

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Daklinza 30 mg Filmtabletten  
Daklinza 60 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### 30mgFilmtablette:

Jede Filmtablette enthält Daclatasvir Dihydrochlorid entsprechend 30 mg Daclatasvir.

### 60mgFilmtablette:

Jede Filmtablette enthält Daclatasvir Dihydrochlorid entsprechend 60 mg Daclatasvir.

Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Jede 30mgFilmtablette enthält 58 mg Lactose.

Jede 60mgFilmtablette enthält 116 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

### 30mgFilmtablette:

Grüne bikonvexe fünfeckige Tablette mit den Abmessungen 7,2 mm × 7,0 mm und

mit der Prägung „BMS“ auf der einen Seite und „213“ auf der anderen Seite.

### 60mgFilmtablette:

Hellgrüne bikonvexe fünfeckige Tablette mit den Abmessungen 9,1 mm × 8,9 mm und mit der Prägung „BMS“ auf der einen Seite und „215“ auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Daklinza wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen HCV-Genotypen, siehe Abschnitte 4.4 und 5.1

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Daklinza sollte durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der in der Behandlung der chronischen Hepatitis C erfahren ist.

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis von Daklinza ist 60 mg einmal täglich, zum Einnehmen. Daklinza kann mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Daklinza muss in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet werden. Vor Beginn der Behandlung mit Daklinza sollten auch die Fachinformationen (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

der anderen Arzneimittel des Regimes zurate gezogen werden.

Empfehlungen zu Behandlungsregimen und Behandlungsdauer finden sich in Tabelle 1 unten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

Siehe Tabelle 1

Die Ribavirin-Dosis bei Anwendung in Kombination mit Daklinza ist abhängig vom Körpergewicht (1.000 mg bei Patienten < 75 kg und 1.200 mg bei Patienten ≥ 75 kg).

### Dosierungsänderung, Unterbrechung und Abbruch der Behandlung

Eine Dosierungsänderung von Daklinza zum Management von Nebenwirkungen wird nicht empfohlen. Wenn eine der Komponenten des Regimes wegen Nebenwirkungen abgesetzt werden muss, darf Daklinza nicht als Monotherapie angewendet werden.

Es gibt keine virologischen Abbruchkriterien für die Behandlung mit der Kombination von Daklinza mit Sofosbuvir.

### Behandlungsabbruch bei Patienten mit ungenügendem virologischem Ansprechen während der Behandlung mit Daklinza, Peginterferon alfa und Ribavirin

Es ist unwahrscheinlich, dass Patienten mit ungenügendem virologischem Ansprechen während der Behandlung ein dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR, sustained virologic response) erreichen. Deswegen wird bei diesen Patienten ein Behandlungsabbruch empfohlen. Die HCV-RNA-Grenzwerte, bei denen ein Behandlungsabbruch erfolgen sollte (d.h. Abbruchkriterien) sind in Tabelle 2 auf Seite 2 aufgeführt.

**Tabelle 1: Empfehlungen zu Behandlungsregimen und Behandlungsdauer für die Kombinationstherapie mit Daklinza**

HCV-Genotyp und Patientenpopulation*	Behandlung	Behandlungsdauer
Genotyp 1 oder 4 ohne Zirrhose	Daklinza + Sofosbuvir	12 Wochen Bei vorbehandelten Patienten, deren Therapie auch einen NS3/4A-Proteaseinhibitor beinhaltet, ist zu erwägen, die Behandlung auf 24 Wochen zu verlängern (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
Genotyp 1 oder 4 mit kompensierter Zirrhose	Daklinza + Sofosbuvir	24 Wochen Bei vorher unbehandelten Patienten mit Zirrhose und positiven Prognosefaktoren, wie IL28B-CC-Genotyp und/oder niedrige Ausgangsvirenlast, kann erwogen werden, die Behandlung auf 12 Wochen zu verkürzen. Bei Patienten mit weit fortgeschrittener Lebererkrankung oder anderen negativen Prognosefaktoren, wie Vorbehandlung, kann die zusätzliche Anwendung von Ribavirin erwogen werden.
Genotyp 3 mit kompensierter Zirrhose und/oder Behandlungserfahren	Daklinza + Sofosbuvir + Ribavirin	24 Wochen
Genotyp 4	Daklinza + Peginterferon alfa + Ribavirin	24 Wochen Daklinza in Kombination mit 24–48 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin Wenn der Patient nicht-nachweisbare HCV-RNA-Titer sowohl in Woche 4 als auch in Woche 12 erreicht, sollten alle 3 Komponenten des Regimes insgesamt 24 Wochen angewendet werden. Wenn der Patient nicht-nachweisbare HCV-RNA-Titer erreicht, jedoch nicht in Woche 4 sowie in Woche 12, sollte Daklinza nach 24 Wochen abgesetzt werden, aber die Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin für eine Gesamtdauer von 48 Wochen weitergeführt werden.

\* Für das 12-wöchige Behandlungsregime Daklinza + Sofosbuvir liegen nur Daten für therapienaive Patienten mit Genotyp-1-Infektion vor. Für Daklinza + Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin liegen Daten für Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung (≥ F3) ohne Zirrhose vor (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Die empfohlene Anwendung von Daklinza + Sofosbuvir bei Genotyp-4-Infektion beruht auf einer Extrapolation der Genotyp-1-Daten. Für das Regime von Daklinza + Peginterferon alfa + Ribavirin liegen Daten für behandlungsnaive Patienten vor (siehe Abschnitt 5.1).

**Tabelle 2: Abbruchkriterien bei Patienten, die Daklinza in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin erhalten, mit ungenügendem virologischen Ansprechen während der Behandlung**

HCV-RNA	Vorgehen
Behandlungswoche 4: > 1000 I.E./ml	Absetzen von Daklinza, Peginterferon alfa und Ribavirin
Behandlungswoche 12: ≥ 25 I.E./ml	Absetzen von Daklinza, Peginterferon alfa und Ribavirin
Behandlungswoche 24: ≥ 25 I.E./ml	Absetzen von Peginterferon alfa und Ribavirin (die Behandlung mit Daklinza ist mit Woche 24 beendet)

#### Dosierungsempfehlungen für Begleitmedikation

##### Starke Inhibitoren des Cytochrom-P450-Enzyms 3A4 (CYP3A4)

Die Daklinza-Dosis sollte auf 30 mg einmal täglich reduziert werden, wenn es zusammen mit starken Inhibitoren von CYP3A4 angewendet wird.

##### Moderate Induktoren von CYP3A4

Die Daklinza-Dosis sollte auf 90 mg einmal täglich erhöht werden, wenn es zusammen mit moderaten Induktoren von CYP3A4 angewendet wird. Siehe Abschnitt 4.5.

#### Versäumte Dosen

Die Patienten sollten angewiesen werden, dass sie eine versäumte Dosis Daklinza sobald wie möglich nachholen sollten, wenn sie sich innerhalb von 20 Stunden daran erinnern. Wenn sie sich jedoch später als 20 Stunden nach dem geplanten Einnahmezeitpunkt daran erinnern, sollte diese Dosis ausgelassen und mit der nächsten Dosis zum geplanten Zeitpunkt fortgeführt werden.

#### Spezielle Patientenpopulationen

##### Ältere Menschen

Es ist keine Dosisanpassung für Daklinza erforderlich bei Patienten, die älter als 65 Jahre sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

##### Nierenfunktionsstörung

Die Dosis von Daklinza muss bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht angepasst werden (siehe Abschnitt 5.2).

##### Leberfunktionsstörung

Es ist keine Dosisanpassung für Daklinza erforderlich bei Patienten mit leichter (Child-Pugh A, score 5–6), mittlerer (Child-Pugh B, score 7–9) oder schwerer (Child-Pugh C, score ≥ 10) Leberfunktionsstörung. Daklinza wurde bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

##### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Daklinza bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor.

##### Art der Anwendung

Daklinza wird mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen. Die Patienten sollten angewiesen werden, die Tabletten im Ganzen zu schlucken. Die Filmtabletten sollten nicht gekaut oder zerbrochen werden, da der Wirkstoff unangenehm schmeckt.

#### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Koadministration mit Arzneimitteln, die starke Induktoren für Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) und P-Glycoprotein-Transporter (P-gp) sind, da dies zu einer geringeren Exposition und Wirksamkeitsverlust von Daklinza führen kann. Solche Wirkstoffe sind unter anderem Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, systemisch angewendetes Dexamethason und das pflanzliche Mittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*).

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Daklinza darf nicht als Monotherapie angewendet werden. Daklinza muss in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion angewendet werden (siehe Abschnitte 4.1 und 4.2).

##### Allgemein

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Kombination Daklinza und Sofosbuvir wurde in einer Studie mit begrenzter Größe, die keine Patienten mit Zirrhose einschloss, untersucht. Es laufen weitere Studien mit dieser Kombination.

##### Spezifische Aktivität gegen die verschiedenen HCV-Genotypen

Zu Empfehlungen zu Behandlungsregimen bei verschiedenen HCV-Genotypen siehe Abschnitt 4.2. Zu Angaben zur Genotypspezifischen virologischen und klinischen Aktivität siehe Abschnitt 5.1.

Aufgrund der begrenzten Erfahrung mit der Anwendung von Sofosbuvir in Kombination mit Daklinza bei Patienten mit Genotyp 1-Infektion und kompensierter Zirrhose bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der geeignetsten Anwendung von Daklinza (Anwendungsdauer, Rolle von Ribavirin) bei diesen Patienten.

Aufgrund von Limitierungen in der pivotalen Studie bleiben viele Unsicherheiten hinsichtlich der wirksamsten Anwendungsweise von Daklinza zur Behandlung der Infektion mit Genotypen 2 und 3 und, wie das Behandlungsregime entsprechend wichtiger Faktoren, die das virologische Ansprechen beeinflussen können, anzupassen ist. Obwohl dies nicht bei Patienten, die mit dem HCV-Genotyp 4 infiziert sind, untersucht wurde, ist zu erwarten, dass die Kombination von Daklinza und Sofosbuvir eine ähnliche Wirksamkeit bei Genotyp 4 wie bei Genotyp 1 hat. Diese Einschätzung beruht auf der antiviralen Aktivität *in-vitro* und auf verfügbaren klinischen Daten von Daklinza in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin (siehe Abschnitt 5.1).

Daklinza wurde nicht bei Patienten untersucht, die mit dem HCV-Genotyp 5 oder 6 infiziert sind und es kann keine Empfehlung für ein Behandlungsregime gegeben werden.

##### Dekompensierte Lebererkrankungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Daklinza zur Behandlung der HCV-Infektion bei Patienten mit einer dekompensierten Lebererkrankung wurde nicht nachgewiesen.

##### Erneute Behandlung mit Daclatasvir

Die Wirksamkeit von Daklinza als Bestandteil eines Wiederbehandlungsregimes bei Patienten mit vorheriger Exposition gegenüber einem NS5A-Inhibitor wurde nicht nachgewiesen.

##### Schwangerschaft und Anforderungen an die Empfängnisverhütung

Daklinza soll nicht während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung anwenden, angewendet werden. Eine hochwirksame Empfängnisverhütung sollte auch noch 5 Wochen nach Ende der Therapie mit Daklinza fortgeführt werden (siehe Abschnitt 4.6).

Wenn Daklinza zusammen mit Ribavirin angewendet wird, gelten die Kontraindikationen und Warnhinweise für Ribavirin. Bei allen Tierarten, die Ribavirin ausgesetzt waren, wurden signifikante teratogene und/oder embryotoxische Wirkungen nachgewiesen. Deshalb muss mit äußerster Sorgfalt darauf geachtet werden, eine Schwangerschaft bei Patientinnen und Partnerinnen von Patienten zu verhüten (siehe die Fachinformation/Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Ribavirin).

##### Patienten mit Organtransplantaten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Daklinza zur Behandlung der HCV-Infektion bei Patienten vor, während oder nach einer Lebertransplantation oder einer anderen Organtransplantation wurde nicht nachgewiesen.

##### Koinfektion mit HCV/HIV (Humanes Immundefizienz Virus)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Daklinza zur Behandlung der HCV-Infektion bei Patienten, die mit HIV koinfiziert sind, wurde nicht nachgewiesen.

##### Koinfektion mit HCV/HBV (Hepatitis B Virus)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Daklinza zur Behandlung der HCV-Infektion bei Patienten, die mit HBV koinfiziert sind, wurde nicht untersucht.

##### Ältere Menschen

Es liegen nur begrenzte klinische Daten für Patienten, die älter als 65 Jahre sind, vor. In den klinischen Studien mit Daklinza in Kombination mit Sofosbuvir oder in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin waren keine Unterschiede in den Ansprechraten von älteren und jüngeren Patienten feststellbar.

##### Wechselwirkungen mit Arzneimitteln

Koadministration von Daklinza kann die Konzentration anderer Arzneimittel beeinflussen und andere Arzneimittel können die Konzentration von Daclatasvir beeinflussen. Siehe Abschnitt 4.3 bezüglich einer

Liste von Arzneimitteln, deren gemeinsame Anwendung mit Daklinza wegen eines möglichen Wirksamkeitsverlustes kontraindiziert ist. Siehe Abschnitt 4.5 bezüglich gesicherter oder anderer möglicherweise relevanter Arzneimittel-Wechselwirkungen.

Kinder und Jugendliche

Daklinza wird nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit für diese Patientengruppe bisher nicht erwiesen ist.

Wichtige Information über sonstige Bestandteile von Daklinza

Daklinza enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Kontraindikationen bei gleichzeitiger Anwendung (siehe Abschnitt 4.3)

Daklinza ist kontraindiziert in Kombination mit Arzneimitteln, die starke Induktoren für CYP3A4 und P-gp sind, z.B. Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, systemisch angewendetes Dexamethason und das pflanzliche Mittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), da dies zu einer geringeren Exposition und zu Wirksamkeitsverlust von Daklinza führen kann.

Mögliche Arzneimittel-Wechselwirkungen

Daclatasvir ist ein Substrat von CYP3A4 und P-gp. Starke oder moderate Induktoren von CYP3A4 und P-gp können die Plasmaspiegel und therapeutische Wirksamkeit von Daclatasvir senken. Die Koadministration mit starken Induktoren von CYP3A4 und P-gp ist kontraindiziert, wohingegen eine Dosisanpassung von Daklinza bei gleichzeitiger Anwendung mit moderaten Induktoren von CYP3A4 und P-gp empfohlen wird (siehe Tabelle 3). Starke Inhibitoren von CYP3A4 können die Plasmaspiegel von Daclatasvir erhöhen. Bei Koadministration mit starken Inhibitoren von CYP3A4 wird eine Dosisanpassung von Daklinza empfohlen (siehe Tabelle 3). Die Koadministration von Arzneimitteln, die die Aktivität von P-gp inhibieren, hat wahrscheinlich einen begrenzten Einfluss auf die Daclatasvir-Exposition.

Daclatasvir ist ein Inhibitor von P-gp, dem Organo-Anion-Transporter-Polypeptid (OATP) 1B1, dem Organo-Kation-Transporter (OCT) 1 und dem Brustkrebs-Resistenz-Protein (BCRP). Die Anwendung von Daklinza kann die systemische Exposition von Arzneimitteln, die Substrate von P-gp, OATP 1B1, OCT 1 oder BCRP sind, erhöhen, was deren therapeutische Wirksamkeit und Nebenwirkungen verlängern bzw. verstärken kann. Vorsicht ist geboten bei Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite (siehe Tabelle 3).

Daclatasvir ist ein sehr schwacher Induktor von CYP3A4 und verursacht einen Rückgang der Midazolam-Exposition um 13%. Da es sich dabei jedoch um einen begrenzten Einfluss handelt, ist keine Dosisanpassung von gleichzeitig angewendeten CYP3A4-Substraten erforderlich.

Siehe auch die Fachinformationen (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) der anderen Arzneimittel und die Angaben zu deren Wechselwirkungen.

Tabellarische Übersicht über Arzneimittel-Wechselwirkungen

Tabelle 3 enthält Informationen aus Wechselwirkungsstudien mit Daclatasvir einschließlich klinischer Empfehlungen bei nachgewiesenen oder möglicherweise signifikanten Arzneimittelwechselwirkungen. Eine klinisch relevante Konzentrationserhöhung wird mit dem Zeichen „↑“ dargestellt, eine klinisch relevante Verringerung mit „↓“, keine klinisch relevante Veränderung mit „↔“. Soweit vorhanden sind die Quotienten der geometrischen Mittel mit den 90%-Konfidenzintervall (CI) in Klammern angegeben. Die in Tabelle 3 aufgeführten Studien wurden, soweit nicht anders angegeben, an gesunden erwachsenen Probanden durchgeführt. Die Tabelle ist nicht allumfassend.

Es sind keine klinisch relevanten Beeinflussungen der Pharmakokinetik zu erwarten, wenn Daclatasvir zusammen mit einem der folgenden Arzneimittel angewendet wird: PDE-5-Inhibitoren, Arzneimittel aus der Klasse der ACE-Inhibitoren (z.B. Enalapril),

**Tabelle 3: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen mit anderen Arzneimitteln**

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Wechselwirkung	Empfehlungen bzgl. gleichzeitiger Anwendung
<b>ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL, HCV</b>		
<i>Nukleotidanalogue Polymerase-Inhibitoren</i>		
<b>Sofosbuvir 400 mg einmal täglich</b> (Daclatasvir 60 mg einmal täglich) Die Studie wurde bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion durchgeführt.	↔ Daclatasvir* AUC: 0,95 (0,82; 1,10) C <sub>max</sub> : 0,88 (0,78; 0,99) C <sub>min</sub> : 0,91 (0,71; 1,16)  ↔ GS-331007** AUC: 1,0 (0,95; 1,08) C <sub>max</sub> : 0,8 (0,77; 0,90) C <sub>min</sub> : 1,4 (1,35; 1,53)  * Daclatasvir wurde mit einer historischen Referenz verglichen (Daten aus 3 Studien mit Daclatasvir 60 mg einmal täglich zusammen mit Peginterferon alfa und Ribavirin). ** GS-331007 ist der im Kreislauf befindliche Hauptmetabolit der Prodrug Sofosbuvir.	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Sofosbuvir erforderlich.
<i>Proteaseinhibitoren</i>		
<b>Boceprevir</b>	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch zu erwarten, da Boceprevir CYP3A4 inhibiert: ↑ Daclatasvir	Die Dosis von Daklinza sollte auf 30 mg einmal täglich reduziert werden, wenn es zusammen mit Boceprevir oder anderen starken CYP3A4-Inhibitoren angewendet wird.
<b>Simeprevir 150 mg einmal täglich</b> (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)	↑ Daclatasvir AUC: 1,96 (1,84; 2,10) C <sub>max</sub> : 1,50 (1,39; 1,62) C <sub>min</sub> : 2,68 (2,42; 2,98)  ↑ Simeprevir AUC: 1,44 (1,32; 1,56) C <sub>max</sub> : 1,39 (1,27; 1,52) C <sub>min</sub> : 1,49 (1,33; 1,67)	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Simeprevir erforderlich

Fortsetzung Tabelle 3

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Wechselwirkung	Empfehlungen bzgl. gleichzeitiger Anwendung
<b>Telaprevir 500 mg q12h</b> (Daclatasvir 20 mg einmal täglich)  <b>Telaprevir 750 mg q8h</b> (Daclatasvir 20 mg einmal täglich)	↑ Daclatasvir AUC: 2,32 (2,06; 2,62) C <sub>max</sub> : 1,46 (1,28; 1,66) ↔ Telaprevir AUC: 0,94 (0,84; 1,04) C <sub>max</sub> : 1,01 (0,89; 1,14) ↑ Daclatasvir AUC: 2,15 (1,87; 2,48) C <sub>max</sub> : 1,22 (1,04; 1,44) ↔ Telaprevir AUC: 0,99 (0,95; 1,03) C <sub>max</sub> : 1,02 (0,95; 1,09) CYP3A4 Inhibition durch Telaprevir	Die Dosis von Daklinza sollte auf 30 mg einmal täglich reduziert werden, wenn es zusammen mit Telaprevir oder anderen starken CYP3A4-Inhibitoren angewendet wird.
<b>Andere antivirale Arzneimittel, HCV</b>		
<b>Peginterferon alfa 180 µg einmal wöchentlich und Ribavirin 1000 mg oder 1200 mg/Tag verteilt auf 2 Dosen</b> (Daclatasvir 60 mg einmal täglich) Die Studie wurde bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion durchgeführt.	↔ Daclatasvir AUC: ↔* C <sub>max</sub> : ↔* C <sub>min</sub> : ↔* ↔ Peginterferon alfa C <sub>min</sub> : ↔* ↔ Ribavirin AUC: 0,94 (0,80; 1,11) C <sub>max</sub> : 0,94 (0,79; 1,11) C <sub>min</sub> : 0,98 (0,82; 1,17) * Die PK-Parameter für Daclatasvir, das in dieser Studie zusammen mit Peginterferon alfa und Ribavirin angewendet wurde, waren ähnlich wie diejenigen in einer Studie, in der HCV-infizierte Patienten eine 14-tägige Daclatasvir-Monotherapie erhielten. Die PK-Tiefstwerte für Peginterferon alfa waren bei Patienten, die Peginterferon alfa, Ribavirin und Daclatasvir erhielten, ähnlich wie bei Patienten, die Peginterferon alfa, Ribavirin und Placebo erhielten.	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza, Peginterferon alfa oder Ribavirin erforderlich.
<b>ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL, HIV oder HBV</b>		
<i>Proteaseinhibitoren</i>		
<b>Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg einmal täglich</b> (Daclatasvir 20 mg einmal täglich)	↑ Daclatasvir AUC*: 2,10 (1,95; 2,26) C <sub>max</sub> *: 1,35 (1,24; 1,47) C <sub>min</sub> *: 3,65 (3,25; 4,11) CYP3A4-Hemmung durch Ritonavir * Ergebnisse sind auf die 60 mg-Dosis normiert.	Die Dosis von Daklinza sollte auf 30 mg einmal täglich reduziert werden, wenn es zusammen mit Atazanavir/Ritonavir oder anderen starken CYP3A4-Inhibitoren angewendet wird.
<b>Darunavir/Ritonavir</b> <b>Lopinavir/Ritonavir</b>	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch zu erwarten, da die Proteaseinhibitoren CYP3A4 inhibieren: ↑ Daclatasvir	Da keine Daten vorliegen, wird die gleichzeitige Anwendung von Daklinza und Darunavir oder Lopinavir nicht empfohlen.
<i>Nukleosid-/Nukleotidanaloge Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)</i>		
<b>Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg einmal täglich</b> (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)	↔ Daclatasvir AUC: 1,10 (1,01; 1,21) C <sub>max</sub> : 1,06 (0,98; 1,15) C <sub>min</sub> : 1,15 (1,02; 1,30) ↔ Tenofovir AUC: 1,10 (1,05; 1,15) C <sub>max</sub> : 0,95 (0,89; 1,02) C <sub>min</sub> : 1,17 (1,10; 1,24)	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Tenofovir erforderlich.
<b>Lamivudin</b> <b>Zidovudin</b> <b>Emtricitabin</b> <b>Abacavir</b> <b>Didanosin</b> <b>Stavudin</b>	Interaktion nicht untersucht, es wird jedoch erwartet: ↔ Daclatasvir ↔ NRTI	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder den NRTIs erforderlich.

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 3

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Wechselwirkung	Empfehlungen bzgl. gleichzeitiger Anwendung
<i>Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)</i>		
<b>Efavirenz 600 mg einmal täglich</b> (Daclatasvir 60 mg einmal täglich/120 mg einmal täglich)	↓ Daclatasvir AUC*: 0,68 (0,60; 0,78) C <sub>max</sub> *: 0,83 (0,76; 0,92) C <sub>min</sub> *: 0,41 (0,34; 0,50) Induktion von CYP3A4 durch Efavirenz * Ergebnisse sind auf die 60 mg-Dosis normiert.	Die Dosis von Daklinza sollte auf 90 mg einmal täglich erhöht werden, wenn es zusammen mit Efavirenz angewendet wird.
<b>Etravirin Nevirapin</b>	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch zu erwarten, da Etravirin oder Nevirapin CYP3A4 induzieren: ↓ Daclatasvir	Da keine Daten vorliegen, wird die gleichzeitige Anwendung von Daklinza und Etravirin oder Nevirapin nicht empfohlen.
<b>Rilpivirin</b>	Interaktion nicht untersucht, es wird jedoch erwartet: ↔ Daclatasvir ↔ Rilpivirin	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Rilpivirin erforderlich.
<i>Integrase-Inhibitoren</i>		
<b>Raltegravir Dolutegravir</b>	Interaktion nicht untersucht, es wird jedoch erwartet: ↔ Daclatasvir ↔ Integrase-Inhibitor	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder dem Integrase-Inhibitor erforderlich.
<i>Fusionsinhibitor</i>		
<b>Enfuvirtid</b>	Interaktion nicht untersucht, es wird jedoch erwartet: ↔ Daclatasvir ↔ Enfuvirtid	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Enfuvirtid erforderlich.
<i>CCR5-Rezeptor-Antagonist</i>		
<b>Maraviroc</b>	Interaktion nicht untersucht, es wird jedoch erwartet: ↔ Daclatasvir ↔ Maraviroc	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Maraviroc erforderlich.
<i>Pharmakokinetische Enhancer</i>		
<b>Cobicistat-enthaltendes Therapie-Regime</b>	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch zu erwarten, da Cobicistat CYP3A4 inhibiert: ↑ Daclatasvir	Die Dosis von Daklinza sollte auf 30 mg einmal täglich reduziert werden, wenn es zusammen mit Cobicistat oder anderen starken CYP3A4-Inhibitoren angewendet wird.
<b>SÄUREHEMMENDE WIRKSTOFFE</b>		
<i>H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten</i>		
<b>Famotidin 40 mg Einzeldosis</b> (Daclatasvir 60 mg Einzeldosis)	↔ Daclatasvir AUC: 0,82 (0,70; 0,96) C <sub>max</sub> : 0,56 (0,46; 0,67) C <sub>min</sub> : 0,89 (0,75; 1,06) Erhöhung des pH-Werts im Magen	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza erforderlich.
<i>Protonenpumpeninhibitoren</i>		
<b>Omeprazol 40 mg einmal täglich</b> (Daclatasvir 60 mg Einzeldosis)	↔ Daclatasvir AUC: 0,84 (0,73; 0,96) C <sub>max</sub> : 0,64 (0,54; 0,77) C <sub>min</sub> : 0,92 (0,80; 1,05) Erhöhung des pH-Werts im Magen	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza erforderlich.
<b>ANTIBIOTIKA</b>		
<b>Clarithromycin Telithromycin</b>	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch zu erwarten, da diese Antibiotika CYP3A4 inhibieren: ↑ Daclatasvir	Die Dosis von Daklinza sollte auf 30 mg einmal täglich reduziert werden, wenn es zusammen mit Clarithromycin, Telithromycin oder anderen starken CYP3A4-Inhibitoren angewendet wird.
<b>Erythromycin</b>	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch zu erwarten, da dieses Antibiotikum CYP3A4 inhibiert: ↑ Daclatasvir	Die Anwendung von Daklinza zusammen mit Erythromycin kann zu erhöhten Plasmaspiegeln von Daclatasvir führen. Vorsicht bei der Anwendung.
<b>Azithromycin Ciprofloxacin</b>	Interaktion nicht untersucht, es wird jedoch erwartet: ↔ Daclatasvir ↔ Azithromycin oder Ciprofloxacin	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza, Azithromycin oder Ciprofloxacin erforderlich.

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 3

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Wechselwirkung	Empfehlungen bzgl. gleichzeitiger Anwendung
<b>ANTIKOAGULANZIEN</b>		
<b>Dabigatranetexilat</b>	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch zu erwarten, da Daclatasvir P-gp inhibiert: ↑ Dabigatranetexilat	Es wird empfohlen, die Behandlung sorgfältig zu überwachen, wenn eine Behandlung mit Daklinza bei Patienten begonnen werden soll, die Dabigatranetexilat oder andere intestinale P-gp-Substrate mit engem therapeutischem Fenster erhalten.
<b>Warfarin</b>	Interaktion nicht untersucht, es wird jedoch erwartet: ↔ Daclatasvir ↔ Warfarin	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Warfarin erforderlich.
<b>ANTIKONVULSIVA</b>		
<b>Carbamazepin Oxcarbazepin Phenobarbital Phenytoin</b>	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch zu erwarten, da diese Antikonvulsiva CYP3A4 induzieren: ↓ Daclatasvir	Die Anwendung von Daklinza zusammen mit Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin oder anderen starken CYP3A4-Induktoren ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
<b>ANTIDEPRESSIVA</b>		
<i>Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren</i>		
<b>Escitalopram 10 mg einmal täglich</b> (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)	↔ Daclatasvir AUC: 1,12 (1,01; 1,26) C <sub>max</sub> : 1,14 (0,98; 1,32) C <sub>min</sub> : 1,23 (1,09; 1,38) ↔ Escitalopram AUC: 1,05 (1,02; 1,08) C <sub>max</sub> : 1,00 (0,92; 1,08) C <sub>min</sub> : 1,10 (1,04; 1,16)	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Escitalopram erforderlich.
<b>ANTIMYKOTIKA</b>		
<b>Ketoconazol 400 mg einmal täglich</b> (Daclatasvir 10 mg Einzeldosis)	↑ Daclatasvir AUC: 3,00 (2,62; 3,44) C <sub>max</sub> : 1,57 (1,31; 1,88) CYP3A4-Hemmung durch Ketoconazol	Die Dosis von Daklinza sollte auf 30 mg einmal täglich reduziert werden, wenn es zusammen mit Ketoconazol oder anderen starken CYP3A4-Inhibitoren angewendet wird.
<b>Itraconazol Posaconazol Voriconazol</b>	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch zu erwarten, da diese Antimykotika CYP3A4 inhibieren: ↑ Daclatasvir	
<b>Fluconazol</b>	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch zu erwarten, da dieses Antimykotikum CYP3A4 inhibiert: ↑ Daclatasvir ↔ Fluconazol	Es ist ein moderater Anstieg der Daclatasvir-Plasmaspiegel zu erwarten, aber es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Fluconazol erforderlich.
<b>ANTIMYKOBAKTERIELLE WIRKSTOFFE</b>		
<b>Rifampicin 600 mg einmal täglich</b> (Daclatasvir 60 mg Einzeldosis)	↓ Daclatasvir AUC: 0,21 (0,19; 0,23) C <sub>max</sub> : 0,44 (0,40; 0,48) CYP3A4-Induktion durch Rifampicin	Die Anwendung von Daklinza zusammen mit Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin oder anderen starken CYP3A4-Induktoren ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
<b>Rifabutin Rifapentin</b>	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch zu erwarten, da diese antimykobakteriellen Wirkstoffe CYP3A4 induzieren: ↓ Daclatasvir	
<b>KARDIOVASKULÄRE WIRKSTOFFE</b>		
<i>Antiarrhythmika</i>		
<b>Digoxin 0,125 mg einmal täglich</b> (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)	↑ Digoxin AUC: 1,27 (1,20; 1,34) C <sub>max</sub> : 1,65 (1,52; 1,80) C <sub>min</sub> : 1,18 (1,09; 1,28) P-gp-Hemmung durch Daclatasvir	Digoxin sollte zusammen mit Daklinza mit Vorsicht angewendet werden. Es sollte anfänglich die niedrigstmögliche Digoxin-Dosis verschrieben werden. Die Digoxin-Konzentration im Serum sollte überwacht und die Digoxin-Dosis anhand der Ergebnisse titriert werden, um die gewünschte klinische Wirkung zu erzielen.
<i>Calciumkanalblocker</i>		
<b>Diltiazem Nifedipin Amlodipin</b>	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch zu erwarten, da diese Calciumkanalblocker CYP3A4 inhibieren: ↑ Daclatasvir	Die Anwendung von Daklinza zusammen mit einem dieser Calciumkanalblocker kann zu erhöhten Plasmaspiegeln von Daclatasvir führen. Vorsicht bei der Anwendung.

Fortsetzung auf Seite 7



Fortsetzung Tabelle 3

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Wechselwirkung	Empfehlungen bzgl. gleichzeitiger Anwendung
<b>Verapamil</b>	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch zu erwarten, da Verapamil CYP3A4 und P-gp inhibiert: ↑ Daclatasvir	Die Anwendung von Daklinza zusammen mit Verapamil kann zu erhöhten Plasmaspiegeln von Daclatasvir führen. Vorsicht bei der Anwendung.
<b>CORTICOSTEROIDE</b>		
<b>Systemisches Dexamethason</b>	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch zu erwarten, da Dexamethason CYP3A4 induziert: ↓ Daclatasvir	Die Anwendung von Daklinza zusammen mit systemischem Dexamethason oder anderen starken CYP3A4-Induktoren ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
<b>PFLANZLICHE HEILMITTEL</b>		
<b>Johanniskraut</b> ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch zu erwarten, da Johanniskraut CYP3A4 induziert: ↓ Daclatasvir	Die Anwendung von Daklinza zusammen mit Johanniskraut oder anderen starken CYP3A4-Induktoren ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
<b>HORMONELLE KONTRAZEPTIVA</b>		
<b>Ethinylestradiol 35 µg einmal täglich für 21 Tage + Norgestimat 0,180/0,215/0,250 mg einmal täglich für 7/7/7 Tage</b> (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)	↔ Ethinylestradiol AUC: 1,01 (0,95; 1,07) C <sub>max</sub> : 1,11 (1,02; 1,20) ↔ Norelgestromin AUC: 1,12 (1,06; 1,17) C <sub>max</sub> : 1,06 (0,99; 1,14) ↔ Norgestrel AUC: 1,12 (1,02; 1,23) C <sub>max</sub> : 1,07 (0,99; 1,16)	Ein orales Kontrazeptivum, das 35 µg Ethinylestradiol und 0,180/0,215/0,250 mg Norgestimat enthält, wird zur Anwendung zusammen mit Daklinza empfohlen. Andere orale Kontrazeptiva wurden nicht untersucht.
<b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>		
<b>Cyclosporin 400 mg Einzeldosis</b> (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)	↔ Daclatasvir AUC: 1,40 (1,29; 1,53) C <sub>max</sub> : 1,04 (0,94; 1,15) C <sub>min</sub> : 1,56 (1,41; 1,71) ↔ Cyclosporin AUC: 1,03 (0,97; 1,09) C <sub>max</sub> : 0,96 (0,91; 1,02)	Es ist keinerlei Dosierungsanpassung erforderlich, wenn Daklinza zusammen mit Cyclosporin, Tacrolimus, Sirolimus oder Mycophenolat-Mofetil angewendet wird.
<b>Tacrolimus 5 mg Einzeldosis</b> (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)	↔ Daclatasvir AUC: 1,05 (1,03; 1,07) C <sub>max</sub> : 1,07 (1,02; 1,12) C <sub>min</sub> : 1,10 (1,03; 1,19) ↔ Tacrolimus AUC: 1,00 (0,88; 1,13) C <sub>max</sub> : 1,05 (0,90; 1,23)	
<b>Sirolimus Mycophenolat-Mofetil</b>	Interaktion nicht untersucht, es wird jedoch erwartet: ↔ Daclatasvir ↔ Immunsuppressivum	
<b>LIPIDSENKENDE WIRKSTOFFE</b>		
<i>HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren</i>		
<b>Rosuvastatin 10 mg Einzeldosis</b> (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)	↑ Rosuvastatin AUC: 1,58 (1,44; 1,74) C <sub>max</sub> : 2,04 (1,83; 2,26) Hemmung von OATP 1B1 und BCRP durch Daclatasvir	Vorsicht ist angebracht bei der Anwendung von Daklinza zusammen mit Rosuvastatin oder anderen Substraten von OATP 1B1 oder BCRP.
<b>Atorvastatin Fluvastatin Simvastatin Pitavastatin Pravastatin</b>	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch zu erwarten, da Daclatasvir OATP 1B1 und/oder BCRP inhibiert: ↑ Konzentration des Statins	

Fortsetzung auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle 3

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Wechselwirkung	Empfehlungen bzgl. gleichzeitiger Anwendung
<b>NARKOTISCHE ANALGETIKA</b>		
<b>Buprenorphin/Naloxon, 8/2 mg bis 24/6 mg einmal täglich individualisierte Dosis*</b> (Daclatasvir 60 mg einmal täglich) * untersucht in opioidabhängigen Erwachsenen mit stabiler Buprenorphin/Naloxon-Erhaltungstherapie.	↔ Daclatasvir AUC: ↔* C <sub>max</sub> : ↔* C <sub>min</sub> : ↔* ↔ Buprenorphin AUC: 1,31 (1,15; 1,48) C <sub>max</sub> : 1,30 (1,03; 1,64) C <sub>min</sub> : 1,20 (1,15; 1,48) ↔ Norbuprenorphin AUC: 1,62 (1,33; 1,96) C <sub>max</sub> : 1,65 (1,38; 1,99) C <sub>min</sub> : 1,46 (1,16; 1,83) * im Vergleich zu einer historischen Referenz	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Buprenorphin erforderlich.
<b>Methadon, 40–120 mg einmal täglich individualisierte Dosis*</b> (Daclatasvir 60 mg einmal täglich) * untersucht in opioidabhängigen Erwachsenen mit stabiler Methadon-Erhaltungstherapie	↔ Daclatasvir AUC: ↔* C <sub>max</sub> : ↔* C <sub>min</sub> : ↔* ↔ R-Methadon AUC: 1,08 (0,94; 1,24) C <sub>max</sub> : 1,07 (0,97; 1,18) C <sub>min</sub> : 1,08 (0,93; 1,26) * im Vergleich zu einer historischen Referenz.	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Methadon erforderlich.
<b>SEDATIVA</b>		
<i>Benzodiazepine</i>		
<b>Midazolam 5 mg Einzeldosis</b> (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)	↔ Midazolam AUC: 0,87 (0,83; 0,92) C <sub>max</sub> : 0,95 (0,88; 1,04)	Es ist keine Dosierungsanpassung von Midazolam, anderen Benzodiazepinen oder anderen CYP3A4-Substraten erforderlich, wenn sie zusammen mit Daklinza angewendet werden.
<b>Triazolam Alprazolam</b>	Interaktion nicht untersucht, es wird jedoch <i>erwartet</i> : ↔ Triazolam ↔ Alprazolam	

Arzneimittel aus der Klasse der Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Losartan, Irbesartan, Olmesartan, Candesartan, Valsartan), Amiodaron, Disopyramid, Propafenon, Flecainid, Mexilitin, Chinidin oder Antazida.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Schwangerschaft

Es gibt keine Daten über die Anwendung von Daclatasvir bei Schwangeren.

Tierstudien mit Daclatasvir zeigten embryotoxische und teratogene Wirkungen (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für Menschen ist nicht bekannt.

Daklinza soll während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung verwenden, nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Eine hochwirksame Empfängnisverhütung sollte auch nach Ende der Therapie mit Daklinza noch für 5 Wochen fortgeführt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Da Daklinza in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, sind auch die Kontraindikationen und Warnhinweise für diese Arzneimittel zu beachten.

Für detaillierte Empfehlungen hinsichtlich Schwangerschaft und Empfängnisverhütung siehe die Fachinformationen (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) von Ribavirin und Peginterferon alfa.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Daclatasvir in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen und toxikologischen Daten vom Tier zeigen, dass Daclatasvir und seine Metabolite in die Milch übergehen (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Mütter sollten angewiesen werden, nicht zu stillen, wenn sie Daklinza einnehmen.

Fertilität

Es sind keine Daten über die Auswirkungen von Daclatasvir auf die Fertilität beim Menschen verfügbar.

Bei Ratten wurden keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten oder die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Während der Behandlung mit Daklinza in Kombination mit Sofosbuvir wurde Schwindelgefühl berichtet und während der Behandlung mit Daklinza in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin wurden

Schwindelgefühl, Aufmerksamkeitsstörungen, verschwommenes Sehen und verminderte Sehschärfe berichtet.

**4.8 Nebenwirkungen**

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil von Daclatasvir basiert insgesamt auf Daten von 798 Patienten mit chronischer HCV-Infektion, die 60 mg Daklinza einmal täglich, entweder in Kombination mit Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin (n = 211) oder in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin (n = 587, gepoolte Daten) in insgesamt 8 klinischen Studien erhielten.

**Daklinza in Kombination mit Sofosbuvir**

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Ermüdung, Kopfschmerz und Übelkeit. Es wurden keine Nebenwirkungen vom Grad 3 oder 4 berichtet. Zwei Patienten brachen die Behandlung von Nebenwirkungen ab, diese Fälle wurden aber als nicht mit der Studien-Therapie-zusammenhängend eingestuft.

**Daklinza in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin**

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Ermüdung, Kopfschmerz, Pruritus, Schlaflosigkeit, grippeähnliche Erkrankung, trockene Haut, Übelkeit, verminderter Appetit, Alopezie, Ausschlag, Asthenie, Reizbarkeit, Myalgie, Anämie, Pyrexie,

Husten, Dyspnoe, Neutropenie, Diarrhoe und Arthralgie. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen vom Schweregrad 3 oder höher (Häufigkeit 1% oder mehr) waren Neutropenie, Anämie und Lymphopenie. Das Sicherheitsprofil von Daclatasvir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin war ähnlich dem von Peginterferon alfa und Ribavirin allein; dies gilt auch für Patienten mit Zirrhose.

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 4 nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) und sehr selten (< 1/10.000). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen in der Reihenfolge abnehmenden Schweregrades angegeben.

Siehe Tabelle 4

**Laborwertabweichungen**

In der klinischen Studie von Daklinza in Kombination mit Sofosbuvir ± Ribavirin hatte ein Patient einen Hämoglobin-Abfall vom Grad 3; dieser Patient war in einem Ribavirin-Behandlungsarm. Laborwertabweichungen bei Patienten, die mit Daklinza in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin behandelt wurden, waren vergleichbar mit Patienten, die mit Placebo, Peginterferon alfa und Ribavirin behandelt wurden.

**Kinder und Jugendliche**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Daklinza bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahre ist bisher noch nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen am:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: <http://www.bfarm.de>

**4.9 Überdosierung**

Erfahrungen hinsichtlich einer versehentlichen Überdosierung von Daclatasvir in klinischen Studien sind begrenzt. In Phase 1-Studien traten bei gesunden Probanden, die bis zu 14 Tage lang bis zu 100 mg einmal täglich oder Einzeldosen bis zu 200 mg erhielten, keine unerwarteten Nebenwirkungen auf.

Es ist kein Antidot gegen eine Überdosierung von Daclatasvir bekannt. Eine Überdosierung von Daclatasvir sollte mit allgemeinen unterstützenden Maßnahmen behandelt werden einschließlich Überwachung der Vitalzeichen und Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten. Da Daclatasvir höchstgradig an Protein gebunden wird (99%) und ein Molekulargewicht > 500

**Tabelle 4: Nebenwirkungen in klinischen Studien**

Systemorganklasse	Nebenwirkungen
<b>Häufigkeit</b>	<i>Daklinza in Kombination mit Sofosbuvir ± Ribavirin*</i>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
häufig	Anämie*
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
häufig	verminderter Appetit
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
häufig	Depression, Angst, Schlaflosigkeit
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
sehr häufig	Kopfschmerz
häufig	Schwindelgefühl, Migräne
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
häufig	Hitzewallung
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
häufig	Husten, Dyspnoe, Belastungsdyspnoe, Nasenverstopfung
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
sehr häufig	Übelkeit
häufig	Diarrhoe, Schmerzen im Oberbauch, Obstipation, Flatulenz, gastroösophageale Refluxerkrankung, trockener Mund, Erbrechen
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
häufig	Pruritus, trockene Haut, Alopezie, Ausschlag
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
häufig	Arthralgie, Myalgie
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
sehr häufig	Ermüdung
häufig	Reizbarkeit

\* Neunzig (43%) der 211 Patienten erhielten Ribavirin zusätzlich zu Daklinza und Sofosbuvir. Es gab keine Berichte über Anämie bei den Ribavirin-freien Behandlungsgruppen der Studie.

aufweist, ist es unwahrscheinlich, dass eine Dialyse die Plasmakonzentration signifikant verringert.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Direkt wirkendes antivirales Mittel; ATC-Code: J05AX14

Wirkmechanismus

Daclatasvir ist ein Inhibitor des Nichtstrukturproteins 5A (NS5A), eines multifunktionalen Proteins, das ein wesentlicher Bestandteil des HCV-Replikationskomplexes ist. Daclatasvir hemmt sowohl die virale RNA-Replikation wie auch die Virus Assembly.

Antivirale Aktivität in Zellkultur

Daclatasvir ist ein Inhibitor der HCV-Genotypen 1a- und -1b-Replikation in zellbasierten Replikon-Assays mit effektiven Konzentrationen (50% Reduktion, EC<sub>50</sub>) von 0,003–0,050 bzw. 0,001–0,009 nM je nach Assay-Verfahren. Die EC<sub>50</sub>-Werte von Daclatasvir in den Replikon-Assays betragen 0,003–1,25 nM für die Genotypen 3a, 4a, 5a und 6a und 0,034–19 nM für den Genotyp 2a sowie 0,020 nM für den infektiösen Genotyp 2a-(JFH-1)-Virus. Daclatasvir zeigte additive bis synergistische Interaktionen mit Interferon alfa, HCV-

Nichtstrukturprotein 3 (NS3) Proteaseinhibitoren, HCV-Nichtstrukturprotein 5B (NS5B) nicht-nukleosidischen Inhibitoren und HCV-NS5B-Nucleosidanaloga in Untersuchungen dieser Kombinationen in zellbasierten HCV-Replikonsystemen. Es wurde kein Antagonismus der antiviralen Aktivität beobachtet.

Es wurde keine klinisch relevante antivirale Aktivität gegen eine Reihe von RNA- und DNA-Viren, einschließlich HIV beobachtet. Dies bestätigt, dass Daclatasvir, das ein HCV-spezifisches Target inhibiert, hochselektiv für HCV ist.

Resistenz in Zellkultur

Substitutionen, die bei den Genotypen 1–4 für Resistenz gegenüber Daclatasvir verantwortlich sind, wurden in einem zellbasierten Replikonsystem in der N-terminalen 100-Aminosäurenregion von NS5A identifiziert. L31V und Y93H waren häufig beobachtete Resistenz-Substitutionen beim Genotyp 1b, während M28T, L31V/M, Q30E/H/R und Y93C/H/N häufig beobachtete Resistenz-Substitutionen beim Genotyp 1a waren. Diese Substitutionen verursachen eine geringgradige Resistenz (EC<sub>50</sub> < 1 nM) für den Genotyp 1b und eine höhergradige Resistenz für den Genotyp 1a (EC<sub>50</sub> bis zu 350 nM). Die resistentesten Varianten mit einer Einzel-Aminosäuren-Substitution waren beim Genotyp 2a F28S (EC<sub>50</sub> > 300 nM)

und beim Genotyp 3a Y93H ( $EC_{50} > 1.000 \text{ nM}$ ). Polymorphismen beim Genotyp 4a schienen die Wirksamkeit von Daclatasvir nicht zu beeinträchtigen ( $EC_{50} 0,007\text{--}0,0013 \text{ nM}$ ); Änderungen an den Aminosäuren 30 und 93 waren die am häufigsten beobachteten Varianten und die Resistenzgrade waren gering- bis mäßig-gradig ( $EC_{50} 0,9\text{--}16 \text{ nM}$ ).

### Kreuzresistenz

HCV-Replikons mit Substitutionen, die Resistenz gegen Daclatasvir vermitteln, blieben vollständig empfindlich gegenüber Interferon alfa und anderen Anti-HCV-Wirkstoffen mit andersartigen Wirkmechanismen wie z. B. NS3-Protease- und (Nukleosidische und Nicht-nukleosidische) NS5B-Polymerase-Inhibitoren.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In den klinischen Studien von Daklinza in Kombination mit Sofosbuvir oder mit Peginterferon alfa und Ribavirin wurden die HCV-RNA-Plasmakonzentrationen mit dem COBAS TaqMan HCV-Test (Version 2.0) zur Verwendung mit dem High Pure System gemessen. Die untere Bestimmungsgrenze (LLOQ, lower limit of quantification) des Tests lag bei 25 I.E./ml. SVR (sustained virologic response) war der primäre Endpunkt zur Bestimmung der HCV-Heilungsrate. Diese war definiert als HCV-RNA-Konzentration unter LLOQ 12 Wochen nach Behandlungsende (SVR12) in den Studien A1444040 und A1444042 und als HCV-RNA nicht-nachweisbar in Woche 24 nach Behandlungsende (SVR24) in der Studie A1444010.

### Daklinza in Kombination mit Sofosbuvir

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Daclatasvir (60 mg einmal täglich) in Kombination mit Sofosbuvir (400 mg einmal täglich) mit oder ohne Ribavirin bei der Behandlung einer chronischen Infektion mit HCV vom Genotyp 1, 2, oder 3 wurden in einer offenen randomisierten Studie (A1444040) bei 211 Erwachsenen ohne Zirrhose untersucht. Unter den 167 Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 waren 126 therapienaiv und 41 hatten auf eine vorausgegangene Behandlung mit einem Pro-

teaseinhibitor-(PI)-Regime (Boceprevir oder Telaprevir) nicht angesprochen. Alle 44 Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 2 (n = 26) oder 3 (n = 18) waren therapienaiv.

Die Behandlungsdauer betrug 12 Wochen bei 82 therapienaiven Patienten mit HCV-Genotyp 1 und 24 Wochen bei allen anderen Patienten in dieser Studie. Die 211 Patienten waren im Mittel 54 Jahre (Bereich: 20 bis 70) alt, 83% waren Weiße, 12% Schwarze/Amerikaner afrikanischer Abstammung, 2% Asiaten und 20% waren Hispanos oder Latinos. Der mittlere Score im FibroTest (ein validierter nicht-invasiver diagnostischer Assay) betrug 0,460 (Bereich: 0,03 bis 0,89). Die Konversion des FibroTest-Scores in den entsprechenden METAVIR-Score legt nahe, dass 35% aller Patienten (49% der Patienten mit vorausgegangenem PI-Versagen, 30% der Patienten mit Genotyp 2 oder 3) eine Leberfibrose vom Grad  $\geq F3$  hatten. Die meisten Patienten in dieser Studie (71%, einschließlich 98% der vorausgegangene PI-Versager) hatten IL-28B rs12979860 Nicht-CC-Genotypen.

SVR12 wurde von 99% der Patienten mit HCV-Genotyp 1, von 96% der Patienten mit Genotyp 2 und von 89% der Patienten mit Genotyp 3 erreicht (siehe Tabelle 5 unten und Tabelle 6 auf Seite 11). Das Ansprechen auf die Behandlung erfolgte schnell (die Viruslastbestimmung in der Woche 4 ergab, dass mehr als 97% der Patienten auf die Behandlung ansprachen) und war nicht abhängig vom HCV-Subtyp (1a/1b), IL28B-Genotyp oder der Anwendung von Ribavirin. Unter den therapienaiven Patienten mit HCV-RNA-Ergebnissen sowohl von Nachbeobachtungswoche 12 als auch in Woche 24 lag die Übereinstimmung zwischen SVR12 und SVR24 unabhängig von der Behandlungsdauer bei 99,5%.

Therapienaive Patienten mit HCV-Genotyp 1, die eine 12-wöchige Behandlung erhielten, zeigten ein ähnliches Ansprechen wie diejenigen, die 24 Wochen lang behandelt wurden (Tabelle 5).

### Daclatasvir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin:

In den randomisierten, doppelblinden Studien A1444042 und A1444010 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Daclatasvir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin (pegIFN/RBV) bei der Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei therapienaiven Erwachsenen mit kompensierter Lebererkrankung (einschließlich Zirrhose) untersucht.

In Studie A1444042 waren Patienten, die mit HCV-Genotyp 4 infiziert waren, in Studie A1444010 Patienten infiziert mit Genotypen 1 oder 4, eingeschlossen.

A1444042: Patienten erhielten Daclatasvir (60 mg einmal täglich; n = 82) oder Placebo (n = 42) plus pegIFN/RBV über 24 Wochen. Patienten im Daclatasvir-Behandlungsarm, die nicht sowohl in Woche 4 als auch in Woche 12 nicht-nachweisbare HCV-RNA-Titer erreicht hatten, und alle Patienten aus dem Placebo-Behandlungsarm wurden weitere 24 Wochen mit pegIFN/RBV behandelt. Die behandelten Patienten waren im Mittel 49 Jahre (Bereich: 20 bis 71) alt, 77% waren Weiße, 19% Schwarze/Amerikaner afrikanischer Abstammung und 4% waren Hispanos oder Latinos. Zehn Prozent der Patienten hatten eine kompensierte Zirrhose und 75% der Patienten waren vom IL-28B rs12979860 non-CC Genotyp. Die Ergebnisse der Studie A1444042 sind in Tabelle 7 dargestellt. Das Ansprechen auf die Behandlung erfolgte schnell (in der Behandlungswoche 4 hatten 91% der mit Daclatasvir behandelten Patienten HCV RNA  $<LLOQ$ ). Die SVR12-Raten waren höher bei Patienten mit IL-28B CC Genotyp als bei Patienten mit non-CC Genotypen und bei Patienten mit HCV-Ausgangslast unter 800.000 I.E./ml, aber durchgängig in allen Untergruppen höher bei mit Daclatasvir behandelten Patienten als bei Placebo-behandelten Patienten.

A1444010: Patienten erhielten Daclatasvir 60 mg einmal täglich (n = 158) oder Placebo (n = 78) plus pegIFN/RBV bis einschließlich Woche 12. Patienten, die der Daclatasvir-Behandlungsgruppe (60 mg einmal täglich) zugeteilt waren und bei denen in der

**Tabelle 5: Ansprechraten, Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir, HCV-Genotyp 1**

	therapienaiv			nach Versagen einer vorausgegangenen Therapie mit Telaprevir oder Boceprevir		
	Daclatasvir + Sofosbuvir N = 70	Daclatasvir + Sofosbuvir + Ribavirin N = 56	Alle N = 126	Daclatasvir + Sofosbuvir N = 21	Daclatasvir + Sofosbuvir + Ribavirin N = 20	Alle N = 41
Behandlungsende HCV-RNA nicht nachweisbar	70 (100%)	56 (100%)	126 (100%)	19 (91%)	19 (95%)	38 (93%)
SVR12 (insgesamt)*	70 (100%)	55 (98%)*	125 (99%)*	21 (100%)	20 (100%)	41 (100%)
12 Wochen Behandlungsdauer	41/41 (100%)	40/41 (98%)	81/82 (99%)	–	–	–
24 Wochen Behandlungsdauer	29/29 (100%)	15/15 (100%)	44/44 (100%)	21 (100%)	20 (100%)	41 (100%)
$\geq F3$ Leberfibrose	–	–	41/41 (100%)	–	–	20/20 (100%)

\* Patienten mit fehlenden Daten zum Zeitpunkt Woche 12 nach Behandlungsende wurden als Responder gewertet, wenn ihr nächster verfügbarer HCV-RNA-Wert  $<LLOQ$  war. Für einen therapienaiven Patienten fehlten sowohl die Daten zum Zeitpunkt Woche 12 nach Behandlungsende als auch zu Woche 24.

Woche 4 HCV-RNA <LLOQ und in der Woche 10 HCV-RNA nicht nachweisbar waren, wurden dann randomisiert für weitere 12 Wochen Behandlungsdauer entweder Daclatasvir 60 mg + pegIFN/RBV oder Placebo + pegIFN/RBV zugeteilt, für eine gesamte Behandlungsdauer von 24 Wochen. Patienten, die ursprünglich entweder Placebo zugeteilt waren oder die unter Daclatasvir-Behandlung in Woche 4 nicht HCV-RNA <LLOQ erreichten und auch in Woche 10 nicht unter die HCV-RNA Nachweisgrenze kamen, setzten die Behandlung mit pegIFN/RBV für insgesamt 48 Wochen Behandlungsdauer fort. Das mittlere Alter der Patienten in dieser Studie betrug 50 Jahre (Bereich: 18 bis 67). 79 % der Patienten waren Weiße, 13 % waren Schwarze/Amerikaner afrikanischer Abstammung, 1 % waren Asiaten und 9 % waren Hispanos oder Latinos. Sieben Prozent der Patienten hatten eine kompensierte Zirrhose; 92 % hatten den HCV-Genotyp 1 (72 % 1a und

20 % 1b) und 8 % hatten den HCV-Genotyp 4; 65 % der Patienten hatten IL-28BRs12979860 non-CC-Genotypen.

Die Ergebnisse der Studie AI444010 für die Patienten, die mit Genotyp 4 infiziert waren, sind in Tabelle 7 dargestellt. Bei Genotyp 1 betragen die SVR12-Raten 64 % (54 % bei 1a und 84 % bei 1b) bei Patienten, die mit Daclatasvir + pegIFN/RBV behandelt wurden und 36 % bei Patienten, die mit Placebo + pegIFN/RBV behandelt wurden. Bei den mit Daclatasvir-behandelten Patienten, für die HCV-RNA-Werte sowohl aus der Nachbeobachtungswoche 12 als auch aus der Nachbeobachtungswoche 24 vorlagen, lag die Übereinstimmung zwischen SVR12 und SVR24 bei 97 % beim HCV-Genotyp 1 und bei 100 % beim HCV-Genotyp 4.

Langzeit-Wirksamkeitsdaten

Begrenzte Daten sind aus noch laufenden Nachbeobachtungsstudien zur Beurteilung der Nachhaltigkeit des Ansprechens bis zu

3 Jahre nach der Behandlung mit Daclatasvir verfügbar. Unter Patienten, die unter Daclatasvir und Sofosbuvir (± Ribavirin) eine SVR12 erreichten, sind bei einer mittleren Beobachtungszeit von 15 Monaten nach SVR12 keine Rückfälle aufgetreten. Unter Patienten die unter Daclatasvir + pegIFN/RBV eine SVR12 erreichten, sind bei einer mittleren Beobachtungszeit von 22 Monaten nach SVR12 bei 1 % Rückfälle aufgetreten.

Resistenz in klinischen Studien

***Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir***

In der Studie AI444040 wurden bei 16 % der Patienten (33/203) (9/130 Genotyp 1a, 4/32 Genotyp 1b, 14/23 Genotyp 2 und 6/18 Genotyp 3) zu Studienbeginn (Baseline) NS5A-Polymorphismen gefunden, die dafür bekannt sind, *in vitro* die Suszeptibilität für eine Hemmung durch Daclatasvir zu reduzieren. Diese mit einer NS5A-Resistenz

**Tabelle 6: Ansprechraten, Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir für 24 Wochen; therapienaive Patienten mit HCV-Genotyp 2 oder 3**

	Genotyp 2			Genotyp 3		
	Daclatasvir + Sofosbuvir N = 17	Daclatasvir + Sofosbuvir + Ribavirin N = 9	alle mit Genotyp 2 Infizierten N = 26	Daclatasvir + Sofosbuvir N = 13	Daclatasvir + Sofosbuvir + Ribavirin N = 5	alle mit Genotyp 3 Infizierten N = 18
Behandlungsende HCV-RNA nicht nachweisbar	17 (100%)	9 (100%)	26 (100%)	11 (85%)	5 (100%)	16 (89%)
SVR12*	17 (100%)	8 (89%)*	25 (96%)*	11 (85%)	5 (100%)	16 (89%)
≥ F3 Leberfibrose			8/8 (100%)			5/5 (100%)
<b>Virologisches Versagen</b>						
Virologischer Durchbruch**	0	0	0	1 (8%)	0	1 (6%)
Rückfall**	0	0	0	1/11 (9%)	0	1/16 (6%)

\* Patienten mit fehlenden Daten zum Zeitpunkt Woche 12 nach Behandlungsende wurden als Responder gewertet, wenn ihr nächster verfügbarer HCV-RNA-Wert <LLOQ war. Für einen Patient infiziert mit Genotyp 2 fehlten sowohl die Daten zum Zeitpunkt Woche 12 nach Behandlungsende als auch zu Woche 24.

\*\* Der Patient erfüllte die ursprünglich im Protokoll definierten Kriterien für einen virologischen Durchbruch (bestätigter HCV RNA-Wert <LLOQ, nachweisbar in der Behandlungswoche 8). Rückfall war definiert als HCV-RNA ≥LLOQ während der Nachbeobachtung nach HCV-RNA <LLOQ am Behandlungsende. Rückfall beinhaltet alle Beobachtungen bis zur Nachbeobachtungswoche 24.

**Tabelle 7: Ansprechraten, Daclatasvir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin (pegIFN/RBV), therapienaive Patienten mit HCV-Genotyp 4**

	Studie AI444042		Studie AI444010	
	Daclatasvir + pegIFN/RBV N = 82	pegIFN/RBV N = 42	Daclatasvir + pegIFN/RBV N = 12	pegIFN/RBV N = 6
Behandlungsende HCV-RNA nicht nachweisbar	74 (90%)	27 (64%)	12 (100%)	4 (67%)
SVR12*	67 (82%)	18 (43%)	12 (100%)	3 (50%)
ohne Zirrhose	56/69 (81%)**	17/38 (45%)	12/12 (100%)	3/6 (50%)
mit Zirrhose	7/9 (78%)**	1/4 (25%)	0	0
<b>Virologisches Versagen</b>				
Virologischer Durchbruch‡	8 (10%)	15 (36%)	0	0
Rückfall‡	2/74 (3%)	8/27 (30%)	0	1/4 (25%)

\* Patienten mit fehlenden Daten zum Zeitpunkt Woche 12 nach Behandlungsende wurden als Responder gewertet, wenn ihr nächster verfügbarer HCV-RNA-Wert <LLOQ war.

\*\* Der Zirrhose-Status war für 4 Patienten in der Daclatasvir + pegIFN/RBV-Behandlungsgruppe nicht berichtet.

‡ Virologisches Versagen während der Behandlung beinhaltet einen virologischen Durchbruch (bestätigter Anstieg der Viruslast um mehr als 1 log<sub>10</sub> gegenüber dem Nadir oder jeder bestätigte HCV-RNA-Titer >LLOQ nach bestätigtem „nicht-nachweisbar“ während der Behandlungszeit), Patienten, die Kriterien für Protokoll-definierte Abbruchregeln erfüllten, und Patienten mit entweder fehlenden HCV-Titern oder nachweisbaren HCV-Titern am Behandlungsende. Ein Rückfall war definiert als bestätigter HCV-RNA-Titer ≥LLOQ während der Nachbeobachtung nach nicht-nachweisbarer HCV-RNA bei Behandlungsende.

assoziierten Polymorphismen (RAPs) beinhalteten M28T, Q30E/H/R, L31M und Y93C/H/N bei Genotyp 1a-Patienten; L31M und Y93H bei Genotyp 1b-Patienten; L31M bei Genotyp 2-Patienten und A30K/S, L31M, und Y93H bei Genotyp 3-Patienten. Mit Ausnahme eines einzelnen mit Genotyp 3 infizierten Patienten, der nach Behandlung mit Daclatasvir und Sofosbuvir (ohne Ribavirin) einen viralen Rückfall erlitt, erreichten alle Patienten mit vorbestehenden Daclatasvir-resistenten Varianten eine SVR. Die Resistenzanalyse des einen Genotyp 3-infizierten Patienten, der den Rückfall erlitt, zeigte außer der bereits bestehenden NS5A-A30K-S621V-Polymorphismen keine anderen RAPs zum Zeitpunkt des Rückfalls.

#### **Daclatasvir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin**

Vor der Behandlung bestehende NS5A-Polymorphismen, die dafür bekannt sind, *in vitro* einen Verlust der Suszeptibilität gegenüber Daclatasvir zu vermitteln (Genotyp 1a: M28T, Q30H/R, L31M/V, Y93H/N; Genotyp 1b: L31M, Y93C/H; Genotyp 4: L28M, L30R, M31V) wurden bei 9/125 (7 %) Genotyp 1a-, bei 8/50 (16 %) Genotyp 1b- und bei 57/94 (61 %) Genotyp 4-infizierten therapie-naiven Patienten nachgewiesen. Die Mehrzahl der Patienten (5/9 [56 %] Genotyp 1a-Patienten, 6/8 [75 %] Genotyp 1b-Patienten und 52/57 [91 %] Genotyp 4-Patienten) mit diesen NS5A-RAPs vor der Behandlung erreichte eine SVR.

Bei 210 (153 Genotyp 1a und 57 Genotyp 1b) therapie-naiven Patienten und vorherigen Non-Respondern, bei denen ein Therapieversagen auftrat, entwickelten sich im Allgemeinen NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten (139/153 Genotyp 1a und 49/57 Genotyp 1b). Die am häufigsten gefundene NS5A-Variante beinhaltete Q30E oder Q30R in Kombination mit L31M. Die Mehrheit der Genotyp 1a-Therapieversager zeigte eine Entwicklung von NS5A-Varianten, die an Q30 gefunden wurden (127/139 Patienten [91 %]), und die Mehrheit der Genotyp 1b-Therapieversager zeigte eine Entwicklung von NS5A-Varianten, die an L31 (37/49 [76 %]) und/oder Y93H (34/49 [69 %]) gefunden wurden. Diese NS5A-Varianten wurden gemeinsam bei 36/49 (74 %) der Patienten bei Therapieversagen gefunden und entwickelten sich entweder gemeinsam (25/36 der Patienten [69 %] mit L31M/V-Y93H) oder, wenn sich eine entwickelte, existierte die andere schon vorher (11/36 Patienten [31 %]).

Bei 133 (103 Genotyp 1a und 30 Genotyp 1b) therapie-naiven Patienten und vorherigen Non-Respondern, die SVR24 nicht erreichten und 48 Wochen nach der Behandlung nachbeobachtet wurden, blieben die Signaturen der mit Genotyp 1a und Genotyp 1b NS5A-Resistenz-assoziierten Varianten im Allgemeinen bestehen. Ein Austausch durch eine Wildtyp-Sequenz wurde bei 2/133 (2 %; 2/103 Genotyp 1a- und 0/30 Genotyp 1b-Patienten) der virologischen Therapieversager festgestellt.

#### **Kinder und Jugendliche**

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Daklinza eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen

zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der chronischen Hepatitis C gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Daclatasvir wurden bei gesunden erwachsenen Probanden und bei Patienten mit chronischer HCV untersucht. Nach mehrfachen oral eingenommenen Dosen Daclatasvir 60 mg einmal täglich in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei therapie-naiven Patienten mit chronischer HCV vom Genotyp 1 war das geometrische Mittel (Coefficient of Variation%) der  $C_{max}$  von Daclatasvir bei Anwendung der  $C_{min}$  232 (83) ng/ml.

#### **Resorption**

Daclatasvir, als Tablette eingenommen, wurde nach mehrfachen oralen Dosen schnell resorbiert mit auftretenden Spitzenplasmakonzentrationen zwischen 1 und 2 Stunden. Der Anstieg der Daclatasvir  $C_{max}$ , AUC und  $C_{min}$  erfolgte annähernd Dosis-proportional. Steady-state wurde nach 4 Tage bei einmal täglicher Einnahme erreicht. Die Exposition gegenüber Daclatasvir bei Anwendung der 60 mg-Dosierung war bei gesunden und bei HCV-infizierten Probanden vergleichbar. *In vitro*- und *in vivo*-Studien zeigten, dass Daclatasvir ein Substrat von P-gp ist. Die absolute Bioverfügbarkeit der Formulierung als Tablette ist 67 %.

#### **Auswirkung von Nahrung auf die orale Resorption**

Bei gesunden Probanden verringerten sich  $C_{max}$  und AUC von Daclatasvir im Vergleich zur nüchternen Einnahme um 28 % bzw. 23 %, wenn eine Daclatasvir 60 mg Tablette nach einer fettreichen Mahlzeit eingenommen wurde. Bei der Einnahme einer Daclatasvir 60 mg Tablette nach einer leichten Mahlzeit kam es zu keiner Verringerung der Daclatasvir-Exposition.

#### **Verteilung**

Im Steady-state betrug die Proteinbindung von Daclatasvir bei HCV-infizierten Patienten ungefähr 99 % und war dosisunabhängig im untersuchten Dosisbereich (1 mg bis 100 mg). Bei Probanden, die eine Tablette Daclatasvir 60 mg oral gefolgt von 100 µg [ $^{13}C$ ,  $^{15}N$ ]-Daclatasvir intravenös erhielten, betrug das geschätzte Verteilungsvolumen im Steady-state 47 l.

Daclatasvir ist ein Inhibitor von P-gp, OATP 1B1 und BCRP. *In vitro* ist Daclatasvir ein Inhibitor des Renalen-Aufnahme-Transporters (renal uptake transporter), des Organ-Anion-Transporters (OAT) 1 und 3 und von OCT 2, aber es ist kein klinischer Effekt auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Substraten dieser Transporter zu erwarten.

#### **Biotransformation**

*In-vitro*- und *in vivo*-Studien zeigten, dass Daclatasvir ein Substrat von CYP3A ist, wobei CYP3A4 die hauptsächlich für den Metabolismus verantwortliche CYP-Isoform ist. Keiner der Metaboliten im Kreislauf wurde mit einem Level höher als 5 % der Konzentration der Ausgangssubstanz ge-

funden. Daclatasvir inhibierte *in vitro* nicht ( $IC_{50} > 40 \mu M$ ) die CYP Enzyme 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 oder 2D6.

#### **Elimination**

Nach einer oralen Einzeldosis von  $^{14}C$ -Daclatasvir bei gesunden Probanden wurden 88 % der Gesamtradioaktivität in den Fäzes (53 % als unveränderte Substanz) und 6,6 % in den Urin (im Wesentlichen als unveränderte Substanz) ausgeschieden. Nach Mehrfachgabe von Daclatasvir bei HCV-infizierten Patienten lag die terminale Eliminationshalbwertszeit von Daclatasvir zwischen 12 bis 15 Stunden. Bei Probanden, die eine Tablette Daclatasvir 60 mg oral gefolgt von 100 µg [ $^{13}C$ ,  $^{15}N$ ]-Daclatasvir intravenös erhielten, betrug die Gesamtclearance 4,24 l/h.

#### **Spezielle Patientengruppen**

##### **Nierenfunktionsstörung**

Die Pharmakokinetik von Daclatasvir nach einer 60 mg oralen Dosis wurde bei nicht-HCV-infizierten Probanden mit Nierenfunktionsstörung untersucht. Die AUC von ungebundenem Daclatasvir war geschätzt um 18 %, 39 % und 51 % höher bei Patienten mit Kreatinin-Clearance (CLCr)-Werten von 60, 30 bzw. 15 ml/min im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion. Probanden mit terminaler Nierenfunktionsstörung, die auf Hämodialyse angewiesen waren, wiesen eine um 27 % höhere AUC von Daclatasvir und eine um 20 % höhere AUC von ungebundenem Daclatasvir im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion auf (siehe Abschnitt 4.2).

##### **Leberfunktionsstörung**

Die Pharmakokinetik von Daclatasvir nach einer oralen 30 mg Einzeldosis wurde bei nicht-HCV-infizierten Probanden mit leichter (Child-Pugh A), mittlerer (Child-Pugh B) und schwerer (Child-Pugh C) Leberfunktionsstörung untersucht und mit der Pharmakokinetik von Probanden ohne Leberfunktionsstörung verglichen.  $C_{max}$  und AUC des gesamten Daclatasvir (frei und protein-gebundener Wirkstoff) waren bei Probanden mit Leberfunktionsstörung niedriger, jedoch hatte die Leberfunktionsstörung keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Konzentration von nicht gebundenem Daclatasvir (siehe Abschnitt 4.2).

##### **Ältere Menschen**

Die Analyse zur Populationspharmakokinetik aus klinischen Studien zeigt, dass das Alter keinen offensichtlichen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Daclatasvir hat. Es liegen nur begrenzte klinische Daten für Patienten, die älter als 65 Jahre sind, vor (siehe Abschnitt 4.4).

##### **Kinder und Jugendliche**

Die Pharmakokinetik von Daclatasvir bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht.

##### **Geschlecht**

In einer populationspharmakokinetischen Analyse wurde das Geschlecht als statistisch signifikante Kovariate bei der offensichtlichen oralen Clearance (CL/F) von Daclatasvir festgestellt. Weibliche Probanden hatten eine etwas geringere CL/F, aber die Größenordnung dieses Effekts auf die



Daclatasvir-Exposition ist klinisch nicht von Bedeutung.

#### Ethnische Zugehörigkeit

In einer populationspharmakokinetische Analyse der Daten aus klinischen Studien wurde die ethnische Zugehörigkeit (in den Kategorien „andere“ [Patienten, die nicht weiß, schwarz oder asiatischer Abstammung waren] und „schwarz“) als eine statistisch signifikante Kovariate der offensichtlichen oralen Clearance (CL/F) und dem offensichtlichen Verteilungsvolumen (Vc/F) von Daclatasvir festgestellt, was eine etwas höhere Exposition als bei weißen Patienten ergab, aber die Größenordnung dieses Effekts auf die Daclatasvir-Exposition ist klinisch nicht von Bedeutung.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### Toxikologie

In Tierstudien zur Toxizität bei wiederholter Gabe wurden bei Expositionen, die ähnlich oder etwas höher waren, als die klinische AUC-Exposition, Auswirkungen auf die Leber (Kupfer-Zell-Hypertrophie/Hyperplasie, mononukleäre Zellinfiltrate und Gallengang-Hyperplasie) und Auswirkungen auf die Nebennieren (Veränderungen der zytoplasmatischen Vakuolisierung und Nebennierenrinden-Hypertrophie/Hyperplasie) beobachtet. Bei Hunden wurde bei einer Exposition, die das 9-fache der klinischen AUC-Exposition betrug, hypozelluläres Knochenmark mit korrelierenden krankhaften klinischen Veränderungen beobachtet. Keine dieser Wirkungen wurde beim Menschen beobachtet.

#### Karzinogenität und Mutagenität

Daclatasvir zeigte keine Karzinogenität bei Mäusen oder bei Ratten bei Expositionen, die das 8-fache bzw. 4-fache der klinischen AUC-Exposition betrug. Bei *in vitro* Mutagenitäts-Tests (Ames), bei Mutationstests in Säugetierzellen (Ovarzellen des Chinesischen Hamsters) oder in einem *in vivo* oralen Mikronucleus-Test bei Ratten wurden keine Anzeichen für mutagene oder klastogene Aktivität gefunden.

#### Fertilität

Daclatasvir hatte bei keiner der getesteten Dosen Auswirkungen auf die Fertilität von weiblichen Ratten. Der höchste AUC-Wert bei weiblichen Ratten ohne Auswirkung betrug das 18-fache der klinischen AUC-Exposition. Bei den männlichen Ratten waren die Auswirkungen auf die Fertilität limitiert auf verringertes Gewicht der Prostata-/Spermenvesikel und auf minimal erhöhte Spermienfehlbildung bei Dosen von 200 mg/kg/Tag. Jedoch hatte keines dieser Ereignisse einen negativen Einfluss auf die Fertilität oder die Anzahl der gezeugten lebensfähigen Nachkommen. Der dieser Dosis entsprechende AUC-Wert bei männlichen Tieren beträgt das 19-fache der klinischen AUC-Exposition.

#### Entwicklung des Fetus und des Embryos

Daclatasvir ist bei Ratten und Kaninchen bei oder über dem 4-fachen (Ratte) und 16-fachen (Kaninchen) der klinischen AUC-Exposition embryotoxisch und teratogen. Die toxischen Auswirkungen auf die Entwicklung waren erhöhte embryofetale Sterblichkeit, verringertes Körpergewicht des Fetus und vermehrtes Auftreten fetaler Missbil-

dungen und Abweichungen. Bei Ratten betrafen die Missbildungen hauptsächlich Gehirn, Schädel, Augen, Ohren, Nase, Lippen, Gaumen oder Gliedmaßen und bei Kaninchen Rippen und den kardiovaskulären Bereich. Die maternale Toxizität einschließlich Mortalität, Abgänge, unerwünschte klinische Reaktionen, Gewichtsverlust und verringerte Nahrungsaufnahme wurde bei beiden Spezies bei Expositionen, die das 25-fache (Ratte) und 72-fache (Kaninchen) der klinischen AUC-Exposition betrugten, beobachtet.

Bei einer Untersuchung der prä- und postnatalen Entwicklung von Ratten wurden bei Dosen bis zu 50 mg/kg/Tag, was AUC-Werten entsprechend dem 2-fachen der klinischen AUC-Exposition entspricht, weder maternale noch Entwicklungstoxizität beobachtet. Bei der höchsten Dosis (100 mg/kg/Tag) umfasste die maternale Toxizität Mortalität und Dystokie. Die Entwicklungstoxizität umfasste eine leichte Verringerung der Lebensfähigkeit des Nachwuchses in der peri- und neonatalen Phase und eine Reduktion des Geburtsgewichtes, die bis ins Erwachsenenalter andauerte. Der mit dieser Dosis korrelierte AUC-Wert beträgt das 4-fache der klinischen AUC-Exposition.

#### Exkretion in die Muttermilch

Daclatasvir wurde in einer Konzentration, die 1,7- bis 2-mal so hoch war wie der maternale Plasmaspiegel, in die Milch von säugenden Ratten ausgeschieden.

### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

##### Tablettenkern

Lactose  
Mikrokristalline Cellulose  
Croscarmellose-Natrium  
Siliciumdioxid (E551)  
Magnesiumstearat

##### Tabletten-Filmüberzug

Hypromellose  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 400  
Indigocarmin Aluminiumsalz (E132)  
Eisen(II,III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O (E172)

#### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polyvinylchlorid/Polychlorotrifluorethylen (PVC/PCTFE) transparente Blisterpackung versiegelt mit Aluminiumfolie. Packungsgröße mit 28 Filmtabletten in perforierten Einzeldosis-Blisterpackungen. Packungsgröße mit 28 Filmtabletten in nicht-perforierten Kalender-Blisterpackungen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

### 7. INHABER DER ZULASSUNG

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Vereinigtes Königreich

### 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

#### 30mgFilmtablette:

EU/1/14/939/001  
EU/1/14/939/002

#### 60mgFilmtablette:

EU/1/14/939/003  
EU/1/14/939/004

### 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
22. August 2014

### 10. STAND DER INFORMATION

September 2014

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

### 12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Arnulfstraße 29  
80636 München  
Telefon: (089) 1 21 42-0  
Telefax: (089) 1 21 42-3 92

#### Medical Information

Telefon: 0800 0752002

E-Mail: [medwiss.info@bms.com](mailto:medwiss.info@bms.com)

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt