

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Daklinza 30 mg comprimés pelliculés  
Daklinza 60 mg comprimés pelliculés  
Daklinza 90 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### Daklinza 30 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient du dichlorhydrate de daclatasvir, équivalent à 30 mg de daclatasvir.

### Daklinza 60 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient du dichlorhydrate de daclatasvir, équivalent à 60 mg de daclatasvir.

### Daklinza 90 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient du dichlorhydrate de daclatasvir, équivalent à 90 mg de daclatasvir.

### Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé de 30 mg contient 58 mg de lactose (sous forme anhydre).  
Chaque comprimé pelliculé de 60 mg contient 116 mg de lactose (sous forme anhydre).  
Chaque comprimé pelliculé de 90 mg contient 173 mg de lactose (sous forme anhydre).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

### Daklinza 30 mg comprimés pelliculés

Comprimé pentagonal biconvexe vert, de 7,2 mm x 7,0 mm de dimensions, comportant la mention « BMS » gravée sur une face et « 213 » sur l'autre.

### Daklinza 60 mg comprimés pelliculés

Comprimé pentagonal biconvexe vert clair, de 9,1 mm x 8,9 mm de dimensions, comportant la mention « BMS » gravée sur une face et « 215 » sur l'autre.

### Daklinza 90 mg comprimés pelliculés

Comprimé rond biconvexe vert clair, de 10,16 mm de diamètre, comportant la mention « BMS » estampée sur une face et « 011 » sur l'autre.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Daklinza est indiqué en association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les adultes (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

Pour l'activité en fonction du génotype du virus de l'hépatite C (VHC), voir rubriques 4.4 et 5.1.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Daklinza doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hépatite C chronique.

### Posologie

La dose recommandée de Daklinza est de 60 mg une fois par jour, par voie orale, à prendre avec ou sans nourriture.

Daklinza doit être administré en association avec d'autres médicaments. Les Résumés des Caractéristiques du Produit des médicaments co-administrés doivent également être consultés avant l'instauration du traitement par Daklinza.

**Tableau 1: Traitement recommandé pour Daklinza sans interféron**

Population de patients*	Schéma thérapeutique et durée
<i>VHC GT 1 ou 4</i>	
Patients sans cirrhose	Daklinza + sofosbuvir pendant 12 semaines
Patients avec cirrhose <i>CP A ou B</i>	Daklinza + sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines ou Daklinza + sofosbuvir (sans ribavirine) pendant 24 semaines
<i>CP C</i>	Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirine pendant 24 semaines (voir rubriques 4.4 et 5.1)
<i>VHC GT 3</i>	
Patients sans cirrhose	Daklinza + sofosbuvir pendant 12 semaines
Patients avec cirrhose	Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirine pendant 24 semaines (voir rubrique 5.1)
<i>Récidives de l'infection au VHC après transplantation hépatique (GT 1, 3 ou 4)</i>	
Patients sans cirrhose	Daklinza + sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines (voir rubrique 5.1)
Patients avec cirrhose de CP A ou B GT 1 ou 4 GT 3	Daklinza + sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirine pendant 24 semaines
Patients avec cirrhose de CP C	Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirine pendant 24 semaines (voir rubriques 4.4 et 5.1)

GT: Génotype; CP: Child Pugh

\* Inclut les patients co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Pour les recommandations posologiques avec les antirétroviraux VIH, voir rubrique 4.5.

### Daklinza + peginterféron alfa + ribavirine

Ce schéma thérapeutique est un traitement alternatif recommandé chez les patients infectés par le génotype 4, sans cirrhose ou avec cirrhose compensée. Daklinza est administré pendant 24 semaines, en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine administrés pendant 24 à 48 semaines :

- Si l'ARN du VHC est indétectable à la semaine 4 et 12 de traitement, les 3 médicaments doivent être poursuivis pour une durée totale de 24 semaines.
- Si l'ARN du VHC n'est pas indétectable à la semaine 4 et 12, Daklinza doit être interrompu à la semaine 24 et le peginterféron alfa et la ribavirine doivent être poursuivis pour une durée totale de 48 semaines.

### *Recommandation de dose de la ribavirine*

La dose de ribavirine, en cas d'association avec Daklinza, est calculée en fonction du poids (1000 ou 1200 mg respectivement chez les patients < 75 kg ou ≥ 75 kg). Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine.

Chez les patients avec une cirrhose Child-Pugh A, B ou C ou présentant une récurrence de l'infection par le VHC après une transplantation hépatique, la dose initiale recommandée de ribavirine est de 600 mg par jour à prendre avec de la nourriture. Si la dose initiale est bien tolérée, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 1 000 à 1 200 mg par jour (< ou ≥ à 75 kg). Si la dose initiale n'est pas bien tolérée, la dose doit être réduite selon les besoins cliniques en fonction des taux d'hémoglobine et de la clairance de la créatinine (voir Tableau 2).

**Tableau 2: Recommandations de dose de la ribavirine en co-administration avec Daklinza chez les patients cirrhotiques ou en post-transplantation**

Paramètre biologiques/Critères cliniques	Recommandation de dose de la ribavirine
Hémoglobine	
>12 g/dL	600 mg par jour
> 10 to ≤12 g/dL	400 mg par jour
> 8.5 to ≤10 g/dL	200 mg par jour
≤8.5 g/dL	Arrêter la ribavirine
Clairance de la créatinine	
>50 mL/min	Suivre les recommandations ci-dessus pour l'hémoglobine
>30 to ≤50 mL/min	200 mg un jour sur deux
≤30 mL/min ou hémodialyse	Arrêter la ribavirine

### *Modification posologique, interruption de traitement et arrêt*

Il n'est pas recommandé de modifier la posologie de Daklinza pour la prise en charge des effets indésirables. Si l'interruption des médicaments co-administrés est nécessaire en raison d'effets indésirables, Daklinza ne doit pas être utilisé en monothérapie.

Il n'y a pas de règles d'arrêt de traitement basées sur la réponse virologique qui s'appliquent à l'association du Daklinza avec le sofosbuvir.

### *Arrêt du traitement chez les patients ayant une réponse virologique insuffisante pendant le traitement par Daklinza, peg-interféron alfa et ribavirine*

Il est peu probable que les patients présentant une réponse virologique insuffisante durant le traitement parviennent à une réponse virologique soutenue (RVS) ; ainsi, l'arrêt du traitement est recommandé chez ces patients. Les seuils des taux d'ARN du VHC qui conduisent à l'arrêt du traitement (c'est-à-dire les règles d'arrêt du traitement) sont présentés dans le tableau 3.

**Tableau 3 : Règles d'arrêt du traitement chez les patients recevant Daklinza en association au peg-interféron et à la ribavirine ayant une réponse virologique insuffisante sous traitement**

Taux d'ARN du VHC	Action
Semaine 4 du traitement : >1000 UI/ml	Arrêter le traitement par Daklinza, peg-interféron alfa et ribavirine
Semaine 12 du traitement : >25 UI/ml	Arrêter le traitement par Daklinza, peg-interféron alfa et ribavirine
Semaine 24 du traitement : ≥25 UI/ml	Arrêter le traitement par peg-interféron alfa et ribavirine (la semaine 24 correspond à la fin du traitement par Daklinza)

*Recommandations posologiques pour les médicaments concomitants*

*Inhibiteurs puissants de l'enzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4)*

La dose de Daklinza doit être réduite à 30 mg une fois par jour en cas de co-administration avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4.

*Inducteurs modérés du CYP3A4*

La dose de Daklinza doit être augmentée à 90 mg une fois par jour en cas de co-administration avec des inducteurs modérés du CYP3A4. Voir rubrique 4.5.

*Oubli de doses*

Les patients doivent être informés que s'ils oublient une dose de Daklinza, la dose oubliée doit être prise dès que possible dans les 20 heures suivant l'heure de prise habituelle. Cependant, si l'oubli est constaté plus de 20 heures après l'heure de prise habituelle, la dose doit être omise et la dose suivante sera prise à l'heure prévue.

Populations particulières

*Sujets âgés*

Aucune adaptation posologique de Daklinza n'est nécessaire chez les patients ≥ 65 ans (voir rubrique 5.2).

*Insuffisance rénale*

Aucune adaptation posologique de Daklinza n'est nécessaire chez les patients en insuffisance rénale quel'en soit le stade (voir rubrique 5.2).

*Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation posologique de Daklinza n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A, score 5-6), modérée (Child-Pugh B, score 7-9) ou sévère (Child-Pugh C, score ≥ 10) (voir rubriques 4.4 et 5.2).

*Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Daklinza chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Daklinza doit être pris par voie orale avec ou sans nourriture.

Les patients devront être informés qu'ils devront avaler le comprimé en entier. Le comprimé pelliculé ne doit pas être croqué ni écrasé en raison du goût désagréable de la substance active.

**4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Co-administration avec des médicaments inducteurs puissants du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et du transporteur, glycoprotéine P (P-gp) qui sont susceptibles d'entraîner une diminution de l'exposition et une perte d'efficacité de Daklinza. Ces substances actives incluent notamment la phénytoïne, la carbamazépine, l'oxcarbazépine, le phénobarbital, la rifampicine, la rifabutine, la rifapentine, la dexaméthasone à usage systémique et le millepertuis (*Hypericum perforatum*).

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Daklinza ne doit pas être administré en monothérapie. Daklinza doit être administré en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'infection à VHC chronique (voir rubriques 4.1 et 4.2).

##### Bradycardie sévère et troubles de la conduction

Des cas de bradycardie sévère et de troubles de la conduction ont été observés avec Daklinza en association avec sofosbuvir lors de la co-administration avec l'amiodarone avec ou sans autres médicaments diminuant la fréquence cardiaque. Le mécanisme n'est pas établi. L'utilisation concomitante de l'amiodarone a été limitée dans le développement clinique de sofosbuvir en association à des antiviraux à action directe (AAD). Certains cas ont entraîné une mise en jeu du pronostic vital. Par conséquent, l'amiodarone ne doit être utilisée chez les patients traités par Daklinza et sofosbuvir qu'en cas d'intolérance ou de contre-indication aux autres traitements anti-arythmiques.

Si l'utilisation concomitante de l'amiodarone est jugée nécessaire, il est recommandé de surveiller étroitement les patients lors de l'initiation du traitement par Daklinza en association avec sofosbuvir. Les patients identifiés comme étant à risque élevé de bradyarythmie doivent faire l'objet d'une surveillance continue pendant 48 heures en milieu hospitalier adapté.

Compte tenu de la longue demi-vie de l'amiodarone, une surveillance appropriée doit également être effectuée chez les patients qui ont arrêté l'amiodarone au cours des derniers mois et qui doivent débiter un traitement par Daklinza en association avec sofosbuvir.

Tous les patients traités par Daklinza et sofosbuvir et recevant de l'amiodarone avec ou sans autres médicaments bradycardisants doivent également être avertis des symptômes de bradycardie et de troubles de la conduction, et ils doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en urgence s'ils ressentent ces symptômes.

##### Activité selon le génotype

Pour les associations recommandées selon les différents génotypes, voir rubrique 4.2. En ce qui concerne les résultats virologiques et cliniques par génotype, voir rubrique 5.1. Les données soutenant le traitement de l'infection par le génotype 2 avec Daklinza et sofosbuvir sont limitées.

Les données issues de l'étude ALLY-3 (AI444218) soutiennent une durée de traitement par Daklinza + sofosbuvir de 12 semaines chez les patients de génotype 3 sans cirrhose naïfs de traitement et prétraités. Des taux plus faibles de RVS ont été observés chez les patients cirrhotiques (voir rubrique 5.1). Les données issues des programmes compassionnels en cours, qui incluaient des patients de génotype 3 cirrhotiques, soutiennent l'utilisation de Daklinza + sofosbuvir pendant 24 semaines chez ces patients. La pertinence de l'ajout de la ribavirine à ce schéma thérapeutique n'est pas établie (voir rubrique 5.1).

Les données cliniques en faveur de l'utilisation de Daklinza et sofosbuvir chez les patients infectés par un VHC de génotype 4 et 6 sont limitées. Il n'y a pas de données cliniques chez les patients de génotype 5 (voir rubrique 5.1).

##### Patients avec une maladie hépatique décompensée Child-Pugh C

La sécurité et l'efficacité de Daklinza dans le traitement des patients infectés par le VHC et ayant une maladie hépatique décompensée Child-Pugh C ont été établies dans l'étude clinique ALLY-1 (AI444215, Daklinza + sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines) ; cependant, les taux de RVS étaient plus bas que chez les patients ayant une maladie hépatique Child-Pugh A et B. Aussi, de façon

conservatrice, un traitement par Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirine pendant 24 semaines est proposé aux patients Child-Pugh C (voir rubriques 4.2 et 5.1). La ribavirine peut être ajoutée selon l'évaluation clinique propre à chaque patient.

#### Co-infection à VHC/VHB (virus de l'hépatite B)

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB), dont certains avec issue fatale, ont été signalés pendant ou après le traitement par des agents antiviraux à action directe. Le dépistage du VHB doit être effectué chez tous les patients avant le début du traitement. Les patients co-infectés par le VHB/VHC sont à risque de réactivation du VHB et doivent donc être surveillés et pris en charge conformément aux recommandations cliniques en vigueur.

#### Retraitement avec daclatasvir

L'efficacité de Daklinza chez les patients ayant déjà été exposés à un inhibiteur de NS5A lors d'un traitement antérieur n'a pas été encore établie.

#### Exigences relatives à la grossesse et la contraception

Daklinza ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. L'utilisation d'une méthode de contraception hautement efficace doit être maintenue pendant 5 semaines après la fin de traitement par Daklinza (voir rubrique 4.6).

Lorsque Daklinza est utilisé en association avec la ribavirine, les contre-indications et mises en garde de ce médicament sont applicables. Des effets tératogènes et/ou embryocides significatifs ont été démontrés dans toutes les espèces animales exposées à la ribavirine ; par conséquent, toutes les précautions doivent être prises pour éviter toute grossesse chez les patientes et les partenaires féminines de patients (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine).

#### Interactions avec les médicaments

La co-administration de Daklinza avec d'autres médicaments peut modifier la concentration de ces derniers et d'autres médicaments peuvent altérer la concentration du daclatasvir. Se référer à la rubrique 4.3 pour la liste des médicaments contre-indiqués qui peuvent entraîner une perte potentielle de l'effet thérapeutique de Daklinza. Se référer à la rubrique 4.5 pour les interactions médicamenteuses connues et autres interactions potentiellement significatives.

#### Population pédiatrique

Daklinza n'est pas recommandé chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans, car la sécurité et l'efficacité de Daklinza n'ont pas été établies dans cette population.

#### Informations importantes concernant certains composants de Daklinza

Daklinza contient du lactose. Il ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

#### Traitements concomitants contre-indiqués (voir rubrique 4.3)

Daklinza est contre-indiqué en association avec des médicaments inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, comme par exemple, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital, la rifampicine, la rifabutine, la rifapentine, la dexaméthasone à usage systémique, et le millepertuis (*Hypericum perforatum*), qui peuvent être à l'origine d'une diminution de l'exposition et d'une perte d'efficacité de Daklinza.

#### Interactions potentielles avec d'autres médicaments

Le daclatasvir est un substrat du CYP3A4, de la P-gp et des transporteurs de cations organiques (OCT) 1. Les inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 et de la P-gp sont susceptibles de diminuer les taux plasmatiques et l'effet thérapeutique de daclatasvir. La co-administration avec des inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp est contre-indiquée alors qu'une adaptation posologique de Daklinza est recommandée quand il est co-administré avec des inducteurs modérés du CYP3A4 et de la P-gp (voir Tableau 4). Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 peuvent augmenter les taux

plasmatiques de daclatasvir. Une adaptation posologique de Daklinza est recommandée quand il est co-administré avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir Tableau 4). Il est probable que la co-administration avec des médicaments inhibant l'activité de la P-gp ou des OCT1 ait un effet limité sur l'exposition au daclatasvir.

Le daclatasvir est un inhibiteur de la P-gp, des polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP) 1B1, des OCT1 et de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). L'administration de Daklinza peut augmenter l'exposition systémique aux médicaments qui sont des substrats des P-gp, OATP 1B1, OCT1 ou BCRP, ce qui peut augmenter ou prolonger leurs effets thérapeutiques et leurs effets indésirables. Des précautions sont nécessaires si le médicament a un index thérapeutique étroit (voir Tableau 4).

Daclatasvir est un très faible inducteur du CYP3A4 et induit une diminution de 13% de l'exposition au midazolam. Cependant, s'agissant d'un effet limité, une adaptation posologique des substrats du CYP3A4 administrés de façon concomitante n'est pas nécessaire.

Pour plus d'informations sur les interactions médicamenteuses des médicaments co-administrés, il convient de consulter les Résumés des Caractéristiques du Produit respectifs.

#### Tableau des interactions

Le Tableau 4 présente des informations issues des études d'interactions médicamenteuses relatives à daclatasvir, incluant des recommandations cliniques pour des interactions médicamenteuses établies ou potentiellement significatives. L'augmentation cliniquement significative de la concentration est indiquée par le symbole « ↑ », la diminution cliniquement significative par le symbole « ↓ », l'absence de modification significative par le symbole « ↔ ». Les rapports de moyennes géométriques, si ces données sont disponibles, sont présentés avec leurs intervalles de confiance (IC) à 90 % entre parenthèses. Les études présentées dans le Tableau 4 ont été menées chez des volontaires sains adultes, sauf mention contraire. Le tableau n'est pas exhaustif.

**Tableau 4 : Interactions avec les autres médicaments et recommandations posologiques**

Médicaments par classes thérapeutiques	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<b>ANTIVIRAUX, VHC</b>		
<i>Inhibiteur nucléotidique de la polymérase</i>		
<b>Sofosbuvir 400 mg une fois par jour</b> (daclatasvir 60 mg une fois par jour)  Etude menée chez des patients atteints d'une hépatite C chronique	↔ Daclatasvir* ASC : 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)  ↔ GS-331007** ASC : 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)  * La comparaison par rapport au daclatasvir a été effectuée à titre de référence historique (données de 3 études sur l'administration de daclatasvir 60 mg une fois par jour en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine). ** GS-331007 est le métabolite circulant majeur de la pro-drogue du sofosbuvir.	Aucune adaptation posologique de Daklinza ou du sofosbuvir n'est nécessaire.

**Tableau 4 : Interactions avec les autres médicaments et recommandations posologiques**

Médicaments par classes thérapeutiques	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<i>Inhibiteurs de protéase (IPs)</i>		
<b>Bocéprévir</b>	Interaction non étudiée. <i>Prévisible en raison d'une inhibition du CYP3A4 par le bocéprévir :</i> ↑ Daclatasvir	La dose de Daklinza doit être réduite à 30 mg une fois par jour en cas de co-administration avec le bocéprévir ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4.
<b>Siméprévir 150 mg une fois par jour</b> (daclatasvir 60 mg une fois par jour)	↑ Daclatasvir ASC : 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)  ↑ Siméprévir ASC : 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)	Aucune adaptation posologique de Daklinza ou du siméprévir n'est nécessaire.
<b>Télaprévir 500 mg toutes les 12h</b> (daclatasvir 20 mg une fois par jour)  <b>Télaprévir 750 mg toutes les 8h</b> (daclatasvir 20 mg une fois par jour)	↑ Daclatasvir ASC : 2,32 (2,06, 2,62) C <sub>max</sub> : 1,46 (1,28, 1,66)  ↔ Télaprévir ASC : 0,94 (0,84, 1,04) C <sub>max</sub> : 1,01 (0,89, 1,14)  ↑ Daclatasvir ASC : 2,15 (1,87, 2,48) C <sub>max</sub> : 1,22 (1,04, 1,44)  ↔ Télaprévir ASC : 0,99 (0,95, 1,03) C <sub>max</sub> : 1,02 (0,95, 1,09)  Inhibition du CYP3A4 par le télaprévir	La dose de Daklinza doit être réduite à 30 mg une fois par jour en cas de co-administration avec le télaprévir ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4.
<i>Autres antiviraux VHC</i>		

**Tableau 4 : Interactions avec les autres médicaments et recommandations posologiques**

Médicaments par classes thérapeutiques	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<p><b>Peg-interféron alfa 180 µg une fois par semaine et ribavirine 1000 mg ou 1200 mg/jour en deux prises</b> (daclatasvir 60 mg une fois par jour)</p> <p>Étude menée chez des patients atteints d'hépatite C chronique</p>	<p>↔ Daclatasvir ASC : ↔* C<sub>max</sub> : ↔* C<sub>min</sub> : ↔*</p> <p>↔ Peg-interféron alfa C<sub>min</sub> : ↔*</p> <p>↔ Ribavirine ASC : 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>* Les paramètres PK du daclatasvir administré en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine dans cette étude ont été similaires à ceux observés dans une étude dans laquelle des sujets infectés par le VHC ont reçu du daclatasvir en monothérapie pendant 14 jours. Les concentrations PK minimales du peg-interféron alfa chez les patients ayant reçu du peg-interféron alfa, de la ribavirine et du daclatasvir ont été comparables à celles observées chez les patients ayant reçu du peg-interféron alfa, de la ribavirine et un placebo.</p>	<p>Aucune adaptation posologique de Daklinza, du peg-interféron alfa ou de la ribavirine n'est nécessaire.</p>
<b>ANTIVIRAUX, VIH ou VHB</b>		
<i>Inhibiteurs de la protéase (IPs)</i>		
<p><b>Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg une fois par jour</b> (daclatasvir 20 mg une fois par jour)</p>	<p>↑ Daclatasvir ASC* : 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)</p> <p>Inhibition du CYP3A4 par le ritonavir</p> <p>* Les résultats sont normalisés pour une dose de 60 mg.</p>	<p>La dose de Daklinza doit être réduite à 30 mg une fois par jour en cas de co-administration avec l'atazanavir/ritonavir, atazanavir/cobicistat ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4.</p>
<b>Atazanavir/cobicistat</b>	<p>Interaction non étudiée. <i>Prévisible en raison d'une inhibition du CYP3A4 par atazanavir/cobicistat :</i> ↑ Daclatasvir</p>	

**Tableau 4 : Interactions avec les autres médicaments et recommandations posologiques**

<b>Médicaments par classes thérapeutiques</b>	<b>Interaction</b>	<b>Recommandations concernant la co-administration</b>
<b>Darunavir 800 mg/ritonavir 100 mg une fois par jour</b> (daclatasvir 30 mg une fois par jour)	↔ Daclatasvir ASC : 1,41 (1,32, 1,50) C <sub>max</sub> : 0,77 (0,70, 0,85)  ↔ Darunavir ASC : 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)	Aucune adaptation posologique de Daklinza 60 mg une fois par jour, darunavir/ritonavir (800/100 mg une fois par jour ou 600/100 mg deux fois par jour) ou darunavir/cobicistat n'est nécessaire.
<b>Darunavir/cobicistat</b>	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↔ Daclatasvir	
<b>Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg deux fois par jour</b> (daclatasvir 30 mg, une fois par jour)	↔ Daclatasvir ASC : 1,15 (1,07, 1,24) C <sub>max</sub> : 0,67 (0,61, 0,74)  ↔ Lopinavir* ASC : 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'effet de 60 mg de daclatasvir sur le lopinavir peut être plus élevé.	Aucune adaptation posologique de Daklinza 60 mg une fois par jour ou lopinavir/ritonavir n'est nécessaire.
<i>Inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)</i>		
<b>Fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg une fois par jour</b> (daclatasvir 60 mg une fois par jour)	↔ Daclatasvir ASC : 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)  ↔ Ténofovir ASC : 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)	Aucune adaptation posologique de Daklinza ou du ténofovir n'est nécessaire.
<b>Lamivudine Zidovudine Emtricitabine Abacavir Didanosine Stavudine</b>	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↔ Daclatasvir ↔ INTI	Aucune adaptation posologique de Daklinza ou d'un INTI n'est nécessaire.
<i>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)</i>		
<b>Éfavirenz 600 mg une fois par jour</b> (daclatasvir 60 mg une fois par jour/120 mg une fois par jour)	↓ Daclatasvir ASC* : 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)  Induction du CYP3A4 par l'éfavirenz  * Les résultats sont normalisés pour une dose de 60 mg.	La dose de Daklinza doit être augmentée à 90 mg une fois par jour en cas de co-administration avec l'éfavirenz.

**Tableau 4 : Interactions avec les autres médicaments et recommandations posologiques**

<b>Médicaments par classes thérapeutiques</b>	<b>Interaction</b>	<b>Recommandations concernant la co-administration</b>
<b>Etravirine</b> <b>Névirapine</b>	Interaction non étudiée. <i>Prévisible en raison d'une induction du CYP3A4 par l'étravirine ou la névirapine :</i> ↓ Daclatasvir	Du fait du manque de données, la co-administration de Daklinza avec l'étravirine ou la névirapine n'est pas recommandée.
<b>Rilpivirine</b>	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↔ Daclatasvir ↔ Rilpivirine	Aucune adaptation posologique de Daklinza ou de la rilpivirine n'est nécessaire.
<i>Inhibiteurs d'intégrase</i>		
<b>Dolutégravir 50 mg une fois par jour</b> (daclatasvir 60 mg une fois par jour)	↔ Daclatasvir ASC: 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)  ↑ Dolutégravir ASC: 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)  L'inhibition de la P-gp et de la BCRP par daclatasvir	Aucune adaptation posologique de Daklinza ou de dolutégravir n'est nécessaire.
<b>Raltégravir</b>	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↔ Daclatasvir ↔ Raltégravir	Aucune adaptation posologique de Daklinza ou de raltégravir n'est nécessaire.
<b>Elvitégravir, cobicistat, emtricitabine, fumarate de ténofovir disoproxil</b>	Interaction non étudiée pour le comprimé en association fixe. <i>Prévisible en raison d'une inhibition du CYP3A4 par le cobicistat :</i> ↑ Daclatasvir	La dose de Daklinza doit être réduite à 30 mg une fois par jour en cas de co-administration avec le cobicistat ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4.
<i>Inhibiteur de fusion</i>		
<b>Enfuvirtide</b>	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↔ Daclatasvir ↔ Enfuvirtide	Aucune adaptation posologique de Daklinza ou de l'enfuvirtide n'est nécessaire.
<i>Antagoniste du récepteur CCR5</i>		
<b>Maraviroc</b>	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↔ Daclatasvir ↔ Maraviroc	Aucune adaptation posologique de Daklinza ou du maraviroc n'est nécessaire.

**Tableau 4 : Interactions avec les autres médicaments et recommandations posologiques**

Médicaments par classes thérapeutiques	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<b>ANTI-ACIDES</b>		
<i>Antagonistes des récepteurs histaminiques H<sub>2</sub></i>		
<b>Famotidine 40 mg dose unique</b> (daclatasvir 60 mg dose unique)	↔ Daclatasvir ASC : 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)  Augmentation du pH gastrique	Aucune adaptation posologique de Daklinza n'est nécessaire.
<i>Inhibiteurs de la pompe à protons</i>		
<b>Oméprazole 40 mg une fois par jour</b> (daclatasvir 60 mg dose unique)	↔ Daclatasvir ASC : 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)  Augmentation du pH gastrique	Aucune adaptation posologique de Daklinza n'est nécessaire.
<b>ANTI-BACTERIENS</b>		
<b>Clarithromycine</b> <b>Télithromycine</b>	Interaction non étudiée. <i>Prévisible en raison de l'inhibition du CYP3A4 par l'antibactérien :</i> ↑ Daclatasvir	La dose de Daklinza doit être réduite à 30 mg une fois par jour quand il est co-administré avec la clarithromycine, la télithromycine ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4.
<b>Erythromycine</b>	Interaction non étudiée. <i>Prévisible en raison de l'inhibition du CYP3A4 par l'antibactérien :</i> ↑ Daclatasvir	L'administration de Daklinza avec de l'érythromycine peut conduire à une augmentation des concentrations du daclatasvir. La prudence est recommandée.
<b>Azithromycine</b> <b>Ciprofloxacine</b>	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↔ Daclatasvir ↔ Azithromycine or Ciprofloxacine	Aucune adaptation posologique de Daklinza, ou de l'azithromycine ou de la ciprofloxacine n'est nécessaire.
<b>ANTICOAGULANTS</b>		
<b>Dabigatran éxexilate</b>	Interaction non étudiée. <i>Prévisible en raison d'une inhibition de la P-gp par le daclatasvir:</i> ↑ Dabigatran éxexilate	Une surveillance de la tolérance est recommandée en cas d'initiation d'un traitement par Daklinza chez les patients recevant du dabigatran éxexilate ou d'autres substrats intestinaux de la P-gp qui ont un index thérapeutique étroit.
<b>Warfarine</b>	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↔ Daclatasvir ↔ Warfarine	Aucune adaptation posologique de Daklinza ou de la warfarine n'est nécessaire.
<b>ANTICONVULSANTS</b>		

**Tableau 4 : Interactions avec les autres médicaments et recommandations posologiques**

<b>Médicaments par classes thérapeutiques</b>	<b>Interaction</b>	<b>Recommandations concernant la co-administration</b>
<b>Carbamazépine Oxcarbazépine Phénobarbital Phénytoïne</b>	Interaction non étudiée. <i>Prévisible en raison d'une induction du CYP3A4 par l'anticonvulsivant :</i> ↓ Daclatasvir	La co-administration de Daklinza avec la carbamazépine, l'oxcarbazépine, le phénobarbital, la phénytoïne ou d'autres inducteurs puissants du CYP3A4 est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
<b>ANTIDÉPRESSEURS</b>		
<i>Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine</i>		
<b>Escitalopram 10 mg une fois par jour</b> (daclatasvir 60 mg une fois par jour)	↔ Daclatasvir ASC : 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 ASC : 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)	Aucune adaptation posologique de Daklinza ou de l'escitalopram n'est nécessaire.
<b>ANTIFONGIQUES</b>		
<b>Kétoconazole 400 mg une fois par jour</b> (daclatasvir 10 mg dose unique)	↑ Daclatasvir ASC : 3,00 (2,62, 3,44) C <sub>max</sub> : 1,57 (1,31, 1,88)  Inhibition du CYP3A4 par le kétoconazole	La dose de Daklinza doit être diminuée à 30 mg une fois par jour en cas de co-administration avec le kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4.
<b>Itraconazole Posaconazole Voriconazole</b>	Interaction non étudiée. <i>Prévisible en raison d'une inhibition du CYP3A4 par l'antifongique :</i> ↑ Daclatasvir	
<b>Fluconazole</b>	Interaction non étudiée. <i>Prévisible en raison d'une inhibition du CYP3A4 par l'antifongique :</i> ↑ Daclatasvir ↔ Fluconazole	Des augmentations modérées des concentrations de daclatasvir sont attendues, mais aucune adaptation posologique de Daklinza ou du fluconazole n'est nécessaire.
<b>ANTIMYCOBACTÉRIENS</b>		
<b>Rifampicine 600 mg une fois par jour</b> (daclatasvir 60 mg dose unique)	↓ Daclatasvir ASC : 0,21 (0,19, 0,23) C <sub>max</sub> : 0,44 (0,40, 0,48)  Induction du CYP3A4 par la rifampicine	La co-administration de Daklinza avec la rifampicine, la rifabutine, la rifapentine ou d'autres inducteurs puissants du CYP3A4 est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
<b>Rifabutine Rifapentine</b>	Interaction non étudiée. <i>Prévisible en raison d'une induction du CYP3A4 par l'antimycobactérien :</i> ↓ Daclatasvir	

**Tableau 4 : Interactions avec les autres médicaments et recommandations posologiques**

Médicaments par classes thérapeutiques	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<b>MÉDICAMENTS CARDIOVASCULAIRES</b>		
<i>Antiarythmiques</i>		
<b>Digoxine 0,125 mg une fois par jour</b> (daclatasvir 60 mg une fois par jour)	↑ Digoxine ASC : 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)  Inhibition de la P-gp par le daclatasvir	La digoxine doit être utilisée avec précaution en cas de co-administration avec Daklinza. Il convient de prescrire initialement la plus faible dose de digoxine. Les concentrations sériques de digoxine doivent être surveillées et utilisées pour adapter la posologie de la digoxine afin d'obtenir l'effet clinique souhaité.
<b>Amiodarone</b>	Interaction non étudiée.	N'utiliser que si aucun traitement alternatif n'est disponible. Une surveillance étroite est recommandée en cas de co-administration de ce médicament et de Daklinza en association avec sofosbuvir (voir rubriques 4.4 et 4.8).
<i>Inhibiteurs des canaux calciques</i>		
<b>Diltiazem</b> <b>Nifédipine</b> <b>Amlodipine</b>	Interaction non étudiée. <i>Prévisible en raison d'une inhibition du CYP3A4 par l'inhibiteur calcique :</i> ↑ Daclatasvir	L'administration de Daklinza avec l'un de ces inhibiteurs calciques peut conduire à une augmentation des concentrations de daclatasvir. La prudence est recommandée.
<b>Vérapamil</b>	Interaction non étudiée. <i>Prévisible en raison d'une inhibition du CYP3A4 et de la P-gp par le vérapamil :</i> ↑ Daclatasvir	L'administration de Daklinza avec le vérapamil peut conduire à une augmentation des concentrations de daclatasvir. La prudence est recommandée.
<b>CORTICOSTÉROÏDES</b>		
<b>Dexaméthasone à usage systémique</b>	Interaction non étudiée. <i>Prévisible en raison d'une induction du CYP3A4 par la dexaméthasone :</i> ↓ Daclatasvir	La co-administration de Daklinza avec la dexaméthasone à usage systémique ou d'autres inducteurs puissants du CYP3A4 est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
<b>PRODUITS DE PHYTOTHÉRAPIE</b>		
<b>Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)</b>	Interaction non étudiée. <i>Prévisible en raison d'une induction du CYP3A4 par le millepertuis :</i> ↓ Daclatasvir	La co-administration de Daklinza avec le millepertuis ou d'autres inducteurs puissants du CYP3A4 est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

**Tableau 4 : Interactions avec les autres médicaments et recommandations posologiques**

Médicaments par classes thérapeutiques	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<b>CONTRACEPTIFS HORMONAUX</b>		
<b>Éthinylœstradiol 35 µg une fois par jour pendant 21 jours + norgestimate 0,180/0,215/0,250 mg une fois par jour pendant 7/7/7 jours</b> (daclatasvir 60 mg une fois par jour)	<p>↔ Éthinylœstradiol ASC : 1,01 (0,95, 1,07) C<sub>max</sub> : 1,11 (1,02, 1,20)</p> <p>↔ Norelgestromine ASC : 1,12 (1,06, 1,17) C<sub>max</sub> : 1,06 (0,99, 1,14)</p> <p>↔ Norgestrel ASC : 1,12 (1,02, 1,23) C<sub>max</sub> : 1,07 (0,99, 1,16)</p>	Un contraceptif oral contenant 35 µg d'éthinylœstradiol et 0,180/0,215/0,250 mg de norgestimate est recommandé avec Daklinza. Les autres contraceptifs oraux n'ont pas été étudiés.
<b>IMMUNOSUPPRESSEURS</b>		
<b>Ciclosporine 400 mg dose unique</b> (daclatasvir 60 mg une fois par jour)	<p>↔ Daclatasvir ASC : 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)</p> <p>↔ Ciclosporine ASC : 1,03 (0,97, 1,09) C<sub>max</sub> : 0,96 (0,91, 1,02)</p>	Quand Daklinza est co-administré avec la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus ou le mycophénolate mofétil, aucune adaptation posologique de l'un de ces médicaments n'est nécessaire.
<b>Tacrolimus 5 mg dose unique</b> (daclatasvir 60 mg une fois par jour)	<p>↔ Daclatasvir ASC : 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)</p> <p>↔ Tacrolimus ASC : 1,00 (0,88, 1,13) C<sub>max</sub> : 1,05 (0,90, 1,23)</p>	
<b>Sirolimus Mycophénolate mofétil</b>	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↔ Daclatasvir ↔ Immunosuppresseur	
<b>MÉDICAMENTS HYPOLIPÉMIANTS</b>		
<i>Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase</i>		
<b>Rosuvastatine 10 mg dose unique</b> (daclatasvir 60 mg une fois par jour)	<p>↑ Rosuvastatine ASC : 1,58 (1,44, 1,74) C<sub>max</sub> : 2,04 (1,83, 2,26)</p> <p>Inhibition de l'OATP 1B1 et de la BCRP par le daclatasvir</p>	Des précautions sont nécessaires en cas de co-administration de Daklinza et de rosuvastatine ou d'autres substrats de l'OATP 1B1 ou de la BCRP.
<b>Atorvastatine Fluvastatine Simvastatine Pitavastatine Pravastatine</b>	Interaction non étudiée. <i>Prévisible en raison d'une inhibition de l'OATP1B1 et/ou de la BCRP par daclatasvir :</i> ↑ de la concentration de la statine	

**Tableau 4 : Interactions avec les autres médicaments et recommandations posologiques**

Médicaments par classes thérapeutiques	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<b>ANALGÉSIFIQUES NARCOTIQUES</b>		
<p><b>Buprénorphine/naloxone, 8/2 mg à 24/6 mg une fois par jour en dose individuelle*</b> (60 mg de daclatasvir une fois par jour)</p> <p>* évaluée chez des adultes présentant une dépendance aux opioïdes recevant un traitement d'entretien stable par buprénorphine/naloxone.</p>	<p>↔ Daclatasvir ASC : ↔* C<sub>max</sub> : ↔* C<sub>min</sub> : ↔*</p> <p>↑ Buprénorphine ASC : 1,37 (1,24, 1,52) C<sub>max</sub> : 1,30 (1,03, 1,64) C<sub>min</sub> : 1,17 (1,03, 1,32)</p> <p>↑ Norbuprénorphine ASC : 1,62 (1,30, 2,02) C<sub>max</sub> : 1,65 (1,38, 1,99) C<sub>min</sub> : 1,46 (1,12, 1,89)</p> <p>* Par rapport aux données historiques.</p>	<p>Aucune adaptation posologique de Daklinza ou de la buprénorphine n'est nécessaire, mais il est recommandé de surveiller les signes de toxicité aux opiacés chez les patients .</p>
<p><b>Méthadone, 40-120 mg une fois par jour en dose individuelle*</b> (60 mg de daclatasvir une fois par jour)</p> <p>* évaluée chez des adultes présentant une dépendance aux opioïdes recevant un traitement d'entretien stable par la méthadone.</p>	<p>↔ Daclatasvir ASC: ↔* C<sub>max</sub>: ↔* C<sub>min</sub>: ↔*</p> <p>↔ R-méthadone ASC : 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)</p> <p>* Par rapport aux données historiques.</p>	<p>Aucune adaptation posologique de Daklinza ou de la méthadone n'est nécessaire.</p>
<b>SÉDATIFS</b>		
<i>Benzodiazépines</i>		
<p><b>Midazolam 5 mg dose unique</b> (daclatasvir 60 mg une fois par jour)</p>	<p>↔ Midazolam ASC : 0,87 (0,83, 0,92) C<sub>max</sub> : 0,95 (0,88, 1,04)</p>	<p>Aucune adaptation posologique du midazolam, des autres benzodiazépines ou des substrats du CYP3A4 n'est nécessaire en cas de co-administration avec Daklinza</p>
<p><b>Triazolam</b> <b>Alprazolam</b></p>	<p>Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↔ Triazolam ↔ Alprazolam</p>	

Aucun effet pharmacocinétique cliniquement significatif n'est attendu lors de la co-administration du daclatasvir avec l'un des médicaments suivants : Inhibiteurs de la PDE-5, médicaments de la classe des inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) de l'Angiotensine (i.e. énalapril), médicaments de la classe des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (i.e. losartan, irbesartan, olméstartan, candésartan, valsartan), disopyramide, propafénone, flécaïnide, mexilitine, quinidine ou antiacides.

#### Population pédiatrique

Les études d'interaction ont été menées uniquement chez les adultes.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de daclatasvir chez la femme enceinte.

Les études sur le daclatasvir effectuées chez l'animal ont mis en évidence des effets embryotoxiques et tératogènes (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'Homme n'est pas connu.

Daklinza ne devrait pas être utilisé pendant la grossesse ou chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception (voir rubrique 4.4). L'utilisation d'une contraception hautement efficace doit être poursuivie pendant 5 semaines après la fin de traitement par Daklinza (voir rubrique 4.5).

Daklinza étant utilisé en association avec d'autres médicaments, les contre-indications et mises en garde de ces autres médicaments sont applicables.

Pour des recommandations plus détaillées concernant la grossesse et la contraception, consulter les Résumés des Caractéristiques du Produit respectifs de la ribavirine et du peg-interféron alfa.

#### Allaitement

On ignore si le daclatasvir est excrété dans le lait maternel. Les données pharmacocinétiques et toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de daclatasvir ou de ses métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3). Un risque pour le nouveau né/nourrisson ne peut être exclu. Il sera demandé aux mères de ne pas allaiter si elles prennent Daklinza.

#### Fertilité

Il n'existe pas de données relatives à l'effet du daclatasvir sur la fertilité chez l'Homme.

Chez les rats, aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité n'a été observé (voir rubrique 5.3).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Des sensations vertigineuses ont été décrites lors d'un traitement par Daklinza en association au sofosbuvir, et des sensations vertigineuses, troubles de l'attention, vision trouble et baisse de l'acuité visuelle ont été décrits pendant le traitement par Daklinza en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité global du daclatasvir repose sur les données de 2215 patients atteints d'infection à VHC chronique, ayant reçu un traitement par Daklinza une fois par jour en association au sofosbuvir avec ou sans ribavirine (n = 679, données poolées) ou en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine (n = 1536, données poolées), issues de 14 études cliniques au total.

#### *Daklinza en association au sofosbuvir*

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : fatigue, céphalées et nausées. Les effets indésirables de Grade 3 ont été rapportés chez moins de 1% des patients et aucun patient n'a eu d'effet indésirable de Grade 4. Quatre patients ont arrêté leur traitement par Daklinza pour cause d'événements indésirables, seul l'un d'entre eux a été considéré comme lié au traitement étudié.

#### *Daklinza en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine*

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les suivants : fatigue, céphalée, prurit, anémie, syndrome pseudo-grippal, nausées, insomnie, neutropénie, asthénie, rash, appétit diminué, sécheresse cutanée, alopecie, pyrexie, myalgie, irritabilité, toux, diarrhée, dyspnée et arthralgie. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ayant une sévérité d'au moins de Grade 3 (fréquence supérieure ou égale à 1 %) ont été la neutropénie, l'anémie, la lymphopénie et la thrombocytopénie. Le profil de sécurité du daclatasvir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine était similaire à celui observé avec le peg-interféron alfa et la ribavirine seuls, y compris pour les patients avec cirrhose.

#### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables présentés dans le Tableau 5 sont classés par schéma thérapeutique, système-organe et par fréquence : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à

< 1/100), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

**Tableau 5 : Effets indésirables dans les études cliniques**

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	
Fréquence	<i>Daklinza +sofosbuvir + ribavirine N=203</i>	<i>Daklinza +sofosbuvir N=476</i>
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		
très fréquent	anémie	
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
fréquent	appétit diminué	
<b>Affections psychiatriques</b>		
fréquent	insomnie, irritabilité	insomnie
<b>Affections du système nerveux</b>		
très fréquent	céphalée	céphalée
fréquent	sensations vertigineuses, migraine	sensations vertigineuses, migraine
<b>Affections vasculaires</b>		
fréquent	bouffées de chaleur	
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		
fréquent	dyspnée, dyspnée d'effort, toux, congestion nasale	
<b>Affections gastro-intestinales</b>		
très fréquent	nausée	
fréquent	diarrhée, vomissement, douleur abdominale, reflux gastro- oesophagien, constipation, bouche sèche, flatulence	nausée, diarrhée, douleur abdominale
<b>Affections de la peau et du tissu sous cutané</b>		
fréquent	rash, alopecie, prurit, sécheresse cutanée	
<b>Affections musculo squelettiques et systémiques</b>		
fréquent	arthralgie, myalgie	arthralgie, myalgie
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		
très fréquent	fatigue	fatigue

#### *Anomalies biologiques*

Dans les études cliniques associant Daklinza au sofosbuvir avec ou sans ribavirine, une baisse de l'hémoglobine de Grade 3 a été observée chez 2% des patients ; tous ces patients avaient reçu Daklinza + sofosbuvir + ribavirine. Des augmentations de la bilirubine totale de Grade 3/4 ont été observées chez 5% des patients (toutes chez des patients co-infectés par le VIH qui recevaient concomitamment de l'atazanavir, avec une cirrhose Child-Pugh A, B, ou C, ou en situation de post-transplantation hépatique).

#### Description d'effets indésirables sélectionnés

### *Arythmies cardiaques*

Des cas de bradycardie sévère et de troubles de la conduction ont été observés avec Daklinza en association avec sofosbuvir lors de la co-administration avec l'amiodarone et/ou d'autres médicaments diminuant la fréquence cardiaque (voir rubriques 4.4 et 4.5).

### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Daklinza chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Les données sur le surdosage accidentel de daclatasvir dans les études cliniques sont limitées. Dans les études cliniques de phase 1, les volontaires sains ayant reçu jusqu'à 100 mg une fois par jour pendant 14 jours ou des doses uniques atteignant 200 mg n'ont présenté aucun effet indésirable inattendu.

Il n'existe aucun antidote connu en cas de surdosage par le daclatasvir. Le traitement du surdosage du daclatasvir doit consister en la prise de mesures générales de soutien, incluant une surveillance des signes vitaux, et l'observation de l'état clinique du patient. Comme le daclatasvir est fortement lié aux protéines (99 %) et a un poids moléculaire > 500, la dialyse n'est pas susceptible de réduire significativement les concentrations plasmatiques du daclatasvir.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antiviral à action directe, Code ATC : J05AX14

#### Mécanisme d'action

Le daclatasvir est un inhibiteur de la protéine non structurale 5A (NS5A), une protéine multifonctionnelle constituant un composant essentiel du complexe de réplication du VHC. Le daclatasvir inhibe la réplication de l'ARN viral et l'assemblage des virions.

#### Activité antivirale en culture cellulaire

Le daclatasvir est un inhibiteur de la réplication du VHC de génotypes 1a et 1b dans les cellules contenant des réplicons, avec des valeurs de concentration efficace (diminution de 50 %, CE<sub>50</sub>) de respectivement 0,003-0,050 et 0,001-0,009 nM, en fonction du test utilisé. Les valeurs de CE<sub>50</sub> du daclatasvir dans les systèmes de réplicons étaient de 0,003-1,25 nM pour les génotypes 3a, 4a, 5a, et 6a, et de 0,034-19 nM pour le génotype 2a, ainsi que de 0,020 nM pour le génotype 2a (JFH-1) infectieux.

Le daclatasvir a présenté des interactions additives à synergiques avec l'interféron alfa, les IPs de la protéine non structurale 3 (NS3) du VHC, les inhibiteurs non nucléosidiques de la protéine non structurale 5B (NS5B) du VHC, et les analogues nucléosidiques de NS5B du VHC dans les études d'association utilisant des cellules contenant des réplicons du VHC. Aucun antagonisme de l'activité antivirale n'a été observé.

Aucune activité antivirale significative n'a été observée contre une variété de virus à ARN et à ADN dont le VIH, ce qui confirme que le daclatasvir inhibe de façon très spécifique et sélective le VHC.

#### Résistance en culture cellulaire

Des substitutions conférant une résistance des virus de génotypes 1-4 au daclatasvir ont été observées dans la région N-terminale de 100 acides aminés de la protéine NS5A dans un système de réplicons sur cellules. Les substitutions associées à la résistance L31V et Y93H ont été fréquemment observées

dans les virus de génotype 1b, alors que les substitutions de résistance M28T, L31V/M, Q30E/H/R, et Y93C/H/N étaient fréquentes dans les virus de génotype 1a. Ces substitutions ont conféré une résistance de faible niveau ( $CE_{50} < 1$  nM) aux virus de génotype 1b, et des niveaux plus élevés de résistance aux virus de génotype 1a ( $CE_{50}$  jusqu'à 350 nM). Les variants les plus résistants avec une substitution unique d'acide aminé dans les virus de génotype 2a et de génotype 3a étaient respectivement F28S ( $CE_{50} > 300$  nM) et Y93H ( $EC_{50} > 1\ 000$  nM). Pour le génotype 4, les substitutions d'acides aminés 30 et 93 ( $CE_{50} < 16$  nM) étaient fréquemment sélectionnées.

#### *Résistance croisée*

Les réplicons de VHC exprimant des substitutions associées à une résistance au daclatasvir sont restés pleinement sensibles à l'interféron alfa et d'autres médicaments anti-VHC ayant d'autres mécanismes d'action, comme les inhibiteurs de protéase NS3 et les inhibiteurs (nucléosidiques et non nucléosidiques) de polymérase NS5B.

#### Efficacité et sécurité clinique

Dans les essais cliniques associant daclatasvir au sofosbuvir ou au peg-interféron alfa et à la ribavirine, l'ARN du VHC a été mesuré à l'aide du test COBAS TaqMan VHC (version 2.0), à utiliser avec le système High Pure, avec une limite inférieure de quantification (LIQ) de 25 UI/ml. La RVS était le critère principal afin de déterminer le taux de guérison virologique au VHC. Elle était définie comme un ARN du VHC  $< LIQ$  à la semaine 12 après la fin du traitement (RVS12) pour les études AI444040, ALLY-1 (AI444215), ALLY-2 (AI444216), ALLY-3 (AI444218), AI444042 et AI444043 et un ARN du VHC indetectable à la semaine 24 après la fin du traitement (RVS24) pour l'étude AI444010.

#### *Daclatasvir en association au sofosbuvir*

L'efficacité et la sécurité de Daklinza 60mg une fois par jour en association au sofosbuvir 400 mg une fois par jour dans le traitement des patients atteints d'une infection chronique par le VHC ont été évaluées dans quatre études en ouvert (AI444040, ALLY-1, ALLY-2 et ALLY-3). Dans l'étude AI444040, 211 adultes infectés par un VHC de génotype 1, 2 ou 3 et non cirrhotiques ont reçu du daclatasvir et du sofosbuvir, avec ou sans ribavirine. Chez les 167 patients infectés par un VHC de génotype 1, 126 étaient naïfs de tout traitement, et 41 présentaient un échec de traitement antérieur par IP (bocéprévir ou télaprévir). Les 44 patients infectés par un VHC de génotype 2 (n=26) ou 3 (n=18) étaient naïfs de tout traitement. La durée du traitement était de 12 semaines pour les 82 patients infectés par un VHC de génotype 1 naïfs de tout traitement, et de 24 semaines pour tous les autres patients dans l'étude. Chez les 211 patients, l'âge médian était de 54 ans (limites : 20 à 70) ; 83 % étaient caucasiens, 12 % étaient noirs/afro-américains, 2 % étaient asiatiques et 20 % étaient hispaniques ou latino-américains. Le score moyen du FibroTest (méthode diagnostique non invasive validée) était de 0,460 (limites : 0,03 à 0,89). La conversion du score du FibroTest au score METAVIR correspondant suggère que 35 % de l'ensemble des patients (49 % des patients présentant un échec de traitement antérieur par IP, 30 % des patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3) avaient une fibrose hépatique de stade  $\geq F3$ . La plupart des patients (71 %, y compris 98 % des échecs de traitement antérieur par IP) avaient des génotypes IL28B rs12979860 non CC.

La RVS12 était atteinte chez 99 % des patients porteurs de VHC de génotype 1, 96 % des patients porteurs de VHC de génotype 2 et 89% des patients avec un génotype 3 (voir Tableaux 6 et 7). La réponse virologique était rapide (la charge virale mesurée à la semaine 4 a montré que plus de 97 % des patients répondaient au traitement) et n'était pas influencée par le sous-type du VHC (1a/1b), le génotype IL28B, ou l'utilisation de la ribavirine. Chez les patients naïfs de tout traitement pour lesquels la RVS a été documentée à la fois à la semaine 12 et à la semaine 24 de suivi, la concordance entre la RVS12 et la RVS24 était de 99,5 %, indépendamment de la durée du traitement. Chez les patients naïfs de tout traitement infectés par un VHC de génotype 1, la réponse observée dans le groupe ayant reçu 12 semaines de traitement était similaire à celle observée dans le groupe ayant reçu 24 semaines de traitement (Tableau 6).

**Tableau 6 : Résultats du traitement, daclatasvir en association au sofosbuvir, chez des patients infectés par le VHC de génotype 1 dans l'Etude AI444040**

	Naïfs de tout traitement			Échecs de traitement antérieur par téléprévir ou bocéprévir		
	daclatasvir + sofosbuvir N=70	daclatasvir + sofosbuvir + ribavirine N=56	Tous N=126	daclatasvir + sofosbuvir N=21	daclatasvir + sofosbuvir + ribavirine N=20	Tous N=41
Fin du traitement						
ARN-VHC indétectable	70 (100%)	56 (100%)	126 (100%)	19 (91%)	19 (95%)	38 (93%)
RVS12 (Global)*	70 (100%)	55 (98%)*	125 (99%)*	21 (100%)	20 (100%)	41 (100%)
Durée de traitement : 12 semaines	41/41 (100%)	40/41 (98%)	81/82 (99%)	--	--	--
Durée de traitement : 24 semaines	29/29 (100%)	15/15 (100%)	44/44 (100%)	21 (100%)	20 (100%)	41 (100%)
Score de fibrose hépatique ≥ F3	--	--	41/41 (100%)	--	--	20/20 (100%)

\* Les patients qui ont des données manquantes à la semaine 12 de suivi sont considérés répondeurs si le taux d'ARN du VHC à la visite d'après est disponible et est < LIQ. Un patient naïf de traitement avait des données manquantes à la semaine 12 et à la semaine 24 de suivi.

**Tableau 7 : Résultats du traitement, daclatasvir en association au sofosbuvir, 24 semaines, chez des patients naïfs de traitement et infectés par le VHC de génotype 2 ou 3**

	Génotype 2			Génotype 3		
	daclatasvir + sofosbuvir N=17	daclatasvir + sofosbuvir + ribavirine N=9	Tous Génotype 2 N=26	daclatasvir + sofosbuvir N=13	daclatasvir + sofosbuvir + ribavirine N=5	Tous Génotype 3 N=18
Fin du traitement						
ARN-VHC indétectable	17 (100%)	9 (100%)	26 (100%)	11 (85%)	5 (100%)	16 (89%)
RVS12*	17 (100%)	8 (89%)*	25 (96%)*	11 (85%)	5 (100%)	16 (89%)
Score de fibrose hépatique ≥ F3			8/8 (100%)			5/5 (100%)
<b>Echec virologique</b>						
Échappement Virologique**	0	0	0	1 (8%)	0	1 (6%)
Rechute**	0	0	0	1/11 (9%)	0	1/16 (6%)

\* Les patients qui ont des données manquantes à la semaine 12 de suivi sont considérés répondeurs si le taux d'ARN du VHC à la visite d'après est disponible et est < LIQ. Un patient de génotype 2 avait des données manquantes à la semaine 12 et à la semaine 24 de suivi.

\*\* Le patient avec échappement virologique avait le critère d'échappement virologique tel que défini dans le protocole : ARN-VHC < LIQ et détectable à la semaine 8 de traitement. La rechute était définie comme un ARN du VHC ≥ LIQ durant le suivi après un ARN du VHC < LIQ à la fin du traitement. La rechute inclut les observations jusqu'à la semaine 24 de suivi.

### ***Cirrhose et post-transplantation hépatique (ALLY-1)***

Dans l'étude ALLY-1, l'association de daclatasvir, sofosbuvir et ribavirine administrée pendant 12 semaines était évaluée chez 113 patients adultes atteints d'hépatite C chronique, cirrhotiques Child-Pugh A, B ou C (n=60), ou avec une récurrence du VHC après transplantation hépatique (n=53). Les patients atteints de VHC des génotypes 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 étaient éligibles pour participer à cette étude. Les patients recevaient daclatasvir 60mg une fois par jour, sofosbuvir 400mg une fois par jour et ribavirine (dose initiale de 600mg) pendant 12 semaines et étaient suivis pendant 24 semaines après l'arrêt de traitement. Les principales caractéristiques démographiques des patients et caractéristiques de la maladie sont présentés dans le Tableau 8.

**Tableau 8: Principales caractéristiques démographiques des patients et caractéristiques de la maladie dans l'étude ALLY-1**

	<b>Cohorte de cirrhotiques N = 60</b>	<b>Post-Transplantés hépatique N = 53</b>
Age (années): médiane (intervalle)	58 (19-75)	59 (22-82)
Origine ethnique : Caucasiens	57 (95%)	51 (96%)
Noirs/Afro-américains	3 (5%)	1 (2%)
Autre	0	1 (2%)
Génotype du VHC :		
1a	34 (57%)	31 (58%)
1b	11 (18%)	10 (19%)
2	5 (8%)	0
3	6 (10%)	11 (21%)
4	4 (7%)	0
6	0	1 (2%)
Stade de fibrose		
F0	0	6 (11%)
F1	1 (2%)	10 (19%)
F2	3 (5%)	7 (13%)
F3	8 (13%)	13 (25%)
F4	48 (80%)	16 (30%)
Non rapporté	0	1 (2%)
Classes de CP		ND
CP A	12 (20%)	
CP B	32 (53%)	
CP C	16 (27%)	
Score de MELD		ND
Moyenne	13,3	
Médiane	13,0	
T1, T3	10, 16	
Min, Max	8, 27	

ND: Non déterminé

La RVS12 était atteinte chez 83% (50/60) des patients dans la cohorte des cirrhotiques, avec une différence marquée entre les patients Child-Pugh A ou B (92-94%) comparé aux patients Child-Pugh C (56%), elle était atteinte chez 94% des patients de la cohorte post transplantation (Tableau 9). Les taux de RVS étaient comparables quel que soit l'âge, l'origine ethnique et le sexe, le génotype IL28B, ou la charge virale initiale du VHC. Dans la cohorte des cirrhotiques, 4 patients atteints de carcinome hépatocellulaire avaient bénéficié d'une transplantation hépatique après 1 à 71 jours de traitement ; 3 des 4 patients avaient reçu 12 semaines d'extension du traitement en post transplantation hépatique et

1 patient, traité pendant 23 jours avant la transplantation, n'avait pas eu d'extension du traitement. Tous les 4 patients avaient obtenu une RVS12.

**Tableau 9: Résultats du traitement, daclatasvir en association au sofosbuvir et à la ribavirine, 12 semaines, chez des patients cirrhotiques ou ayant une récurrence de l'infection au VHC après transplantation hépatique, Etude ALLY-1**

	Cohorte de cirrhotiques N=60		Post-transplantés hépatiques N=53	
Fin de traitement				
ARN-VHC indétectable	58/60 (97%)		53/53 (100%)	
	RVS12	Rechute	RVS12	Rechute
Tous les patients	50/60 (83%)	9/58* (16%)	50/53 (94%)	3/53 (6%)
Cirrhose			ND	ND
CP A	11/12 (92%)	1/12 (8%)		
CP B	30/32 (94%)	2/32 (6%)		
CP C	9/16 (56%)	6/14 (43%)		
Génotype 1	37/45 (82%)	7/45 (16%)	39/41 (95%)	2/41 (5%)
1a	26/34 (77%)	7/33 (21%)	30/31 (97%)	1/31 (3%)
1b	11/11 (100%)	0%	9/10 (90%)	1/10 (10%)
Génotype 2	4/5 (80%)	1/5 (20%)	--	--
Génotype 3	5/6 (83%)	1/6 (17%)	10/11 (91%)	1/11 (9%)
Génotype 4	4/4 (100%)	0%	--	--
Génotype 6	--	--	1/1 (100%)	0%

ND: Non déterminé

\* 2 patients avaient un ARN-VHC détectable à la fin du traitement ; 1 de ces patients a atteint la RVS.

#### **Co-infection VHC / VIH (ALLY-2)**

Dans l'étude ALLY-2, l'association de daclatasvir et sofosbuvir administrée pendant 12 semaines était évaluée chez 153 patients adultes atteints d'une hépatite chronique et co-infectés par le VIH ; 101 patients étaient naïfs de tout traitement antiviral pour le VHC et 52 patients étaient en échec d'un précédent traitement. Les patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 étaient éligibles pour participer à cette étude, incluant des patients avec une cirrhose compensée (Child-Pugh A). La dose de daclatasvir était ajustée en fonction du traitement antirétroviral concomitant. Les caractéristiques initiales démographiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude sont résumées dans le Tableau 10.

**Tableau 10 : Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude ALLY-2**

Caractéristiques du Patient	daclatasvir + sofosbuvir 12 semaines N = 153
Age (années): médiane (intervalle)	53 (24-71)
Origine ethnique :	
Caucasiens	97 (63%)
Noirs/Afro-américains	50 (33%)
Autre	6 (4%)
Génotype du VHC :	

**Tableau 10 : Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude ALLY-2**

Caractéristiques du Patient	daclatasvir + sofosbuvir
	12 semaines N = 153
1a	104 (68%)
1b	23 (15%)
2	13 (8%)
3	10 (7%)
4	3 (2%)
Cirrhose compensée	24 (16%)
Traitement VIH concomitant:	
à base d'IP	70 (46%)
A base d'INNTI	40 (26%)
Autre	41 (27%)
Aucun	2 (1%)

La RVS12 était atteinte chez 97% (149/153) des patients traités par daclatasvir et sofosbuvir pendant 12 semaines dans ALLY-2. Les taux de RVS étaient >94% quelque soit le traitement antirétroviral combiné associé (TARc), incluant : les IP boostés, INNTI et inhibiteurs de l'intégrase (Inhibiteur du transfert de brin de l'intégrase). Les taux de RVS étaient comparables quel que soit le traitement du VIH, l'âge, l'origine ethnique, le sexe, le génotype IL28B, ou le taux d'ARN du VHC à l'inclusion. Les résultats en fonction du traitement antérieur du VHC sont présentés dans le Tableau 11.

Un troisième groupe de traitement dans l'étude ALLY-2 comportait 50 patients co-infectés par le VIH naïfs de traitement VHC qui avaient reçu daclatasvir et sofosbuvir pendant 8 semaines. Les caractéristiques initiales démographiques de ces 50 patients étaient généralement comparables à celles des patients ayant reçu 12 semaines de traitement à l'étude. Le taux de RVS chez les patients traités pendant 8 semaines était moins élevé pour cette durée de traitement tel que résumé dans le Tableau 11.

**Tableau 11: Résultats du traitement, daclatasvir en association au sofosbuvir chez les patients ayant une co-infection VHC/VIH dans l'étude ALLY-2**

	Traitement de 8 semaines	Traitement de 12 semaines	
	Naïfs de traitement VHC N=50	Naïfs de traitement VHC N=101	Prétraités VHC* N=52
Fin du traitement ARN-VHC indétectable	50/50 (100%)	100/101 (99%)	52/52 (100%)
RVS12	38/50 (76%)	98/101 (97%)	51/52 (98%)
Absence de cirrhose **	34/44 (77%)	88/90 (98%)	34/34 (100%)
Avec cirrhose **	3/5 (60%)	8/9 (89%)	14/15 (93%)
Génotype 1	31/41 (76%)	80/83 (96%)	43/44 (98%)
1a	28/35 (80%)	68/71 (96%)	32/33 (97%)
1b	3/6 (50%)	12/12 (100%)	11/11 (100%)
Génotype 2	5/6 (83%)	11/11 (100%)	2/2 (100%)
Génotype 3	2/3 (67%)	6/6 (100%)	4/4 (100%)
Génotype 4	0	1/1 (100%)	2/2 (100%)

**Echec virologique**

**Tableau 11: Résultats du traitement, daclatasvir en association au sofosbuvir chez les patients ayant une co-infection VHC/VIH dans l'étude ALLY-2**

	Traitement de 8 semaines	Traitement de 12 semaines	
	Naïfs de traitement VHC N=50	Naïfs de traitement VHC N=101	Prétraités VHC* N=52
ARN-VHC détectable à la fin de traitement	0	1/101 (1%)	0
Rechute	10/50 (20%)	1/100 (1%)	1/52 (2%)
Données manquantes post-traitement	2/50 (4%)	1/101 (1%)	0

\* Traitement principalement à base d'interféron +/-NS3/4 IP.

\*\* La cirrhose est déterminée par une biopsie du foie, FibroScan >14.6 kPa, ou score du FibroTest  $\geq 0.75$  et aspartate aminotransférase (ASAT): platelet ratio index (APRI) >2. Chez 5 patients, le grade de cirrhose était indéterminé.

### VHC de génotype 3 (ALLY-3)

Dans l'étude ALLY-3, l'association de daclatasvir et du sofosbuvir pendant 12 semaines était évaluée chez 152 patients infectés par un VHC de génotype 3 ; 101 patients étaient naïfs de traitement et 51 patients étaient en échec à un précédent traitement. L'âge médian était de 55 ans (de 24 à 73 ans) ; 90% des patients étaient caucasiens ; 4% étaient noirs/afro-américains ; 5% étaient asiatiques ; 16% étaient hispaniques ou latino-américains. La charge virale médiane était de 6,42 log<sub>10</sub> UI/ml, et 21% des patients avaient une cirrhose compensée. La plupart des patients (61%) avaient des génotypes IL-28B rs12979860 non-CC.

La RVS12 était atteinte chez 90% des patients naïfs de traitement et chez 86% des patients en échec à un précédent traitement. La réponse était rapide (la charge virale à la semaine 4 montrait que plus de 95% des patients répondaient au traitement) et n'était pas influencée par le génotype IL-28B. Les taux de RVS12 étaient plus faibles parmi les patients ayant une cirrhose (voir tableau 12).

**Table 12: Résultats du traitement, daclatasvir en association au sofosbuvir, 12 semaines, chez des patients infectés par le VHC de génotype 3 dans l'Etude ALLY-3**

	Naïfs de traitement N=101	Prétraités* N=51	Total N=152
Fin du traitement			
ARN-VHC indétectable	100 (99 %)	51 (100 %)	151 (99 %)
RVS12**	91 (90 %)	44 (86 %)	135 (89 %)
Sans cirrhose <sup>‡</sup>	73/75 (97 %)	32/34 (94 %)	105/109 (96 %)
Avec cirrhose <sup>‡</sup>	11/19 (58 %)	9/13 (69 %)	20/32 (63 %)
<b>Echec virologique</b>			
Rebond virologique	0	0	0
ARN-VHC détectable à la fin du traitement	1 (1 %)	0	1 (0,7 %)
Rechute	9/100 (9 %)	7/51 (14 %)	16/151 (11 %)

\* Traitement principalement à base d'interféron, mais 7 patients avaient reçu sofosbuvir + ribavirine et 2 patients avaient reçu un inhibiteur de la cyclophyliline.

\*\* La cirrhose est déterminée par une biopsie du foie (METAVIR F4) pour 14 patients, FibroScan >14.6 kPa pour 11 patients ou Score de FibroTest  $\geq 0,75$  et aspartate aminotransférase (ASAT) ; () >2 pour 7 patients.

Pour 11 patients, le statut cirrhotique n'était pas connu ou non concluant (score du FibroTest >0,48 à <0,75 ou APRI >1 to ≤2).

### Usage compassionnel

Les patients ayant une hépatite chronique C (quelque soit le génotype) à haut risque de décompensation ou de décès dans les 12 mois en absence de traitement étaient traités dans le cadre d'un programme d'usage compassionnel. Dans une analyse préliminaire, les patients avec virus de génotype 3 étaient traités par daclatasvir + sofosbuvir +/- ribavirine pendant 12 ou 24 semaines, 24 semaines de traitement étaient associées à un risque plus faible de rechute (environ 5%). La pertinence de l'ajout de la ribavirine à un schéma thérapeutique de 24 semaines n'est pas établie. Dans une cohorte, la majorité des patients avaient été traités par daclatasvir + sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines. Le taux de rechute était de 15% environ et comparable entre les patients avec un score de Child-Pugh A et B et C. Les programmes ne permettent pas une comparaison directe de l'efficacité entre les schémas thérapeutiques de 12 et 24 semaines.

### *Daklinza en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine*

Les études AI444042 et AI444010 sont des études randomisées, en double aveugle qui évaluaient l'efficacité et la tolérance de l'association de daclatasvir au peg-interféron alfa et à la ribavirine (pegIFN/RBV) dans le traitement de patients adultes infectés par le VHC, naïfs de traitement et avec une maladie hépatique compensée (incluant la cirrhose). L'étude AI444042 avait inclus des patients avec un génotype 4 et l'étude AI444010 avait inclus des patients avec un génotype 1 ou 4. L'étude AI444043 est une étude en ouvert, en un bras évaluant daclatasvir associé au pegIFN/RBV chez des adultes naïfs de traitement atteints d'une infection chronique par le VHC de génotype 1 et co-infectés par le VIH.

Dans l'étude AI444042, les patients avaient reçu du daclatasvir à la dose de 60 mg une fois par jour (n=82) ou placebo (n=42) plus pegIFN/RBV pendant 24 semaines. Les patients du groupe daclatasvir qui n'avaient pas un ARN du VHC indétectable à la semaine 4 et à la semaine 12 et les patients du groupe placebo étaient éligibles à 24 semaines supplémentaires de pegIFN/RBV. Les patients traités avaient un âge médian de 49 ans (limites : 20 à 71) ; 77 % des patients étaient caucasiens ; 19 % étaient noirs/afro-américains ; 4 % étaient hispaniques ou latino-américains. Dix pour cent des patients avaient une cirrhose compensée et 75 % des patients avaient un génotype IL-28B rs12979860 non-CC. Les résultats du traitement de l'étude AI444042 sont présentés dans le Tableau 13. La réponse était rapide (à la semaine 4, 91 % des patients traités par daclatasvir avaient un ARN du VHC < LIQ), les taux de RVS 12 étaient plus élevés chez les patients avec un génotype IL-28B CC que les génotypes non CC et chez les patients avec un taux d'ARN du VHC à l'inclusion < 800 000 UI/ml mais plus élevés chez les patients traités par daclatasvir que chez les patients traités par placebo et ce dans tous les sous-groupes.

Dans l'étude AI444010, les patients avaient reçu du daclatasvir à la dose de 60 mg une fois par jour (n = 158) ou un traitement par placebo (n = 78) plus pegIFN/RBV jusqu'à la semaine 12. Les patients du groupe daclatasvir 60 mg une fois par jour et qui avaient un taux d'ARN du VHC <LIQ à la semaine 4 et indétectable à la semaine 10 étaient alors randomisés pour recevoir 12 semaines supplémentaires de daclatasvir 60 mg + pegIFN/RBV ou du placebo + pegIFN/RBV pour une durée totale de 24 semaines. Les patients initialement randomisés pour recevoir du placebo et ceux du groupe daclatasvir qui n'avaient pas un taux d'ARN du VHC < LIQ à la semaine 4 et indétectable à la semaine 10 poursuivaient le pegIFN/RBV jusqu'à compléter 48 semaines de traitement. Les patients traités avaient un âge médian de 50 ans (limites : 18 à 67) ; 79 % des patients étaient caucasiens, 13 % étaient noirs/afro-américains, 1 % étaient asiatiques et 9 % étaient hispaniques ou latino-américains. Sept pour cent des patients avaient une cirrhose compensée ; 92 % étaient porteurs d'un VHC de génotype 1 (72 % 1a et 20 % 1b) et 8 % étaient porteurs de VHC de génotype 4 ; 65 % des patients avaient un génotype IL-28B rs12979860 non CC.

Les résultats du traitement de l'étude AI444010 chez des patients infectés par le VHC avec un génotype 4 sont présentés dans le Tableau 13. Pour le génotype 1, le taux de RVS12 était de 64 % (54 % pour le sous-type 1a ; 84 % pour le sous-type 1b) pour les patients traités avec daclatasvir + pegIFN/RBV et de 36 % pour les patients traités avec placebo + pegIFN/RBV. Pour les patients traités

avec daclatasvir ayant des résultats de taux d'ARN du VHC lors des semaines 12 et 24 de suivi, la concordance entre la RVS12 et la RVS24 était de 97 % pour le VHC de génotype 1 et de 100 % pour le VHC de génotype 4.

**Tableau 13: Résultats du traitement, daclatasvir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine (pegIFN/RBV), chez des patients naïfs de traitement infectés par le VHC de génotype 4**

	Etude AI444042		Etude AI444010	
	daclatasvir + pegIFN/RBV N=82	pegIFN/RBV N=42	daclatasvir + pegIFN/RBV N=12	pegIFN/RBV N=6
Fin du traitement				
ARN-VHC indétectable	74 (90%)	27 (64%)	12 (100%)	4 (67%)
RVS12*	67 (82%)	18 (43%)	12 (100%)	3 (50%)
Pas de cirrhose	56/69 (81%)**	17/38 (45%)	12/12 (100%)	3/6 (50%)
Avec cirrhose	7/9 (78%)**	1/4 (25%)	0	0
<b>Echec virologique</b>				
Echec virologique pendant le traitement <sup>‡</sup>	8 (10%)	15 (36%)	0	0
Rechute <sup>‡</sup>	2/74 (3%)	8/27 (30%)	0	1/4 (25%)

\* Les patients qui ont des données manquantes à la semaine 12 de suivi sont considérés répondeurs si leur taux d'ARN du VHC à la visite d'après est disponible et est < LIQ.

\*\* Le statut de la cirrhose n'a pas été documenté chez 4 patients dans le groupe daclatasvir + pegIFN/RBV.

AI444043 : 301 patients naïfs de traitement atteints d'une infection à VHC de génotype 1 et co-infectés par le VIH (10% avec une cirrhose compensée) avaient été traités par daclatasvir en association au pegIFN/RBV. La posologie de daclatasvir était de 60 mg une fois par jour, avec des ajustements de la posologie pour une utilisation concomitante d'antirétroviraux (voir rubrique 4.5). Les patients atteignant une réponse virologique [ARN VHC indétectable aux semaines 4 et 12] arrêtaient le traitement après 24 semaines alors que ceux qui n'avaient pas atteint une réponse virologique recevaient un traitement complémentaire de 24 semaines en association avec pegIFN/RBV, pour atteindre un total de 48 semaines. La RVS 12 avait été atteinte chez 74% des patients dans cette étude (génotype 1a : 70%, génotype 1b : 79%).

#### Données d'efficacité à long terme

Une étude de suivi en cours a fourni des données limitées sur la durabilité de la réponse jusqu'à 3 ans après un traitement par daclatasvir. Parmi les patients ayant atteint une RVS12 sous daclatasvir et sofosbuvir ( $\pm$  ribavirine) avec une durée médiane de suivi après RVS12 de 15 mois, aucune rechute n'a été observée. Parmi les patients ayant atteint une RVS12 sous daclatasvir + pegIFN/RBV avec une durée médiane de suivi après RVS12 de 22 mois, une rechute a été observée chez 1 % des patients.

#### Résistance dans les études cliniques

##### *Fréquence des variants NS5A associés à la résistance (VARs) à l'initiation du traitement*

Les VARs NS5A ont été fréquemment observés à l'initiation dans les études cliniques avec daclatasvir. Dans 9 études de phase 2/3 avec daclatasvir en association avec le peg-interféron alfa + ribavirine ou en association avec le sofosbuvir +/- ribavirine, ces variants ont été observés à l'inclusion avec les fréquences suivantes : 7 % chez les patients avec une infection de génotype 1a (M28T, Q30, L31 et/ou Y93), 11% chez les patients avec une infection de génotype 1b (L31 et/ou Y93H), 51% chez les patients avec une infection de génotype 2 (L31M), 8% chez les patients avec une infection de génotype 3 (Y93H) et 64% chez les patients avec une infection de génotype 4 (L28 et/ou L30).

### ***Daclatasvir en association au sofosbuvir***

#### *Impact des VARs NS5A observés à l'inclusion sur les taux de réponse virologique*

Les VARs NS5A ci-dessus présents à l'inclusion n'ont eu aucun impact majeur sur les taux de réponse virologique chez les patients traités par daclatasvir + sofosbuvir +/- ribavirine, à l'exception du variant Y93H du génotype 3 (observé chez 16/192 [8%] des patients). Le taux de RVS12 chez les patients infectés par le génotype 3 ayant ce VAR est réduit (rechute après la fin du traitement), en particulier chez les patients cirrhotiques. Le taux global de la réponse virologique chez les patients infectés par le génotype 3 traités pendant 12 semaines par daclatasvir + sofosbuvir (sans ribavirine) en présence et en absence du VAR Y93H était respectivement de 7/13 (54%) et 134/145 (92%). Il n'y avait pas de VAR Y93H présent initialement chez les patients infectés par le génotype 3 traités pendant 12 semaines par daclatasvir + sofosbuvir + ribavirine, et par conséquent les résultats de RVS ne peuvent pas être évalués.

#### *Emergence de résistance*

Dans une analyse poolée des études de Phase 2 et 3 pendant 12 ou 24 semaines portant sur 629 patients ayant reçu daclatasvir et sofosbuvir avec ou sans ribavirine pendant 12 ou 24 semaines, 34 patients ont fait l'objet d'une analyse de résistance pour cause d'échec virologique ou d'arrêt prématuré de l'étude avec des concentrations d'ARN-VHC supérieures à 1 000 UI/ml. Des VARs NS5A émergents ont été observés et sont rapportés dans le Tableau 14.

**Tableau 14: Résumé des substitutions émergentes NS5A du VHC observées pendant le traitement ou la période de suivi chez les patients de génotypes 1 à 3 qui n'ont pas atteint la RVS12**

Catégorie/ Substitution, n (%)	Génotype 1a	Génotype 1b	Génotype 2	Génotype 3
	N=301	N=79	N=44	N=197
Non-répondeurs (non-RVS12)	14*	1	2*	21**
avec séquençage disponible à l'inclusion et postérieurement à l'inclusion	12	1	1	20
avec VARs NS5A émergents***	10 (83%)	1 (100%)	0	16 (80%)
M28: T	2 (17%)	--	--	0
Q30: H, K, R	9 (75%)	--	--	--
L31: I, M, V	2 (17%)	0	0	1 (5%)
P32-deletion	0	1 (100%)	0	0
H58: D, P	2 (17%)	--	--	--
S62: L	--	--	--	2 (10%)
Y93: C, H, N	2 (17%)	0	0	11 (55%)

\* Patient(s) perdu(s) de vue,

\*\* Un patient a été considéré en échec selon le protocole (non-RVS) mais a atteint la RVS

\*\*\* Les VARs NS5A observés aux positions des acide aminés sont 28, 29, 30, 31, 32, 58, 62, 92, et 93

La substitution S282T associée à une résistance au sofosbuvir est apparue chez un seul patient infecté par le génotype 3 qui n'a pas atteint une RVS12.

Aucune donnée n'est disponible sur la persistance des substitutions associées à une résistance au daclatasvir au-delà de 6 mois après l'arrêt du traitement chez les patients traités par daclatasvir et sofosbuvir avec/sans ribavirine. Il a été montré que les substitutions émergentes associées à une résistance au daclatasvir persistaient pendant 2 ans après l'arrêt du traitement et au-delà chez les patients traités avec d'autres associations à base de daclatasvir.

### ***Daclatasvir en association au peg-interféron alfa et ribavirine***

A l'initiation du traitement, les VARs NS5A (M28T, Q30, L31 et Y93 chez les patients infectés par le génotype 1a ; L31 et Y93 chez les patients infectés par le génotype 1b) ont augmenté le

risque de non réponse au traitement chez les patients naïfs de tout traitement infectés par un génotype 1a ou 1b. Il n'y a pas d'impact apparent des VARs NS5A observés à l'inclusion sur les taux de réponse virologique chez les patients infectés par le génotype 4.

En cas de non réponse au traitement par daclatasvir + peg-interféron alfa + ribavirine, les VARs NS5A associés à une résistance sont généralement apparus au moment de l'échec (139/153 patients avec un virus de génotype 1a et 49/57 de génotype 1b). Les variants NS5A les plus fréquemment détectés incluaient Q30E ou Q30R en association L31M. La majorité des patients avec un virus de génotype 1a en échec de traitement présentait des variants NS5A émergents détectés en Q30 (127/139 [91 %]), et la majorité des patients avec un virus de génotype 1b en échec de traitement présentait des variants NS5A émergents détectés en L31 (37/49) [76 %]) et/ou Y93H (34/49) [69 %]). Chez un nombre limité de patients infectés par le génotype 4 ne répondant pas au traitement, les substitutions L28M et L30H/S ont été détectées au moment de l'échec.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec daclatasvir dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement d'une hépatite C chronique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Les propriétés pharmacocinétiques du daclatasvir ont été évaluées chez des volontaires sains adultes et chez des patients ayant une infection à VHC chronique. Après des doses orales multiples de daclatasvir 60 mg une fois par jour en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine chez des patients naïfs de tout traitement porteurs d'une infection à VHC chronique de génotype 1, la moyenne géométrique (CV %) de la  $C_{max}$  du daclatasvir était de 1 534 (58) ng/ml, celle de l'ASC<sub>0-24h</sub> était de 14 122 (70) ng•h/ml, et celle de la  $C_{min}$  était de 232 (83) ng/ml.

### Absorption

Le daclatasvir administré en comprimé a été facilement absorbé après des doses orales multiples, avec des concentrations plasmatiques maximales observées entre 1 et 2 heures après l'administration. Les paramètres  $C_{max}$ , ASC, et  $C_{min}$  du daclatasvir ont augmenté de manière proportionnelle à la dose. Un équilibre a été atteint après 4 jours d'administration quotidienne. À la dose de 60 mg, l'exposition au daclatasvir était similaire entre les volontaires sains et les patients infectés par le VHC. Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que le daclatasvir est un substrat de la P-gp. La biodisponibilité absolue de la formulation en comprimé est de 67 %.

### *Effet de la nourriture sur l'absorption orale*

Chez des volontaires sains, l'administration d'un comprimé de daclatasvir 60 mg après un repas riche en lipides a entraîné la diminution de la  $C_{max}$  et de l'ASC du daclatasvir de respectivement 28 % et 23 %, comparativement à l'administration à jeun. L'administration d'un comprimé de daclatasvir 60 mg après un repas léger n'a pas induit de diminution de l'exposition au daclatasvir.

### Distribution

À l'équilibre, la fixation aux protéines du daclatasvir chez les patients infectés par le VHC était d'environ 99 % et indépendante de la dose selon les doses étudiées (1 mg à 100 mg). Chez les patients ayant reçu un comprimé de daclatasvir 60 mg par voie orale suivi d'une dose à 100 µg de [<sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N]-daclatasvir en intra-veineux, le volume de distribution à l'état d'équilibre était de 47 l. Des études *in vitro* indiquent que le daclatasvir est activement et passivement transporté dans les hépatocytes. Le transport actif est médié par les OCT1 et d'autres transporteurs de captation non identifiés, mais pas par des transporteurs d'anions organiques (OAT) 2, le polypeptide co-transporteur du taurocholate de sodium (NTCP), ou des OATPs.

Daclatasvir est un inhibiteur des P-gp, OATP1B1 et BCRP. *In vitro*, daclatasvir est un inhibiteur des transporteurs rénaux, des OAT1 et 3, et OCT2, mais il ne devrait pas avoir d'effet clinique sur la pharmacocinétique des substrats de ces transporteurs.

### Biotransformation

Les études *in vitro* et *in vivo* indiquent que le daclatasvir est un substrat du CYP3A, l'isoenzyme CYP3A4 étant la principale isoforme de CYP responsable du métabolisme. Aucun métabolite ne circulait à des taux supérieurs à 5 % de la concentration du produit parent. Le daclatasvir, *in vitro*, n'a pas inhibé (CI<sub>50</sub> > 40 µM) les enzymes du CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ou 2D6.

### Élimination

Après l'administration de doses orales uniques de <sup>14</sup>C–daclatasvir chez des volontaires sains, 88 % de la radioactivité totale ont été récupérés dans les fèces (53 % sous forme de médicament inchangé) et 6,6 % étaient excrétés dans l'urine (principalement sous forme de médicament inchangé). Ces données indiquent que le foie est le principal organe de clairance du daclatasvir chez l'homme. Des études *in vitro* indiquent que le daclatasvir est activement et passivement transporté dans les hépatocytes. Le transport actif est médié par des OCT1 et d'autres transporteurs de captation non identifiés. Après l'administration de doses multiples de daclatasvir chez des patients infectés par le VHC, la demi-vie d'élimination terminale du daclatasvir était comprise entre 12 et 15 heures. Chez les patients ayant reçu un comprimé de daclatasvir 60 mg par voie orale suivi d'une dose à 100 µg de [<sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N]-daclatasvir en intra-veineux, la clairance totale était de 4,24 l/h.

### Populations particulières

#### *Insuffisance rénale*

La pharmacocinétique de daclatasvir suivant une dose orale unique de 60 mg a été étudiée chez des sujets non infectés par le VHC avec une insuffisance rénale. L'ASC de daclatasvir non lié était estimée être 18 %, 39 % et 51 % plus élevée pour les sujets avec des valeurs de la clairance de la créatinine (Clcr) respectivement de 60, 30 et 15 ml/min, par rapport aux sujets avec une fonction rénale normale. Les sujets avec une insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse avaient une augmentation de 27 % de l'ASC de daclatasvir et de 20 % de l'ASC de daclatasvir non lié par rapport aux sujets avec une fonction rénale normale (voir rubrique 4.2).

#### *Insuffisance hépatique*

La pharmacocinétique du daclatasvir après l'administration d'une dose orale unique de 30 mg a été étudiée chez des sujets non infectés par le VHC présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A), modérée (Child-Pugh B), et sévère (Child-Pugh C), comparativement à des sujets non insuffisants hépatiques. La C<sub>max</sub> et l'ASC de daclatasvir total (médicament libre et lié aux protéines) étaient inférieures chez les insuffisants hépatiques ; cependant, l'insuffisance hépatique n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur les concentrations de daclatasvir libre (voir rubrique 4.2).

#### *Sujets âgés*

L'analyse de la pharmacocinétique de population effectuée sur les données des études cliniques a indiqué que l'âge n'avait pas d'effet apparent sur la pharmacocinétique du daclatasvir.

#### *Population pédiatrique*

La pharmacocinétique du daclatasvir chez les patients pédiatriques n'a pas été évaluée.

#### *Sexe*

L'analyse de la pharmacocinétique de population a montré que le sexe était une covariable statistiquement significative sur la clairance orale apparente du daclatasvir (CL/F), les sujets de sexe féminin ayant une CL/F légèrement inférieure, mais l'amplitude de l'effet sur l'exposition au daclatasvir n'est pas cliniquement important.

#### *Race*

L'analyse de la pharmacocinétique de population effectuée sur les données des études cliniques a identifié la race (catégories "autres" [patients qui ne sont ni noirs/afro-américains, ni caucasiens ni asiatiques] et "noirs/afro-américains") comme une co-variable statistiquement significative sur la clairance orale (CL/F) du daclatasvir et sur le volume apparent de distribution (Vc/F) entraînant une légère augmentation de l'exposition par rapport aux caucasiens, mais l'ampleur de l'effet sur l'exposition au daclatasvir n'est pas cliniquement significatif.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

#### Toxicologie

Dans les études de toxicité avec des doses répétées chez l'animal, des effets hépatiques (hypertrophie/hyperplasie des cellules de kupffer, infiltrat de cellules mononucléées et hyperplasie du canal biliaire) et des effets sur les glandes surrénales (modification de la vacuolisation cytoplasmique et hypertrophie/hyperplasie corticosurrénale) ont été observés à une exposition similaire ou légèrement supérieure à l'exposition clinique humaine sur la base de l'ASC. Chez les chiens, une hypocellularité de la moelle osseuse avec des changements cliniques avait été observée à des expositions 9 fois supérieure à l'exposition clinique humaine. Aucun de ces effets n'a été observé chez l'Homme.

#### Carcinogénèse et mutagénèse

Le daclatasvir n'a pas été carcinogène chez la souris ou le rat à des expositions atteignant respectivement 8 ou 4 fois l'exposition clinique humaine. Aucune donnée montrant une activité mutagène ou clastogène n'a été observée dans les tests de mutagénèse *in vitro* (Ames), les essais de mutations dans les cellules d'ovaires de hamster chinois ou dans une étude de micronoyau *in vivo* après administration orale chez le rat.

#### Fertilité

Le daclatasvir n'a pas d'effet sur la fertilité chez les rates à toutes les doses testées. La plus forte exposition chez les femelles non affectées était 18 fois supérieure à celle chez l'homme. Chez le rat mâle, les effets sur les paramètres de la reproduction ont été limités à une diminution des poids de la prostate/des vésicules séminales, et une augmentation minimale de spermatozoïdes dysmorphiques à une dose de 200 mg/kg/jour ; cependant, aucun de ces résultats n'a affecté la fertilité ou le nombre de conceptus engendrés viables. L'exposition à cette dose chez les mâles est 19 fois celle chez l'homme.

#### Développement embryo-fœtal

Le daclatasvir est embryotoxique et tératogène chez les rats et les lapins à des expositions  $\geq$  4fois (rat) et 16 fois (lapin) celle chez l'homme. La toxicité sur le développement consistait en une augmentation de la létalité embryofœtale, une diminution du poids fœtal, et une augmentation de l'incidence des malformations fœtales et des variations. Chez les rats, les malformations ont touché en particulier le cerveau, le crâne, les yeux, les oreilles, le nez, la lèvre, le palais ou les membres et chez les lapins, les côtes et le système cardio-vasculaire. La toxicité maternelle incluant une mortalité, des avortements, des signes cliniques indésirables, une perte du poids corporel et une diminution de la prise alimentaire a été notée chez les deux espèces à des expositions 25 fois (rat) et 72 fois (lapin) l'exposition clinique humaine sur la base de l'ASC.

Dans une étude de développement pré- et post-natal chez le rat, on n'a observé ni toxicité maternelle ni toxicité embryofœtale à des doses atteignant 50 mg/kg/jour, associées à des valeurs d'ASC correspondant à 2 fois l'exposition clinique humaine. À la dose la plus élevée (100 mg/kg/jour), la toxicité maternelle incluait la mortalité et la dystocie ; la toxicité sur le développement incluait de légères diminutions de la viabilité de la descendance pendant les périodes péri- et néonatales, ainsi que des diminutions du poids de naissance persistant à l'âge adulte. L'ASC associée à cette dose est de 4 fois l'exposition clinique humaine.

#### Excrétion dans le lait maternel

Le daclatasvir a été excrété dans le lait maternel de rates à des concentrations correspondant à 1,7-2 fois les concentrations plasmatiques maternelles.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

#### Comprimé nu

Lactose anhydre

Cellulose microcristalline  
Croscarmellose sodique  
Dioxyde de silicium (E551)  
Stéarate de magnésium

#### Enrobage

Hypromellose  
Dioxyde de titane (E171)  
Macrogol 400  
Carmin d'indigo sur substrat d'aluminium (E132)  
Oxyde de fer jaune (E172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

Daklinza 30 mg et 60 mg comprimés pelliculés  
30 mois

Daklinza 90 mg comprimés pelliculés  
2 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquette thermoformée transparente/opercule d'aluminium en chlorure de polyvinyle/poly-chloro-trifluoro-éthylène (PVC/PCTFE) .

Boîte de 28 comprimés pelliculés en plaquettes thermoformées unidoses perforées.

Boîte de 28 comprimés pelliculés en plaquettes thermoformées calendaires non perforées.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Royaume-Uni

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

EU/1/14/939/005

EU/1/14/939/006

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 22 août 2014

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

{MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## A. FABRICANT RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

## B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

## C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

### • Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

### • Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

### • Obligation de mise en place de mesures post-autorisation

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après:

Description	Date
Afin d'évaluer le risque de récurrence du carcinome hépatocellulaire associé à Daklinza, le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit conduire, sur la base d'un protocole déterminé, une étude prospective de sécurité utilisant les données issues d'une cohorte d'un groupe bien défini de patients, et en soumettre les résultats. Le rapport final de l'étude devra être soumis pendant le 2ème trimestre de l'année 2021.	Q2 2021

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**TEXTE FIGURANT SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Daklinza 30 mg comprimés pelliculés  
daclatasvir

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 30 mg de daclatasvir (sous forme de dichlorhydrate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose.  
Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

28 comprimés pelliculés  
28 x 1 comprimé pelliculé

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Royaume-Uni

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/14/939/001 28 comprimés (plaquette avec calendrier)  
EU/1/14/939/002 28 x 1 comprimé

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Daklinza 30 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**TEXTE DE LA PLAQUETTE THERMOFORMÉE UNIDOSE (PERFORÉE)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Daklinza 30 mg comprimés  
daclatasvir

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

BMS

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS**

**TEXTE FIGURANT SUR LA PLAQUETTE THERMOFORMÉE CALENDRAIRE (NON PERFORÉE)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Daklinza 30 mg comprimés  
daclatasvir

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Lundi Mardi Mercredi Jeudi Vendredi Samedi Dimanche

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**FIGURANT TEXTE SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Daklinza 60 mg comprimés pelliculés  
daclatasvir

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 60 mg de daclatasvir (sous forme de dichlorhydrate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose.  
Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

28 comprimés pelliculés  
28 x 1 comprimé pelliculé

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Royaume-Uni

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/14/939/003 28 comprimés (plaquette avec calendrier)  
EU/1/14/939/004 28 x 1 comprimé

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Daklinza 60 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOUSOUDÉS**

**TEXTE FIGURANT SUR LA PLAQUETTE THERMOFORMÉE UNIDOSE (PERFORÉE)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Daklinza 60 mg comprimés  
daclatasvir

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

BMS

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS**

**TEXTE FIGURANT SUR LA PLAQUETTE THERMOFORMÉE CALENDRAIRE (NON PERFORÉE)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Daklinza 60 mg comprimés  
daclatasvir

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Lundi Mardi Mercredi Jeudi Vendredi Samedi Dimanche

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**FIGURANT TEXTE SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Daklinza 90 mg comprimés pelliculés  
daclatasvir

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 90 mg de daclatasvir (sous forme de dichlorhydrate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose.  
Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

28 comprimés pelliculés  
28 x 1 comprimé pelliculé

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Royaume-Uni

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/14/939/005 28 comprimés (plaquette avec calendrier)  
EU/1/14/939/006 28 x 1 comprimé

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Daklinza 90 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS**

**TEXTE FIGURANT SUR LA PLAQUETTE THERMOFORMÉE UNIDOSE (PERFORÉE)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Daklinza 90 mg comprimés  
daclatasvir

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

BMS

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS**

**TEXTE FIGURANT SUR LA PLAQUETTE THERMOFORMÉE CALENDRAIRE (NON PERFORÉE)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Daklinza 90 mg comprimés  
daclatasvir

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Lundi Mardi Mercredi Jeudi Vendredi Samedi Dimanche

**B. NOTICE**

## Notice: Information du patient

**Daklinza 30 mg comprimés pelliculés**  
**Daklinza 60 mg comprimés pelliculés**  
**Daklinza 90 mg comprimés pelliculés**  
daclatasvir

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Daklinza et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Daklinza ?
3. Comment prendre Daklinza ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Daklinza ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

### 1. Qu'est-ce que Daklinza et dans quel cas est-il utilisé ?

Daklinza contient le principe actif daclatasvir. Il est utilisé pour traiter les adultes ayant une hépatite C, une maladie infectieuse qui touche le foie, causée par le virus de l'hépatite C.

Ce médicament agit en empêchant le virus de l'hépatite C de se multiplier et d'infecter de nouvelles cellules. Ceci réduit la quantité de virus de l'hépatite C dans votre organisme et en élimine le virus de votre sang au bout d'un certain temps.

Daklinza doit toujours être utilisé en association avec d'autres médicaments contre l'hépatite C et ne doit jamais être utilisé seul.

Il est très important que vous lisiez également les notices des autres médicaments que vous prenez en même temps que Daklinza. Si vous avez des questions à propos des médicaments que vous prenez, n'hésitez pas à demander conseil à votre médecin ou votre pharmacien.

### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Daklinza ?

#### Ne prenez jamais Daklinza

- si vous êtes allergique au daclatasvir ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6 de cette notice)
- si vous prenez (par la bouche ou par toute autre voie) un des médicaments suivants :
  - phénytoïne, carbamazépine, oxcarbazépine ou phénobarbital, utilisés pour traiter les crises épileptiques
  - rifampicine, rifabutine ou rifapentine, des antibiotiques utilisés pour traiter la tuberculose
  - dexaméthasone, un corticoïde utilisé pour traiter les maladies allergiques et inflammatoires

- médicaments contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*, une préparation à base de plantes).  
Ces médicaments réduisent l'effet de Daklinza et peuvent conduire à ce que votre traitement ne marche pas. Informez immédiatement votre médecin si vous prenez l'un de ces médicaments.

Comme Daklinza doit toujours être utilisé en association avec d'autres médicaments contre l'hépatite C, veuillez à lire attentivement la rubrique « Ne prenez jamais » des notices de ces médicaments. En cas de doute sur les informations mentionnées dans les notices, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Daklinza.

Avertissez votre médecin dans les cas suivants :

- si vous prenez actuellement, ou avez pris au cours des derniers mois, le médicament amiodarone pour traiter des troubles du rythme cardiaque (votre médecin peut envisager un traitement alternatif si vous avez pris ce médicament)
- si vous présentez ou avez présenté une infection par le virus de l'hépatite B, car votre médecin peut vouloir vous surveiller étroitement
- votre foie est endommagé et ne fonctionne pas correctement (maladie hépatique décompensée)

Informez immédiatement votre médecin si vous prenez un médicament pour le coeur et si vous présentez au cours du traitement:

- essoufflement
- étourdissement
- palpitations
- évanouissement

### **Enfants et adolescents**

Daklinza n'est pas recommandé chez les patients âgés de moins de 18 ans. Daklinza n'a pas encore été étudié chez les enfants et les adolescents.

### **Autres médicaments et Daklinza**

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En effet, Daklinza est susceptible d'interagir avec le mode d'action d'autres médicaments. De plus, certains médicaments peuvent interagir avec le mode d'action de Daklinza. Votre médecin devra peut-être adapter la dose de Daklinza ou vous pourriez ne plus pouvoir prendre Daklinza en association avec certains médicaments.

Ne prenez pas Daklinza si vous prenez déjà l'un des médicaments suivants :

- phénytoïne, carbamazépine, oxcarbazépine or phénobarbital, utilisés pour traiter les crises épileptiques
- rifampicine, rifabutine ou rifapentine, antibiotiques utilisés pour traiter la tuberculose
- dexaméthasone, un stéroïde utilisé pour traiter les maladies inflammatoires et allergiques
- les médicaments contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*, une préparation à base de plantes).

Ces médicaments réduisent l'effet de Daklinza, aussi votre traitement ne marchera pas. Informez votre médecin si vous prenez l'un de ces médicaments.

Informez votre médecin si vous prenez un des médicaments suivants :

- amiodarone ou digoxine, utilisée dans le traitement des troubles du rythme cardiaque
- atazanavir/ritonavir, atazanavir/cobicistat, comprimé en association fixe d'élvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil, étravirine, névirapine ou éfavirenz utilisés pour traiter l'infection par le VIH
- bocéprévir ou télaprévir, utilisés pour traiter l'hépatite C
- clarithromycine, télichromycine ou érythromycine, utilisées pour traiter les infections bactériennes

- dabigatran éxétilate, utilisé pour prévenir les caillots sanguins
- kétoconazole, itraconazole, posaconazole ou voriconazole, utilisés pour traiter les infections fongiques
- vérapamil, diltiazem, nifédipine ou amlodipine, utilisés pour diminuer la pression sanguine
- rosuvastatine, atorvastatine, fluvastatine, simvastatine, pitavastatine ou pravastatine, utilisées pour diminuer le taux de cholestérol dans le sang
- contraceptifs oraux

Avec certains de ces médicaments, votre médecin devra peut-être adapter votre dose de Daklinza.

### **Grossesse et contraception**

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, prévenez votre médecin. Si vous débutez une grossesse, arrêtez de prendre Daklinza et contactez immédiatement votre médecin.

En cas de grossesse, vous ne devez pas prendre Daklinza.

Si vous êtes en âge d'être enceinte, utilisez une contraception efficace pendant le traitement et pendant les 5 semaines après la fin de votre traitement par Daklinza.

Daklinza est parfois utilisé en association avec la ribavirine. La ribavirine peut nuire à la santé de votre enfant à naître. Il est donc très important que vous (ou votre partenaire) ne soyez pas enceinte pendant ce traitement.

### **Allaitement**

On ignore si Daklinza passe dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par Daklinza.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Certains patients ont décrit des vertiges, des difficultés de concentration et des troubles visuels pendant le traitement par Daklinza en association avec d'autres médicaments contre l'hépatite C. Si vous présentez l'un de ces effets indésirables, ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas de machines.

### **Daklinza contient du lactose**

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres (par exemple, lactose), contactez-le avant de prendre Daklinza.

## **3. Comment prendre Daklinza ?**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

### **Dose recommandée**

La dose recommandée de Daklinza est de **60 mg une fois par jour**. Avalez le comprimé entier. Ne pas croquer ni écraser le comprimé à cause de son goût très désagréable. Daklinza peut être pris avec ou sans nourriture.

Certains autres médicaments peuvent interagir avec Daklinza et modifier les concentrations de Daklinza dans votre organisme. Si vous prenez un de ces médicaments, votre médecin pourra décider de modifier votre dose quotidienne de Daklinza pour garantir l'efficacité et la sécurité du traitement pour vous.

Comme Daklinza doit toujours être utilisé avec d'autres médicaments contre l'hépatite C, veuillez lire les notices de ces médicaments. Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.

### **Combien de temps prendre Daklinza ?**

Veillez à prendre Daklinza aussi longtemps que le médecin vous l'a prescrit.

La durée du traitement par Daklinza sera de 12 ou 24 semaines. La durée de votre traitement dépendra d'un éventuel traitement antérieur pour l'hépatite C, de l'état de votre foie, et des autres médicaments pris en association à Daklinza. Vous pourriez être amené(e) à prendre vos autres médicaments sur des durées différentes.

#### **Si vous avez pris plus de Daklinza que vous n'auriez dû**

Si vous prenez par accident plus de comprimés de Daklinza que le médecin vous l'a recommandé, contactez immédiatement votre médecin ou contactez le service des Urgences le plus proche pour conseil. Conservez la plaquette thermoformée des comprimés avec vous pour pouvoir décrire facilement ce que vous avez pris.

#### **Si vous oubliez de prendre Daklinza**

Il est important de ne pas oublier de dose de ce médicament

Si vous oubliez de prendre une dose :

- et si vous vous en rendez compte dans les 20 heures après l'heure de prise habituelle de Daklinza, vous devrez prendre le comprimé le plus tôt possible. Prenez ensuite la dose suivante comme prévu.
- et si vous vous en rendez compte plus de 20 heures après l'heure de prise habituelle de Daklinza, attendez et prenez la dose suivante comme prévu. Ne prenez pas une double dose (deux doses proches l'une de l'autre).

#### **Si vous arrêtez de prendre Daklinza**

Il est important de continuer à prendre Daklinza pendant toute la durée du traitement. Sinon, le médicament pourrait ne pas agir contre le virus de l'hépatite C. **N'arrêtez pas de prendre Daklinza, sauf si votre médecin vous le dit.**

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lorsque Daklinza est utilisé en association avec le sofosbuvir (sans ribavirine).

**Très fréquents** (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10) :

- maux de tête, fatigue

**Fréquents** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- troubles du sommeil
- sensations vertigineuses
- migraine
- nausées (mal au coeur), diarrhée, douleur abdominale
- douleur articulaire, muscles endoloris ou sensibles, indépendamment d'un effort

Lorsque Daklinza est utilisé en association avec le sofosbuvir et la ribavirine, les effets indésirables suivants ont été rapportés.

**Très fréquents** (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10) :

- maux de tête, nausées (mal au coeur), fatigue
- réduction du nombre de globules rouges (anémie)

**Fréquents** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- appétit diminué
- troubles du sommeil, irritabilité
- sensations vertigineuses
- migraine
- difficulté respiratoire, toux, congestion nasale (nez bouché)
- bouffée de chaleur
- sécheresse cutanée, perte ou raréfaction inhabituelle des cheveux, rash, démangeaisons
- diarrhée, vomissement, douleur abdominale, constipation, brûlures d'estomac, ballonnements gastriques ou intestinaux
- bouche sèche
- douleurs articulaires, muscles endoloris ou sensibles, indépendamment d'un effort

Lorsque Daklinza est utilisé avec le peg-interféron alfa et la ribavirine, les effets indésirables décrits sont les mêmes que ceux listés dans les notices de ces médicaments. Les plus fréquents de ces effets indésirables sont listés ci-dessous.

**Très fréquents** (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10) :

- appétit diminué
- troubles du sommeil
- maux de tête
- difficulté respiratoire
- nausées
- fatigue
- syndrome grippal, fièvre
- démangeaisons, sécheresse cutanée, perte ou raréfaction inhabituelle des cheveux, rash
- diarrhée
- toux
- douleur articulaire, muscles endoloris ou sensibles, indépendamment d'un effort, faiblesse inhabituelle
- irritabilité
- diminution du nombre de globules rouges (anémie), diminution du nombre de globules blancs

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement **via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Daklinza ?**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette thermoformée après "EXP". La date d'expiration fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Daklinza**

- La substance active est le daclatasvir. Chaque comprimé pelliculé contient 30 mg ; 60mg ou 90mg de daclatasvir (sous forme de dichlorhydrate).
- Les autres composants sont les suivants :
  - *Comprimé nu* : lactose anhydre (voir rubrique 2), cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de silicium (E551) et stéarate de magnésium
  - *Enrobage* : hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol 400, carmin d'indigo sur substrat d'aluminium (E132), oxyde de fer jaune (E172)

### **Qu'est ce que Daklinza et contenu de l'emballage extérieur**

Daklinza 30 mg : le comprimé pelliculé est vert, biconvexe, de forme pentagonale, avec la mention « BMS » gravée sur une face et « 213 » sur l'autre.

Daklinza 60 mg : le comprimé pelliculé est vert clair, biconvexe, de forme pentagonale, avec la mention « BMS » gravée sur une face et « 215 » sur l'autre.

Daklinza 90 mg : le comprimé pelliculé est vert clair, biconvexe, de forme ronde, avec la mention « BMS » estampée sur une face et « 213 » sur l'autre.

Les comprimés pelliculés de Daklinza à 30 mg, 60 mg et 90 mg sont présentés en boîtes de 28 comprimés conditionnés en plaquettes thermoformées calendaires non perforées et en plaquettes thermoformées unidoses perforées.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

#### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Royaume-Uni

#### **Fabricant**

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **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 52 369140

#### **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. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tel: +372 640 1030 Tlf: + 47 67 55 53 50

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
TEL: +385 1 2078 508

**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 67708347 Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Norge****Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: +386 1 2355 100

**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**

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.