

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Daclatasvir 30 mg comprimé pelliculé
Daclatasvir 60 mg comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Daclatasvir 30 mg, comprimé pelliculé : chaque comprimé pelliculé contient 30 mg de daclatasvir sous forme de dichlorhydrate de daclatasvir
Daclatasvir 60 mg, comprimé pelliculé : chaque comprimé pelliculé contient 60 mg de daclatasvir sous forme de dichlorhydrate de daclatasvir.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé de 30 mg contient 58 mg de lactose anhydre.
Chaque comprimé pelliculé de 60 mg contient 116 mg de lactose anhydre.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.
Daclatasvir 30 mg, comprimé pelliculé : comprimé pentagonal biconvexe vert.
Daclatasvir 60 mg, comprimé pelliculé : comprimé pentagonal vert clair.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Daclatasvir utilisé dans le cadre d'une ATU de Cohorte, est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints d'infection virale C chronique :

- Présentant une maladie à un stade avancé (avec fibrose hépatique F3/F4 ou présentant des manifestations extra-hépatiques du VHC) et pour lesquels il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques appropriées

ou

- Sont sur liste d'attente pour une transplantation hépatique ou rénale

ou

- Ont subi une transplantation hépatique et présentent une récurrence de l'infection par le virus de l'hépatite C.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Daclatasvir doit être initié et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints d'HCC.

Posologie

La dose recommandée de daclatasvir est de 60 mg une fois par jour, par voie orale avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2). Lors de certaines co-administrations, un ajustement posologique est nécessaire (voir rubrique 4.5).

Daclatasvir doit être utilisé en association avec le sofosbuvir 400 mg comprimé (un comprimé par jour) pendant une durée de 24 semaines de traitement.

Les données limitées de l'essai A1444040 ne permettent pas de conclure sur l'intérêt de l'ajout de la ribavirine dans le schéma thérapeutique. Le schéma optimal chez les patients à un stade avancé reste à déterminer.

Rebond virologique

Chez les patients pour lesquels un rebond virologique a été confirmé (augmentation > 1 log₁₀ de la charge virale du VHC par rapport au nadir), le traitement doit être arrêté.

Arrêt de traitement

Si le sofosbuvir est définitivement arrêté, les autres médicaments à visée anti-VHC doivent également être arrêtés.

Modification posologique

Il n'est pas recommandé de modifier la posologie de daclatasvir pour la prise en charge des effets indésirables. Pour modifier la posologie des autres médicaments du traitement, il convient de se reporter aux Résumés des Caractéristiques du Produit respectifs.

Oublis de doses

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

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique de daclatasvir n'est nécessaire chez les patients en insuffisance rénale terminale (IRT) sous hémodialyse ou présentant une insuffisance rénale légère (voir rubrique 5.2). Une étude est en cours chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère.

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique de daclatasvir n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A, score 5-6), modérée (Child-Pugh B, score 7-9) ou sévère (Child-Pugh C, score ≥10). Daclatasvir n'a pas été étudié chez des patients infectés par le VHC atteints de cirrhose décompensée (voir rubrique 5.2).

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique de daclatasvir n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

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

Les comprimés ne doivent pas être cassés.

4.3 Contre-indications

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

Daclatasvir est contre-indiqué en association avec des médicaments fortement inducteurs de CYP3A4 ou P-gp et donc susceptibles de diminuer l'exposition et l'efficacité de daclatasvir. Ces substances actives incluent notamment la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital, la rifampicine, la dexaméthasone, et le produit millepertuis à base de plantes (*Hypericum perforatum*).

Il convient de se reporter aux Résumés des Caractéristiques du Produit respectifs des autres médicaments du traitement pour plus de détails sur leurs contre-indications.

4.4 Mise en garde et précautions d'emploi

Daclatasvir ne doit pas être utilisé en monothérapie mais en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C.

Patients atteints d'une infection à VHC de génotype 1,2,3

Daclatasvir en association à sofosbuvir (+/- ribavirine) pendant 24 semaines a été étudié dans le cadre d'une étude pilote chez des patients atteints d'une infection à VHC de génotype 1, 2 ou 3, non cirrhotiques (voir rubrique 5.1).

Patients atteints d'une infection à VHC de génotype 4

Daclatasvir en association à Sofosbuvir n'a pas été testée spécifiquement chez les patients infectés par un génotype 4 et son utilisation dans cette population repose sur une extrapolation sur la base des données in vitro en faveur d'une activité pangénotypique de chacun des 2 antiviraux et des résultats d'efficacité de Daclatasvir en association à peginterféron et ribavirine chez 12 patients infectés par un génotype 4 suggérant une activité du Daclatasvir au moins comparable à celle documentée chez les patients de génotype 1 (voir rubrique 5.1)

Grossesse et contraception

Daclatasvir n'est pas recommandé durant la grossesse et chez les femmes susceptibles de procréer n'utilisant pas une contraception efficace (voir rubrique 4.6).

Lorsque le daclatasvir est utilisé en association avec la ribavirine, toutes les précautions doivent être prises afin d'éviter toute grossesse chez les patientes et les partenaires féminines des patients (voir RCP de la ribavirine).

Patients en attente de transplantation hépatique ou en situation de post-transplantation

La tolérance et l'efficacité de daclatasvir dans le traitement de l'infection par le VHC chez les patients en attente de transplantation hépatique ou en situation de post-transplantation du foie ou d'autres organes n'ont pas été encore établies.

Co-infection par le Virus de l'immuno-déficience humaine (VHC-VIH)

La tolérance et l'efficacité de daclatasvir dans le traitement de l'infection par le VHC chez les patients co-infectés n'ont pas été encore établies.

Co-infection par le Virus de l'hépatite B (VHC-VHB)

La tolérance et l'efficacité de daclatasvir dans le traitement de l'infection par le VHC chez les patients co-infectés n'ont pas été encore étudiées.

Excipients à effet notoire

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

4.5 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interaction

Le daclatasvir est un substrat du CYP3A4 et du transporteur de médicaments P-gp. Par conséquent, les inducteurs puissants du CYP3A4 ou P-gp sont susceptibles de diminuer les taux plasmatiques et l'effet thérapeutique du daclatasvir. Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou P-gp (par exemple, amiodarone, clarithromycine, érythromycine, itraconazole, kétoconazole, quinidine, ranolazine, ritonavir) sont susceptibles d'augmenter les taux plasmatiques de daclatasvir.

Le daclatasvir est également un inhibiteur du P-gp, des polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP) 1B1 et 1B3 et de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). L'administration de daclatasvir est susceptible d'augmenter l'exposition systémique aux médicaments qui sont des substrats du P-gp, OATP 1B1 ou 1B3, ou de la BCRP, ce qui peut augmenter ou prolonger leurs effets thérapeutiques et effets indésirables. La prudence s'impose si le médicament a un index thérapeutique étroit.

Contre-indication à l'utilisation concomitante (voir rubrique 4.3)

Daclatasvir est contre-indiqué en association avec des médicaments fortement inducteurs du CYP3A4 ou du P-gp.

Les informations sur les interactions médicamenteuses du daclatasvir avec les médicaments concomitants potentiels sont résumées dans le Tableau 1 ci-dessous (où l'intervalle de confiance [IC] à 90% du rapport moyen des moindres carrés géométriques (GLSM) était dans les limites "↔", en dépassement supérieur "↑", ou en dépassement inférieur "↓" des limites d'équivalence prédéterminées). Les études présentées dans le tableau 1 ont été conduites chez les volontaires sains sauf mention contraire.

Tableau 1 : Interactions et recommandations posologiques avec les autres médicaments		
Médicaments par domaine thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
ANTIVIRAUX, VHC		
Sofosbuvir 400 mg une fois par jour (daclatasvir 60 mg une fois par jour)	<p>↔ Daclatasvir*</p> <p>ASC : 0,95 (0,82, 1,10) C_{max} : 0,88 (0,78, 0,99) C_{min} : 0,91 (0,71, 1,16)</p> <p>↔ GS-331007**</p> <p>ASC : 1,0 (0,95, 1,08) C_{max} : 0,8 (0,77, 0,90) C_{min} : 1,4 (1,35, 1,53)</p> <p>* La comparaison par rapport au daclatasvir a été effectuée à titre de référence historique (données de 3 études sur l'administration de daclatasvir 60 mg une fois par jour en association au peginterféron alfa et à la ribavirine).</p> <p>** GS-331007 est le métabolite circulant majeur de la pro-drogue sofosbuvir.</p>	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

<p>Peginterféron alfa 180 µg une fois par semaine et ribavirine 1000 mg ou 1200 mg/jour en deux doses (daclatasvir 60 mg une fois par jour)</p> <p>Étude menée chez des patients atteints d'hépatite C chronique</p>	<p>↔ Daclatasvir ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔</p> <p>↔ Peginterféron alfa C_{min} : ↔</p> <p>↔ Ribavirine ASC : 0,94 (0,80, 1,11) C_{max} : 0,94 (0,79, 1,11) C_{min} : 0,98 (0,82, 1,17)</p> <p>Les paramètres pharmacocinétiques du daclatasvir administré en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine dans cette étude ont été comparables à ceux observés dans une étude dans laquelle des sujets infectés par le VHC ont reçu du daclatasvir en monothérapie pendant 14 jours</p>	<p>Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.</p>
---	--	--

ANTIVIRAUX; VIH ou VHB

Inhibiteurs de la protéase

<p>Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg une fois par jour (daclatasvir 20 mg une fois par jour)</p>	<p>↑ Daclatasvir ASC : 2,10 (1,95, 2,26) C_{max} : 1,35 (1,24, 1,47) C_{min} : 3,65 (3,25, 4,11)</p> <p>Inhibition de CYP3A4 et P-gp par le ritonavir</p>	<p>La posologie de daclatasvir doit être diminuée à 30 mg une fois par jour en cas de coadministration avec l'atazanavir/ritonavir ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 et/ou P-gp.</p>
--	---	--

Inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)

<p>Fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg une fois par jour (daclatasvir 60 mg une fois par jour)</p>	<p>↔ Daclatasvir ASC : 1,10 (1,01, 1,21) C_{max} : 1,06 (0,98, 1,15) C_{min} : 1,15 (1,02, 1,30)</p> <p>↔ Ténofovir ASC : 1,10 (1,05, 1,15) C_{max} : 0,95 (0,89, 1,02) C_{min} : 1,17 (1,10, 1,24)</p>	<p>Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.</p>
---	---	--

<i>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)</i>		
Éfavirenz 600 mg une fois par jour (daclatasvir 60 mg une fois par jour/120 mg une fois par jour)	↓ Daclatasvir ASC : 0,68 (0,60, 0,78) C _{max} : 0,83 (0,76, 0,92) C _{min} : 0,41 (0,34, 0,50) Induction du CYP3A4 par l'éfavirenz	La dose de daclatasvir doit être augmentée à 90 mg une fois par jour en cas de coadministration avec l'éfavirenz.
ANTI-ACIDES		
<i>Antagonistes des récepteurs histaminiques H₂-</i>		
Famotidine 40 mg dose unique (daclatasvir 60 mg dose unique)	↔ Daclatasvir ASC : 0,82 (0,70, 0,96) C _{max} : 0,56 (0,46, 0,67) C _{min} : 0,89 (0,75, 1,06) Augmentation du pH gastrique	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<i>Inhibiteurs de la pompe à protons</i>		
Oméprazole 40 mg une fois par jour (daclatasvir 60 mg dose unique)	↔ Daclatasvir ASC : 0,84 (0,73, 0,96) C _{max} : 0,64 (0,54, 0,77) C _{min} : 0,92 (0,80, 1,05) Augmentation du pH gastrique	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
ANTIDEPRESSEURS		
<i>Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine</i>		
Escitalopram 10 mg une fois par jour (daclatasvir 60 mg une fois par jour)	↔ Daclatasvir ASC : 1,12 (1,01, 1,26) C _{max} : 1,14 (0,98, 1,32) C _{min} : 1,23 (1,09, 1,38) ↔Escitalopram ASC : 1,05 (1,02, 1,08) C _{max} : 1,00 (0,92, 1,08) C _{min} : 1,10 (1,04, 1,16)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
ANTIFONGIQUES		

<p>Kétoconazole 400 mg une fois par jour (daclatasvir 10 mg dose unique)</p>	<p>↑ Daclatasvir ASC : 3,00 (2,62, 3,44) C_{max} : 1,57 (1,31, 1,88)</p> <p>Inhibition du CYP3A4 et P-gp par le ritonavir</p>	<p>La posologie de daclatasvir doit être diminuée à 30 mg une fois par jour en cas de coadministration avec d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 et/ou P-gp.</p>
ANTIMYCOBACTÉRIENS		
<p>Rifampicine 600 mg une fois par jour (daclatasvir 60 mg dose unique)</p>	<p>↓ Daclatasvir ASC : 0,21 (0,19, 0,23) C_{max} : 0,44 (0,40, 0,48)</p> <p>Induction du CYP3A4 et P-gp par la rifampicine</p>	<p>La coadministration de daclatasvir et de rifampicine et d'autres inducteurs puissants du CYP3A4 et/ou P-gp est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).</p>
AGENTS CARDIOVASCULAIRES		
<i>Antiarythmiques</i>		
<p>Digoxine 0,125 mg une fois par jour (daclatasvir 60 mg une fois par jour)</p>	<p>↑ Digoxine ASC : 1,27 (1,20, 1,34) C_{max} : 1,65 (1,52, 1,80) C_{min} : 1,18 % (1,09, 1,28)</p> <p>Inhibition du P-gp par le daclatasvir</p>	<p>La digoxine doit être utilisée avec prudence en cas de coadministration avec daclatasvir. Il convient de prescrire initialement la plus faible dose de digoxine. Les concentrations sériques de digoxine doivent être surveillées et utilisées pour adapter la posologie de la digoxine afin d'obtenir l'effet clinique souhaité.</p>
CONTRACEPTIFS HORMONAUX		
<p>Éthinylœstradiol 35 µg une fois par jour pendant 21 jours + norgestimate 0,180/0,215/0,250 mg une fois par jour pendant 7/7/7 jours (daclatasvir 60 mg une fois par jour)</p>	<p>↔ Éthinylœstradiol ASC : 1,01 (0,95, 1,07) C_{max} : 1,11 (1,02, 1,20)</p> <p>↔ Norelgestromine ASC : 1,12 (1,06, 1,17) C_{max} : 1,06 (0,99, 1,14)</p> <p>↔ Norgestrel ASC : 1,12 (1,02, 1,23) C_{max} : 1,07 (0,99, 1,16)</p>	<p>Aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du contraceptif oral.</p>
IMMUNOSUPPRESSEURS		

Ciclosporine 400 mg dose unique (daclatasvir 60 mg une fois par jour)	↔ Daclatasvir ASC : 1,40 (1,29, 1,53) C _{max} : 1,04 (0,94, 1,15) C _{min} : 1,56 (1,41, 1,71) ↔ Ciclosporine ASC : 1,03 (0,97, 1,09) C _{max} : 0,96 (0,91, 1,02)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Tacrolimus 5 mg dose unique (daclatasvir 60 mg une fois par jour)	↔ Daclatasvir ASC : 1,05 (1,03, 1,07) C _{max} : 1,07 (1,02, 1,12) C _{min} : 1,10 (1,03, 1,19) ↔ Tacrolimus ASC : 1,00 (0,88, 1,13) C _{max} : 1,05 (0,90, 1,23)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

AGENTS HYPOLIPÉMIANTS		
<i>Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase</i>		
Rosuvastatine 10 mg dose unique (daclatasvir 60 mg une fois par jour)	↑ Rosuvastatine ASC : 1,58 (1,44, 1,74) C _{max} : 2,04 (1,83, 2,26) Inhibition de l'OATP1B1, de l'OATP1B3 et de la BCRP par le daclatasvir	Des précautions sont nécessaires en cas de coadministration de daclatasvir et de rosuvastatine ou d'autres substrats de l'OATP1B1, de l'OATP1B3 ou de la BCRP.
SÉDATIFS		
<i>Benzodiazépines</i>		
Midazolam 5 mg dose unique (daclatasvir 60 mg une fois par jour)	↔ Midazolam ASC : 0,87 (0,83, 0,92) C _{max} : 0,95 (0,88, 1,04)	Aucune adaptation posologique du midazolam (ou d'autres substrats du CYP3A4) n'est nécessaire.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de daclatasvir chez la femme enceinte.

Les études sur le daclatasvir chez l'animal ont montré une toxicité maternelle et embryofœtale à des valeurs d'ASC correspondant à des expositions 25 fois (rat) à 72 fois (lapin) celle observée à la dose recommandée chez l'homme (voir rubrique 5.3).

Daclatasvir n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas une contraception efficace.

Si Daclatasvir est co-administré avec la ribavirine, les contre-indications relatives à l'utilisation de la ribavirine pendant la grossesse s'appliquent.

Pour plus d'informations, voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine.

Allaitement

Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de daclatasvir/métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3).

Le passage du daclatasvir dans le lait maternel n'est pas connu, la femme ne doit pas allaiter pendant le traitement.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet de daclatasvir sur la fertilité chez l'homme. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé au cours des études chez l'animal.

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

Il n'a pas été conduit d'études concernant l'effet de daclatasvir sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, les patients devront être informés que des vertiges ont été décrites sous traitement par daclatasvir en association au sofosbuvir, et que des cas de vertiges, troubles de l'attention, vision trouble et baisse de l'acuité visuelle ont été décrits pendant le traitement par daclatasvir en association au peginterféron alfa et à la ribavirine.

4.8 Effets indésirables

Résumé des effets indésirables

Le profil de sécurité global de daclatasvir repose sur les données de 716 patients atteints d'infection chronique à VHC, ayant reçu un traitement par Daclatasvir 60 mg une fois par jour en association au sofosbuvir avec ou sans ribavirine (n = 211) ou en association au peginterféron alfa et à la ribavirine (n = 505, données regroupées), dans sept études cliniques au total.

Daclatasvir en association avec le sofosbuvir

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (fréquence supérieure ou égale à 10 %) ont été la fatigue, les maux de tête et les nausées. La grande majorité des effets indésirables étaient de grade 1 ou 2 et deux patients (<1%) ont arrêté le traitement dû à des effets indésirables, considérés comme non reliés au traitement dans les deux cas.

Daclatasvir en association avec le peginterféron et la ribavirine

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (fréquence supérieure ou égale à 10 %) sont répertoriés dans le tableau 2. Les effets indésirables ayant une sévérité d'au moins de Grade 3 les plus fréquemment rapportés (fréquence ≥ 1 %) ont été la neutropénie, la lymphopénie, l'anémie et la leucopénie.

La fréquence des effets indésirables chez les patients cirrhotiques traités par daclatasvir /peginterféron alfa/ribavirine a été similaire à celui observé chez les patients traités par placebo/peginterféron alfa/ribavirine (respectivement 94 % [50/53] vs 95 % [18/19]) et la fréquence des anomalies biologiques hépatiques de Grade 3-4 chez ces patients était faible (inférieure à 10 % dans les groupes daclatasvir, quels qu'ils soient).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés comme relié au traitement par daclatasvir en association avec le sofosbuvir (avec ou sans ribavirine) ou en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine. Dans ce contexte, aucun effet indésirable spécifique au daclatasvir n'a pu être identifié.

Les effets indésirables suivants sont présentés dans le Tableau 2 par classe de systèmes d'organes (SOC) et par fréquence : très fréquents (≥ 1/10), fréquents (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquents (≥ 1/1 000 à < 1/100).. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 2 : Effets indésirables dans les études cliniques

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	
	<i>Daclatasvir en association au sofosbuvir ± ribavirine*</i> N = 211	<i>Daclatasvir en association au peginterféron alfa et à la ribavirine</i> N = 505
Infections et infestations		
fréquent		grippe, herpès buccal [§] , sinusite, otite externe, nasopharyngite
peu fréquent		pneumonie [§] , anthrax [§] , furoncle [§]

Tableau 2 : Effets indésirables dans les études cliniques

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	
	<i>Daclatasvir en association au sofosbuvir ± ribavirine*</i> N = 211	<i>Daclatasvir en association au peginterféron alfa et à la ribavirine</i> N = 505
Affections hématologiques et du système lymphatique		
très fréquent		anémie [§] , neutropénie
fréquent	anémie*	Leucopénie, lymphopénie, thrombocytopénie
peu fréquent		anémie aplasique [§] , anémie hémolytique auto-immune [§] , neutropénie fébrile [§]
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
très fréquent		appétit diminué
fréquent	appétit diminué	
Affections psychiatriques		
très fréquent		dépression [§] , insomnie
fréquent	dépression, anxiété, insomnie	anxiété, humeur dépressive, humeur modifiée, trouble du sommeil, troubles de l'humeur, diminution de la libido
peu fréquent		schizophrénie, type paranoïde [§]
Affections du système nerveux		
très fréquent	maux de tête	maux de tête
fréquent	sensations vertigineuses, migraine	sensations vertigineuses, troubles de l'attention, troubles de mémoire, tremblement, hypo-esthésie, léthargie, dysgueusie, sommeil de mauvaise qualité, syndrome des jambes sans repos
Affections ophtalmologiques		
fréquent		prurit de l'œil, vision trouble, sècheresse oculaire, irritation oculaire, douleur oculaire, baisse de l'acuité visuelle
peu fréquent		hémorragie rétinienne [§]
Affections de l'oreille et du labyrinthe		
fréquent		vertige, acouphènes
peu fréquent		périchondrite auriculaire
Affections vasculaires		
fréquent	bouffée de chaleur	bouffée de chaleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
très fréquent		toux, dyspnée
fréquent	toux, dyspnée, dyspnée d'effort, congestion nasale	dyspnée d'effort, congestion nasale, douleur oropharyngée, épistaxis, toux productive
Affections gastro-intestinales		
très fréquent	nausée	nausée, diarrhée
fréquent	diarrhée, douleur abdominale haute, constipation, flatulence, reflux gastro-œsophagien, bouche sèche, vomissement	douleur abdominale haute, constipation, flatulence, reflux gastro-œsophagien, bouche sèche, vomissement, gêne abdominale, dyspepsie, stomatite, distension abdominale, douleur abdominale, ulcération buccale, stomatite aphteuse, chéilite
peu fréquent		fissure anale [§] , inflammation gastro-intestinale [§]
Affections hépato-biliaires		
peu fréquent		hyperbilirubinémie [§]

Tableau 2 : Effets indésirables dans les études cliniques

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	
	<i>Daclatasvir en association au sofosbuvir ± ribavirine*</i> N = 211	<i>Daclatasvir en association au peginterféron alfa et à la ribavirine</i> N = 505
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
très fréquent		prurit, sécheresse cutanée, alopecie, rash
fréquent	prurit, sécheresse cutanée, alopecie, rash	érythème, hyperhidrose, prurit généralisé, dermatite, eczéma, sueurs nocturnes, éruption maculopapuleuse, fissures cutanées, lésion de la peau
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
très fréquent		arthralgie, myalgie
fréquent	arthralgie, myalgie	douleurs dorsales, contractures musculaires, extrémités douloureuses
Troubles généraux et anomalies au site d'administration**		
très fréquent	fatigue	fatigue, pathologie de type grippal [§] , irritabilité, asthénie, pyrexie
fréquent	irritabilité, goût anormal du produit	frissons, douleur, sensation d'état anormal, malaise, sécheresse muqueuse
Investigations		
fréquent		poids abaissé
peu fréquent		test Streptococcus positif [§]

* Quatre-vingt dix (43 %) des 211 patients ont reçu de la ribavirine en plus du daclatasvir et du sofosbuvir. Dans cette étude, il n'y a eu aucun cas d'anémie dans les groupes de traitement sans ribavirine.

[§] Inclut les effets indésirables évalués comme graves par l'investigateur chez les sujets dans les études cliniques.

** Les réactions au site d'injection ne sont pas incluses puisque daclatasvir est administré par voie orale.

Anomalies biologiques

Le Tableau 4 présente les anomalies biologiques sélectionnées sous traitement (toxicité de Grade 3-4 selon les critères de l'OMS) qui ont été observées chez les patients infectés par le VHC traités par un traitement d'association avec daclatasvir, en fonction du traitement associé.

Tableau 4 : Anomalies biologiques apparues sous traitement (toxicité de Grade 3-4 selon les critères de l'OMS)[†] observées chez les patients infectés par le VHC

	<i>Daclatasvir en association au sofosbuvir ± ribavirine *</i> N = 211	<i>Daclatasvir en association au peginterféron alfa et à la ribavirine</i> N = 505
Paramètres biologiques	Pourcentage présentant l'anomalie	Pourcentage présentant l'anomalie
Baisse de l'Hémoglobine, Grade 3-4	< 1 %*	5 %
Thrombopénie Grade 3-4	0	3 %
	<i>Daclatasvir en association au sofosbuvir ± ribavirine *</i> N = 211	<i>Daclatasvir en association au peginterféron alfa et à la ribavirine</i> N = 505
Neutropénie Grade 3-4	0	25 %
Augmentation des ALAT, Grade 3-4	0	2 %
Augmentation des ASAT, Grade 3-4	0	3 %
Augmentation de la Bilirubine, Grade 3-4	0	1 %

* Quatre-vingt dix (43 %) des 211 patients ont reçu de la ribavirine en plus du daclatasvir et du sofosbuvir. Dans cette étude, il n'y a eu aucun cas de diminution de l'hémoglobine de Grade 3-4 dans les groupes de traitement dépourvus de ribavirine.

[‡] Les grades de sévérité des résultats biologiques ont été évalués à l'aide du tableau d'évaluation de la sévérité des effets indésirables chez les sujets adultes et pédiatriques de la « Division du SIDA » (« Tableau d'évaluation des événements indésirables DAIDS »), Version 1.0.

Déclaration des effets indésirables

Il est nécessaire d'accorder une attention particulière à tout effet indésirable pouvant survenir dans le cadre de l'ATU de cohorte. Dans ce cadre, la notification des effets indésirables est importante compte-tenu du recul limité en termes de données cliniques à ce stade développement du médicament. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté à l'aide de la fiche correspondante (cf. Annexes D) du Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT).

4.9 Surdosage

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

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage par daclatasvir. Le traitement d'un surdosage de daclatasvir consiste en mesures générales de soutien, avec surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient. Daclatasvir étant fortement lié aux protéines, il est peu probable que la dialyse permette une élimination du daclatasvir.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique: Antiviral à action directe.

Mécanisme d'action

Daclatasvir est un inhibiteur pan-génotypique de la protéine non-structurale NS5A, une protéine multifonctionnelle constituant un composant essentiel du complexe de réplication du VHC. Daclatasvir inhibe la réplication de l'ARN viral et l'assemblage des virions. Les données *in vitro* et de modélisation indiquent que le daclatasvir interagit au niveau de la partie N terminale de la protéine ce qui entraîne des déformations structurelles interférant sur les fonctions de la NS5A.

Activité antivirale en culture cellulaire

Le daclatasvir est un inhibiteur puissant de la réplication du VHC de génotypes 1a et 1b dans les essais sur répliquons, avec des valeurs de concentration efficace (CE_{50}) de respectivement 0,003-0,050 et 0,001-0,009 nM, en fonction de la méthode d'essai. Le daclatasvir a une couverture génotypique large, avec des valeurs de CE_{50} contre les répliquons de 0,003-1,25 nM pour les génotypes 3a, 4a, 5a, et 6a, et de 0,034-19 nM pour le génotype 2a, ainsi que de 0,020 nM pour le génotype 2a (JFH-1) infectieux.

Résistance sur culture cellulaire

Des substitutions conférant une résistance des virus de génotypes 1-4 au daclatasvir ont été observées dans la région N-terminale de 100 acides aminés de la protéine NS5A à partir du système de répliquons VHC. Les substitutions de résistance L31V et Y93H ont été fréquemment observées dans les virus de génotype 1b, alors que les substitutions de résistance M28T, L31V/M, Q30E/H/R, et Y93C/H/N étaient fréquentes dans les virus de génotype 1a. Ces substitutions ont conféré une résistance de faible niveau ($CE_{50} < 1$ nM) aux virus de génotype 1b, et des niveaux plus élevés de résistance aux virus de génotype 1a (CE_{50} jusqu'à 350 nM). Les variants les plus résistants avec une substitution unique d'acide aminé dans les virus de génotype 2a et de génotype 3a étaient respectivement F28S ($CE_{50} > 300$ nM) et Y93H ($CE_{50} > 1 000$ nM). Les polymorphismes observés dans les virus de génotype 4a ne semblaient pas réduire la susceptibilité du daclatasvir (CE_{50} 0,007-0,0013 nM) ; les résidus 30 et 93 étaient les variants les plus fréquemment observés et les niveaux de résistance étaient faibles à modérés (CE_{50} 0,9-16 nM).

Résistance croisée

Les répliquons de VHC exprimant des substitutions de résistance associée au daclatasvir sont restés pleinement sensibles à l'interféron alfa et d'autres agents anti-VHC ayant d'autres mécanismes d'action,

comme les inhibiteurs de protéase NS3 et les inhibiteurs (nucléosidiques et non nucléosidiques) de polymérase NS5B.

Tolérance et efficacité clinique

Daclatasvir en association au sofosbuvir :

L'efficacité et la sécurité de daclatasvir en association au sofosbuvir, avec ou sans ribavirine dans le traitement de l'infection chronique par le VHC de génotype 1, 2, ou 3 ont été évaluées dans une étude randomisée ouverte (AI 444040) chez 211 adultes sans cirrhose. Chez les 167 patients infectés par un VHC de génotype 1, 126 étaient naïfs de traitement, et 41 présentaient un échec de traitement antérieur par un inhibiteur de protéase (IP) (bocéprévir ou télaprévir). Les 44 patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3 étaient naïfs de tout traitement. La posologie de daclatasvir était de 60 mg une fois par jour et la posologie du sofosbuvir était de 400 mg une fois par jour. La durée du traitement était de 12 semaines pour les 82 patients infectés par un VHC de génotype 1 naïfs de tout traitement, et de 24 semaines pour les 129 autres patients (patients infectés par un VHC de génotype 1, 2 ou 3 naïfs de tout traitement, et patients infectés par un VHC de génotype 1 en échec de traitement antérieur par IP). Tous les patients ont été suivis pendant 48 semaines après le traitement. Dans cette étude, l'âge médian était de 54 ans (limites: 20 à 70); 83 % étaient blancs, 12 % étaient noirs/afro-américains, 2 % étaient asiatiques et 20 % étaient hispaniques ou latino-américains. Le score moyen du FibroTest (méthode diagnostique non invasive validée) pour les 211 patients était de 0,460 (limites : 0,03 à 0,89). La conversion du score du FibroTest au score METAVIR correspondant suggère que 15 % de l'ensemble des patients (22 % des patients présentant un échec de traitement antérieur par IP, 14 % des patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3) avaient une fibrose hépatique de stade F3-F4 ou F4. Toutefois, chez les patients ayant un score correspondant à un stade F4 l'absence de cirrhose devait être documentée par biopsie. La plupart des patients de cette étude (71 %, y compris 98 % des échecs de traitement antérieur par IP) avaient des génotypes IL28B non CC.

Le critère d'évaluation principal était la réponse virologique soutenue définie par un taux d'ARN du VHC inférieur à la limite inférieure de quantification (LIQ < 25 UI/ml) à la semaine 12 après la fin du traitement (RVS12), qui était atteint chez 98 % des patients porteurs de VHC de génotype 1 et 91 % des patients porteurs de VHC de génotype 2/3 (Tableau 4). La réponse était rapide (la charge virale mesurée à la semaine 4 a montré que plus de 90 % des patients répondaient au traitement) et n'était pas influencée par le sous-type de VHC (1a/1b), le génotype IL28B, ou l'utilisation de la ribavirine. Alors que l'addition de la ribavirine au traitement n'a pas augmenté l'efficacité, la fréquence des effets indésirables fréquemment associés au traitement par ribavirine (rash, toux, anémie, dyspnée, insomnie et anxiété) était plus élevée chez les patients ayant reçu de la ribavirine comparativement aux patients n'en ayant pas reçu dans cette étude. Chez les patients naïfs de tout traitement ayant des résultats de taux d'ARN du VHC aux semaines 12 et 24, la concordance entre la RVS12 et la RVS24 était de 99,4 %, indépendamment de la durée du traitement.

Chez les patients naïfs de traitement infectés par un VHC de génotype 1, la réponse observée après 12 semaines de traitement était similaire à celle observée après 24 semaines de traitement (Tableau 5).

Tableau 4 : Réponse au traitement : Daclatasvir en association au sofosbuvir

ARN du VHC	Génotype 1		Génotype 2/3	
	Naïf de tout traitement N = 126	Échecs de traitement antérieur par télaprévir ou bocéprévir N = 41	Naïf de tout traitement N = 44	
	Daclatasvir + sofosbuvir ±RBV	Daclatasvir + sofosbuvir N = 21	Daclatasvir + sofosbuvir + RBV N = 20	Daclatasvir+ sofosbuvir ±RBV
Fin de traitement* indétectable	126 (100 %)	19 (91 %)	19 (95 %)	42 (96 %)
RVS12 (< LIQ lors de la semaine 12 de suivi)	124 (98 %) [†]	21 (100 %)	19 (95 %) [†]	40 (91 %) [§]
Manquant lors de la semaine 12 de suivi	2 [†]	0	1 [†]	2 [§]
Échec virologique**				
Rebond virologique**	0		0	1 (2 %) [§]

Chez les patients naïfs de traitement infectés par un VHC de génotype 1, la réponse observée après 12 semaines de traitement était similaire à celle observée après 24 semaines de traitement (Tableau 5).

Tableau 4 : Réponse au traitement : Daclatasvir en association au sofosbuvir

ARN du VHC	Génotype 1		Génotype 2/3
		0	
Rechute**	1 [‡]	0	0
			1 (2 %)§

* D'après les résultats d'une analyse en intention de traiter (le dénominateur est représenté par les sujets ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude). Les sujets ayant une valeur manquante de taux d'ARN du VHC pour un point temporel donné ont été considérés comme un échec uniquement pour le point temporel spécifique en question.

‡ Chez les patients porteurs d'un VHC de génotype 1, deux patients naïfs de tout traitement et un patient en échec de traitement antérieur par IP étaient absents aux visites de suivi de la semaine 12 et ont été comptés comme des échecs. Un autre patient ayant atteint une RVS12 et ayant récidivé lors de la semaine 24 de suivi était davantage susceptible d'être réinfecté, d'après les différences de séquences virales observées lors de la semaine 24 de suivi et à l'inclusion, et l'absence de mutations de résistance au daclatasvir ou sofosbuvir constatée dans les virus recueillis lors de la semaine 24 de suivi.

§ Sur les quatre patients porteurs de VHC de génotype 2/3 n'ayant pas atteint une RVS12, deux étaient en échec virologique (un répondant aux critères de rebond virologique tel que défini par le protocole, et une rechute), alors que deux patients étaient absents lors de la visite de suivi de la semaine 12 et ont été comptés comme des échecs ; un de ces patients est revenu lors du suivi de la semaine 24 et était indétectable.

** Le rebond virologique a été défini comme une augmentation confirmée de la charge virale d'au moins 1 log par rapport au nadir ou tout taux confirmé d'ARN du VHC ≥ 25 UI/ml pendant ou après la semaine 8 du traitement. La rechute a été définie comme un taux d'ARN du VHC \geq LIQ pendant le suivi après un taux d'ARN du VHC $<$ LIQ à la fin du traitement. La rechute inclut les observations recueillies jusqu'à la semaine 24 de suivi.

Tableau 5 : RVS12 en fonction de la durée du traitement, Daclatasvir en association au sofosbuvir, avec ou sans ribavirine, patients naïfs de tout traitement infectés par un VHC de génotype 1

	Daclatasvir + sofosbuvir ±RBV N = 126	Daclatasvir + sofosbuvir + RBV N = 56	Daclatasvir + sofosbuvir N = 70
RVS12 (< LIQ lors de la semaine 12 de suivi)	124 (98 %)	54 (96 %)	70 (100 %)
Durée de 24 semaines	44/44 (100 %)	15/15 (100 %)	29/29 (100 %)
Durée de 12 semaines	80/82 (98 %)	39/41 (95 %)	41/41 (100 %)

* D'après les résultats d'une analyse en intention de traiter (le dénominateur est représenté par les sujets ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude). Les sujets ayant une valeur manquante de taux d'ARN du VHC pour un point temporel donné ont été considérés comme un échec uniquement pour le point temporel spécifique en question.

Daclatasvir en association au peginterféron alfa et à la ribavirine :

Daclatasvir en association au peginterféron alfa et à la ribavirine a été évalué dans six études cliniques contrôlées incluant 505 patients ayant reçu la posologie recommandée de 60 mg une fois par jour. Dans une étude contrôlée, randomisée, en double insu (AI444010), l'efficacité et la sécurité de daclatasvir en association au peginterféron alfa et à la ribavirine dans le traitement de l'infection chronique par des VHC de génotypes 1 ou 4 ont été évaluées chez des patients adultes naïfs de tout traitement ayant une hépatite compensée (y compris cirrhose). Les patients ont reçu un traitement par daclatasvir à la dose de 60 mg une fois par jour (n = 158) ou un traitement par placebo (n = 78) plus peginterféron alfa et ribavirine jusqu'à la semaine 12 (cette étude a utilisé du peginterféron alfa-2a). Les patients affectés au groupe daclatasvir 60 mg une fois par jour ont ensuite été randomisés pour recevoir 12 autres semaines de traitement par daclatasvir 60 mg ou placebo plus peginterféron alfa et ribavirine. Les patients ayant un taux d'ARN du VHC $<$ LIQ à la semaine 4 et un taux d'ARN du VHC indétectable à la semaine 10 ont terminé le traitement à 24 semaines, alors que les autres ont poursuivi le traitement par peginterféron alfa et ribavirine jusqu'à 48 semaines de traitement. Les patients randomisés pour recevoir le placebo ont bénéficié de 36 semaines supplémentaires de peginterféron alfa et ribavirine, pour une durée totale de traitement de 48 semaines. Les patients ont été suivis pendant 24 à 48 semaines après le traitement, en fonction de la durée du traitement. Dans cette étude, l'âge médian était de 50 ans (entre 18 et 67) ; 79 % des patients étaient blancs, 13 % étaient noirs/afro-américains, 1 % étaient asiatiques et 9 % étaient hispaniques ou latino-américains. Sept pour cent des patients avaient une cirrhose compensée ; 92 % étaient porteurs d'un VHC de génotype 1 (72 % 1a et 20 % 1b) et 8 % étaient porteurs de VHC de génotype 4. Le nombre de patients de cette étude

ayant des génotypes IL-28B non CC (65 %) était supérieur au nombre de patients ayant le génotype IL-28B CC (28 %).

Les critères d'évaluation principaux incluaient une réponse virologique soutenue définie par un taux d'ARN du VHC inférieur à la limite inférieure de quantification (LIQ \leq 25 UI/ml) et indétectable à la semaine 24 de suivi (RVS24). Chez les patients traités par Daclatasvir 60 mg plus peginterféron alfa et ribavirine, la RVS24 (indétectable) était atteinte par 60 % des patients porteurs de VHC de génotype 1 et 100 % des patients porteurs de génotype 4 (Tableau 6), et ces valeurs de RVS24 étaient supérieures à celles atteintes sous traitement par peginterféron alfa et ribavirine seuls. Un taux d'ARN du VHC $<$ LIQ à la semaine 4 et la présence d'un taux d'ARN du VHC indétectable à la semaine 10 ont été atteints chez 73 % [106/146] des patients infectés par un VHC de génotype 1 et 100 % [12/12] des patients infectés par un VHC de génotype 4, ce qui les a qualifiés pour une durée totale de traitement de 24 semaines. Dans le groupe sous daclatasvir 60 mg, les patients porteurs de VHC de génotype 1 avec et sans cirrhose avaient des taux de RVS24 comparables (respectivement 63 % [5/8] et 60 % [82/137]). Pour le VHC de génotype 1, les patients ayant le génotype IL-28B CC avaient des taux de réponse supérieurs à ceux observés chez les patients ayant des génotypes non CC ; toutefois, les patients du groupe sous daclatasvir 60 mg présentant des génotypes CC et non CC avaient des taux de réponse supérieurs à ceux observés chez les patients du groupe sous placebo. Pour les patients traités par daclatasvir ayant des résultats de taux d'ARN du VHC lors des semaines 12 et 24 de suivi, la concordance entre la RVS12 et la RVS24 était de 97 % pour le VHC de génotype 1 et de 100 % pour le VHC de génotype 4.

Tableau 6 : Résultats du traitement ; Daclatasvir en association au peginterféron alfa et à la ribavirine (pegIFN/RBV), patients naïfs de tout traitement

Paramètres	Génotype 1		Génotype 4	
	Daclatasvir + pegIFN/RBV N = 146	pegIFN/RBV N = 72	Daclatasvir + pegIFN/RBV N = 12	pegIFN/RBV N = 6
<i>Fin de traitement</i>				
Indétectable*	116 (79 %)	41 (57 %)	12 (100 %)	4 (67 %)
<i>RVS12</i>				
$<$ LIQ lors de la semaine 12 de suivi*	94 (64 %)	26 (36 %)	12 (100 %)	3 (50 %)
<i>RVS24</i>				
Indétectable*	87 (60 %)	27 (38 %)	12 (100 %)	3 (50 %)
génotype 1a	62/113 (55 %)	20/56 (36 %)		
génotype 1b	24/31 (77 %)	7/16 (44 %)		
Échec virologique				
Rebond virologique†	15 (10 %)	2 (3 %)	0	0
Rechute‡	22/116 (19 %)	9/41 (22 %)	0	1/4 (25 %)

* D'après les résultats d'une analyse en intention de traiter (le dénominateur est représenté par les sujets ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude). Les sujets ayant une valeur manquante de taux d'ARN du VHC pour un point temporel donné ont été considérés comme un échec uniquement pour le point temporel spécifique en question.

† Le rebond virologique a été défini comme une augmentation confirmée de la charge virale $>$ 1 log par rapport au nadir ou tout taux confirmé d'ARN du VHC \geq LIQ après avoir été confirmé indétectable sous traitement. La rechute a été définie comme un taux d'ARN du VHC \geq LIQ ou $<$ LIQ mais détectable, pendant le suivi après une période de taux d'ARN du VHC indétectable à la fin du traitement.

Les données d'efficacité à long terme

Une étude de suivi en cours a fourni des données limitées sur la durabilité de la réponse jusqu'à 3 ans après un traitement par daclatasvir. Chez 49 patients ayant atteint une RVS12 sous daclatasvir et sofosbuvir (\pm ribavirine) avec une durée médiane de suivi après RVS12 de 15 mois, aucune rechute n'a été observée. Chez 194 patients ayant atteint une RVS12 sous daclatasvir, peginterféron alfa et ribavirine avec une durée médiane de suivi après RVS12 de 25 mois, une rechute a été observée chez 4 (2 %) patients.

Résistance dans les études cliniques

Daclatasvir et sofosbuvir :

Dans l'étude A1444040, des polymorphismes de NS5A connus pour réduire la sensibilité du daclatasvir *in vitro* ont été détectés initialement chez 16 % (33/203) des sujets (9/130 avec un génotype 1a, 4/32 avec un génotype 1b, 14/23 avec un génotype 2, et 6/18 avec un génotype 3). Ces polymorphismes de NS5A associés à la résistance incluait M28T, Q30E/H/R, L31M, et Y93C/H/N chez les sujets avec un génotype 1a ; L31M et Y93H chez les sujets avec un génotype 1b ; L31M chez les sujets avec un génotype 2 ; A30K/S, L31M, et Y93H chez les sujets avec un génotype 3.

A l'exception d'un patient infecté par un virus de génotype 3 ayant présenté une rechute après un traitement par daclatasvir et sofosbuvir sans ribavirine, tous les patients ayant des variants pré-existants résistants au daclatasvir ont atteint une RVS. L'analyse de résistance du seul patient infecté par le virus de génotype 3 ayant rechuté n'a révélé aucun nouveau variant résistant autre que le polymorphisme NS5A-A30K pré-existant.

Daclatasvir , peginterféron alfa et ribavirine :

La présence avant traitement de polymorphismes NS5A connus pour conférer une perte de sensibilité au daclatasvir *in vitro* (génotype 1a : M28T, Q30H/R, L31M/V, Y93H/N ; génotype 1b : L31M, Y93C/H) a été observée chez 9/125 (7 %) patients naïfs de tout traitement porteurs de virus de génotype 1a et 8/50 (16%) porteurs de virus génotype 1b. La majorité des patients (5/9 [56%] patients porteurs de virus de génotype 1a et 6/8 [75%] patients porteurs de virus de génotype 1b) ayant avant traitement ces polymorphismes NS5A associés à une résistance ont atteint une RVS.

Chez 210 (153 patients porteurs de virus de génotype 1a et 57 de génotype 1b) patients naïfs de tout traitement et non répondeurs antérieurs ayant présenté un échec thérapeutique, des variants NS5A associés à une résistance sont généralement apparus (139/153 patients porteurs de virus de génotype 1a et 49/57 de génotype 1b). Les variants NS5A les plus fréquemment détectés incluait Q30E ou Q30R en association L31M. La majorité des patients porteurs de virus de génotype 1a en échec de traitement présentait des variants NS5A émergents détectés en Q30 (91 %, 127/139 patients), et la majorité des patients porteurs de virus de génotype 1b en échec de traitement présentait des variants NS5A émergents détectés en L31 (76 %, 37/49) et/ou Y93H (69 %, 34/49). Ces variants NS5A ont été détectés ensemble chez 36/49 (74 %) des patients en échec de traitement et sont apparus ensemble (69 %, 25/36 des patients porteurs de variants L31M/V-Y93H) ou si l'un apparaissait, l'autre pré-existait (31 %, 11/36 patients).

Un total de 133 patients (103 porteurs de virus de génotype 1a et 30 de génotype 1b), naïfs de tout traitement ou non répondeurs à un précédent traitement, n'ayant pas obtenu de RVS24 ont été surveillés pendant 48 semaines après traitement. Chez ces patients, les variants NS5A typiquement associés à une résistance pour les virus de génotype 1a et de génotype 1b ont généralement persisté; le remplacement par une séquence de type sauvage a été détecté chez 2/133 (2 % ; 2/103 patients porteurs de virus de génotype 1a et 0/30 de génotype 1b) des patients en échec virologique

Études cliniques évaluant l'intervalle QT

L'effet du daclatasvir 60 mg et 180 mg sur l'intervalle QTc a été évalué dans une étude QT dédiée, randomisée, partiellement en insu, contrôlée contre placebo et témoin positif, évaluant l'intervalle QT chez 56 sujets en bonne santé. Des doses uniques de 60 mg ou 180 mg de daclatasvir n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'intervalle QTc corrigé selon la méthode de Fridericia (QTcF).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Absorption

Le daclatasvir administré en comprimé a été rapidement absorbé après administration de doses orales multiples, avec des pics de concentration plasmatique situés entre 1 et 2 heures après l'administration.

Les paramètres C_{max} , ASC, et C_{min} du daclatasvir ont augmenté de manière proportionnelle à la dose. Un équilibre a été atteint après 4 jours d'administration quotidienne. À la dose de 60 mg, l'exposition au daclatasvir était similaire entre les sujets sains et les sujets infectés par le VHC.

Des études *in vitro* dans les cellules Caco-2 humaines ont indiqué que le daclatasvir est un substrat du P-gp. La biodisponibilité absolue de la formulation en comprimé est de 67 %.

Effet de la nourriture

Chez des sujets en bonne santé, l'administration d'un comprimé de daclatasvir 60 mg après un repas riche en lipides (environ 1 000 kcal contenant approximativement 50 % de lipides) a provoqué la diminution de la C_{max} et de l'ASC du daclatasvir de respectivement 28 % et 23 %, comparativement à l'administration à jeun. L'administration d'un comprimé de daclatasvir 60 mg après un repas léger (environ 275 kcal contenant approximativement 15 % de lipides) n'a pas induit de diminution de l'exposition au daclatasvir.

Distribution

À l'équilibre, la fixation aux protéines plasmatiques du daclatasvir chez les sujets infectés par le VHC était d'environ 99 % et indépendante de la concentration du produit.

Biotransformation

Les études *in vitro* ont indiqué que le daclatasvir est un substrat du système CYP3A hépatique, l'isoenzyme CYP3A4 étant la principale isoforme de CYP responsable du métabolisme.

Élimination

Après l'administration de doses orales uniques de ^{14}C -daclatasvir chez des sujets en bonne santé, 88 % de la radioactivité totale ont été récupérés dans les fèces (53 % sous forme de médicament inchangé) et 6,6 % étaient excrétés dans l'urine (principalement sous forme de médicament inchangé). Après l'administration de doses multiples de daclatasvir chez des sujets infectés par le VHC, la demi-vie d'élimination terminale du daclatasvir était comprise entre 12 et 15 heures.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Des insuffisants rénaux en IRT non infectés par le VHC recevant une hémodialyse et des volontaires sains ont reçu une dose orale unique de daclatasvir 60 mg. L'exposition au daclatasvir (ASC) était supérieure de 26 % chez les sujets en IRT comparativement aux sujets en bonne santé, alors que la C_{max} était similaire. Cette augmentation d'exposition est considérée comme non significative sur le plan clinique. L'analyse de la pharmacocinétique de population indique qu'aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour les patients ayant une insuffisance rénale légère. Une étude chez des patients atteints d'insuffisance rénale modérée et sévère est actuellement en cours.

Insuffisance hépatique

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

Sujets âgés

Les études cliniques évaluant l'efficacité et la sécurité de daclatasvir en association avec sofosbuvir ou en association avec le peginterféron alfa et à la ribavirine ont inclus 42 sujets âgés d'au moins 65 ans. Les taux de réponse observés chez les sujets de plus de 65 ans étaient similaires à ceux observés chez les sujets plus jeunes dans tous les groupes de traitement. L'analyse de la pharmacocinétique de population effectuée sur les données des études cliniques a indiqué que l'âge n'avait pas d'effet apparent sur la pharmacocinétique du daclatasvir.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique du daclatasvir n'a pas été établie chez l'enfant.

Sexe

Il n'a pas été relevé de différence pharmacocinétique cliniquement significative due au sexe.

Origine ethnique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction de l'origine ethnique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicologie chez l'animal

Chez le rat juvénile, l'administration de daclatasvir pendant 10 semaines n'a pas provoqué de nouveaux effets indésirables par rapport à ceux observés auparavant chez les rats adultes. La dose la plus élevée a été associée à une hypertrophie surrénalienne à des valeurs d'ASC correspondant à 7,8 fois l'ASC observée

à la dose humaine recommandée (DHR) de 60 mg une fois par jour. La valeur de l'ASC à la dose sans effet indésirable observable (DSEIO) pour la toxicité juvénile était de 3,1 fois l'ASC observée à la DHR.

Carcinogénèse et mutagénèse

Le daclatasvir n'a pas été carcinogène chez la souris à des valeurs d'ASC atteignant 8,7 fois l'ASC observée à la DHR ou chez le rat à 4,7 fois l'ASC observée à la DHR. Aucune donnée montrant une activité mutagène ou clastogène n'a été observée dans les tests de mutagénèse *in vitro* (Ames), les essais de mutations dans les cellules d'ovaires de hamster chinois ou dans une étude de micronoyau *in vivo* après administration orale chez le rat.

Trouble de la fertilité

Le daclatasvir n'a pas d'effet sur la fertilité chez les rats et les rates, quelles que soient les doses évaluées. La valeur d'ASC la plus élevée chez les femelles non affectées était 18 fois supérieure à l'ASC observée à la DHR. Chez le rat mâle, les effets sur les paramètres de la reproduction ont été limités à une diminution des poids de la prostate/des vésicules séminales, et une augmentation minimale de spermatozoïdes dysmorphiques à une dose de 200 mg/kg/jour ; cependant, aucun de ces résultats n'a interféré négativement sur la fertilité ou le nombre de conceptus engendrés. L'ASC associée à cette dose chez les mâles est de 19 fois l'ASC observée à la DHR.

Développement embryo-fœtal

Le daclatasvir n'était pas un produit toxique sélectif sur le développement après administration à des rates ou des lapines gestantes pendant l'organogénèse. On n'a pas observé de toxicité maternelle ou embryofœtale à des doses maternelles de daclatasvir associées à des valeurs d'ASC 4,6 fois (rat) et 16 fois (lapin) l'ASC observée à la DHR. À des doses plus élevées, l'apparition concomitante de toxicités maternelle et embryofœtale a été mise en évidence dans les deux espèces ; les valeurs d'ASC associées à ces doses correspondaient à 25 fois (rat) et 72 fois (lapin) les valeurs d'ASC observées à la DHR. La toxicité maternelle incluait une mortalité, des signes cliniques indésirables et une diminution du poids corporel et de la consommation alimentaire. La toxicité développementale consistait en une augmentation de la létalité embryofœtale, une diminution du poids fœtal, et une augmentation de l'incidence des malformations fœtales des côtes et des variations, en particulier touchant la tête et le crâne en développement.

Dans une étude de développement pré-et post-natal chez le rat, on n'a observé de toxicité ni maternelle ni embryofœtale à des doses atteignant 50 mg/kg/jour, associées à des valeurs d'ASC correspondant à 2,6 fois l'ASC observée à la DHR. À la dose la plus élevée (100 mg/kg/jour), la toxicité maternelle incluait la mortalité et la dystocie ; la toxicité développementale incluait de légères diminutions de la viabilité de la descendance pendant les périodes péri- et néonatales, ainsi que des diminutions du poids de naissance persistant à l'âge adulte. L'ASC associée à cette dose est de 4,7 fois l'ASC observée à la DHR.

Excrétion dans le lait maternel

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Daclatasvir 30 mg, comprimé pelliculé

Noyau du comprimé

Lactose anhydre
Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Dioxyde de silicium
Stéarate de magnésium

Enrobage

Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Polyéthylène glycol 400
FD&C bleu n° 2/carmin d'indigo sur substrat d'aluminium
Oxyde de fer jaune (E172)

Daclatasvir 60 mg, comprimé pelliculé

Comprimé nu

Lactose anhydre
Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Dioxyde de silicium
Stéarate de magnésium

Enrobage

Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Polyéthylène glycol 400
FD&C bleu n° 2/carmin d'indigo sur substrat d'aluminium
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés de DACLATASVIR sont conditionnés en flacons contenant 33 comprimés pelliculés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE

BRISTOL-MYERS SQUIBB
3, rue Joseph Monier
92506 Rueil-Malmaison Cedex

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE

Daclatasvir 30 mg, comprimé pelliculé : 589 349-7 ou 34009 589 349 7 1
Daclatasvir 60 mg, comprimé pelliculé : 589 350-5 ou 34009 589 350 5 3

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Février 2014

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière.