5B no nucleósidos del VHC en combinación usando el sistema de replicón del VHCbasado en células. No se observó antagonismo de la actividad antiviral.

Resistencia

En cultivo celular

Se seleccionaron sustituciones que conferían resistencia a daclatasvir en los genotipos 1-6 del VHC en el sistema de replicón basado en células y se observaron en la región N-terminal 100 del aminoácido de NS5A. La L31V y Y93H fueron sustituciones de resistencia observadas con frecuencia en el genotipo 1b, mienrtas que la M28T, L31V/M, Q30E/H/R, y Y93C/H/N fueron sustituciones de resistencia observadas a menudo en el genotipo 1a. Las sustituciones únicas del aminoácido generalmente confirieron un nivel bajo de resistencia (EC_{50} <1 nM para L31V, Y93H) para el genotipo 1b, y niveles más altos de resistencia para el genotipo 1a (hasta 350 nM para Y93N). Los patrones de resistencia observados en la clínica son muy similares a los generados *in vitro*, excepto que las sustituciones enlazadas son más complejas en especímenes clínicos.

La mayoría de genotipo 2a de tipo silvestre del VHC contiene una sustitución de resistencia pre-existente (L31M) con valores de EC_{50} de 9 a 19 nM. La variante más resistente con una sola sustitución de aminoácido para el genotipo 2a fue F28S (EC_{50} >500 nM), y Y93H para el genotipo 3a (EC_{50} >1000 nM). Los polimorfismos observados en el genotipo 4a de tipo silvestre no

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

parecieron impactar la potencia de daclatasvir (EC_{50} 0.007-0.013 nM); se seleccionaron con frecuencia las variantes en los residuos 30 y 93 (EC_{50} <16 nM). La variante más resistente con una sola sustitución de aminoácido fue L31F para el genotipo 5a (EC_{50} 6.9 nM) y P32L para el genotipo 6a (EC_{50} 250 nM).

En estudios clínicos

Efecto de los polimorfismos basales del VHC en la respuesta al tratamiento

Se llevaron a cabo análisis para explorar la asociación entre sustituciones basales de ocurrencia natural del aminoácido de NS5A (polimorfismos) y el resultado del tratamiento. El impacto de los polimorfismos de NS5A es específico para el régimen.

DAKLINZA en combinación con SUNVEPRA: En un análisis combinado de sujetos que nunca antes habían recibido tratamiento y sujetos que habían sido tratados, tomados de ensayos clínicos fase 2/3, la eficacia de DAKLINZA en combinación con SUNVEPRA se redujo en sujetos con virus genotipo 1b VHC con polimorfismos NS5A en L31 y/o Y93H en el nivel basal. Cuarenta por ciento (48/119) de los sujetos con polimorfismos NS5A en L31 y/o Y93H alcanzaron RVS12 versus 93% (686/742) para los sujetos sin estos polimorfismos. La prevalencia de polimorfismos L31 y Y93H de NS5A en el nivel basal fue de 14%; el 4% tuvo solo L31, el 10% tuvo solo Y93H y 0.5% tuvo L31+Y93H. De 127 fracasos virológicos con secuencia NS5A basal, el 16% tuvo solo L31, el 38% tuvo solo Y93H y el 2% tuvo L31+Y93H.

DAKLINZA *en combinación con sofosbuvir:* De 203 sujetos con secuencia basal NS5A disponible en el estudio AI444040, 32 con sustituciones preexistentes resistentes a daclatasvir alcanzaron RVS, mientras que un sujeto infectado con genotipo 3 del VHC (NS5A-A30K, S62I/V en el nivel basal) experimentó recidiva viral [*véase Estudios Clínicos (14.2)*].

DAKLINZA *en combinación con SUNVEPRA, peginterferón alfa, y ribavirina:* De 373 sujetos con secuencia NS5A basal en el HALLMARK QUAD [*véase Estudios Clínicos (14.3)*], 42 tenían sustituciones preexistentes resistentes a daclatasvir. De estos 42 sujetos, 38 alcanzaron RVS12, 1 fue una falla no virológica, y 3 experimentaron falla virológica (1 genotipo 1a tuvo NS5A-L31M y 1 tuvo NS5A-Y93F en el nivel basal: 1 genotipo 1b tuvo NS5A-L31M en el nivel basal).

Sustituciones de resistencia en sujetos que no alcanzaron RVS

DAKLINZA *en combinación con SUNVEPRA:* De 141 sujetos sin RVS12 tratados con DAKLINZA y SUNVEPRA, 121 (111 con secuencia NS5A y NS3 basal disponible y 10 sin ésta) tenían sustituciones asociadas con resistencia a daclatasvir y asunaprevir en el fracaso; se observaron sustituciones NS5A-L31, NS5A-Y93H, y NS3-D168 con frecuencia juntas (79% [95/121]).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DAKLINZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 30 mg

De los 141 sujetos sin RVS12 sujetos, 117 tenían secuencia NS5A disponible en el nivel basal y en fracaso; se observaron sustituciones en aminoácidos de NS5A emergentes en 116 (99.1%) de estos 117 sujetos [*véase Tabla 9*]. Las sustituciones resistentes en las posiciones L31 y/o Y93 de aminoácidos de NS5A causaron la mayoría (89%) de las sustituciones emergentes.

DAKLINZA *en combinación con sofosbuvir:* De 211 sujetos tratados con DAKLINZA y sofosbuvir, hubo un solo sujeto con genotipo 3 que tuvo recidiva virológica. Las sustituciones NS5A asociadas con resistencia, observadas en el fracaso (A30K, S62I) también se detectaron en el nivel basal [*véase Estudios clínicos (14.2)*]. No se detectaron sustituciones NS5B asociadas con resistencia a través de métodos estándar de secuenciación.

DAKLINZA *en combinación con SUNVEPRA, peginterferón alfa, y ribavirina:* De 398 sujetos tratados con DAKLINZA, SUNVEPRA, peginterferón alfa, y ribavirina, 26 no alcanzaron RVS12 (23/175 genotipo 1a, 2/178 genotipo 1b, 1/44 genotipo 4). Se detectaron variantes a daclatasvir y asunaprevir asociadas con resistencia conjuntamente en 19 sujetos en el fracaso (18 genotipo 1a [incluye 1 sin secuencia basal NS5A] y 1 genotipo 1b). Las sustituciones NS5A-Q30 y NS3-R155 se observaron con mayor frecuencia conjuntamente en el fracaso (61%; 11/18) en sujetos con genotipo 1a del VHC, mientras que se observó NS5A-L31I/M-Y93H y NS3-D168V en el único sujeto con genotipo 1b del VHC con fracaso. De los sujetos con genotipo 1a del VHC que no alcanzaron RVS12, 17 tuvieron secuencia NS5A disponible en el nivel basal y en el fracaso; todos tuvieron sustituciones emergentes de aminoácidos de NS5A [*véase Tabla 9*]. Las sustituciones resistentes de aminoácido en posición Q30 de NS5A fueron causantes de la mayoría (88%; 15/17 sujetos) de sustituciones emergentes en los fracasos del genotipo 1a del VHC.

Tabla 9: Sustituciones de aminoácidos de NS5A emergentes del tratamiento en datos combinados de ensayos clínicos Fase 2 y Fase 3: Sujetos que no alcanzaron RVS con DAKLINZA y SUNVEPRA, DAKLINZA y Sofosbuvir, o con DAKLINZA, SUNVEPRA, Peginterferón Alfa, y Ribavirina

Sujetos tratados	DAKLINZA y SUNVEPRA	DAKLINZA, SUNVEPRA, Peginterferón Alfa, y Ribavirina			DAKLINZA y Sofosbuvir
Categoría (%, n)	Genotipo 1b n=141	Genotipo 1a n=23[a]	Genotipo 1b n=2	Genotipo 4 n=1 [a]	Genotipo 1, 2, 3 n=1
Sustituciones emergentes de aminoácidos en NS5A	117	17	1	0	0
Culaquier sustitución en NS5A posición 28, 29, 30, 31, 32, 54, 58, 62, 93	99 (116)	100 (17)	0	0	0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DAKLINZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 30 mg

Tabla 9: Sustituciones de aminoácidos de NS5A emergentes del tratamiento en datos combinados de ensayos clínicos Fase 2 y Fase 3: Sujetos que no alcanzaron RVS con DAKLINZA y SUNVEPRA, DAKLINZA y Sofosbuvir, o con DAKLINZA, SUNVEPRA, Peginterferón Alfa, y Ribavirina

Sujetos tratados	DAKLINZA y SUNVEPRA	DAKLINZA, SUNVEPRA, Peginterferón Alfa, y Ribavirina			DAKLINZA y Sofosbuvir
R30: G, H, P, Q	9 (11)	NA	0	NA	0
Q30: E, H, K, R	NA	88 (15)	NA	NA	0
L31: F, I, L, M, V	67 (78)	35 (6)	100 (1)	0	0
P58: A, G, S	10 (12)	NA	0	0	0
Y93: C, H, N	51 (60)	35 (6)	100 (1)	0	0
Y93H	50 (58)	12 (2)	100 (1)	0	0
Sólo Q30X[b]	NA	29 (5)	NA	NA	0
Q30 + otras sustituciones NS5A observadas[c]	NA	59 (10)	NA	NA	0
L31X y Y93X[d]	28 (33)	0	100 (1)	0	0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DAKLINZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 30 mg

Tabla 9: Sustituciones de aminoácidos de NS5A emergentes del tratamiento en datos combinados de ensayos clínicos Fase 2 y Fase 3: Sujetos que no alcanzaron RVS con DAKLINZA y SUNVEPRA, DAKLINZA y Sofosbuvir, o con DAKLINZA, SUNVEPRA, Peginterferón Alfa, y Ribavirina

Sujetos tratados	DAKLINZA y SUNVEPRA	DAKLINZA, SUNVEPRA, Peginterferón Alfa, y Ribavirina			DAKLINZA y Sofosbuvir
GT-1a: M28T; GT-1b: L28M/T, P29S/Δ,[e] Q54H, o Q62D	Menos de 10%	0	0	0	0

[a] De los 26 pacientes que no alcanzaron RVS12 a través de un análisis de intención de tratar modificado (los sujetos con valores faltantes para un punto de tiempo dato se consideraron como fracaso sólo para el punto de tiempo específico), 2 sujetos (1 con genotipo 1a del VHCy 1 con genotipo 4 de VHC) alcanzaron RVS12 a través de un análisis imputado (para los sujetos en quienes faltaba el VHC RNA a la semana 12 post-tratamiento, se usó el siguiente valor VHC RNA subsecuente).

[b] X representa E, H, K, o R.

[c] Otras sustituciones NS5A observadas incluyen M28T, L31M/V, E62V, o Y93H/N.

[d] X representa L31F, I, M, o V y Y93H o N.

[e] Δ representa una supresión del aminoácido designado.

NA = no aplica.

Persistencia de sustituciones asociadas con resistencia

La persistencia de sustituciones NS5A emergentes asociadas con resistencia se monitoreó post tratamiento en sujetos que experimentaron fracaso del tratamiento en ensayos clínicos fase 2/3 que contenían regímenes de DCV. Entre los sujetos tratados con DAKLINZA y SUNVEPRA, las sustituciones NS5A emergentes en el genotipo 1b del VHC asociadas con resistencia permanecieron a niveles detectables en todos los sujetos monitoreados: 31 sujetos monitoreados únicamente a las 24 semanas post tratamiento y 9 sujetos monitoreados por 36 semanas o más post tratamiento. No se conoce el impacto clínico a largo plazo del virus que contiene las sustituciones emergentes resistentes a daclatasvir.

Resistencia cruzada

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DAKLINZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 30 mg

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

Daclatasvir no fue carcinogénico en ratones a valores del AUC 8.7 veces mayores a los del AUC de RHD o en ratas a valores 4.7 mayores a los del AUC de RHD. No se observó evidencia de actividad mutagénica o clastogénica en pruebas *in vitro* de mutagénesis (Ames), ensayos de mutación en mamíferos en células ováricas de hámster chino, o en un estudio oral *in vivo* de micronúcleo en ratas.

Daclatasvir no tuvo efectos sobre la fertilidad en ratas machos o hembras a ninguna dosis examinada. El valor máximo del AUC en hembras no afectadas fue 18 veces mayor al AUC de RHD. En ratas machos, los efectos sobre los puntos finales reproductivos se limitaron a reducción del peso de la próstata/vesículas seminales y esperma dismórfico mínimamente aumentado a 200 mg/kg/día; sin embargo, ningún hallazgo afectó en forma adversa la fertilidad o número de embriones viables engendrados. El AUC asociado con esta dosis en machos es 19 veces mayor que el AUC de RHD.

13.2 Toxicología y/o farmacología animal

En ratas jóvenes a las que se administró daclatasvir por 10 semanas, no hubo toxicidades nuevas en relación con las observadas en ratas adultas. La dosis máxima probada se asoció con hipertrofia de las glándulas suprarrenales a valores de AUC 7.8 veces mayores que los del AUC de RHD. El valor del AUC al nivel de efecto adverso no observado (NOAEL, por su sigla en inglés) para toxicidad juvenil fue 3.1 veces mayor que el AUC de RHD.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Se evaluó la eficacia y seguridad de DAKLINZA en combinación con otro agente oral en tres estudios fase 2/3, en combinación con SUNVEPRA (HALLMARK DUAL y HALLMARK NIPPON) y en combinación con sofosbuvir, con o sin ribavirina (AI444040). La eficacia y seguridad de DAKLINZA en combinación con SUNVEPRA, peginterferón alfa, y ribavirina se evaluaron en el estudio fase 3 HALLMARK QUAD. Los valores del VHCRNA se midieron durante los ensayos clínicos usando el test de COBAS TaqMan para VHC (versión 2.0), para uso con el High Pure System. El ensayo tuvo un límite inferior cuantificación (LLOQ, por su sigla en inglés) de 25 UI por mL, excepto en el estudio HALLMARK NIPPON, donde el LLOQ fue de 15 UI por mL. La RVS (cura virológica) se definió como un VHC RNA inferior al LLOQ en la semana 12 post-tratamiento.

14.1 DAKLINZA en combinación con SUNVEPRA en sujetos con genotipo 1b del VHC

El HALLMARK DUAL (Estudio AI447028) fue un estudio mundial abierto que incluyó sujetos con infección crónica por genotipo 1b del VHC y enfermedad hepática compensada, que nunca antes habían sido tratados, respondedores nulos o parciales a peginterferón alfa y ribavirina, o que

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

eran intolerantes o no elegibles para recibir terapia basada en interferón. Los sujetos en la cohorte nunca antes tratada se aleatorizaron en una proporción de 2:1 a recibir DAKLINZA 60 mg una vez al día en combinación con SUNVEPRA 100 mg dos veces al día por 24 semanas, o placebo por 12 semanas (los sujetos placebo se cambiaron a otro estudio y se les ofreció tratamiento con DAKLINZA en combinación con SUNVEPRA por 24 semanas). Los sujetos en las cohortes de respondedores nulos o parciales e intolerantes/inelegibles recibieron tratamiento con DAKLINZA 60 mg una vez al día en combinación con SUNVEPRA 100 mg dos veces al día por 24 semanas. Los sujetos se monitorearon por 24 semanas post tratamiento.

De los 747 sujetos tratados en el HALLMARK DUAL, 643 sujetos recibieron DAKLINZA en combinación con SUNVEPRA. Estos 643 sujetos tenían una edad promedio de 57 years (rango: 20-79); el 48% de los sujetos eran hombres; el 70% eran de raza blanca, el 24% eran asiáticos, el 5% eran de raza negra y el 4% eran hispanos/latinos. EL nivel promedio basal del VHCRNA fue de 6.4 $\log_{10}$ IU/mL; el 32% de los sujetos tenía cirrosis compensada (Child-Pugh A) y el 29% tenían el genotipo IL28B CC. Las características basales de los 102 sujetos tratados con placebo eran similares a las de aquellos tratados con DAKLINZA en combinación con SUNVEPRA.

En la Tabla 10 se muestra la RVS, el punto final primario, y los resultados en sujetos sin RVS en el HALLMARK DUAL según la población de pacientes. Las tasas de RVS de pacientes con y sin polimorfismos asociados a resistencia de NS5A se incluyen en la tabla. *Véase* 12.4 *Microbiología* para conocer la información sobre la prevalencia de estos polimorfismos.

Tabla 10: Resultados del tratamiento en el HALLMARK DUAL: DAKLINZA en combinación con SUNVEPRA en los sujetos con infección por Genotipo 1b del VHC

Resultados del tratamiento	Nunca antes tratados n=203	Tratamiento previo fallido (respondedores parciales y nulos) n=205	Intolerantes/inelegibles para interferón n=235
RVS			
Todos	91% (184/203)	82% (169/205)	83% (194/235)
Con Y93H or L31F/I/M/V[a]	59% (10/17)	28% (7/25)	37% (11/30)
Sin Y93H or L31F/I/M/V[a]	96% (162/169)	92% (151/165)	90% (172/191)
Con cirrosis	91% (29/32)	87% (55/63)	81% (90/111)
Sin cirrosis	91% (155/171)	80% (114/142)	84% (104/124)
Resultados en sujetos sin RVS			
Fracaso virológico bajo tratamiento[b]	6% (12/203)	14% (29/205)	12% (28/235)
Recidiva[c]	3% (5/189)	4% (7/174)	6% (12/204)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Tabla 10: Resultados del tratamiento en el HALLMARK DUAL: DAKLINZA en combinación con SUNVEPRA en los sujetos con infección por Genotipo 1b del VHC

Resultados del tratamiento	Nunca antes tratados n=203	Tratamiento previo fallido (respondedores parciales y nulos) n=205	Intolerantes/inelegibles para interferón n=235
Datos post-tratamiento faltantes	1% (2/203)	0	<1% (1/235)

[a] Los análisis incluyen pacientes con datos de secuencia basales disponibles de NS5A.

[b] El fracaso virológico bajo tratamiento incluye sujetos con progreso virológico (incremento confirmado >1 $\log_{10}$ IU/mL en el VHC RNA desde el nadir o cualquier VHC RNA confirmado ≥LLOQ después de <LLOQ durante el tratamiento), aquellos con VHC RNA ≥LLOQ a la semana 8 de tratamiento, y aquellos con VHC RNA detectable al final del tratamiento.

[c] Las tasas de recidiva se calculan con un denominador de sujetos con VHC RNA no detectable al final del tratamiento.

Entre los sujetos en quienes fracasó la terapia previa, la tasa de RVS fue la misma (82%) entre los 84 sujetos con respuesta parcial previa y los 119 sujetos con respuesta nula previa. La respuesta fue rápida (el 95% de los sujetos tenía VHC RNA <LLOQ a la semana 4). No hubo diferencias en la respuesta antiviral debido a raza, sexo, edad, alelo IL28B, o presencia o ausencia de cirrosis en ninguna de las poblaciones del tratamiento. Las tasas de RVS fueron constantemente altas a través de todas las categorías de carga viral basal. Entre los sujetos de 65 años de edad o mayores, el 88% (117/133) alcanzó RVS, y enter los sujetos de 75 años o mayores, el 100% (10/10) alcanzó RVS.

El HALLMARK NIPPON (Estudio AI447026) fue un estudio abierto que incluyó sujetos japoneses con infección causada por genotipo 1b del VHC y enfermedad hepática compensada, que eran no respondedores (respondedores nulos o parciales) a interferón alfa o beta y ribavirina, o que eran intolerantes o inelegibles para recibir terapia basada en interferón. Los sujetos en la cohorte no respondedora e intolerante/inelegible recibieron tratamiento con DAKLINZA 60 mg una vez al día en combinación con SUNVEPRA 100 mg dos veces al día por 24 semanas y se monitorearon por 24 semanas post tratamiento.

Los 222 sujetos tratados en el HALLMARK NIPPON tenían una edad promedio de 63 años (rango: 24-75); el 35% de los sujetos eran hombres; el 35% de los sujetos eran hombres. El nivel promedio basal del VHCRNA fue de 7 $\log_{10}$ IU/mL, y el 10% de los sujetos tenían cirrosis compensada (Child-Pugh A). Entre 87 sujetos de la cohorte no respondedora, 36 sujetos eran respondedores parciales y 48 sujetos eran respondedores nulos a interferón/ribavirina. Entre 135 sujetos en la cohorte intolerante/inelegible para recibir interferón, 35 sujetos estaban en la categoría de intolerantes y 100 en la de inelegibles. La mayoría de la cohorte no respondedora tenía genotipo

no CC IL28B, mientras que la mayor parte de la cohorte intolerante/inelegible tenía genotipo CC de IL28B.

En la Tabla 11 se muestra la RVS y resultados en sujetos sin RVS en el HALLMARK NIPPON según la población de pacientes. Las tasas de RVS de pacientes con y sin polimorfimos basales asociados a resistencia de NS5A se incluyen en la tabla. Véase *12.4 Microbiología* para conocer la información sobre la prevalencia de estos polimorfismos.

Tabla 11: Resultados del tratamiento in HALLMARK NIPPON: DAKLINZA en combinación con SUNVEPRA en sujetos con infección causada por genotipo 1b del VHC

Resultados del tratamiento	Tratamiento previo fallido (respondedores parciales y nulos) n=87	Intolerantes/ineligibles para interferón n=135
RVS		
Todos	81% (70/87)	88% (119/135)
Con Y93H or L31F/I/M/V[a]	29% (4/14)	54% (13/24)
Sin Y93H or L31F/I/M/V[a]	90% (65/72)	96% (100/104)
Con cirrosis	91% (10/11)	91% (10/11)
Sin cirrosis	79% (60/76)	88% (109/124)
Resultados en sujetos sin RVS		
Fracaso virológico bajo tratamiento[a]	13% (11/87)	4% (6/135)
Recidiva[b]	8% (6/76)	8% (10/129)

[a] Los análisis incluyen pacientes con datos de secuencia basales disponibles de NS5A.

[b] El fracaso virológico bajo tratamiento incluye sujetos con progreso virológico (incremento confirmado >1 $\log_{10}$ IU/mL en el VHC RNA desde el nadir o cualquier VHC RNA confirmado ≥LLOQ después de <LLOQ durante el tratamiento), aquellos con VHC RNA ≥LLOQ a la semana 8 de tratamiento, y aquellos con VHC RNA detectable al final del tratamiento.

[c] Las tasas de recidiva se calculan con un denominador de sujetos con VHC RNA no detectable al final del tratamiento.

En la cohorte no respondedora, el 78% de respondedores parciales previos y el 81% de los respondedores nulos previos alcanzaron RVS. En la cohorte intolerante/inelegible, el 94% de los sujetos intolerantes y el 86% de los inelegibles alcanzaron RVS. La respuesta fue rápida (96% de los sujetos tenían VHC RNA <LLOQ a la semana 4). Dentro de las poblaciones previamente no respondedoras e intolerantes/inelegibles para recibir interferón, no hubo diferencias en la respuesta

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

antiviral response debido a sexo, nivel basal del VHCRNA, alelo IL28B, presencia o ausencia de cirrosis, o edad. Entre los sujetos de 65 años y mayores, el 91% (81/89) alcanzó RVS y entre los sujetos de 75 años y mayores, el 100% (4/4) alcanzó RVS.

Genotipo 1a del VHC: En un estudio de terapia combinada de DAKLINZA y SUNVEPRA por 24 semanas en sujetos con infección crónica causada por genotipo 1 del VHC, que eran previamente respondedores nulos a peginterferón alfa más ribavirina, 2 (22%) de los 9 sujetos con genotipo 1a del VHC tenían VHC RNA indetectable a la semana 24 post-tratamiento.

14.2 DAKLINZA en combinación con Sofosbuvir en sujetos con genotipo del VHC1, 2, ó 3

Se evaluó la eficacia y seguridad de DAKLINZA en combinación con sofosbuvir, con o sin ribavirina, en el tratamiento de infección crónica causada por genotipo 1, 2 o 3 del VHC en un estudio abierto aleatorizado (AI444040) en 211 adultos sin cirrosis. Entre los 167 sujetos con infección causada por genotipo 1 del VHC, 126 nunca antes habían recibido tratamiento y en 41 haía fallado el tratamiento previo con un régimen de inhibidor de proteasa (PI) (boceprevir o telaprevir). Todos los 44 sujetos con infección por genotipo 2 o 3 del VHC nunca antes habían recibido tratamiento. La dosis de DAKLINZA fue de 60 mg una vez al día y la dosis de sofosbuvir fue de 400 mg una vez al día. La duración del tratamiento fue de 12 semanas para los 82 sujetos con benotirpo 1 del VHC nunca antes tratados, y 24 semanas para los otros 129 sujetos (sujetos con genotipo 1, 2, o del VHC nunca antes tratados y sujetos con genotipo 1 nunca antes tratados en quienes había fracasado la terapia previa con PI). Todos los sujetos fueron seguidos por 48 semanas post tratamiento. Entre los 211 sujetos, la edad promedio fue 54 años (rango: 20-70), el 83% eran de raza blanca, el 12% eran de raza negra, el 2% eran asiáticos y el 20% eran hispánicos/latinos. El puntaje promedio en el FibroTest (un ensayo diagnóstico no invasivo validado para estatus de fibrosis hepática) para todos los 211 sujetos fue de 0.460 (rango: 0.03-0.89). La conversión del puntaje FibroTest al correspondiente puntaje METAVIR sugiere que el 15% de todos los sujetos (22% de sujetos con fracaso previo del tratamiento con PI, el 14% de sujetos con genotipo 2 o 3) tenían fibrosis hepática F3/F4 o F4. La mayoría de los sujetos en este estudio (71%, incluyendo 98% de fracasos previos con PI) tenía genotipos IL-28B rs12979860 no CC.

La RVS, el punto final primario, fue alcanzada por el 99% de los sujetos con genotipo 1 del VHC, el 96% de aquellos con genotipo 2, y el 89% de quienes tenían genotipo 3. La respuesta fue rápida (más del 97% de los sujetos tenía VHC RNA <LLOQ a la semana 4) y no fue influenciada por el subtipo del VHC(1a/1b), IL28B genotipo, o use de ribavirina. Los sujetos nunca antes tratados, con genotipo 1 del VHC que recibieron 12 semanas de tratamiento tuvieron una respuesta similar a la de los tratados por 24 semanas. Aunque la adición de ribavirina al régimen no produjo un aumento en la eficacia, las frecuencias de reacciones adversas frecuentemente asociadas a

FOLLETO DE INFO. AL PROF.

tratamiento con ribavirina (erupción cutánea, tos, anemia, disnea, insomnio y ansiedad) fueron mayores para sujetos en este estudio tratados con ribavirina que para aquellos que no la recibieron.

En la Tabla 12 se muestra la RVS y los resultados en sujetos sin RVS en el AI444040 según la población de pacientes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DAKLINZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 30 mg

Tabla 12: Resultados del tratamiento: DAKLINZA en combinación con sofosbuvir con o sin Ribavirina en los sujetos con genotipo 1, 2, o 3 del VHC

	Genotipo 1		Genotipo 2	Genotipo 3
Resultados del tratamiento	**Nunca antes tratados n=126**	**Fracasos previos con telaprevir o boceprevir n=41**	**Nunca antes tratados n=26**	**Nunca antes tratados n=18**
RVS[a]	99% (125/126)	100% (41/41)	96% (25/26)	89% (16/18)
Resultados en sujetos sin RVS[a]				
Progreso virológico[b]	0	0	0	6% (1/18)
Recidiva[b]	0	0	0	6% (1/16)
Datos post-tratamiento faltantes	1% (1/126)	0	4% (1/26)	0
Resultados (RVS) en sujetos con múltiples factores basales				
METAVIR F3/F4 fibrosis, IL28B no CC, VHC RNA >800.000 IU/mL	100% (17/17)		100% (1/1)	0

[a] En el estudio AI444040, 31 sujetos recibieron monoterapia de inducción de 7 días con sofosbuvir. AL excluir estos sujetos, las tasas de RVS para sujetos nunca antes tratados son de 99% (110/111) en aquellos con genotipo 1 del VHC, 94% (16/17) en sujetos con genotipo 2 del VHC, y 100% (11/11) en sujetos con genotipo 3 del VHC.

[b] El progreso virológico se definió como incrementao confirmado en la carga viral de 1 log como mínimo desde el nadir o cualquier VHC RNA ≥LLOQ confirmed bajo tratamiento o a la semana 8 después de tratamiento. La recidiva se definió como VHC RNA ≥LLOQ durante el seguimiento después de in VHC RNA <LLOQ al final del tratamiento.

Se espera que los resultados del Estudio AI444040 sean aplicables a una población de pacientes más amplia porque los pacientes en quienes fracasó el peginterferón alfa y la ribavirina, con o sin telaprevir o boceprevir, nunca antes recibieron tratamiento con DAKLINZA y sofosbuvir, y sería de esperar que alcanzaran tasas de RVS similares a las de pacientes nunca antes tratados con DAKLINZA y sofosbuvir. Estas poblaciones de pacientes incluyen:

- pacientes con genotipo 1 del VHC en quienes fracasó el tratamiento previo con peginterferón alfa y ribavirina: Entre los 167 sujetos con genotipo 1 del VHC en el estudio, 17 se ajustaron al perfil asociado con pacientes difíciles de tratar en quienes, por lo general, fracasa el tratamiento con peginterferón alfa y ribavirina (METAVIR fibrosis F3/F4, IL28B no CC, y VHC RNA >800.000 UI/mL); todos los 17 sujetos alcanzaron RVS con DAKLINZA y sofosbuvir. Entre los 41 sujetos con genotipo 1 del VHC en quienes fracasó el tratamiento

previo con telaprevir o boceprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, todos los 41 alcanzaron RVS con DAKLINZA y sofosbuvir.

- pacientes con genotipo 2 o 3 del VHC en quienes fracasó el peginterferón alfa y la ribavirina: Entre los 44 sujetos nunca antes tratados, con genotipo 2 o 3 del VHC que recibieron DAKLINZA y sofosbuvir, 41 (96%) alcanzaron RVS.

Los resultados del Estudio AI444040 con un régimen administrado por 24 semanas también se espera que sea aplicable a una duración de 12 semanas para la mayoría de pacientes. De 82 sujetos con tratamiento-naive con genotipo 1 del VHC, que recibieron 12 semanas de tratamiento, el 99% alcanzó RVS con DAKLINZA y sofosbuvir. Se espera que resultados similares puedan ser aplicables en pacientes con genotipo 1 de infección causada por VHC, quienes fallaron tratamientos previos con peginterferón alfa y ribavirina con o sin telaprevir o boceprevir, ya que ellos estan sin tratamiento previo a DAKLINZA y sofosbuvir. Mientras 12 semanas de tratamiento también se espera que resulte en una respuesta similar a 24 semanas de tratamiento en pacientes con infecciones VHC genotipo 2 y genotipo 3, tratamientos más largos (24 semanas) pueden ser considerados para pacientes con cirrosis infectados con VHC genotipo 3 previamente tratados.

14.3 DAKLINZA en combinación con SUNVEPRA, Peginterferón Alfa, y Ribavirina en sujetos con Genotipo del VHC1 ó 4

La eficacia y seguridad de DAKLINZA en combinación con SUNVEPRA, peginterferón alfa, y ribavirina en el tratamiento de infección VHC crónica genotipo 1 ó 4 fueron evaluadas en el estudio de rama única, etiqueta-abierta fase 3 HALLMARK QUAD (AI447029) en adultos con daño hepático compensado quienes fueron respondedores parciales o nulos a la terapia con peginterferón alfa 2a o 2b y ribavirina. Los sujetos recibieron DAKLINZA 60 mg una vez al día, SUNVEPRA 100 mg dos veces al día, peginterferón alfa-2a 180 μg subcutáneo una vez a la semana y ribavirina 1000 mg por día (peso corporal menor a 75 kg) o 1200 mg por día (peso corporal de al menos 75 kg) en dos dosis divididas por 24 semanas seguido por 24 semanas de seguimiento después de completar el tratamiento o descontinuación temprana.

Los 398 sujetos tratados en HALLMARK QUAD tuvieron edad media de 53 años (rango: 19-76); el 69% de los sujetos fueron hombres; el 76% fueron de raza blanca, el 12% fueron de raza Asiática, el 9% fueron de raza negra y el 9% fueron de raza Hispánica/Latina. El nivel medio basal de RNA de VHC fue 6.46 $\log_{10}$ IU/mL; el 23% de los sujetos tenía cirrosis compensada (Child-Pugh A); 89% tenía VHC genotipo 1 y el 11% tenía VHC genotipo 4; el 91% de los sujetos tenía genotipo no-CC IL28B.

El endpoint primario RVS y los resultados en sujetos sin RVS son mostrados en HALLMARK QUAD por población de pacientes en la Tabla 13. La efectividad demostrada del tratamiento DAKLINZA/SUNVEPRA/peginterferón alfa/ribavirina en genotipo 1 y 4 del VHC en

respondedores nulos, indica que este régimen es también esperado como efectivo en genotipo 1 y 4 del VHC y sujetos sin tratamiento previo.

Tabla 13: Resultados del tratamiento in HALLMARK QUAD: DAKLINZA en combinación con SUNVEPRA, Peginterferón Alfa y Ribavirina en sujetos con infección VHC Genotipo 1 ó 4

Resultados del tratamiento	Genotipo 1 del VHC n=354	Genotipo 4 del VHC n=44
RVS		
Todos	93% (330/354)	100% (44/44)
Respondedores parciales previos	93% (111/120)	100% (10/10)
Respondedores nulos previos	94% (219/234)	100% (34/34)
Con cirrosis	90% (66/73)	100% (20/20)
Sin cirrosis	94% (264/281)	100% (24/24)
Resultados en sujetos sin RVS		
Fracaso virológico bajo tratamiento[a]	3% (12/354)	(0/44)
Recidiva[b]	2% (8/337)	(0/43)
Datos post-tratamiento faltantes	1% (4/354)	(0/44)

[a] El fracaso virológico bajo tratamiento incluye sujetos con progreso virológico (incremento confirmado >1 $\log_{10}$ en el VHC RNA por encima del nadir o cualquier VHC RNA confirmado ≥LLOQ después de ser indetectable confirmado), aquellos con VHC RNA confimado ≥LLOQ a la semana 8 de tratamiento, y aquellos con VHC RNA detectable al final del tratamiento.

[b] Las tasas de recidiva se calculan con un denominador de sujetos con VHC RNA no detectable al final del tratamiento.

La respuesta fue rápida (el 98% de los sujetos tenía VHC RNA <LLOQ a la semana 4). No hubo diferencias en la respuesta antiviral debido al sexo, edad, nivel basal de VHC RNA, presencia o ausencia de polimorfismos basales, alelo IL28B, o presencia o ausencia de cirrosis en cualquiera de las poblaciones de tratamiento.

14.4 Seguimiento a largo plazo

Se dispone de datos limitados de un estudio de seguimiento en ejecución para evaluar la durabilidad de la respuesta hasta 3 años después del tratamiento con DAKLINZA en estudios fase 2 y 3. Entre 255 sujetos que alcanzaron RVS12 con DAKLINZA y SUNVEPRA, con una duración media de seguimiento post-RVS12 de aproximadamente 8.5 meses, se produjo 1 (<1%) recidiva. No ocurrieron recidivas entre los 28 sujetos que alcanzaron RVS12 con DAKLINZA y sofosbuvir (± ribavirina) con una duración media de seguimiento post-RVS12 de aproximadamente 14.5 meses o entre 31 sujetos que alcanzaron RVS12 con DAKLINZA, SUNVEPRA, peginterferón alfa, y ribavirina con una duración media del seguimiento post-RVS12 de aproximadamente 18 meses.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DAKLINZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 30 mg

15 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

15.1 Presentación

DAKLINZA (daclatasvir) se presenta como comprimidos que contienen 60 mg de daclatasvir (equivalentes a 66 mg de daclatasvir diclorhidrato) o 30 mg de daclatasvir (equivalentes a 33 mg de daclatasvir diclorhidrato). DAKLINZA está empacado en blísters según se describe en la tabla.

Potencia de la tableta	Color/forma de la tableta	Marcas en la tableta	Tamaño del empaque
60 mg	Verde claro, biconvexa, pentagonal	Grabada con "BMS" en un lado y "215" en el otro lado	Blísters con 28 comprimidos recubiertos
30 mg	Verde, biconvexa, pentagonal	Grabada con "BMS" en un lado y "213" en el otro lado	Blísters con 28 comprimidos recubiertos

15.2 Almacenamiento

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

17 INFORMACIÓN DE ASESORÍA AL PACIENTE

Ver Folleto de Información al Paciente.

Embarazo

Uso con peginterferón alfa y ribavirina: Ribavirina no debe ser usada por mujeres embarazadas u hombres cuyas compañeras estén embarazadas. El tratamiento con ribavirina no se debe iniciar hasta después de obtener un reporte de una prueba de embarazo negativa inmediatamente antes de comenzar el tratamiento. Cuando se use DAKLINZA en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, los pacientes deben ser advertidos de los riesgos teratogénicos/embriocidas de ribavirina y se debe recomendar sumo cuidado de evitar un embarazo a las pacientes y a las compañeras de pacientes varones, tanto durante el tratamiento como 6 meses depués de completarlo [*véase Contraindicaciones (4) y Advertencias y Precauciones (5.2)*].

Las mujeres en edad reproductiva y sus compañeros deben usar como mínimo 2 formas efectivas de anticoncepción durante el tratamiento y 6 meses como mínimo después de la conclusión del mismo; se deben realizar pruebas de embarazo rutinarias mensualmente durante esta época

Se debe recomendar a las pacientes que notifiquen a su médicoinmediatamente en caso de un embarazo.

Uso con SUNVEPRA o sofosbuvir: Se debe recomendar a las mujeres en edad reproductiva que continúen el uso de anticoncepción efectiva por 5 semanas después de finalizar el tratamiento.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DAKLINZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 30 mg

Información sobre el tratamiento

Se debe notificar a los pacientes que DAKLINZA no se debe usar solo debido a la alta probabilidad de resistencia sin terapias anti-VHC combinadas [*véase Indicaciones y Uso (1)*].

Los pacientes deben recibir información sobre el potencial de interacciones medicamentosas con DAKLINZA, y de que algunos medicamentos no se deben tomar con DAKLINZA [*véase Contraindicaciones (4), Interacciones medicamentosas (7), y Farmacología Clínica (12.3)*].

Dosis omitidas

Se debe dar instrucción a los pacientes de que si omiten una dosis de DAKLINZA, la dosis se debe tomar tan pronto como sea posible si se recuerda en el término de 20 horas del esquema de hora de la dosis. Sin embargo, si la dosis omitida se recuerda más de 20 horas después de la dosis programada, se debe omitir la dosis y tomar la siguiente dosis a la hora apropiada. En la información de prescripción respcetiva pueden encontrar instrucciones sobre las dosis omitidas de otros agentes contenidos en el régimen.

Transmisión del Virus de la Hepatitis C

Se debe informar a los pacientes que no se conoce el efecto del tratamiento de la infección por hepatitis C sobre la transmisión, y que se deben tomar las precauciones apropiadas para prevenir la transmisión del virus de la hepatitis C.

Fabricado por:

Bristol-Myers Squibb Company

4601 Highway 62 East

Mount Vernon, Indiana 47620, EE.UU

Envasado y Acondicionado por:

AndersonBrecon, Inc.

4545 Assembly Drive

Rockford, Illinois 61109, EE.UU

Para: Bristol-Myers Squibb Company – EE.UU

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DAKLINZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 30 mg

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

SUNVEPRA™ es una marca de Bristol-Myers Squibb.

DAKLINZA™ es una marca de Bristol-Myers Squibb.

February 2015