▼ 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.

Daklinza 30 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält Daclatasvirdihydrochlorid entsprechend 30 mg Daclatasvir.

Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Jede 30 mg Filmtablette enthält 58 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette (Tablette).

Daklinza 30 mg-Filmtabletten

Grüne bikonvexe fünfeckige Tablette mit den Abmessungen 7,2 mm x 7,0 mm und mit der Prägung "BMS" auf der einen Seite und "213" auf der anderen Seite.

Daklinza 60 mg-Filmtabletten

Hellgrüne bikonvexe fünfeckige Tablette mit den Abmessungen 9,1 mm x 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.

Tabelle 1: Empfehlungen zur Interferon-freien Kombinationstherapie mit Daklinza	
Patientenpopulation*	***Regimen und Behandlungsdauer***
HCV GT 1 oder 4	
Patienten ohne Zirrhose	Daklinza + Sofosbuvir für 12 Wochen
Patienten mit Zirrhose ***CP A oder B***	Daklinza + Sofosbuvir + Ribavirin für 12 Wochen oder Daklinza + Sofosbuvir (ohne Ribavirin) für 24 Wochen
CP C	Daklinza + Sofosbuvir +/- Ribavirin für 24 Wochen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1)
HCV GT 3	
Patienten ohne Zirrhose	Daklinza + Sofosbuvir für 12 Wochen
Patienten mit Zirrhose	Daklinza + Sofosbuvir +/- Ribavirin für 24 Wochen (siehe Abschnitt 5.1)
Rezidivierende HCV-Infektion nach einer Lebertransplantation (GT 1, 3 oder 4)	
Patienten ohne Zirrhose	Daklinza + Sofosbuvir + Ribavirin für 12 Wochen (siehe Abschnitt 5.1)
Patienten mit CP A oder B Zirrhose GT 1 oder 4 GT 3	 Daklinza + Sofosbuvir + Ribavirin für 12 Wochen Daklinza + Sofosbuvir +/- Ribavirin für 24 Wochen
Patienten mit CP C Zirrhose	Daklinza + Sofosbuvir +/- Ribavirin für 24 Wochen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1)

GT: Genotyp; CP: Child-Pugh

* Einschließlich Patienten mit Koinfektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV). Zu Dosierungsempfehlungen zusammen mit antiviralen Arzneimitteln gegen HIV siehe Abschnitt 4.5.

Daklinza + Peginterferon alfa + Ribavirin

Dieses Regime ist eine alternativ empfohlenes Behandlungsregimen für mit Genotyp 4 infizierte Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose. Daklinza wird 24 Wochen lang in Kombination mit 24-48 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin angewendet:

– 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.

Dosierungsempfehlungen für Ribavirin

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) (siehe dazu die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) von Ribavirin).

Bei Patienten mit Child-Pugh A, B oder C Zirrhose oder Patienten, die nach einer Lebertransplantation ein Rezidiv der HCV-Infektion erlitten, liegt die empfohlene Dosis von Ribavirin bei 600 mg täglich mit einer Mahlzeit. Wenn die Anfangsdosis gut vertragen wird, kann die Dosis auf ein Maximum von 1.000-1.200 mg täglich erhöht werden (1.000 mg bei Patienten < 75 kg und 1.200 mg bei Patienten ≥ 75 kg). Wenn die Anfangsdosis nicht gut vertragen wird, sollte die Dosis reduziert werden wie klinisch indiziert, basierend auf den Hämoglobin- und Kreatinin-Clearance-Werten (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Dosierungsempfehlungen für Ribavirin bei Koadministration mit Daklinza Regimen bei Patienten mit Zirrhose oder nach einer Lebertransplantation

Laborwerte/Klinische Kriterien	***Dosierungsempfehlung für Ribavirin***
Hämoglobin	
>12 g/dl	600 mg täglich
>10 bis ≤12 g/dl	400 mg täglich
> 8,5 bis ≤10 g/dl	200 mg täglich
≤8,5 g/dl	Absetzen von Ribavirin
Kreatinin-Clearance	
>50 ml/min	entsprechend den oben genannten Empfehlungen für Hämoglobin
>30 to ≤50 ml/min	200 mg jeden zweiten Tag
≤30 ml/min oder Hämodialyse	Absetzen von Ribavirin

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 aufgeführt.

Tabelle 3: 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 fortgefahren werden.

Spezielle Patientenpopulationen

Ältere Menschen

Es ist keine Dosisanpassung für Daklinza erforderlich bei Patienten, die älter als 65 Jahre sind (siehe Ab-

schnitt 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 (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).

Schwere Bradykardie und Herzblock

Fälle von schwerer Bradykardie und Herzblock wurden bei der Anwendung von Daklinza in Kombination mit Sofosbuvir sowie Amiodaron als Begleitmedikation mit oder ohne gleichzeitige Einnahme Herzfrequenz senkender Arzneimittel beobachtet. Der hierfür verantwortliche Mechanismus ist nicht bekannt.

Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron wurde durch die klinische Entwicklung von Sofosbuvir plus direkt wirkende antivirale Mittel (DAAs) eingeschränkt. Die Fälle sind potenziell lebensbedrohlich; daher sollte Amiodaron nur bei mit Daklinza und Sofosbuvir behandelten Patienten angewendet werden, wenn alternative Behandlungen mit Antiarrhythmika nicht vertragen werden oder nicht angewendet werden dürfen.

Wird eine gleichzeitige Anwendung von Amiodaron als notwendig erachtet, so wird empfohlen, Patienten beim Einleiten einer Therapie mit Daklinza in Kombination mit Sofosbuvir engmaschig zu überwachen. Patienten, bei denen ein hohes Risiko für Bradyarrhythmie festgestellt wurde, sollten in einer angemessenen klinischen Umgebung über einen Zeitraum von 48 Stunden durchgehend überwacht werden.

Aufgrund der langen Halbwertszeit von Amiodaron sollten auch Patienten, die Amiodaron in den vorangegangen Monaten abgesetzt haben und bei denen eine Therapie mit Daklinza in Kombination mit Sofosbuvir eingeleitet werden soll, entsprechend überwacht werden.

Alle Patienten, die Daklinza und Sofosbuvir in Kombination mit Amiodaron mit oder ohne Einnahme anderer Arzneimittel, die die Herzfrequenz senken, erhalten, sollten darüber hinaus hinsichtlich der Symptome einer Bradykardie und eines Herzblocks gewarnt sowie darauf hingewiesen werden, dass im Falle eines Auftretens dieser Symptome unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen ist.

Spezifische Aktivität gegen die verschiedenen HCV-Genotypen

Zu Empfehlungen zu Behandlungsregimen bei verschiedenen HCV-Genotypen siehe Abschnitt 4.2. Zu Angaben zur Genotyp-spezifischen virologischen und klinischen Aktivität siehe Abschnitt 5.1. Daten, die die Behandlung einer Genotyp-2-Infektion mit Daklinza und Sofosbuvir stützen, sind begrenzt.

Die klinischen Daten aus der Studie ALLY-3 (AI444218) stützen eine 12-wöchige Behandlungsdauer mit Daklinza + Sofosbuvir bei behandlungsnaiven und bei vorbehandelten Patienten mit Genotyp 3- Infektion ohne Zirrhose. Bei Patienten mit Zirrhose wurden geringere SVR-Raten beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Daten aus Arzneimittel-Härtefall-Programmen (Compassionate-Use-Programmen), in die Patienten mit Genotyp 3-Infektion und Zirrhose eingeschlossen wurden, stützen die 24-wöchige Anwendung von Daklinza + Sofosbuvir bei diesen Patienten. Die Bedeutung der Zugabe von Ribavirin zu diesem Regime ist nicht geklärt (siehe Abschnitt 5.1).

Klinische Daten, die die Behandlung einer HCV-Genotyp 4 und 6-Infektion mit Daklinza und Sofosbuvir stützen, sind begrenzt. Es liegen keine klinischen Daten für Patienten mit Genotyp 5- Infektion vor (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten mit Child-Pugh C Lebererkrankung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Daklinza zur Behandlung der HCV-Infektion bei Patienten mit Child-Pugh C Lebererkrankung wurde in der klinischen Studie ALLY-1 nachgewiesen (AI444215, Daklinza + Sofosbuvir + Ribavirin für 12 Wochen); jedoch wurden geringere SVR-Raten beobachtet als bei Patienten mit

Child-Pugh A und B. Daher wird bei Patienten mit Child-Pugh C ein konservatives Behandlungsregime Daklinza + Sofosbuvir +/- Ribavirin für 24 Wochen vorgeschlagen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). Ribavirin kann je nach klinischer Beurteilung des einzelnen Patienten zusätzlich gegeben werden.

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).

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.

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln

Koadministration von Daklinza kann die Konzentration anderer Arzneimitteln beeinflussen und andere Arzneimitteln 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, P-gp und dem Organo-Kation-Transporter (OCT) 1. 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 4). 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 4). Die Koadministration von Arzneimitteln, die die Aktivität von P-gp oder OCT1 inhibieren, hat wahrscheinlich einen begrenzten Einfluss auf die Daclatasvir-Exposition.

Daclatasvir ist ein Inhibitor von P-gp, dem Organo-Anion-Transporter-Polypeptid (OATP) 1B1, OCT1 und dem Brustkrebs-Resistenz-Protein (BCRP). Die Anwendung von Daklinza kann die systemische Exposition von Arzneimitteln, die Substrate von P-gp, OATP 1B1, OCT1 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 4).

Daclatasvir ist ein sehr schwacher Induktor von CYP3A4 und verursachte 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 4 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 4 aufgeführten Studien wurden, soweit nicht anders angegeben, an gesunden erwachsenen Probanden durchge-

führt. Die Tabelle ist nicht allumfassend.

Tabelle 4: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen mit anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Therapiegebiet	***Wechselwirkung***	***Empfehlungen bzgl. gleichzeitiger Anwendung***
ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL, HCV		
Nukleotidanaloge Polymerase-Inhibitoren		
Sofosbuvir 400 mg einmal täglich (Daclatasvir 60 mg einmal täglich) Die Studie wurde bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion durchgeführt.	↔ Daclatasvir * AUC: 0,95 (0,82; 1,10) C_{max}: 0,88 (0,78; 0,99) C_{min}: 0,91 (0,71; 1,16) ↔ GS-331007 ** AUC: 1,0 (0,95; 1,08) C_{max}: 0,8 (0,77; 0,90) C_{min}: 1,4 (1,35; 1,53) * 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 Dosierungs-anpassung von Daklinza oder Sofosbuvir erforderlich.
Proteaseinhibitoren (PIs)		
Boceprevir	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 angewen-det wird.
Simeprevir 150 mg einmal täglich (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)	↑ Daclatasvir AUC: 1,96 (1,84; 2,10) C_{max}: 1,50 (1,39; 1,62) C_{min}: 2,68 (2,42; 2,98) ↑ Simeprevir AUC: 1,44 (1,32; 1,56) C_{max}: 1,39 (1,27; 1,52) C_{min}: 1,49 (1,33; 1,67)	Es ist keine Dosierungs-anpassung von Daklinza oder Simeprevir erforderlich
Telaprevir 500 mg q12h (Daclatasvir 20 mg einmal täglich) ***Telaprevir 750 mg q8h*** (Daclatasvir 20 mg einmal täglich)	↑ Daclatasvir AUC: 2,32 (2,06; 2,62) C_{max}: 1,46 (1,28; 1,66) ↔ Telaprevir AUC: 0,94 (0,84; 1,04) C_{max}: 1,01 (0,89; 1,14) ↑ Daclatasvir AUC: 2,15 (1,87; 2,48) C_{max}: 1,22 (1,04; 1,44) ↔ Telaprevir AUC: 0,99 (0,95; 1,03) C_{max}: 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.
Andere antivirale Arzneimittel, HCV		
Peginterferon alfa 180 µg einmal wöchentlich und Ribavirin 1000 mg oder 1200 mg/Tag verteilt auf 2 Dosen (Daclatasvir 60 mg einmal täglich) Die Studie wurde bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion durch-geführt.	↔ Daclatasvir AUC: ↔* C_{max}: ↔* C_{min}: ↔* ↔Peginterferon alfa C_{min}: ↔* ↔Ribavirin AUC: 0,94 (0,80; 1,11) C_{max}: 0,94 (0,79; 1,11)	Es ist keine Dosierungsanpas-sung von Daklinza, Peginterfe-ron alfa oder Ribavirin erforder-lich.

	C_{min}: 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.	
ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL, HIV oder HBV		
Proteaseinhibitoren (PIs)		
Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg einmal täglich (Daclatasvir 20 mg einmal täglich)	↑ Daclatasvir AUC*: 2,10 (1,95; 2,26) C_{max}*: 1,35 (1,24; 1,47) C_{min}*: 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, Atazanavir/Cobicistat oder anderen starken CYP3A4- Inhibitoren angewendet wird.
Atazanavir/Cobicistat	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch zu erwarten, da Atazanavir/Cobicistat CYP3A4 inhibieren: ↑ Daclatasvir	
Darunavir 800 mg/Ritonavir 100 mg einmal täglich (Daclatasvir 30 mg einmal täglich)	↔ Daclatasvir AUC: 1,41 (1,32; 1,50) C_{max}: 0,77 (0,70; 0,85) ↔ Darunavir AUC: 0,90 (0,73; 1,11) C_{max}: 0,97 (0,80; 1,17) C_{min}: 0,98 (0,67; 1,44)	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza 60 mg täglich oder Darunavir/Ritonavir (800 mg/100 mg einmal oder 600 mg/100 mg zweimal täglich) oder Darunavir/Cobicistat erforderlich.
Darunavir/Cobicistat	Interaktion nicht untersucht, es wird jedoch erwartet: ↔ Daclatasvir	
Lopinavir 400 mg/Ritonavir 100 mg zweimal täglich (Daclatasvir 30 mg einmal täglich)	↔ Daclatasvir AUC: 1,15 (1,07; 1,24) C_{max}: 0,67 (0,61; 0,74) ↔ Lopinavir* AUC: 1,15 (0,77; 1,72) C_{max}: 1,22 (1,06; 1,41) C_{min}: 1,54 (0,46; 5,07) * der Effekt von 60 mg Daclatasvir auf Lopinavir könnte höher sein.	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza 60 mg täglich oder Lopinavir/Ritonavir erforderlich.
Nukleosid-/Nukleotidanaloge Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)		
Tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg einmal täglich (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)	↔ Daclatasvir AUC: 1,10 (1,01; 1,21) C_{max}: 1,06 (0,98; 1,15) C_{min}: 1,15 (1,02; 1,30) ↔ Tenofovir AUC: 1,10 (1,05; 1,15) C_{max}: 0,95 (0,89; 1,02) C_{min}: 1,17 (1,10; 1,24)	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Tenofovir erforderlich.

Lamivudin ***Zidovudin*** ***Emtricitabin*** ***Abacavir*** ***Didanosin*** ***Stavudin***	Interaktion nicht untersucht, es wird jedoch erwartet: ↔Daclatasvir ↔NRTI	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder den NRTIs erforderlich.
Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg einmal täglich (Daclatasvir 60 mg einmal täglich/120 mg einmal täglich)	↓ Daclatasvir AUC*: 0,68 (0,60; 0,78) C_{max}*: 0,83 (0,76; 0,92) C_{min}*: 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.
Etravirin ***Nevirapin***	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.
Rilpivirin	Interaktion nicht untersucht, es wird jedoch *erwartet:* ↔Daclatasvir ↔Rilpivirin	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Rilpivirin erforderlich.
Integrase-Inhibitoren		
Dolutegravir 50 mg einmal täglich (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)	↔ Daclatasvir AUC: 0,98 (0,83; 1,15) C_{max}: 1,03 (0,84; 1,25) C_{min}: 1,06 (0,88; 1,29) ↑ Dolutegravir AUC: 1,33 (1,11; 1,59) C_{max}: 1,29 (1,07; 1,57) C_{min}: 1,45 (1,25; 1,68) Hemmung von P-gp und BCRP durch Daclatasvir	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Dolutegravir erforderlich.
Raltegravir	Interaktion nicht untersucht, es wird jedoch erwartet: ↔Daclatasvir ↔Raltegravir	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Raltegravir erforderlich.
Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin, Tenofovirdisoproxilfumarat	Interaktion für diese Fix-Dosis- Kombination 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.
Fusionsinhibitor		
Enfuvirtid	Interaktion nicht untersucht, es wird jedoch erwartet: ↔Daclatasvir ↔Enfuvirtid	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Enfuvirtid erforderlich.
CCR5-Rezeptor-Antagonist		
Maraviroc	Interaktion nicht untersucht, es wird jedoch erwartet: ↔Daclatasvir ↔Maraviroc	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Maraviroc erforderlich.
SÄUREHEMMENDE WIRKSTOFFE		
H_2-Rezeptor-Antagonisten		
Famotidin 40 mg Einzeldosis (Daclatasvir 60 mg Einzeldosis)	↔ Daclatasvir AUC: 0,82 (0,70; 0,96)	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza erforderlich.

	C_{max}: 0,56 (0,46; 0,67) C_{min}: 0,89 (0,75; 1,06) Erhöhung des pH-Werts im Magen	
Protonenpumpeninhibitoren		
Omeprazol 40 mg einmal täglich (Daclatasvir 60 mg Einzeldosis)	↔ Daclatasvir AUC: 0,84 (0,73; 0,96) C_{max}: 0,64 (0,54; 0,77) C_{min}: 0,92 (0,80; 1,05) Erhöhung des pH-Werts im Magen	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza erforderlich.
ANTIBIOTIKA		
Clarithromycin ***Telithromycin***	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.
Erythromycin	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.
Azithromycin ***Ciprofloxacin***	Interaktion nicht untersucht, es wird jedoch erwartet: ↔ Daclatasvir ↔ Azithromycin oder Ciprofloxacin	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza, Azithromycin oder Ciprofloxacin erforderlich.
ANTIKOAGULANZIEN		
Dabigatranetexilat	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.
Warfarin	Interaktion nicht untersucht, es wird jedoch erwartet: ↔Daclatasvir ↔Warfarin	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Warfarin erforderlich.
ANTIKONVULSIVA		
Carbamazepin ***Oxcarbazepin*** ***Phenobarbital*** ***Phenytoin***	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).
ANTIDEPRESSIVA		
Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren		
Escitalopram 10 mg einmal täglich (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)	↔ Daclatasvir AUC: 1,12 (1,01; 1,26) C_{max}: 1,14 (0,98; 1,32) C_{min}: 1,23 (1,09; 1,38) ↔Escitalopram AUC: 1,05 (1,02; 1,08) C_{max}: 1,00 (0,92; 1,08) C_{min}: 1,10 (1,04; 1,16)	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Escitalopram erforderlich.
ANTIMYKOTIKA		
Ketoconazol 400 mg einmal täglich	↑ Daclatasvir AUC: 3,00 (2,62; 3,44)	Die Dosis von Daklinza sollte auf 30 mg einmal täglich reduziert

(Daclatasvir 10 mg Einzeldosis)	C_{max}: 1,57 (1,31; 1,88) CYP3A4-Hemmung durch Ketoconazol	werden, wenn es zusammen mit Ketoconazol oder anderen starken CYP3A4- Inhibitoren angewendet wird.
Itraconazol ***Posaconazol*** ***Voriconazol***	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch zu erwarten, da diese Antimykotika CYP3A4 inhibieren: ↑ Daclatasvir	
Fluconazol	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.
ANTIMYKOBAKTERIELLE WIRKSTOFFE		
Rifampicin 600 mg einmal täglich (Daclatasvir 60 mg Einzeldosis)	↓ Daclatasvir AUC: 0,21 (0,19; 0,23) C_{max}: 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).
Rifabutin ***Rifapentin***	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch zu erwarten, da diese antimykobakteriellen Wirkstoffe CYP3A4 induzieren: ↓ Daclatasvir	
KARDIOVASKULÄRE WIRKSTOFFE		
Antiarrhythmika		
Digoxin 0,125 mg einmal täglich (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)	↑ Digoxin AUC: 1,27 (1,20; 1,34) C_{max}: 1,65 (1,52; 1,80) C_{min}: 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.
Amiodaron	Wechselwirkung nicht untersucht.	Nur anwenden, wenn keine alternative Behandlung verfügbar ist. Bei gleichzeitiger Anwendung dieses Arzneimittels mit Daklinza in Kombination mit Sofosbuvir wird eine engmaschige Überwachung empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).
Calciumkanalblocker		
Diltiazem ***Nifedipin*** ***Amlodipin***	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.
Verapamil	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.
CORTICOSTEROIDE		
Systemisches Dexamethason	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).
PFLANZLICHE HEILMITTEL		
Johanniskraut (Hypericum perforatum)	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).
HORMONELLE KONTRAZEPTIVA		
Ethinylestradiol 35 µg einmal täglich für 21 Tage + Norgestimat 0,180/0,215/0,250 mg einmal täglich für 7/7/7 Tage (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)	↔ Ethinylestradiol AUC: 1,01 (0,95; 1,07) C_{max}: 1,11 (1,02; 1,20) ↔ Norelgestromin AUC: 1,12 (1,06; 1,17) C_{max}: 1,06 (0,99; 1,14) ↔ Norgestrel AUC: 1,12 (1,02; 1,23) C_{max}: 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.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Cyclosporin 400 mg Einzeldosis (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)	↔ Daclatasvir AUC: 1,40 (1,29; 1,53) C_{max}: 1,04 (0,94; 1,15) C_{min}: 1,56 (1,41; 1,71) ↔ Cyclosporin AUC: 1,03 (0,97; 1,09) C_{max}: 0,96 (0,91; 1,02)	Es ist keinerlei Dosierungsanpassung erforderlich, wenn Daklinza zusammen mit Cyclosporin, Tacrolimus, Sirolimus oder Mycophenolat-Mofetil angewendet wird.
Tacrolimus 5 mg Einzeldosis (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)	↔ Daclatasvir AUC: 1,05 (1,03; 1,07) C_{max}: 1,07 (1,02; 1,12) C_{min}: 1,10 (1,03; 1,19) ↔ Tacrolimus AUC: 1,00 (0,88; 1,13) C_{max}: 1,05 (0,90; 1,23)	
Sirolimus ***Mycophenolat-Mofetil***	Interaktion nicht untersucht, es wird jedoch erwartet: ↔ Daclatasvir ↔ Immunsuppressivum	
LIPIDSENKENDE WIRKSTOFFE		
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren		
Rosuvastatin 10 mg Einzeldosis (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)	↑ Rosuvastatin AUC: 1,58 (1,44; 1,74) C_{max}: 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.
Atorvastatin ***Fluvastatin*** ***Simvastatin*** ***Pitavastatin*** ***Pravastatin***	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch zu erwarten, da Daclatasvir OATP 1B1 und/oder BCRP inhibiert: ↑ Konzentration des Statins	
NARKOTISCHE ANALGETIKA		

Buprenorphin/Naloxon, 8/2 mg bis 24/6 mg einmal täglich individualisierte Dosis* (Daclatasvir 60 mg einmal täglich) * untersucht in opioidabhängigen Erwachsenen mit stabiler Buprenorphin/Naloxon- Erhaltungstherapie.	↔ Daclatasvir AUC: ↔* C_{max}: ↔* C_{min}: ↔* ↔ Buprenorphin AUC: 1,31 (1,15; 1,48) C_{max}: 1,30 (1,03; 1,64) C_{min}: 1,20 (1,15; 1,48) ↔ Norbuprenorphin AUC: 1,62 (1,33; 1,96) C_{max}: 1,65 (1,38; 1,99) C_{min}: 1,46 (1,16; 1,83) * im Vergleich zu einer historischen Referenz	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Buprenorphin erforderlich.
Methadon, 40-120 mg einmal täglich individualisierte Dosis* (Daclatasvir 60 mg einmal täglich) * untersucht in opioidabhängigen Erwachsenen mit stabiler Methadon- Erhaltungstherapie	↔ Daclatasvir AUC: ↔* C_{max}: ↔* C_{min}: ↔* ↔ R-Methadon AUC: 1,08 (0,94; 1,24) C_{max}: 1,07 (0,97; 1,18) C_{min}: 1,08 (0,93; 1,26) * im Vergleich zu einer historischen Referenz.	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Methadon erforderlich.
SEDATIVA		
Benzodiazepine		
Midazolam 5 mg Einzeldosis (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)	↔ Midazolam AUC: 0,87 (0,83; 0,92) C_{max}: 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.
Triazolam ***Alprazolam***	Interaktion nicht untersucht, es wird jedoch erwartet: ↔Triazolam ↔Alprazolam	

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), Arzneimittel aus der Klasse der Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (z.B. Losartan, Irbesartan, Olmesartan, Candesartan, Valsartan), 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 2215 Patienten mit chronischer HCV-Infektion, die Daklinza einmal täglich, entweder in Kombination mit Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin (n=679, gepoolte Daten) oder in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin (n=1536, gepoolte Daten) in insgesamt 14 klinischen Studien erhielten.

Daklinza in Kombination mit Sofosbuvir

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Ermüdung, Kopfschmerz und Übelkeit. Nebenwirkungen vom Grad 3 wurden bei weniger als 1% der Patienten berichtet, kein Patient hatte eine Nebenwirkung vom Grad 4. Vier Patienten brachen die Behandlung mit Daklinza auf Grund von Nebenwirkungen ab, nur einer dieser Fälle wurde als mit der Studien-Therapie-zusammenhängend eingestuft.

Daklinza in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Ermüdung, Kopfschmerz, Pruritus, Anämie, grippeähnliche Erkrankung, Übelkeit, Schlaflosigkeit, Neutropenie, Asthenie, Ausschlag, verminderter Appetit, trockene Haut, Alopezie, Pyrexie, Myalgie, Reizbarkeit, Husten, Diarrhoe, Dyspnoe und Arthralgie. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen vom Schweregrad 3 oder höher (Häufigkeit 1% oder mehr) waren Neutropenie, Anämie, Lymphopenie und Thrombozytopenie.
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 5 nach Behandlungsregime, 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.

Tabelle 5: Nebenwirkungen in klinischen Studien

Systemorganklasse	***Nebenwirkungen***	
Häufigkeit	***Daklinza + Sofosbuvir + Ribavirin N=203***	***Daklinza + Sofosbuvir N=476***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
sehr häufig	Anämie	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
häufig	verminderter Appetit	
Psychiatrische Erkrankungen		
häufig	Schlaflosigkeit, Reizbarkeit	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems		
sehr häufig	Kopfschmerz	Kopfschmerz
häufig	Schwindelgefühl, Migräne	Schwindelgefühl, Migräne
Gefäßerkrankungen		
häufig	Hitzewallung	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
häufig	Dyspnoe, Belastungsdyspnoe, Husten, nasale Kongestion	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
sehr häufig	Übelkeit	
häufig	Diarrhoe, Erbrechen, Bauchschmerzen, gastroösophageale Refluxerkrankung, Obstipation, trockener Mund, Flatulenz	Übelkeit, Diarrhoe, Bauchschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		

häufig	Ausschlag, Alopezie, Pruritus, trockene Haut	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
häufig	Arthralgie, Myalgie	Arthralgie, Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
sehr häufig	Ermüdung	Ermüdung

Laborwertabweichungen
In den klinischen Studien mit Daklinza in Kombination mit Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin hatten 2% der Patienten einen Hämoglobin-Abfall vom Grad 3; all diese Patienten erhielten Daklinza + Sofosbuvir + Ribavirin. Ein Grad 3/4 Anstieg des Gesamt-Bilirubin wurde in 5% der Patienten beobachtet (alle Fälle bei Patienten mit entweder HIV-Koinfektion und Atazanavir als Begleitmedikation, mit Child-Pugh A, B oder C Zirrhose oder nach einer Lebertransplantation).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Herzrhythmusstörungen
Fälle von schwerer Bradykardie und Herzblock wurden bei der Anwendung von Daklinza in Kombination mit Sofosbuvir sowie gleichzeitiger Anwendung von Amiodaron und/oder Arzneimitteln, die die Herzfrequenz senken, beobachtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

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 über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

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 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 multifunktionellen 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_{50}) von 0,003-0,050 bzw. 0,001-0,009 nM je nach Assay-Verfahren. Die EC_{50}-Werte von Daclatasvir in den Replikon-Assays betrugen 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) PIs, 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_{50} <1 nM) für den Genotyp 1b und eine

höhergradige Resistenz für den Genotyp 1a (EC_{50} bis zu 350 nM). Die resistentesten Varianten mit einer Einzel-Aminosäuren-Substitution waren beim Genotyp 2a F28S (EC_{50} >300 nM) und beim Genotyp 3a Y93H (EC_{50} >1.000 nM). Beim Genotyp 4 wurden Änderungen an den Aminosäuren 30 und 93 (EC_{50} <16 nM) häufig selektioniert.

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 Daclatasvir 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 AI444040, ALLY-1 (AI444215), ALLY-2 (AI444216), ALLY-3 (AI444218), AI444042 und AI444043 und als HCV-RNA nicht-nachweisbar in Woche 24 nach Behandlungsende (SVR24) in der Studie AI444010.

Daklinza in Kombination mit Sofosbuvir

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Daclatasvir (60 mg einmal täglich) in Kombination mit Sofosbuvir (400 mg einmal täglich) bei der Behandlung von Patienten mit einer chronischen HCV- Infektion wurde in 4 offenen Studien (AI444040, ALLY-1, ALLY-2 und ALLY-3) untersucht.

In der Studie AI444040 erhielten 211 Erwachsene mit einer HCV Genotyp 1, 2 oder 3 Infektion ohne Zirrhose Daclatasvir und Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin. Unter den 167 Patienten mit einer HCV- Infektion vom Genotyp 1 waren 126 therapienaiv und 41 hatten auf eine vorausgegangene Behandlung mit einem 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 ≥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 Tabellen 6 und 7). 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 6).

Tabelle 6: Ansprechraten, Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir, HCV-Genotyp 1 in Studie AI444040

	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 Behanlungs-dauer	29/29 (100%)	15/15 (100%)	44/44 (100%)	21 (100%)	20 (100%)	41 (100%)
≥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.

Tabelle 7: Ansprechraten, Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir für 24 Wochen; therapienaive Patienten mit HCV-Genotyp 2 oder 3 in Studie AI444040

	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***
Behandlungs-ende HCV-RNA nicht nachweis-bar	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 Leber-fibrose			8/8 (100%)			5/5 (100%)
Virologisches Versagen						
Virologischer Durchbruch **	0	0	0	1 (8%)		1 (6%)
Rückfall **	0	0	0	1/11 (9%)		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.

Fortgeschrittene Zirrhose und nach einer Lebertransplantation (ALLY-1)

In der Studie ALLY-1 wurde die 12-wöchige Anwendung der Kombination von Daclatasvir, Sofosbuvir und Ribavirin bei 113 Erwachsenen mit chronischer Hepatitis C und Zirrhose vom Grad Child-Pugh A, B oder C (n=60) oder einem HCV-Rezidiv nach einer Lebertransplantation (n=53) untersucht. Patienten mit HCV-Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 oder 6-Infektion konnten in die Studie eingeschlossen werden. Patienten erhielten Daclatasvir 60 mg einmal täglich, Sofosbuvir 400 mg einmal täglich und Ribavirin (600 mg Anfangsdosis) über einen Zeitraum von 12 Wochen und wurden über einen Zeitraum von 24 Wochen nach der Behandlung überwacht (die Hauptcharakteristika der Erkrankung sind in Tabelle 8 zusammengefasst).

Tabelle 8: Demographie und Hauptcharakteristika der Erkrankung in der Studie ALLY-1

	Zirrhose-Kohorte N = 60	***Nach Lebertransplantation N = 53***
Alter (Jahre): Median (Bereich)	58 (19-75)	59 (22-82)
Ethnische Zugehörigkeit:		
Weiß	57 (95%)	51 (96%)
Schwarz/Amerikaner afrikanischer Abstammung	3 (5%)	1 (2%)
Andere	0	1 (2%)
HCV-Genotyp:		
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%)
Fibrosestadium:		
F0	0	6 (11%)
F1	1 (2%)	10 (19%)
F2	3 (5%)	7 (13%)

F3	8 (13%)	13 (25%)
F4	48 (80%)	16 (30%)
Nicht berichtet	0	1 (2%)
CP-Klassen		Nicht bestimmt
CP A	12 (20%)	
CP B	32 (53%)	
CP C	16 (27%)	
MELD Score:		Nicht bestimmt
Mittel	13,3	
Median	13,0	
Q1; Q3	10; 16	
Min; Max	8; 27	

SVR12 wurde von 83% (50/60) der Patienten in der Zirrhose-Kohorte erreicht (mit einem deutlichen Unterschied zwischen Patienten mit Child-Pugh A oder B (92-94%) und Patienten mit Child-Pugh C) und von 94% der Patienten in der Kohorte nach Lebertransplantation (Tabelle 9). Die SVR-Raten waren vergleichbar unabhängig von Alter, ethnischer Zugehörigkeit, Geschlecht, IL28B-Genotyp oder HCV-RNA-Ausgangslevel. In der Zirrhose-Kohorte unterzogen sich 4 Patienten mit hepatozellulärem Karzinom 1-71 Tage nach der Behandlung einer Lebertransplantation; 3 der 4 Patienten erhielten nach der Lebertransplantation eine 12-wöchige Verlängerung der Behandlung und 1 Patient, der vor der Transplantation 23 Tage lang behandelt wurde, erhielt keine Verlängerung der Behandlung. Alle 4 Patienten erreichten SVR12.

Tabelle 9: Ansprechraten, Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir und Ribavirin für 12 Wochen; Patienten mit Zirrhose oder HCV-Rezidiv nach einer Lebertransplantation in der Studie ALLY-1

	Zirrhose-Kohorte N=60		***Nach Lebertransplantation N=53***	
Behandlungsende HCV-RNA nicht nachweisbar	58/60 (97%)		53/53 (100%)	
	SVR12	***Rückfall***	***SVR12***	***Rückfall***
Alle Patienten	50/60 (83%)	9/58* (16%)	50/53 (94%)	3/53 (6%)
Zirrhose			Nicht bestimmt	Nicht bestimmt
CP A	11/12 (92%)	1/12 (8%)		
CP B	30/32 (94%)	2/32 (6%)		
CP C	9/16 (56%)	6/14 (43%)		
Genotyp 1	37/45 (82%)	7/45 (16%)	39/41 (97%)	2/41 (5%)
1a	26/34 (77%)	7/33 (21%)	30/31 (97%)	1/31 (3%)
1b	11/11 (100%)		9/10 (90%)	1/10 (10%)
Genotyp 2	4/5 (80%)	1/5 (20%)		
Genotyp 3	5/6 (83%)	1/6 (17%)	10/11 (91%)	1/11 (9%)
Genotyp 4	4/4 (100%)			
Genotyp 6			1/1 (100%)	

* 2 Patienten hatten nachweisbare HCV-RNA zu Behandlungsende, einer dieser Patienten erreichte SVR

Koinfektion mit HCV/HIV (ALLY-2)

In der Studie ALLY-2 wurde die 12-wöchige Anwendung der Kombination von Daclatasvir und Sofosbuvir bei 153 Erwachsenen mit chronischer Hepatitis C und HIV-Koinfektion untersucht; 101 Patienten waren nicht HCV vorbehandelt und 52 Patienten hatten auf eine vorausgegangene HCV- Therapie nicht angesprochen. Patienten mit HCV-Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 oder 6-Infektion waren geeignet für den Einschluss in die Studie, einschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose (Child- Pugh A). Die Dosis von Daclatasvir wurde entsprechend der gleichzeitigen antiretroviralen Therapie angepasst. Patientendemographien und Ausgangscharakteristika der Erkrankung sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Tabelle 10: Demographien und Ausgangscharakteristika in der Studie ALLY-2

Patientendisposition	***Daclatasvir + Sofosbuvir 12 Wochen N = 153***
Alter (Jahre): Median (Bereich)	53 (24-71)
Ethnische Zugehörigkeit:	
Weiß	97 (63%)
Schwarz/Amerikaner afrikanischer Abstammung	50 (33%)
Andere	6 (4%)
HCV-Genotyp:	
1a	104 (68%)
1b	23 (15%)

2	13 (8%)
3	10 (7%)
4	3 (2%)
Kompensierte Zirrhose	24 (16%)
Gleichzeitige HIV-Therapie:	
PI-basierend	70 (46%)
NNRTI-basierend	40 (26%)
Andere	41 (27%)
Keine	2 (1%)

SVR12 wurde insgesamt von 97% (149/153) der Patienten, die 12 Wochen mit Daclatasvir und Sofosbuvir in der Studie ALLY-2 behandelt wurden, erreicht. Die SVR-Raten waren >94% über alle antiretroviralen Kombinationstherapieregime (cART), einschließlich der geboosterten PI-, NNRTI und Integraseinhibitor (INSTI)-basierten Therapien.

SVR-Raten waren unabhängig von HIV-Regime, Alter, ethnischer Zugehörigkeit, Geschlecht, IL28B- Genotyp oder HCV-RNA-Ausgangslevel vergleichbar. Die Ansprechraten je nach Vorbehandlung sind in Tabelle 11 aufgeführt.

Ein dritter Behandlungsarm in der Studie ALLY-2 schloss 50 HCV-therapienaive HIV-koinfizierte Patienten ein, die Daclatasvir und Sofosbuvir 8 Wochen lang erhielten. Demographische und Ausgangscharakteristika dieser 50 Patienten waren im Allgemeinen vergleichbar mit denen der Patienten, die eine 12-wöchige Studienbehandlung erhielten. Die SVR-Rate der Patienten, die 8 Wochen lang behandelt wurden, war bei dieser Behandlungsdauer geringer (zusammengefasst in Tabelle 11).

Tabelle 11: Ansprechraten, Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir in Patienten mit HCV/HIV Koinfektion in der Studie ALLY-2

	8-wöchige Therapie	***12-wöchige Therapie***	
	HCV-therapienaiv N=50	***HCV-therapienaiv N=101***	***HCV- vorbehandelt* N=52***
Behandlungsende HCV-RNA nicht nachweisbar	50/50 (100%)	100/101 (99%)	52/52 (100%)
SVR12 Ohne Zirrhose**	 38/50 (76%) 34/44 (77%)	 98/101 (97%) 88/90 (98%)	 51/52 (98%) 34/34 (100%)
Mit Zirrhose**	3/5 (60%)	8/9 (89%)	14/15 (93%)
Genotyp 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%)
Genotyp 2	5/6 (83%)	11/11 (100%)	2/2 (100%)
Genotyp 3	2/3 (67%)	6/6 (100%)	4/4 (100%)
Genotyp 4	0	1/1 (100%)	2/2 (100%)
Virologisches Versagen			
nachweisbare HCV-RNA zu Behandlungsende	0	1/101 (1%)	0
Rückfall	10/50 (20%)	1/100 (1%)	1/52 (2%)
Fehlende Daten nach Behandlungsende	2/50 (4%)	1/101 (1%)	0

* Hauptsächlich Interferon basierte Therapie +/- NS3/4 PI

** Zirrhose wurde bestimmt durch Leberbiospie, FibroScan >14,6 kPa oder FibroTest score ≥0,75 und Aspartataminotransferase (AST)/Thrombozyten-Ratio Index (APRI) >2. Bei 5 Patienten war der Zirrhosestatus unklar.

HCV-Genotyp 3 (ALLY-3)

In der Studie ALLY-3 wurde die 12-wöchige Anwendung der Kombination von Daclatasvir und Sofosbuvir bei 152 mit HCV-Genotyp 3-infizierten Erwachsenen untersucht; 101 Patienten waren behandlungsnaiv und bei 51 Patienten hatte eine vorhergehende antivirale Therapie versagt. Im Median waren die Patienten 55 Jahre alt (Bereich: 24 bis 73); 90% der Patienten waren Weiße; 4% waren Schwarze/Amerikaner afrikanischer Abstammung; 5% waren Asiaten; 16% waren Hispanos oder Latinos. Die mediane Virenlast war 6,42 $\log_{10}$ I.E./ml, und 21% der Patienten hatten eine kompensierte Zirrhose. Die meisten Patienten (61%) hatten IL-28B rs12979860 non-CC-Genotypen.

SVR12 wurde bei 90% der behandlungsnaiven Patienten und bei 86% der vorbehandelten Patienten erreicht. Das Ansprechen erfolgte rasch (die Virenlast in Woche 4 zeigte, dass mehr als 95% der Patienten auf die Behandlung ansprachen) und wurde durch den IL28B-Genotyp nicht beeinflusst. Bei Patienten mit Zirrhose waren die SVR12-Raten geringer (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Ansprechraten, Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir für 12 Wochen, Patienten mit HCV-Genotyp 3 in der Studie ALLY-3

	therapienaiv N=101	***vorbehandelt* N=51***	***insgesamt N=152***
Behandlungsende HCV-RNA nicht nachweisbar	100 (99%)	51 (100%)	151 (99%)
SVR12	91 (90%)	44 (86%)	135 (89%)
ohne Zirrhose**	73/75 (97%)	32/34 (94%)	105/109 (96%)
mit Zirrhose**	11/19 (58%)	9/13 (69%)	20/32 (63%)
Virologisches Versagen			
Virologischer Durchbruch	0	0	0
nachweisbare HCV-RNA zu Behandlungsende	1 (1%)	0	1 (0,7%)
Rückfall	9/100 (9%)	7/51 (14%)	16/151 (11%)

* Hauptsächlich Interferon basierte Behandlung, aber 7 Patienten hatten Sofosbuvir + Ribavirin und 2 Patienten einen Cyklophilin-Inhibitor erhalten.

** Zirrhose wurde bestimmt durch: Leberbiopsie (METAVIR F4) bei 14 Patienten, FibroScan >14,6 kPa bei 11 Patienten oder FibroTest-Score ≥0,75 und Index des Verhältnisses von Aspartataminotransferase (AST) zu (APRI) >2 bei 7 Patienten. Bei 11 Patienten fehlte der Zirrhosestatus oder er war nicht aussagekräftig (FibroTest- Score >0,48 bis <0,75 oder APRI >1 bis ≤2).

Compassionate Use

Patienten mit einer HCV-Infektion (über alle Genotypen), die unbehandelt innerhalb von 12 Monaten ein hohes Risiko für eine Dekompensation oder Tod hatten, wurden im Rahmen von Compassionate- Use-Programmen behandelt. Patienten mit Genotyp-3-Infektion wurden 12 oder 24 Wochen mit Daclatasvir + Sofosbuvir +/- Ribavirin behandelt, wobei die längere Behandlungsdauer in einer vorläufigen Auswertung mit einem geringeren Risiko für einen Rückfall (etwa 5%) verbunden war. Die Bedeutung der Zugabe von Ribavirin zum 24-wöchigen Behandlungsschema ist nicht geklärt. In einer Kohorte wurde die Mehrheit der Patienten mit Daclatasvir + Sofosbuvir + Ribavirin 12 Wochen behandelt. Die Rückfallrate war etwa 15% und für Patienten mit den Klassifizierungen Child Pugh A, B und C ähnlich. Die Programme erlauben keinen direkten Wirksamkeitsvergleich zwischen dem 12- und dem 24-wöchigen Regime.

Daclatasvir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin:

In den randomisierten, doppelblinden Studien AI444042 und AI444010 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 AI444042 waren Patienten, die mit HCV-Genotyp 4 infiziert waren, in Studie AI444010 Patienten infiziert mit Genotypen 1 oder 4, eingeschlossen. Studie AI444043 war eine offene, einarmige Studie von Daclatasvir mit pegIFN/RBV bei behandlungsnaiven Erwachsenen mit chronischer HCV-Genotyp-1-Infektion, die mit HIV koinfiziert waren.

AI444042: 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 AI444042 sind in Tabelle 13 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.

AI444010: 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 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 Pati-

enten hatten IL-28B rs12979860 non-CC-Genotypen.
Die Ergebnisse der Studie AI444010 für die Patienten, die mit Genotyp 4 infiziert waren, sind in Tabelle 13 dargestellt. Bei Genotyp 1 betrugen 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.

Tabelle 13: 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
Virologisches Versagen				
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.

AI444043: 301 behandlungsnaive Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion und HIV-Koinfektion (10% mit kompensierter Zirrhose) wurden mit Daclatasvir in Kombination mit pegIFN/RBV behandelt. Die Dosierung von Daclatasvir war 60 mg einmal täglich mit Dosierungsanpassungen entsprechend der gleichzeitigen antiretroviralen Therapie (siehe Abschnitt 4.5). Patienten mit virologischem Ansprechen [HCV-RNA in Wochen 4 und 12 nicht nachweisbar] beendeten die Behandlung nach 24 Wochen, während Patienten ohne virologischem Ansprechen weitere 24 Wochen lang mit pegIFN/RBV behandelt wurden und so insgesamt 48 Wochen Studienmedikation erhielten. SVR12 wurde in dieser Studie von 74% der Patienten erreicht (Genotyp 1a: 70%, Genotyp 1b: 79%).

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 +pegINF/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

Häufigkeit der NS5A-Resistenz assoziierten Varianten (RAVs) zu Studienbeginn (Baseline)

In den klinischen Studien mit Daclatasvir plus Sofosbuvir ± Ribavirin wurden zu Studienbeginn häufig NS5A-RAVs beobachtet: ungefähr 11% bei Genotyp 1-Infektion (GT1a: 28, 30, 31 oder 93; GT1B: 31 oder 93), 50% bei Genotyp 2-Infektion (L31M), 8% bei Genotyp 3-Infektion (Y93H) und 71% bei Genotyp 4-Infektion (L28M oder L30R).

Einfluss der NS5A-RAVs zu Studienbeginn auf die Heilungsraten

Die oben beschriebenen NS5A-RAVs zu Studienbeginn hatten keinen wesentlichen Einfluss auf die Heilungsraten bei Patienten, die mit Sofosbuvir + Daclatasvir ± Ribavirin behandelt wurden, mit Ausnahme der Y93H-RAV bei einer Genotyp 3-Infektion (beobachtet bei 16/192 [8%] der Patienten). Die SVR12-Rate bei Genotyp 3-infizierten Patienten mit dieser RAV ist reduziert (in der Regel als Rückfall nach dem Ansprechen am Behandlungsende), insbesondere bei Patienten mit Zirrhose. Die Gesamtheilungsraten bei Genotyp 3-infizierten Patienten, die 12 Wochen lang mit Sofosbuvir + Daclatasvir (ohne Ribavirin) behandelt wurden, waren 7/13 (54%) bei vorhandener und 134/145 (92%) bei fehlender Y93H-RAV. Bei Genotyp 3-infizierten Patienten, die 12 Wochen lang mit Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirin behandelt wurden, wurde zu Studienbeginn keine Y93H-RAV beobachtet, dadurch kann der Einfluss auf die SVR-Raten nicht beurteilt werden.

Resistenzentstehung

In einer gepoolten Analyse von 629 Patienten, die Daclatasvir und Sofosbuvir 12 oder 24 Wochen lang mit oder ohne Ribavirin in Phase 2 und 3 Studien erhielten, waren 36 Patienten für Resistenzanalysen aufgrund von virologischem Versagen oder frühem Studienabbruch und HCV-RNA von mehr als 1.000 I.E./ml qualifiziert. Beobachtete neu aufgetretene Varianten, die mit NS5B- Resistenz assoziiert sind, werden in Tabelle 14 berichtet.

Tabelle 14: Zusammenfassung von bedeutenden neu aufgetretenen HCV NS5A-Substitutionen während der Behandlungszeit oder der Nachbeobachtung bei HCV-Genotyp 1-3 infizierten Patienten, die SVR12 nicht erreichten

Kategorie/ Substitution, n (%)	***Genotyp 1a N=301***	***Genotyp 1b N=79***	***Genotyp 2 N=44***	***Genotyp 3 N=197***
Non-Responder (non-SVR12) mit Sequenzierungen zu und nach Studienbeginn mit neu aufgetretenen NS5A-RAVs***	14* 12 10 (83%)	1 1 1 (100%)	2* 1 0	21** 20 16 (80%)
M28: T				
Q30: H, K, R	2 (17%)	--	--	0
L31: I, M, V	9 (75%) 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%)

* Für einen Patienten liegen keine Daten aus der Nachbeobachtung vor.
** Ein Patient, der als Protokollversager (non-SVR) eingestuft war, erreichte eine SVR.
*** NS5A-RAVs wurden kontrolliert an den Aminosäurepositionen 28, 29, 30, 31, 32, 58, 62, 92 und 93.

Die mit Sofosbuvir-Resistenz assoziierte Substitution S282T trat nur bei einem mit HCV-Genotyp 3 infizierten Patienten, der SVR12 nicht erreichte, auf.

Es liegen keine Daten vor zur Persistenz von mit Daclatasvir-Resistenz assoziierten Substitutionen später als 6 Monate nach Behandlungsende bei Patienten, die mit Daclatasvir und Sofosbuvir mit/ohne Ribavirin behandelt wurden. Für neu aufgetretene Substitutionen, die mit Daclatasvir-Resistenz assoziiert sind, wurde gezeigt, dass sie bei Patienten, die mit anderen Daclatasvir basierten Regimen behandelt wurden, 2 Jahre nach Behandlungsende und darüber hinaus bestehen bleiben.

Daclatasvir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin

Vor der Behandlung bestehende NS5A-RAVs wurden bei etwa 10% der therapienaiven Genotyp 1- infizierten Patienten (GT1a: 28, 30, 31 oder 93; GT1b: 31 oder 93) und bei 61% der Genotyp 4- infizierten 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 den oben beschriebenen NS5A-RAVs vor der Behandlung erreichte eine SVR.

Im Allgemeinen traten NS5A-RAVs bei Therapieversagen auf (139/153 Genotyp 1a und 49/57 Genotyp 1b). Die am häufigsten gefundenen NS5A-RAVs beinhalteten 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.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Daclatasvir 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 therapienaiven Patienten mit chronischer HCV vom Genotyp 1 war das geometrische Mittel (Coefficient of Variation%) der C_{max} von Daclatasvir 1534 (58) ng/ml, der AUC_{0-24h} 14122 (70) ng•h/ml und 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 Probanden und bei HCV-infizierten Patienten 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 Patienten, 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. In-vitro-Studien zeigen, dass Daclatasvir aktiv und passiv in die Leberzellen transportiert wird. Der aktive Transport wird durch OCT1 und andere nicht identifizierte Aufnahmetransporter vermittelt, jedoch nicht durch Organo- Anion-Transporter (OAT) 2, ein Natriumtaurocholatkotransportierendes Polypeptid (sodium-taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP)) oder OATPs.
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 OAT1 und 3 und von OCT2, 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 gefunden.
Daclatasvir inhibierte in vitro nicht (IC_{50} > 40 µM) 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. Diese Daten zeigen, dass die Leber das Hauptorgan für die Clearance von Daclatasvir beim Menschen ist. In-vitro-Studien zeigen, dass Daclatasvir aktiv und passiv in die Leberzellen transportiert wird. Der aktive Transport wird durch OCT1 und andere nicht identifizierte Aufnahmetransporter vermittelt. Nach Mehrfachgabe von Daclatasvir bei HCV-infizierten Patienten lag die terminale Eliminationshalbwertszeit von Daclatasvir zwischen 12 bis 15 Stunden. Bei Patienten, 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 Patientenpopulationen

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 proteingebundener 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.

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 populationspharmakokinetischen Analyse der Daten aus klinischen Studien wurde die ethnische Zu-

gehörigkeit (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 (Kupffer-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 betrugen. 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-/Samenvesikel 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 Missbildungen 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 betrugen, 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 x H_20 (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Daklinza 30 mg und 60 mg Filmtabletten

30 Monate

Daklinza 90 mg Filmtabletten

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polyvinylchlorid/Polychlortrifluorethylen (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

EU/1/14/939/001-002

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

22. August 2014

10. Stand der Information

Jänner 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.