

**MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS  
SUR LES MÉDICAMENTS**

**<sup>Pr</sup>DAKLINZA<sup>MD</sup>**

Comprimés de daclatasvir à 30 mg et à 60 mg

(sous forme de dichlorhydrate de daclatasvir)

Agent antiviral

Bristol-Myers Squibb Canada  
Montréal, Canada

Date de rédaction :  
12 août 2015

Date de révision :  
5 juillet 2019

DAKLINZA est une marque déposée de Bristol-Myers Squibb Holdings Ireland, utilisée sous licence par Bristol-Myers Squibb Canada.

Numéro de contrôle de la présentation : 226078

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	24
SURDOSAGE.....	27
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	27
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	31
CONSIGNES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	31
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	31
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	<b>33</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	33
ESSAIS CLINIQUES .....	33
MICROBIOLOGIE.....	44
TOXICOLOGIE .....	51
RÉFÉRENCES .....	54
<b>PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS SUR LES MÉDICAMENTS</b> .....	<b>55</b>

## Pr**DAKLINZA**<sup>MD</sup>

(sous forme de dichlorhydrate de daclatasvir)

### **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ** **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Présentation et teneur</b>	<b>Ingrédients non médicinaux cliniquement pertinents</b>
Orale	Comprimés de daclatasvir à 30 mg et à 60 mg (sous forme de dichlorhydrate de daclatasvir)	Lactose anhydre

*Consulter la section **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** pour connaître la liste complète des ingrédients.*

#### **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

DAKLINZA (daclatasvir) est indiqué en association avec d'autres agents dans le traitement de l'hépatite C chronique chez les adultes infectés par le virus de l'hépatite C (VHC) du génotype 1, 2 ou 3 y compris les patients atteints d'une cirrhose compensée ou décompensée (voir **ESSAIS CLINIQUES** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Il faut tenir compte des aspects suivants au moment d'instaurer un traitement par DAKLINZA:

- Le traitement par DAKLINZA doit être instauré et supervisé par un médecin qualifié dans le traitement de l'hépatite C chronique.
- DAKLINZA ne doit pas être administré en monothérapie (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).
- Le schéma thérapeutique et la durée du traitement dépendent du génotype du virus et de la population de patients (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).
- Les taux de réponse virologique soutenue (RVS) sont réduits chez les patients infectés par le VHC des génotypes 1a et 3 présentant une cirrhose qui reçoivent DAKLINZA en association avec le sofosbuvir pendant 12 semaines (voir **ESSAIS CLINIQUES** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

#### **Personnes âgées (≥ 65 ans)**

L'innocuité et l'efficacité de DAKLINZA se sont révélées comparables chez les patients âgés de <65 ans et ≥65 ans.

### **Enfants (< 18 ans)**

L'innocuité et l'efficacité de DAKLINZA chez les enfants n'ont pas été établies.

### **Patients atteints de cirrhose compensée ou décompensée et patients ayant subi une transplantation hépatique**

L'efficacité de DAKLINZA pris en association avec le sofosbuvir a été établie chez les adultes atteints d'une infection chronique par le VHC, y compris ceux atteints d'une cirrhose compensée (classe A de Child-Pugh) ou décompensée (classes B et C de Child-Pugh) et ceux présentant une infection par le VHC récidivante après une transplantation hépatique.

Toutefois, des données limitées appuient l'utilisation de DAKLINZA chez les patients atteints d'une maladie hépatique décompensée (classes B et C de Child-Pugh) (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

### **Patients co-infectés par le VIH-1**

L'efficacité de DAKLINZA pris en association avec le sofosbuvir a été établie chez les adultes atteints d'une infection chronique par le VHC, y compris ceux co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1).

## **CONTRE-INDICATIONS**

Hypersensibilité à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, consulter la section **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la présente monographie de produit.

Comme DAKLINZA est utilisé en association avec d'autres agents, les contre-indications de ces agents s'appliquent également au traitement d'association. Consulter la monographie des agents correspondants pour obtenir la liste des contre-indications.

DAKLINZA est contre-indiqué en association avec les médicaments qui induisent fortement le CYP3A4 et le transporteur glycoprotéine P (P-gp) et qui sont donc susceptibles de réduire l'exposition au médicament et l'efficacité de celui-ci. Les médicaments contre-indiqués comprennent, entre autres, la carbamazépine, la dexaméthasone, l'oxcarbazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifabutine, la rifampicine, la rifapentine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*) (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; Interactions médicament-médicament** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE; Pharmacocinétique**).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions

**Risque de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) :** Tous les patients doivent faire l'objet d'un dépistage pour déceler les signes d'une infection existante ou antérieure par le VHB avant l'instauration du traitement par DAKLINZA. Des cas de réactivation du VHB, dont certains ont mené à une hépatite fulminante, à une insuffisance hépatique et au décès, ont été signalés pendant et/ou après le traitement anti-VHC chez des patients co-infectés par le VHB recevant un schéma à base d'antiviral à action directe (AAD) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**; **Risque de réactivation du virus de l'hépatite B**).

### Généralités

L'efficacité de DAKLINZA dans le cadre d'une reprise de traitement chez des patients ayant déjà pris un inhibiteur du complexe de réplication NS5A (protéine non structurale 5A) n'a pas été établie.

Les mises en garde et précautions relatives à chacun des agents administrés en concomitance avec DAKLINZA sont également applicables.

### **Risque de réactivation du virus de l'hépatite B**

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB), dont certains ont mené à une hépatite fulminante, à une insuffisance hépatique et au décès, ont été signalés pendant ou après un traitement par un antiviral à action directe (AAD) chez des patients co-infectés par le VHC et le VHB. Afin de réduire le risque de réactivation du VHB chez ces patients, un dépistage du VHB devrait être effectué chez tous les patients avant l'instauration d'un traitement contre le VHC. Les patients ayant obtenu un résultat positif au dépistage sérologique du VHB (résultat positif pour l'antigène de surface du VHB [AgHBs]) et ceux présentant des signes sérologiques d'infection par le VHB résolue (c.-à-d. résultat négatif pour l'antigène de surface du VHB et résultat positif pour les anticorps anti-HBc) doivent faire l'objet d'un suivi et recevoir un traitement, conformément aux lignes directrices actuelles de pratique clinique, afin de réduire le risque de réactivation du VHB (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Surveillance et épreuves de laboratoire**).

### **Possibilité d'anomalies de la glycémie chez les patients atteints de diabète**

Les patients atteints de diabète peuvent présenter des anomalies de la glycémie, y compris une hypoglycémie symptomatique, pendant ou après un traitement par des agents antiviraux à action directe (AAD). Cela peut être dû à des changements dans la régulation de la glycémie résultant d'une amélioration de la fonction hépatique à la suite d'un traitement par un AAD. Une surveillance étroite de la glycémie est recommandée durant le traitement par DAKLINZA.

### **Activité propre aux différents génotypes**

Les données soutenant l'efficacité de l'association DAKLINZA et sofosbuvir dans le traitement de l'infection par les génotypes 2, 4 et 6 sont limitées. Il n'existe aucune donnée clinique à l'appui du traitement du génotype 5.

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

On n'a observé aucun signe de carcinogénéicité lors des études sur le daclatasvir menées chez la souris et le rat, ni aucun signe d'activité mutagène ou clastogène lors des essais in vitro ou in vivo (voir **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).

### **Interactions médicamenteuses**

Voir la section **CONTRE-INDICATIONS** de la monographie de produit pour connaître les médicaments dont l'utilisation en concomitance avec DAKLINZA est contre-indiquée. Les contre-indications relatives à chacun des agents administrés en concomitance avec DAKLINZA sont également applicables.

### **Bradycardie symptomatique grave lors de l'administration concomitante d'amiodarone**

Des cas de bradycardie symptomatique, dont certains nécessitant l'insertion d'un stimulateur cardiaque, ont été signalés après la commercialisation chez des patients traités par l'amiodarone en concomitance avec le sofosbuvir et un autre antiviral à action directe (AAD) anti-VHC, y compris DAKLINZA. Un arrêt cardiaque d'issue fatale a été signalé chez un patient prenant de l'amiodarone en concomitance avec un traitement à base de sofosbuvir (lédipasvir/sofosbuvir). La bradycardie s'est généralement manifestée dans les heures ou les jours suivant la mise en route du traitement, mais certains cas ont été observés jusqu'à deux semaines suivant l'instauration du traitement contre le VHC. Les patients qui prennent également des bêtabloquants ou qui sont atteints d'affections cardiaques concomitantes sous-jacentes et/ou d'une hépatopathie au stade avancé pourraient présenter un risque accru de bradycardie symptomatique lors de l'administration concomitante d'amiodarone. Dans la plupart des cas, la bradycardie s'est dissipée après l'arrêt du traitement anti-VHC. Le mécanisme responsable de cet effet est inconnu.

L'amiodarone ne doit pas être administrée en même temps que l'association DAKLINZA et sofosbuvir, à moins qu'aucun autre traitement antiarythmique ne soit possible (p. ex. en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance). Une surveillance étroite est recommandée chez les patients pour lesquels il n'existe aucune autre option thérapeutique. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance continue en milieu hospitalier pendant les 48 premières heures suivant l'administration concomitante, après quoi une surveillance ambulatoire ou une autosurveillance de la fréquence cardiaque doit être effectuée sur une base quotidienne pendant au moins les 2 premières semaines de traitement.

En raison de la longue demi-vie de l'amiodarone, les patients qui cessent la prise de ce médicament juste avant d'entreprendre un traitement associant DAKLINZA et le sofosbuvir doivent eux aussi faire l'objet d'une surveillance cardiaque, tel que décrit ci-dessus.

Tous les patients recevant l'association DAKLINZA et sofosbuvir en concomitance avec l'amiodarone doivent être informés des symptômes de bradycardie et de bloc cardiaque et avertis qu'ils doivent consulter immédiatement un médecin s'ils présentent un de ces symptômes. Les symptômes liés à la bradycardie peuvent comprendre les suivants : quasi-évanouissement ou évanouissement, vertiges ou étourdissements, malaise, faiblesse, fatigue excessive, essoufflement, douleurs thoraciques, confusion ou problèmes de mémoire. Consulter la monographie de l'amiodarone et du sofosbuvir (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**; **Interactions médicament-médicament**, **Tableau 6** et **EFFETS INDÉSIRABLES**; **Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit**).

### **Appareil digestif**

Le DAKLINZA contient du lactose. Ce médicament n'est pas recommandé chez les patients présentant un trouble héréditaire rare d'intolérance au galactose (déficit grave en lactase ou syndrome de malabsorption du glucose et du galactose).

### **Fonction hépatique**

DAKLINZA peut être administré aux patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), modérée (classe B de Child-Pugh) ou grave (classe C de Child-Pugh) (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**; **Pharmacocinétique**).

Parmi les participants (plus de 3 500 patients) à 19 essais cliniques menés pour évaluer le DAKLINZA en traitement d'association, plus de 600 présentaient une cirrhose, dont 60 étaient atteints d'une cirrhose au stade avancé ou d'une maladie hépatique décompensée. Dans l'ensemble, on n'a observé aucune différence au chapitre de l'innocuité entre les patients atteints de cirrhose et les patients ne présentant pas de cirrhose (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

Dans le cadre d'un essai clinique de 12 semaines sur DAKLINZA et le sofosbuvir mené auprès de patients infectés par le VHC du génotype 3, on a observé des taux de RVS moins élevés chez les patients atteints de cirrhose que chez ceux ne présentant pas de cirrhose. En outre, au cours d'un essai clinique de 12 semaines sur DAKLINZA, le sofosbuvir et la ribavirine mené auprès de patients atteints d'une cirrhose de la classe A, B ou C de Child-Pugh, on a observé des taux de RVS moins élevés chez les patients qui présentaient une maladie hépatique décompensée (classe C de Child-Pugh) que chez ceux qui étaient atteints d'une maladie de la classe A ou B de Child-Pugh.

### **Fonction rénale**

Aucune adaptation posologique du DAKLINZA n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale de quelque gravité que ce soit (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**; **Pharmacocinétique**).

### **Fonction sexuelle et reproduction**

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'effet du daclatasvir sur la fertilité humaine. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé dans le cadre d'études menées chez l'animal (voir

## **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).**

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes**

Le daclatasvir n'a pas été étudié chez la femme enceinte.

Le risque potentiel chez les humains est inconnu. Il faut dire aux patientes d'informer immédiatement leur professionnel de la santé en cas de grossesse. Le DAKLINZA ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou chez la femme en âge de procréer qui n'utilise pas de méthode contraceptive. L'utilisation d'une méthode contraceptive efficace doit se poursuivre pendant 5 semaines après la fin du traitement par DAKLINZA.

Les études sur le daclatasvir, menées chez l'animal, ont révélé une toxicité pour la mère et pour le fœtus à des valeurs d'ASC de 4,7 fois (rat) et de 72 fois (lapin) supérieures à celles observées chez l'humain à la dose recommandée (voir **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**; **Toxicologie de la reproduction**).

#### ***Utilisation en association avec la ribavirine***

La ribavirine peut causer des anomalies congénitales et/ou la mort du fœtus. Il est extrêmement important que les patientes et les partenaires de sexe féminin des patients de sexe masculin prennent les mesures nécessaires pour éviter une grossesse. Le traitement par la ribavirine ne doit pas être amorcé sans l'obtention d'un test de grossesse négatif immédiatement avant l'instauration du traitement.

Lorsque le DAKLINZA est utilisé en association avec sofosbuvir et la ribavirine, les femmes en âge de procréer et leurs partenaires de sexe masculin doivent utiliser deux méthodes contraceptives efficaces au cours du traitement et pendant au moins six mois après la fin du traitement. Un test de grossesse doit être effectué tous les mois pendant cette période. Consulter également la monographie de la ribavirine.

#### **Allaitement**

On ne sait pas si le daclatasvir et ses métabolites se retrouvent dans le lait maternel. Des études ont mis en évidence l'excrétion du daclatasvir dans le lait maternel de rates à des concentrations 1,7 à 2 fois supérieures à la concentration plasmatique maternelle. Puisqu'on ne peut exclure l'existence d'un risque pour les nouveau-nés et les nourrissons, il faut dire aux patientes qui prennent DAKLINZA de ne pas allaiter.

#### **Enfants (< 18 ans)**

L'innocuité et l'efficacité de DAKLINZA n'ont pas été étudiées chez les patients de moins de 18 ans.

#### **Personnes âgées (≥ 65 ans)**

Parmi les participants (plus de 2 000 patients) à 12 essais cliniques menés pour évaluer le DAKLINZA en traitement d'association 310 étaient âgés de 65 ans et plus et 20 de 75 ans et plus. Dans l'ensemble, on n'a observé aucune différence entre ces patients et les patients plus jeunes au chapitre de l'innocuité ou de l'efficacité. Aucune adaptation posologique du



DAKLINZA n'est nécessaire chez les patients âgés.

### **Patients avec transplantation hépatique**

L'innocuité et l'efficacité de DAKLINZA pris en association avec le sofosbuvir et la ribavirine dans le traitement de l'infection chronique par le VHC chez les patients devant subir ou ayant subi une greffe hépatique ont été établies suite à un essai clinique (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

### **Co-infection VHC-VIH-1**

L'innocuité et l'efficacité du DAKLINZA ont été établies chez les patients infectés à la fois par le VHC et le VIH-1 (virus de l'immunodéficience humaine) (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

### **Co-infection VHC-VHB**

**L'innocuité et l'efficacité du DAKLINZA n'ont pas été établies chez les patients infectés à la fois par le VHC et le VHB (virus de l'hépatite B).** Des cas de réactivation du VHB ont été signalés pendant et après le traitement par un AAD chez des patients co-infectés par le VHB (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Risque de réactivation du virus de l'hépatite B**).

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Lorsque l'amiodarone est administrée en concomitance avec l'association DAKLINZA et sofosbuvir, une surveillance étroite est recommandée pour déceler la présence d'une bradycardie. Consulter les monographies de l'amiodarone et du sofosbuvir (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Interactions médicamenteuses**).

Si DAKLINZA est administré avec la ribavirine, il est recommandé de procéder aux épreuves de laboratoire hématologiques et biochimiques standards chez tous les patients avant l'instauration du traitement d'association. Les épreuves hématologiques et biochimiques évaluant la fonction rénale et hépatique devraient être effectuées deux semaines et quatre semaines après l'instauration du traitement, ainsi que périodiquement pendant le traitement. Les patients atteints de cirrhose décompensée ou présentant une infection par le VHC récidivante après une greffe pourraient nécessiter une surveillance en laboratoire plus intensive et une adaptation posologique de la ribavirine (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, [Tableau 10](#)).

Avant d'instaurer un traitement par DAKLINZA et le sofosbuvir, avec ou sans ribavirine, chez les patients atteints d'une cirrhose qui sont infectés par le VHC de génotype 1a, un dépistage des polymorphismes NS5A touchant les acides aminés aux positions M28T, Q30, L31 et Y93 doit être envisagé (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MICROBIOLOGIE**).

La clairance du VHC peut entraîner une augmentation de la réplication du VHB chez les patients co-infectés par le VHC et le VHB; les patients co-infectés doivent faire l'objet d'une surveillance pour déceler les signes cliniques et les anomalies de laboratoire (p. ex. AgHBs, anticorps anti-HBc, ADN du VHB, taux d'aminotransférases sériques et bilirubine) indiquant une exacerbation de l'hépatite ou une réactivation du VHB pendant le traitement et lors du suivi après traitement, selon la pertinence clinique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**; **Risque de réactivation du virus de l'hépatite B**).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

L'évaluation de l'innocuité globale de DAKLINZA repose sur les données recueillies chez plus de 3 531 patients atteints d'une infection chronique par le VHC ayant reçu DAKLINZA à 60 mg une fois par jour en association avec un autre traitement anti-VHC.

L'innocuité de DAKLINZA à 60 mg une fois par jour en association avec le sofosbuvir (avec ou sans ribavirine) a été évaluée dans le cadre de quatre essais cliniques ouverts à répartition aléatoire (AI444040, ALLY-3 [AI444218], ALLY-2 [AI444216] et ALLY-1 [AI444215]) menés auprès de 679 patients atteints d'une infection chronique par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4 ou 6. Ces essais cliniques ont inclus des patients co-infectés par le VIH-1, des patients atteints de cirrhose compensée ou décompensée et des patients présentant une infection par le VHC récidivante après une greffe hépatique. La durée du traitement a été de 8, 12 ou 24 semaines.

Lorsque DAKLINZA et le sofosbuvir sont administrés avec la ribavirine, consulter les renseignements thérapeutiques sur la ribavirine pour connaître les effets indésirables qui y sont liés.

Une bradycardie symptomatique grave a été signalée chez des patients recevant DAKLINZA et le sofosbuvir administrés en concomitance avec l'amiodarone (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Les effets indésirables les plus courants (sans égard à leur gravité, fréquence de 10 % ou plus) étaient la fatigue (19 %), les céphalées (15 %) et les nausées (11 %). La plupart des effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée. Cinq pour cent des patients ont manifesté un effet indésirable grave. Quatre patients ont abandonné le traitement au DAKLINZA en raison d'effets indésirables, un seul cas a été considéré comme étant lié au traitement.

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

*Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très variables, les taux d'effets indésirables observés ne sont pas directement comparables à ceux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament et ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique. Les données sur les effets indésirables d'un médicament issues d'essais cliniques permettent de déterminer les manifestations indésirables liées au médicament et leur fréquence approximative.*

Les données sur l'innocuité de DAKLINZA en association avec le sofosbuvir (DCV + SOF), avec ou sans ribavirine, sont présentées ci-dessous.

### **DAKLINZA en association avec le sofosbuvir, avec ou sans ribavirine (AI444040)**

Lors de l'essai AI444040, les effets indésirables les plus courants (sans égard à leur gravité, fréquence de 10 % ou plus) étaient la fatigue (29 %), les céphalées (19 %) et les nausées (14 %). Tous les effets indésirables étaient d'intensité légère ou modérée. Sept pour cent des patients ont

manifesté un effet indésirable grave. Un pour cent des patients ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables.

### **DAKLINZA en association avec le sofosbuvir (ALLY-2 et ALLY-3)**

Lors de l'essai ALLY-2, l'effet indésirable le plus courant (fréquence  $\geq 10\%$ ) était la fatigue (14 %). La plupart des effets indésirables étaient d'intensité légère ou modérée. Deux pour cent des patients ont manifesté un effet indésirable grave; tous les effets indésirables graves ont été considérés comme n'ayant aucun lien avec le traitement. Aucun abandon dû à des effets indésirables n'a été observé durant cette étude.

Lors de l'essai ALLY-3, les effets indésirables les plus courants (fréquence  $\geq 10\%$ ) étaient les céphalées et la fatigue. Tous les effets indésirables étaient d'intensité légère ou modérée. Un patient a manifesté un effet indésirable grave qui a été considéré comme n'ayant aucun lien avec le traitement à l'étude; aucun patient n'a abandonné le traitement en raison d'effets indésirables.

Le [Tableau 1](#) présente les effets indésirables considérés comme ayant au moins un lien possible avec le traitement et observés à une fréquence d'au moins 5 % dans le cadre de l'étude ALLY-3 ou ALLY-2.

**Tableau 1: Effets indésirables signalés à une fréquence  $\geq 5\%$  durant le traitement par DAKLINZA + sofosbuvir dans le cadre des études ALLY-3 et ALLY-2**

Appareils et systèmes de l'organisme/termes privilégiés Effet indésirable	DCV + SOF (ALLY-3) N = 152 n (%)	DCV + SOF (co-infection par le VIH, ALLY-2) N = 203 n (%)
<b>Troubles du système nerveux</b> Céphalées	21 (14 %)	15 (7 %)
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b> Fatigue	21 (14 %)	28 (14 %)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b> Nausées	12 (8 %)	18 (9 %)
Diarrhée	7 (5 %)	10 (5 %)

### **DAKLINZA en association avec le sofosbuvir et la ribavirine (ALLY-1)**

Lors de l'essai ALLY-1, les effets indésirables les plus courants (fréquence  $\geq 10\%$ ) chez ces 113 patients étaient les céphalées, l'anémie, la fatigue et les nausées. La plupart des effets indésirables étaient d'intensité légère ou modérée et comparables chez les patients atteints et exempts de cirrhose. Quinze patients (13 %) ont manifesté un effet indésirable grave; tous les effets indésirables graves ont été considérés comme n'ayant aucun lien avec le traitement. Parmi les 15 patients (13 %) ayant abandonné le médicament à l'étude en raison d'effets indésirables, 13 (12 %) ont abandonné la ribavirine seulement et 2 (2 %) ont cessé la prise de tous les médicaments à l'étude. Le [Tableau 2](#) présente les effets indésirables considérés comme ayant au moins un lien possible avec le traitement et observés à une fréquence d'au moins 5 % dans l'une ou l'autre cohorte de traitement dans le cadre de l'étude ALLY-1.

**Tableau 2: Effets indésirables signalés à une fréquence  $\geq 5\%$  dans l'une ou l'autre cohorte de traitement par DAKLINZA + sofosbuvir + ribavirine dans le cadre de l'étude ALLY-1**

Appareils et systèmes de l'organisme/termes privilégiés Effet indésirable	Cirrhose de la classe A, B ou C de Child-Pugh N = 60 n (%)	Receveurs d'une greffe hépatique N = 53 n (%)
<b>Troubles du système nerveux</b> Céphalées Étourdissements	7 (12 %) 0	16 (30 %) 3 (6 %)
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b> Fatigue Insomnie Somnolence	9 (15 %) 2 (3 %) 3 (5 %)	9 (17 %) 3 (6 %) 0
<b>Troubles gastro-intestinaux</b> Nausées Diarrhée	9 (15 %) 2 (3 %)	3 (6 %) 3 (6 %)
<b>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique</b> Anémie	12 (20 %)	10 (19 %)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b> Rash	5 (8 %)	1 (2 %)

**DAKLINZA en association avec le sofosbuvir, avec ou sans ribavirine (AI444040, ALLY-1, 2 et 3)**

Le **Tableau 3** présente pour chaque schéma thérapeutique les effets indésirables d'intensité modérée et plus (grade 2-4) considérés comme possiblement reliés au traitement et survenus à une fréquence de 3 % ou plus dans un essai clinique portant sur DAKLINZA en association avec le sofosbuvir (avec ou sans ribavirine).

**Tableau 3 : Effets indésirables d'intensité au moins modérée signalés chez  $\geq 3\%$  des patients dans un essai clinique portant sur DAKLINZA en association avec le sofosbuvir (DCV+SOF) avec ou sans ribavirine**

Effet indésirable	Pourcentage de patients ayant présenté des effets indésirables <sup>a</sup>	
	DCV+SOF (- ribavirine) N=476	DCV+SOF (+ ribavirine) N=203
<b>Troubles des systèmes sanguin et</b>		

**Tableau 3 : Effets indésirables d'intensité au moins modérée signalés chez  $\geq 3$  % des patients dans un essai clinique portant sur DAKLINZA en association avec le sofosbuvir (DCV+SOF) avec ou sans ribavirine**

Effet indésirable	Pourcentage de patients ayant présenté des effets indésirables <sup>a</sup>	
	DCV+SOF (- ribavirine) N=476	DCV+SOF (+ ribavirine) N=203
<b>lymphatique</b>		
Anémie	0	7%
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Céphalées	1%	4%
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>		
Fatigue	3%	5%

<sup>a</sup> Effets indésirables d'intensité au moins modérée (grade 2-4) ayant au moins un lien possible avec le médicament à l'étude (selon l'investigateur) et survenus chez au moins 3 % des 203 patients traités par DAKLINZA en association avec le sofosbuvir (avec ribavirine ou des 476 patients traités par DAKLINZA en association avec le sofosbuvir sans ribavirine) dans le cadre des études AI444040, ALLY-3, ALLY-2 et ALLY-1.

### **Effets indésirables moins courants signalés au cours des essais cliniques**

Des effets indésirables d'intensité au moins modérée (grade 2-4) signalés à une fréquence inférieure à 3 % au cours d'essais cliniques sur DAKLINZA administré en association avec sofosbuvir (avec ou sans ribavirine) pour le traitement de l'infection par le VHC sont énumérés ci-dessous par appareil ou système.

**Troubles généraux et réactions au point d'administration :** malaise, douleur thoracique non cardiaque.

**Troubles gastro-intestinaux :** diarrhée, nausées, reflux gastro-œsophagien pathologique, douleur abdominale haute, sécheresse de la bouche.

**Troubles du système nerveux :** étourdissements, migraine, amnésie, trouble cognitif, trouble de l'attention, dysgueusie, syncope.

**Troubles psychiatriques :** insomnie, anxiété, dépression, irritabilité, cauchemars, anomalies de la pensée.

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** rash, érythème, prurit.

**Épreuves de laboratoire :** augmentation du taux sanguin de créatinine, réduction de la clairance rénale de la créatinine.

**Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs :** arthralgie, dorsalgie, fibromyalgie, œdème articulaire, spasmes musculaires, myalgie, douleur aux membres.

**Troubles du métabolisme et de la nutrition :** perte d'appétit, goutte.

**Troubles rénaux et urinaires :** insuffisance rénale.

**Troubles cardiaques** : dysfonction diastolique.

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : toux.

**Troubles vasculaires** : hypertension.

### **Anomalies des paramètres biochimiques**

Le [Tableau 4](#) présente les élévations de grade 2 à 4 des paramètres biochimiques observées à une fréquence d'au moins 3 % chez des patients infectés par le VHC ayant reçu DAKLINZA dans le cadre d'un traitement d'association au cours d'essais cliniques de phases II et III, par schéma thérapeutique.

**Tableau 4: Anomalies des paramètres biologiques de grade 2 à 4 observées chez ≥ 3 % des patients dans le cadre des essais cliniques sur DAKLINZA en association avec d'autres agents oraux**

Paramètre <sup>a</sup>	Pourcentage de patients présentant des résultats anormaux	
	DCV + SOF (- ribavirine) N = 476	DCV + SOF (+ ribavirine) N = 203
Taux d'hémoglobine ( $\leq 9,9$ g/dL)	< 1 %	15 %
Hausse du taux d'alanine aminotransférase (ALT) ( $\geq 2,6 \times$ LSN)	5 %	3 %
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase (AST) ( $\geq 2,6 \times$ LSN)	4 %	5 %
Hausse du taux de bilirubine totale ( $\geq 1,6 \times$ LSN)	5 %	20 % <sup>b</sup>
Hausse du taux de lipase ( $\geq 1,6 \times$ LSN)	13 %	18 %

LSN = limite supérieure de la normale

<sup>a</sup> Les résultats des analyses de laboratoire ont été évalués à l'aide du tableau de la « Division of AIDS » pour la classification de la gravité des effets indésirables chez les adultes et les enfants (DAIDS, version 1.0).

<sup>b</sup> Lors de l'essai ALLY-2, les hausses de grade 3 ou 4 du taux de bilirubine totale n'ont été observées que chez les patients recevant un traitement concomitant par l'atazanavir.

### **Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit**

Étant donné que les effets indésirables répertoriés après la commercialisation du produit sont signalés sur une base volontaire et que l'on ne connaît pas avec exactitude la taille de la population, il n'est pas toujours possible d'évaluer avec précision leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec la prise du médicament.

Les effets indésirables additionnels suivants ont été relevés au cours de l'utilisation de DAKLINZA après l'autorisation de commercialisation :

#### **Troubles cardiaques**

Des cas d'arythmie cardiaque, notamment de bradycardie grave et de bloc cardiaque, ont été observés chez des patients recevant de l'amiodarone qui amorçaient un traitement par le

sofosbuvir en association avec un autre antiviral à action directe anti-VHC, y compris DAKLINZA (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaires et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Consulter la monographie des autres médicaments administrés en concomitance pour obtenir des renseignements sur les interactions médicamenteuses. Il faut suivre les recommandations pour chacune des composantes du schéma et suivre les plus restrictives.

L'administration concomitante de DAKLINZA et d'autres médicaments peut occasionner des interactions médicamenteuses connues ou d'autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives, dont certaines peuvent entraîner une perte de l'effet thérapeutique de DAKLINZA ainsi que l'émergence potentielle d'une résistance, la nécessité d'adapter la posologie des médicaments concomitants, ou la survenue d'effets indésirables cliniquement significatifs découlant de l'exposition accrue aux médicaments concomitants.

Les médicaments qui sont contre-indiqués en concomitance avec le DAKLINZA en raison du risque de perte d'efficacité et d'émergence d'une résistance sont résumés au [Tableau 5](#). Le [Tableau 6](#) présente des conseils pour prévenir ou prendre en charge d'autres interactions médicamenteuses possibles, significatives et connues. Il faut tenir compte du risque d'interactions médicamenteuses avant et pendant le traitement par DAKLINZA, passer en revue les médicaments concomitants au cours du traitement et surveiller l'apparition d'effets indésirables associés aux médicaments concomitants.

### **Interactions médicament–médicament**

#### **Effets potentiels d'autres médicaments sur DAKLINZA**

Le daclatasvir est un substrat du CYP3A4, de la P-gp et du transporteur de cations organiques (OCT) 1. Les inducteurs modérés ou puissants du CYP3A4 et de la P-gp sont susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques et l'effet thérapeutique du daclatasvir. L'administration d'inducteurs puissants du CYP3A4 en concomitance avec DAKLINZA est contre-indiquée, alors qu'une augmentation de la dose à 90 mg une fois par jour (trois comprimés de 30 mg ou un comprimé de 60 mg et un comprimé de 30 mg) est recommandée lors de l'administration concomitante d'inducteurs modérés (voir **CONTRE-INDICATIONS** et [Tableaux 5, 6 et 8](#)). Les puissants inhibiteurs du CYP3A4 (p. ex. clarithromycine, érythromycine, itraconazole, kétoconazole et ritonavir) peuvent modifier substantiellement l'exposition plasmatique au daclatasvir; une réduction de la dose à 30 mg une fois par jour (un comprimé de 30 mg; les comprimés DAKLINZA ne doivent pas être coupés) est recommandée (voir les [Tableaux 6 et 8](#)). La P-gp peut à la fois limiter l'absorption orale du daclatasvir et moduler son excrétion, alors que l'OCT1 peut moduler la captation du daclatasvir par le foie. L'administration concomitante de médicaments qui inhibent l'activité de la P-gp ou de l'OCT1 est susceptible d'avoir un effet limité

sur l'exposition au daclatasvir. Dans le cadre d'une étude portant sur les interactions médicamenteuses avec la cyclosporine, qui est un puissant inhibiteur de la P-gp et un faible inhibiteur du CYP3A, une augmentation de 40 % de l'ASC du daclatasvir a été observée, ce qui suggère que l'inhibition de la P-gp seule, jointe à une inhibition nulle ou minime du CYP3A, ne devrait pas augmenter l'exposition au daclatasvir de façon significative.

### Effets potentiels de DAKLINZA sur d'autres médicaments

*In vitro*, le daclatasvir a inhibé des transporteurs d'efflux (P-gp, protéine de résistance aux médicaments contre le cancer du sein [BCRP]), des transporteurs hépatiques de captation (OATP, 1B1, 1B3 et 2B1), des transporteurs d'anions organiques (OAT1, OAT3) ainsi que des transporteurs de cations organiques (OCT1 et OCT2). *In vivo*, on a démontré que le daclatasvir est un inhibiteur faible ou modéré de la P-gp de même qu'un inhibiteur faible de l'OATP 1B1, de l'OATP 1B3 et de la BCRP. L'administration de DAKLINZA peut augmenter l'exposition systémique aux produits médicinaux qui sont des substrats de la P-gp, de l'OATP 1B1 ou 1B3 ou de la BCRP (p. ex. digoxine, rosuvastatine), ce qui pourrait accroître ou prolonger leur effet thérapeutique et leurs effets indésirables (voir les [Tableaux 6 et 7](#)). La prudence est de mise dans le cas des produits médicinaux ayant un index thérapeutique étroit (p. ex. digoxine, voir le [Tableau 6](#)). On ne s'attend pas à ce que le daclatasvir exerce un effet clinique sur la pharmacocinétique des substrats de l'OATP 2B1, de l'OAT1, de l'OAT3 ou de l'OCT2. *In vitro*, le daclatasvir n'a pas inhibé (CI<sub>50</sub> > 40 µM) les enzymes CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ou 2D6. Le daclatasvir n'a pas eu d'effet d'importance clinique sur la pharmacocinétique du midazolam, un substrat sensible au CYP3A4.

### Médicaments dont l'administration en concomitance avec DAKLINZA est contre-indiquée

Le DAKLINZA est contre-indiqué en association avec les médicaments qui induisent fortement le CYP3A4 et la P-gp (voir le [Tableau 5](#) et qui sont donc susceptibles de réduire l'exposition au médicament et l'efficacité de celui-ci (voir **CONTRE-INDICATIONS**)).

**Tableau 5: Médicaments dont l'administration en concomitante avec DAKLINZA est contre-indiquée**

Classe de médicaments/ Nom du médicament <sup>a</sup>	Mécanisme d'interaction	Observation clinique
<i>Anticonvulsivants</i> Carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne	Induction puissante du CYP3A4 par le médicament concomitant	L'administration concomitante de ces médicaments et de DAKLINZA peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques des substances actives et une perte de la réponse virologique à DAKLINZA
<i>Antimycobactériens</i> Rifabutine, rifampine, rifapentine <sup>b</sup>		
<i>Glucocorticoïde systémique</i> Dexaméthasone		
<i>Produits à base d'herbes médicinales</i> Millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> )		

<sup>a</sup> Ce tableau n'est pas une liste exhaustive de tous les médicaments qui induisent fortement le CYP3A4.

<sup>b</sup> Non commercialisée au Canada.



## Interactions médicamenteuses connues et potentiellement significatives

Le [Tableau 6](#) présente des recommandations cliniques relatives aux interactions médicamenteuses connues ou potentiellement significatives entre le DAKLINZA et d'autres médicaments. (voir les [Tableaux 7](#) et [8](#) pour connaître les données pharmacocinétiques tirées d'études sur les interactions médicament-médicament).

**Tableau 6: Interactions médicamenteuses connues et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives<sup>a</sup>**

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration <sup>b</sup>	Observation clinique
<b>Antiviraux, VHC</b>		
Siméprévir <sup>c</sup>	↑ daclatasvir	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire avec le siméprévir. Bien qu'une augmentation des concentrations de daclatasvir ait été observée dans le cadre d'une étude portant sur les interactions médicament-médicament menée chez des sujets en bonne santé, les données provenant de patients infectés par le VHC indiquent qu'aucune adaptation posologique de l'un ou l'autre médicament n'est nécessaire lors de l'administration concomitante de siméprévir et de daclatasvir.
Télaprévir <sup>c</sup>	↑ daclatasvir	Réduire la dose de DAKLINZA à 30 mg une fois par jour lors de l'administration concomitante de télaprévir ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4.
Bocéprévir	↑ daclatasvir	Réduire la dose de DAKLINZA à 30 mg une fois par jour lors de l'administration concomitante de bocéprévir ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4.
<b>Antiviraux, VIH-1</b>		
Inhibiteur de la protéase : Atazanavir/ritonavir <sup>c</sup> Atazanavir/cobicistat	↑ daclatasvir	Réduire la dose de DAKLINZA à 30 mg une fois par jour lors de l'administration concomitante d'atazanavir/ritonavir, atazanavir/cobicistat ou d'autres inhibiteurs <sup>d</sup> puissants du CYP3A4.
Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI): Éfavirenz <sup>c</sup> Étravirine Névirapine	↓ daclatasvir	Augmenter la dose de DAKLINZA à 90 mg une fois par jour lors de l'administration concomitante d'éfavirenz, d'étravirine, de névirapine ou d'autres inducteurs modérés du CYP3A4.
Inhibiteur de l'intégrase : Elvitégravir/cobicistat/ emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil	↑ daclatasvir	Réduire la dose de DAKLINZA à 30 mg une fois par jour lors de l'administration concomitante de cobicistat ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4.

**Tableau 6: Interactions médicamenteuses connues et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives<sup>a</sup>**

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration <sup>b</sup>	Observation clinique
<b>Antibactériens</b>		
Clarithromycine	↑ daclatasvir	Réduire la dose de DAKLINZA à 30 mg une fois par jour lors de l'administration concomitante de clarithromycine ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4.
Érythromycine	↑ daclatasvir	L'administration concomitante de DAKLINZA avec l'érythromycine peut entraîner une augmentation des concentrations de daclatasvir. La prudence s'impose.
<b>Anticoagulants</b>		
Dabigatran etexilate	↑ dabigatran etexilate	La surveillance de l'innocuité est de mise lors de l'instauration d'un traitement par DAKLINZA chez des patients recevant le dabigatran etexilate ou d'autres substrats de la P-gp intestinale dont l'index thérapeutique est étroit.
Warfarine et autres antagonistes de la vitamine K	Interaction non évaluée. Résultats attendus : ↔ daclatasvir ↔ warfarine	Puisque la fonction hépatique peut s'améliorer durant le traitement par DAKLINZA, une surveillance étroite du rapport international normalisé est recommandée.
<b>Antifongiques</b>		
Itraconazole Kétoconazole <sup>b</sup>  Posaconazole Voriconazole	↑ daclatasvir	Réduire la dose de DAKLINZA à 30 mg une fois par jour lors de l'administration concomitante de kétoconazole, d'itraconazole, de posaconazole, de voriconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4.
Fluconazole	↑ daclatasvir	On peut s'attendre à de légères élévations des concentrations de daclatasvir, mais aucune adaptation posologique de DAKLINZA ni du fluconazole n'est nécessaire.
<b>Agents cardiovasculaires</b>		
Anti-arythmiques :		
Amiodarone	Interaction non évaluée.	L'administration d'amiodarone en concomitance avec DAKLINZA peut entraîner une bradycardie symptomatique grave. Envisager un autre antiarythmique. Chez les patients pour lesquels aucun autre traitement antiarythmique n'est possible, une surveillance étroite est recommandée lorsque l'amiodarone est administrée avec l'association DAKLINZA et sofosbuvir. Consulter la monographie de l'amiodarone et du sofosbuvir (voir <b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Interactions médicamenteuses</b> et <b>EFFETS INDÉSIRABLES; Effets indésirables</b> )

**Tableau 6: Interactions médicamenteuses connues et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives<sup>a</sup>**

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration <sup>b</sup>	Observation clinique
		<b>signalés après la commercialisation du produit).</b>
Digoxine <sup>c</sup>	↑ digoxine	La prudence s'impose lors de l'administration de digoxine et d'autres substrats de la P-gp, dont l'index thérapeutique est étroit, en association avec le DAKLINZA. Il convient de prescrire initialement la plus faible dose de digoxine. Surveiller les concentrations sériques de digoxine et de les utiliser pour adapter la posologie de la digoxine afin d'obtenir l'effet clinique souhaité.
Inhibiteurs calciques : Diltiazem Vérapamil	↑ daclatasvir	L'administration de DAKLINZA en association avec le diltiazem ou le vérapamil peut entraîner une augmentation des concentrations de daclatasvir. La prudence s'impose.
<b>Antagonistes des récepteurs de l'endothéline</b>		
Bosentan	↓ daclatasvir	Augmenter la dose de DAKLINZA à 90 mg une fois par jour lors de l'administration concomitante de bosentan ou d'autres inducteurs modérés du CYP3A4.
<b>Hypolipidémiants</b>		
Inhibiteur de la HMG-CoA réductase :  Atorvastatine Fluvastatine Pravastatine Rosuvastatine <sup>c</sup> Simvastatine	↑ statines	Dans un essai clinique sur la rosuvastatine (dose de 10 mg), on a observé une augmentation de l'exposition plasmatique à la rosuvastatine (un substrat de l'OATP 1B1/1B3 et de la BCRP) lors d'une administration concomitante avec le DCV. Le traitement par la rosuvastatine et d'autres substrats de l'OATP 1B1/1B3 et/ou de la BCRP peut être instauré à la dose recommandée lors de l'administration concomitante de ces agents et de DAKLINZA. Une surveillance clinique étroite est recommandée pour évaluer l'efficacité thérapeutique des substrats de l'OATP et/ou de la BCRP et surveiller la présence d'effets indésirables.
<b>Stimulant</b>		
Modafinil	↓ daclatasvir	Augmenter la dose de DAKLINZA à 90 mg une fois par jour lors de l'administration concomitante de modafinil ou d'autres inducteurs modérés du CYP3A4.

<sup>a</sup> Ce tableau n'inclut pas toutes les interactions possibles.

<sup>b</sup> La flèche (↑ = augmentation, ↓ = réduction) indique la direction de la variation des paramètres pharmacocinétiques.

<sup>c</sup> Ces interactions ont fait l'objet d'études (voir les [Tableaux 7 et 8](#)).

<sup>d</sup> Consulter la section **Médicaments ne présentant pas d'interactions significatives avec DAKLINZA** pour connaître les autres inhibiteurs de la protéase ne nécessitant aucune adaptation posologique.

## Évaluation des interactions médicamenteuses

Des études ont été effectuées sur les interactions médicamenteuses entre le daclatasvir et d'autres médicaments susceptibles d'être administrés en concomitance, ainsi qu'entre le daclatasvir et les médicaments couramment utilisés comme indicateurs d'interactions pharmacocinétiques. Les effets du daclatasvir sur la  $C_{max}$ , l'ASC et la  $C_{min}$  des médicaments concomitants sont résumés au [Tableau 7](#). Les effets des médicaments concomitants sur la  $C_{max}$ , l'ASC et la  $C_{min}$  du daclatasvir sont résumés au [Tableau 8](#). Sauf indication contraire, toutes les études ont été menées chez des adultes en bonne santé.

**Tableau 7: Effet de DAKLINZA sur les paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés en concomitance**

Médicament concomitant	Posologie du médicament concomitant	Posologie de DAKLINZA	N	Rapport moyen (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques des médicaments concomitants administrés avec/sans daclatasvir		
				Aucun effet = 1,00		
				$C_{max}$	AUC	$C_{min}$
<b>Antidépresseurs</b>						
Escitalopram	10 mg 1 f.p.j.	60 mg 1 f.p.j.	15	1,00 (0,92, 1,08)	1,05 (1,02, 1,08)	1,10 (1,04, 1,16)
<b>Agents antiviraux, VHC</b>						
Peginterféron alfa/ribavirine <sup>a</sup>	180 µg une fois par semaine 1 000 ou 1 200 mg/jour	60 mg 1 f.p.j.	9	Ribavirine : 0,94 (0,79, 1,11)	Ribavirine : 0,94 (0,80, 1,11)	Ribavirine : 0,98 (0,82, 1,17)
Siméprévir	150 mg 1 f.p.j.	60 mg 1 f.p.j.	24	1,39 (1,27, 1,52)	1,44 (1,32, 1,56)	1,49 (1,33, 1,67)
Sofosbuvir <sup>a</sup>	400 mg 1 f.p.j.	60 mg 1 f.p.j.	30	GS-331007 : 0,8 (0,77, 0,90) <sup>b</sup>	GS-331007 : 1,0 (0,95, 1,08) <sup>b</sup>	GS-331007 : 1,4 (1,35, 1,53) <sup>b</sup>
Télaprévir	500 mg toutes les 12 h	20 mg 1 f.p.j.	15	1,01 (0,89, 1,14)	0,94 (0,84, 1,04)	ND
	750 mg toutes les 8 h	20 mg 1 f.p.j.	14	1,02 (0,95, 1,09)	0,99 (0,95, 1,03)	ND
<b>Agents antiviraux, VIH-1 ou VHB</b>						
Fumarate de ténofovir disoproxil	300 mg 1 f.p.j.	60 mg 1 f.p.j.	20	0,95 (0,89, 1,02)	1,10 (1,05, 1,15)	1,17 (1,10, 1,24)
Darunavir + ritonavir	600 mg/ritonavir 100 mg 2 f.p.j.	30 mg 1 f.p.j.	11	0,97 (0,80, 1,17)	0,90 (0,73, 1,11)	0,98 (0,67, 1,44)
Lopinavir + ritonavir	400 mg/ritonavir 100 mg 2 f.p.j.	30 mg 1 f.p.j.	5	1,22 (1,06, 1,41)	1,15 (0,77, 1,72)	1,54 (0,46, 5,07)
Dolutégravir	50 mg 1 f.p.j.	60 mg 1 f.p.j.	12	1,29 (1,07, 1,57)	1,33 (1,11, 1,59)	1,45 (1,25, 1,68)

**Tableau 7: Effet de DAKLINZA sur les paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés en concomitance**

Médicament concomitant	Posologie du médicament concomitant	Posologie de DAKLINZA	N	Rapport moyen (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques des médicaments concomitants administrés avec/sans daclatasvir Aucun effet = 1,00		
<b>Agents cardiovasculaires</b>						
Digoxine	0,125 mg 1 f.p.j.	60 mg 1 f.p.j.	15	1,65 (1,52, 1,80)	1,27 (1,20, 1,34)	1,18 (1,09, 1,28)
<b>Contraceptifs hormonaux</b>						
Éthinylestradiol/ norgestimate	35 µg 1 f.p.j. pendant 21 jours/norges-timate 0,180/0,215/ 0,250 mg 1 f.p.j. pendant 7/7/7 jours	60 mg 1 f.p.j.	20	Éthinylestradiol : 1,11 (1,02, 1,20) Norelgestromine : 1,06 (0,99, 1,14) Norgestrel : 1,07 (0,99, 1,16)	Éthinylestradiol : 1,01 (0,95, 1,07) Norelgestromine : 1,12 (1,06, 1,17) Norgestrel : 1,12 (1,02, 1,23)	ND
<b>Immunosuppresseurs</b>						
Cyclosporine	500 mg, dose unique	60 mg 1 f.p.j.	14	0,96 (0,91, 1,02)	1,03 (0,97, 1,09)	ND
Tacrolimus	5 mg, dose unique	60 mg 1 f.p.j.	14	1,05 (0,90, 1,23)	1,00 (0,88, 1,13)	ND
<b>Hypolipidémiants</b>						
Rosuvastatine	10 mg, dose unique	60 mg 1 f.p.j.	22	2,04 (1,83, 2,26)	1,58 (1,44, 1,74)	ND
<b>Analgésiques narcotiques</b>						
Méthadone	40-120 mg 1 f.p.j., dose personnalisée <sup>c</sup>	60 mg 1 f.p.j.	14	R-méthadone : 1,07 (0,97, 1,18)	R-méthadone : 1,08 (0,94, 1,24)	R-méthadone : 1,08 (0,93, 1,26)
Buprenorphine + naloxone	8/2 mg à 24/6 mg 1 f.p.j.	60 mg 1 f.p.j.	9	Buprenorphine: 1,40 (1,03, 1,64) Norbuprenorphine 1,65 (1,38, 1,99)	Buprenorphine 1,37 (1,24, 1,52) Norbuprenorphine 1,62 (1,30, 2,02)	Buprenorphine 1,17 (1,03, 1,32) Norbuprenorphine 1,46 (1,12, 1,89)
<b>Sédatifs</b>						
Midazolam	5 mg, dose unique	60 mg 1 f.p.j.	18	0,95 (0,88, 1,04)	0,87 (0,83, 0,92)	ND

<sup>a</sup> Étude menée chez des patients atteints d'une infection chronique par le VHC.

<sup>b</sup> GS-331007 est le principal métabolite circulant du promédicament sofosbuvir.

<sup>c</sup> Évalué chez des adultes présentant une dépendance aux opiacés recevant une dose stable de méthadone en traitement d'entretien.

ND = non disponible.

**Tableau 8: Effet des médicaments administrés en concomitance sur les paramètres pharmacocinétiques de DAKLINZA**

Médicament concomitant	Posologie du médicament concomitant	Posologie de DAKLINZA	N	Rapport moyen (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques de daclatasvir administré avec/sans médicament concomitant		
				Aucun effet = 1,00		
				C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
<b>Antiacides</b>						
Famotidine	40 mg, dose unique	60 mg, dose unique	18	0,56 (0,46, 0,87)	0,82 (0,70, 0,96)	0,89 (0,75, 1,06)
Oméprazole	40 mg 1 f.p.j.	60 mg, dose unique	12	0,64 (0,54, 0,77)	0,84 (0,73, 0,96)	0,92 (0,80, 1,05)
<b>Antidépresseurs</b>						
Escitalopram	10 mg 1 f.p.j.	60 mg 1 f.p.j.	15	1,14 (0,98, 1,32)	1,12 (1,01, 1,26)	1,23 (1,09, 1,38)
<b>Antifongiques</b>						
Kétoconazole	400 mg 1 f.p.j.	10 mg, dose unique	14	1,57 (1,31, 1,88)	3,00 (2,62, 3,44)	ND
<b>Antimycobactériens</b>						
Rifampicine	600 mg 1 f.p.j.	60 mg, dose unique	14	0,44 (0,40, 0,48)	0,21 (0,19, 0,23)	ND
<b>Agents antiviraux, VHC</b>						
Peginterféron alfa/ribavirine <sup>b</sup>	180 µg une fois par semaine/ 1 000 ou 1 200 mg/jour	60 mg 1 f.p.j.	10	↔ <sup>c</sup>	↔ <sup>c</sup>	↔ <sup>c</sup>
Siméprévir	150 mg 1 f.p.j.	60 mg 1 f.p.j.	17	1,50 (1,39, 1,62)	1,96 (1,84, 2,10)	2,68 (2,42, 2,98)
Sofosbuvir <sup>c</sup>	400 mg 1 f.p.j.	60 mg 1 f.p.j.	30	0,88 <sup>c</sup> (0,78, 0,99)	0,95 <sup>c</sup> (0,82, 1,10)	0,91 <sup>c</sup> (0,71, 1,16)
Télaprévir <sup>a</sup>	500 mg toutes les 12 h	20 mg 1 f.p.j.	15	1,46 (1,28, 1,66)	2,32 (2,06, 2,62)	ND
	750 mg toutes les 8 h	20 mg 1 f.p.j.	15	1,22 (1,04, 1,44)	2,15 (1,87, 2,48)	ND
<b>Agents antiviraux, VIH-1 ou VHB</b>						
Atazanavir/ritonavir <sup>a</sup>	300 mg/100 mg 1 f.p.j.	20 mg 1 f.p.j.	14	1,35 (1,24, 1,47)	2,10 (1,95, 2,26)	3,65 (3,25, 4,11)
Éfavirenz <sup>a</sup>	600 mg 1 f.p.j.	60 mg 1 f.p.j. pendant 9 jours/120 mg 1 f.p.j pendant 5 jours	15	0,83 (0,76, 0,92)	0,68 (0,60, 0,78)	0,41 (0,34, 0,50)

**Tableau 8: Effet des médicaments administrés en concomitance sur les paramètres pharmacocinétiques de DAKLINZA**

Médicament concomitant	Posologie du médicament concomitant	Posologie de DAKLINZA	N	Rapport moyen (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du daclatasvir administré avec/sans médicament concomitant		
				Aucun effet = 1,00		
Fumarate de ténofovir disoproxil	300 mg 1 f.p.j.	60 mg 1 f.p.j.	20	1,06 (0,98, 1,15)	1,10 (1,01, 1,21)	1,15 (1,02, 1,30)
Darunavir + ritonavir <sup>a</sup>	800 mg/ritonavir 100 mg 1 f.p.j.	30 mg 1 f.p.j.	11	0,77 (0,70, 0,85)	1,41 (1,32, 1,50)	ND
Lopinavir + ritonavir <sup>a</sup>	400 mg/ritonavir 100 mg 2 f.p.j.	30 mg 1 f.p.j.	5	0,67 (0,61, 0,74)	1,15 (1,07, 1,24)	ND
Dolutégravir	50 mg 1 f.p.j.	60 mg 1 f.p.j.	12	1,03 (0,84, 1,25)	0,98 (0,83, 1,15)	1,06 (0,88, 1,29)
<b>Immunosuppresseurs</b>						
Cyclosporine	400 mg, dose unique	60 mg 1 f.p.j.	14	1,04 (0,94, 1,15)	1,40 (1,29, 1,53)	1,56 (1,41, 1,71)
Tacrolimus	5 mg, dose unique	60 mg 1 f.p.j.	14	1,07 (1,02, 1,12)	1,05 (1,03, 1,07)	1,10 (1,03, 1,19)
<b>Analgésiques narcotiques</b>						
Méthadone	40-120 mg 1 f.p.j., dose personnalisée <sup>d</sup>	60 mg 1 f.p.j.	14	↔ <sup>e</sup>	↔ <sup>e</sup>	↔ <sup>e</sup>
Buprénorphine + naloxone	8/2 mg à 24/6 mg 1 f.p.j.	60 mg 1 f.p.j.	9	↔ <sup>e</sup>	↔ <sup>e</sup>	↔ <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Les résultats pharmacocinétiques relatifs au daclatasvir ont été normalisés en fonction d'une dose de 60 mg.

<sup>b</sup> Étude menée chez des patients atteints d'une infection chronique par le VHC.

<sup>c</sup> Comparaison du daclatasvir à un groupe historique de référence (données de 3 études sur le daclatasvir à 60 mg une fois par jour en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine).

<sup>d</sup> Évalué chez des adultes présentant une dépendance aux opiacés recevant une dose stable de méthadone en traitement d'entretien.

<sup>e</sup> Comparativement aux données historiques.

ND = non disponible.

### Médicaments ne présentant pas d'interactions significatives avec DAKLINZA

À la lumière des résultats des études sur les interactions médicamenteuses et du potentiel d'interaction prévu, aucune adaptation posologique n'est recommandée lorsque DAKLINZA est administré avec la buprénorphine + la naloxone, la cyclosporine, l'escitalopram, l'éthinylestradiol + le norgestimate, le darunavir + le ritonavir, le dolutégravir, la famotidine, le lopinavir + le

ritonavir, la méthadone, le midazolam (parentéral), l'oméprazole, le peginterféron alfa, le raltégravir, la rilpivirine, la ribavirine, le siméprévir, le sofosbuvir, le tacrolimus, le fumarate de ténofovir disoproxil ou le ténofovir.

### **Interactions médicament-aliment**

DAKLINZA peut être pris avec ou sans aliments (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**; **Pharmacocinétique**).

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

L'administration concomitante du millepertuis (*Hypericum perforatum*), un inducteur puissant du CYP3A4 et de la P-gp, est susceptible de diminuer les concentrations plasmatiques de DAKLINZA, ce qui peut entraîner une perte d'effet thérapeutique.

Le millepertuis est contre-indiqué en concomitance avec DAKLINZA (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### **Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire**

Les interactions de DAKLINZA avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

DAKLINZA doit être administré en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'infection par le VHC (voir le [Tableau 9](#) et **ESSAIS CLINIQUES**).

Le schéma thérapeutique et la durée du traitement dépendent du génotype du virus et de la population de patients.

### **Analyse de la résistance liée à la NS5A chez les patients infectés par le VHC de génotype 1a qui sont atteints de cirrhose**

Avant d'instaurer un traitement par DAKLINZA et le sofosbuvir, avec ou sans ribavirine, chez les patients atteints d'une cirrhose qui sont infectés par le VHC de génotype 1a, un dépistage des polymorphismes NS5A touchant les acides aminés aux positions M28T, Q30, L31 et Y93 doit être envisagé (voir **MICROBIOLOGIE**).

### **Dose recommandée**

La posologie recommandée de DAKLINZA est de 60 mg par voie orale une fois par jour, avec ou sans aliments.

Chez les patients co-infectés (VHC et VIH-1), respecter les recommandations posologiques concernant l'administration de DAKLINZA en association avec certains agents antirétroviraux (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).



Pour les recommandations posologiques propres au sofosbuvir, consulter la monographie de ce produit.

Chez les patients atteints d'une cirrhose de la classe A, B ou C de Child-Pugh ou présentant une infection par le VHC récidivante après une greffe hépatique, la dose initiale recommandée de ribavirine est de 600 mg par jour avec des aliments, ajustée en fonction du taux d'hémoglobine et de la clairance de la créatinine (voir **Modification de la posologie et interruption du traitement**, [Tableau 10](#)).

Le [Tableau 9](#) présente les schémas thérapeutiques et la durée recommandés des différents traitements d'association.

**Tableau 9: Schémas thérapeutiques recommandés et durée de ceux-ci chez les patients mono-infectés par le VHC des génotypes 1, 2 ou 3 ou co-infectés par le VHC des génotypes 1, 2 ou 3 et le VIH-1<sup>a</sup> ayant déjà été traités ou non<sup>b</sup>**

Génotype du VHC	Population de patients	Schéma thérapeutique	Traitement Durée (semaines)
Génotype 1	Sans cirrhose	DAKLINZA + sofosbuvir	12
Génotype 2 <sup>c</sup> Génotype 3	Avec cirrhose compensée (classe A de C-P) <sup>d</sup> décompensée (classe B ou C de C-P) <sup>e</sup>	DAKLINZA + sofosbuvir + ribavirine	12
	Receveurs d'une greffe hépatique		12

<sup>a</sup> La dose de daclatasvir doit être adaptée en fonction du schéma antirétroviral (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, [Tableau 6](#)).

<sup>b</sup> Exclut les patients ayant déjà été exposés à des inhibiteurs de la NS5A.

<sup>c</sup> Les recommandations concernant les schémas thérapeutiques et la durée de ceux-ci chez les patients porteurs du génotype 2 (classe A, B ou C de Child-Pugh) sont fondées sur un nombre limité de patients. Aucun patient porteur du génotype 2 ayant reçu une greffe hépatique n'a pris part aux essais cliniques (voir **ESSAIS CLINIQUES**, [Tableau 17](#)).

<sup>d</sup> Chez les patients porteurs du génotype 1 et présentant une cirrhose compensée (classe A de Child-Pugh), on peut envisager un traitement par l'association DAKLINZA + sofosbuvir sans ribavirine.

<sup>e</sup> Des taux de RVS12 plus faibles ont été signalés chez des patients atteints d'une cirrhose décompensée (classe C de Child-Pugh) ayant reçu un traitement de 12 semaines par l'association DAKLINZA + sofosbuvir + ribavirine. Envisager de prolonger le traitement à 24 semaines, avec ou sans ribavirine. La ribavirine peut être ajoutée selon l'évaluation clinique de chaque patient (voir **Modification de la posologie et interruption du traitement** et **ESSAIS CLINIQUES**).

## **Modification de la posologie et interruption du traitement**

### **Daklinza**

Une fois le traitement amorcé, il n'est pas recommandé de modifier la posologie de DAKLINZA. L'interruption du traitement est à éviter; si, toutefois, l'arrêt d'un des médicaments du traitement

est nécessaire en raison d'effets indésirables, DAKLINZA ne doit pas être administré en monothérapie ou en association avec la ribavirine seule.

### **Ribavirine**

Si le patient le tolère, la dose de ribavirine peut être augmentée jusqu'à 1 000 mg par jour. Si le patient ne tolère pas bien la dose initiale, elle devrait être réduite conformément aux indications cliniques, selon le taux d'hémoglobine et la clairance de la créatinine (voir [Tableau 10](#)).

**Tableau 10: Directives posologiques pour l'administration de la ribavirine en association avec un schéma thérapeutique contenant Daklinza chez les patients atteints d'une cirrhose ou ayant reçu une greffe**

Paramètres de laboratoire/critères cliniques	Directives posologiques pour la ribavirine
<b>Hémoglobine</b>	
> 12 g/dL	600 mg/jour
de > 10 à ≤ 12 g/dL	400 mg/jour
de > 8,5 à ≤ 10 g/dL	200 mg/jour
≤ 8,5 g/dL	Cesser la ribavirine
<b>Clairance de la créatinine</b>	
> 50 mL/min	Suivre les lignes directrices ci-dessus relativement à l'hémoglobine
de > 30 à ≤ 50 mL/min	200 mg tous les deux jours
≤ 30 mL/min ou hémodialyse	Cesser la ribavirine

Il est recommandé d'interrompre le traitement chez les patients présentant un rebond virologique confirmé (augmentation du taux d'ARN du VHC d'au moins 1 log<sub>10</sub> UI/mL par rapport au nadir).

### **Populations particulières**

#### **Enfants (< 18 ans)**

DAKLINZA n'a pas été étudié chez les patients de moins de 18 ans.

#### **Personnes âgées (≥ 65 ans)**

Aucune adaptation posologique de DAKLINZA n'est nécessaire chez les patients âgés.

#### **Insuffisance rénale**

Aucune adaptation posologique de DAKLINZA n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale de quelque gravité que ce soit.

Consulter la monographie de SOVALDI pour obtenir des renseignements sur l'utilisation de ces produits chez les patients avec une insuffisance rénale.

#### **Insuffisance hépatique**

Aucune adaptation posologique de DAKLINZA n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), modérée (classe B de Child-Pugh) ou sévère (classe C de Child-Pugh).

### **Dose oubliée**

Il faut dire aux patients qu'en cas d'oubli d'une dose de DAKLINZA, ils doivent la prendre le plus tôt possible s'ils s'en aperçoivent dans les 20 heures suivant l'heure prévue de la prise. Cependant, s'ils constatent l'oubli plus de 20 heures après l'heure prévue de la prise, ils ne doivent pas prendre la dose omise, mais prendre la dose suivante à l'heure prévue.

Pour obtenir des renseignements en cas d'oubli de doses des autres médicaments du schéma d'association, consulter la monographie des produits correspondants.

### **SURDOSAGE**

Pour la prise en charge d'un cas présumé de surdosage du médicament, communiquer avec le centre antipoison de votre région.

Il existe peu de données cliniques lors d'un surdosage de DAKLINZA. Dans le cadre des essais cliniques de phase I, on n'a observé aucun effet indésirable inattendu chez des sujets en bonne santé ayant reçu des doses jusqu'à 100 mg pendant une période allant jusqu'à 14 jours ou des doses uniques pouvant aller jusqu'à 200 mg.

Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage de DAKLINZA. Le traitement du surdosage par DAKLINZA doit comprendre des mesures de soutien générales, y compris la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient. Étant donné que le daclatasvir se lie fortement aux protéines (> 99 %) et que son poids moléculaire est supérieur à 500 g·mol<sup>-1</sup>, il est peu probable que la dialyse permette de réduire de façon significative les concentrations plasmatiques du médicament.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Le daclatasvir, un agent antiviral à action directe contre le virus de l'hépatite C, est un inhibiteur hautement sélectif du complexe de réplication NS5A (voir **MICROBIOLOGIE**).

### **Pharmacodynamique**

#### **Effet sur l'électrocardiogramme**

L'effet du daclatasvir en comprimé de 60 mg et de 180 mg sur l'intervalle QTc a été évalué au cours d'une étude en chassé-croisé à répartition aléatoire, à insu partiel, contrôlée par placebo et par groupe témoin positif, à 4 périodes, 4 traitements et dose unique menée auprès de 56 sujets en santé. Les sujets ont été répartis au hasard pour recevoir, à l'insu, le daclatasvir (60 mg ou 180 mg) ou un placebo correspondant; la moxifloxacine à 400 mg (témoin positif) était administrée sans insu. L'exposition plasmatique au daclatasvir après l'administration d'une dose unique de 180 mg, mesurée par la C<sub>max</sub>, l'ASC<sub>0-t</sub> et l'ASC<sub>inf</sub>, a été environ 2,5, 2,9 et 3,0 fois supérieure à l'exposition observée après l'administration d'une dose unique de 60 mg. Les

concentrations plasmatiques maximales attendues dans la pratique clinique devraient se situer dans les limites de ces valeurs d'exposition. Le daclatasvir n'a entraîné aucun allongement cliniquement pertinent de l'intervalle  $\Delta$ QTcF par rapport à la valeur initiale, ni à la dose de 60 mg ni à celle de 180 mg. À tous les points d'évaluation (1 heure à > 22 heures), la limite supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 90 % pour l'allongement, par rapport à la valeur initiale, de l'intervalle  $\Delta\Delta$  QTcF corrigé en fonction du placebo (daclatasvir moins placebo) était inférieure à 5 msec. L'analyse de la réponse en fonction de la concentration portant sur l'intervalle QTcF n'a révélé aucune tendance apparente d'allongement, de l'intervalle  $\Delta\Delta$ QTcF avec l'augmentation de la concentration plasmatique. Le daclatasvir à 60 mg et à 180 mg n'a eu aucun effet sur la fréquence cardiaque, le complexe QRS ou l'intervalle PR.

### **Pharmacocinétique**

Les propriétés pharmacocinétiques du daclatasvir ont été évaluées chez des sujets adultes en bonne santé et chez des patients atteints d'hépatite C chronique (voir le [Tableau 11](#)).

**Tableau 11: Sommaire des résultats de l'administration univoque de DAKLINZA chez des adultes en bonne santé et des patients infectés par le VHC**

<b>Paramètre pharmacocinétique</b>	<b>Sujets en bonne santé Moyenne géométrique (CV %)</b>	<b>Patients infectés par le VHC<sup>a</sup> Moyenne géométrique (CV %)</b>
ASC <sub>tau</sub> (ng•h/mL)	13203 (29)	14122 (70)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1549 (29)	1534 (58)
C <sub>min</sub> (ng/mL)	231 (48)	232 (83)

<sup>a</sup> Daclatasvir à 60 mg une fois par jour en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine.

Dans l'ensemble, à la dose de 60 mg, l'exposition au daclatasvir était comparable chez les patients infectés par le VHC et chez les sujets en bonne santé. Les expositions au daclatasvir sont comparables lorsque celui-ci est administré en concomitance avec l'association peginterféron alfa/la ribavirine ou le sofosbuvir.

### **Absorption**

Le daclatasvir est absorbé rapidement, la concentration maximale est atteinte 1 à 2 heures après l'ingestion du comprimé. Chez les volontaires sains, la C<sub>max</sub> et l'ASC<sub>inf</sub> du daclatasvir sont proportionnelles à la dose dans l'intervalle posologique 20 à 60 mg. Chez les sujets en santé et chez les patients infectés par le VHC, lors de l'administration de doses allant de 1 à 100 mg une fois par jour pendant 14 jours, l'état d'équilibre était atteint après environ 4 jours d'administration ; la demi-vie moyenne était de 12 à 15 heures et le T<sub>max</sub> médian était de 1 à 2 heures.

Dans l'essai sur cellules Caco-2, le daclatasvir a affiché un ratio d'efflux > 24, ce qui donne à penser que le médicament est probablement un substrat de la P-gp, un transporteur d'efflux. Le daclatasvir n'est pas un substrat de la protéine de résistance aux médicaments contre le cancer du sein (BCRP). Bien qu'il soit un substrat de la P-gp, le daclatasvir était bien absorbé, affichant une biodisponibilité absolue de 67 % chez l'humain, ce qui donne à penser que l'efflux intestinal ne constitue pas un obstacle important à l'absorption du daclatasvir *in vivo*.

### ***Effet des aliments sur l'absorption à la suite de l'administration par voie orale***

Chez des sujets en bonne santé, la prise d'un comprimé de daclatasvir à 60 mg après un repas riche en matières grasses (environ 1 000 kcal, approximativement 50 % provenant de matières grasses) a diminué la  $C_{max}$  et l'ASC du daclatasvir de 28 % et de 23 %, respectivement, comparativement à la prise du médicament à jeun. La prise d'un comprimé de daclatasvir à 60 mg après un repas léger (environ 275 kcal, approximativement 15 % provenant de matières grasses) n'a pas réduit l'exposition au daclatasvir. La variation de l'exposition au daclatasvir liée à la prise du médicament avec un repas riche en matières grasses n'est pas considérée comme cliniquement significative et, selon les résultats d'une analyse de la réponse en fonction de l'exposition, elle ne devrait pas modifier l'efficacité du médicament (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

### **Distribution**

À l'état d'équilibre, la liaison du daclatasvir aux protéines chez les patients infectés par le VHC était d'environ 99 % et était indépendante de la dose dans l'éventail de doses étudié (1-100 mg). Chez les patients ayant reçu un comprimé de daclatasvir à 60 mg par voie orale suivi d'une dose de 100 µg de [ $^{13}C$ ,  $^{15}N$ ]-daclatasvir par voie intraveineuse, le volume de distribution estimé à l'état d'équilibre ( $V_{ss}$ ) était de 47,1 L (6,22 L/kg).

Les études *in vitro* montrent que le daclatasvir est transporté de manière active et passive dans les hépatocytes, le transport actif étant prédominant. Le transport actif est modulé par l'OCT1 et d'autres transporteurs de captation non identifiés, mais pas par l'OAT2, le polypeptide de cotransport sodium-taurocholate (NTCP) ou les OATP. *In vitro*, le daclatasvir a inhibé des transporteurs d'efflux (P-gp, BCRP), des transporteurs de captation hépatique (OATP 1B1, 1B3 et 2B1), des transporteurs d'anions organiques (OAT1 et OAT3) ainsi que des transporteurs de cations organiques (OCT1 et OCT2).

### **Métabolisme**

À la suite de l'administration d'une dose orale unique (60 mg) de  $^{14}C$ -DCV à des adultes en santé (n = 6), l'exposition systémique à la molécule mère ou au daclatasvir non modifié était de 94,3 %. Des métabolites ont été retrouvés dans le plasma en quantités minimales (< 5 %). En tout, la formation de 8 métabolites (7 produits d'oxydation et 1 produit d'hydratation) a été observée chez l'humain. Le daclatasvir était le composant radioactif prédominant dans le plasma humain, représentant de 97 % à 100 % de la radioactivité plasmatique. Le BMS-805215 a été le seul métabolite détecté dans le plasma humain, représentant entre un pourcentage minime et 2 % de la radioactivité plasmatique. Le BMS-805215 est un métabolite actif, mais il est plus de 100 fois moins puissant que le daclatasvir. Des études *in vitro* ont démontré que le daclatasvir est un substrat du CYP3A, le CYP3A4 étant le principal isoenzyme du CYP responsable du métabolisme du daclatasvir et de la formation du métabolite BMS-805215.

### **Excrétion**

À la suite de l'administration d'une dose orale unique de  $^{14}C$ -daclatasvir à des sujets en santé, environ 88 % de la radioactivité totale a été récupérée dans les selles, principalement sous forme

de molécule mère (environ 53 % de la dose), et en partie sous forme du métabolite prédominant chez les humains, le BMS-805215 (environ 15 % de la dose); approximativement 6,6 % de la radioactivité a été récupérée dans l'urine, principalement sous forme de molécule mère. Ces données indiquent que le foie est l'organe principalement responsable de la clairance du daclatasvir chez les humains. Des études *in vitro* ont révélé que le daclatasvir est transporté de façon active et passive dans les hépatocytes. Le transport actif est modulé par l'OCT1 et d'autres transporteurs de captation non identifiés.

Après l'administration de doses multiples de daclatasvir, la demi-vie d'élimination terminale du médicament se situait entre 9 et 15 heures chez les sujets en santé et entre 10 et 15 heures chez les sujets infectés par le VHC. Chez les sujets ayant reçu un comprimé de daclatasvir à 60 mg par voie orale suivi d'une dose de 100 µg de [<sup>13</sup>C,<sup>15</sup>N]-daclatasvir par voie intraveineuse, la clairance totale était de 4,24 L/h.

### **Populations et états pathologiques particuliers**

#### **Enfants**

La pharmacocinétique du DAKLINZA n'a pas été évaluée chez les enfants.

#### **Personnes âgées**

L'analyse pharmacocinétique de populations à partir des données des essais cliniques a montré que l'âge n'avait aucun effet apparent sur la pharmacocinétique du daclatasvir (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

#### **Sexe**

L'analyse pharmacocinétique de populations à partir des données des essais cliniques a montré que les valeurs d'ASC à l'état d'équilibre chez les hommes et les femmes infectés par le VHC étaient de 9 940 ng.h/mL et de 13 243 ng.h/mL, respectivement. Globalement, la différence entre les hommes et les femmes est mineure et n'est pas considérée comme cliniquement significative.

#### **Race**

L'analyse pharmacocinétique de populations à partir des données des essais cliniques a montré que les valeurs d'ASC à l'état d'équilibre chez les patients de race blanche, noire et asiatique infectés par le VHC étaient de 11 097 ng.h/mL, de 12 104 ng.h/mL et de 10 951 ng.h/mL, respectivement. Globalement, les différences entre ces groupes sont mineures et ne sont pas considérées comme cliniquement significatives.

#### **Insuffisance hépatique**

La pharmacocinétique du daclatasvir après l'administration d'une dose unique de 30 mg a été étudiée dans le cadre d'une étude ouverte avec groupes parallèles menée chez 18 patients non infectés par le VHC présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), modérée (classe B de Child-Pugh) ou sévère (classe C de Child-Pugh) et chez 12 sujets témoins appariés dont la fonction hépatique était normale. Chez les patients atteints d'insuffisance

hépatique légère, modérée ou grave, la  $C_{max}$  du daclatasvir totale a diminué de 46 %, 45 % et 55 %, respectivement, alors que l' $ASC_{inf}$  a diminué de 43 %, 38 % et 36 %, respectivement, comparativement aux sujets sains. L'exposition au daclatasvir libre (non lié) était de 14 % à 43 % inférieure pour la  $C_{max}$  et de 2 % à 40 % inférieure pour l' $ASC_{inf}$  chez les sujets présentant une insuffisance hépatique; cette dernière n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la concentration du daclatasvir libre. Il n'y avait aucun lien clair entre l'exposition au daclatasvir et la classe de Child-Pugh. Tous les patients atteints d'insuffisance hépatique, sans égard à sa sévérité, peuvent recevoir la dose recommandée de DAKLINZA de 60 mg.

### **Insuffisance rénale**

La pharmacocinétique du daclatasvir a été étudiée à la suite de l'administration d'une dose unique de 60 mg à des patients non infectés par le VHC présentant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine [ $Cl_{cr}$ ]  $\geq 90$  mL/min, définie selon la formule de Cockcroft-Gault) ou une insuffisance rénale légère ( $Cl_{cr} \geq 60$  à  $< 90$  mL/min), modérée ( $Cl_{cr} \geq 30$  à  $< 60$  mL/min) ou sévère ( $Cl_{cr} < 30$  mL/min) non traités par hémodialyse, ainsi qu'à des patients atteints d'insuffisance rénale terminale traités par hémodialyse. On a estimé que comparativement aux sujets non infectés par le VHC ayant une fonction rénale normale l'ASC du daclatasvir était supérieure de 26,4 %, 59,8 % et 79,6 %, chez les sujets dont la clairance de la créatinine ( $Cl_{cr}$ ) était de 60, 30 et 15 mL/min respectivement. On a évalué que l'ASC du daclatasvir non lié était supérieure de 18,0 %, 39,2 % et 51,2 %, respectivement, chez les sujets présentant une  $Cl_{cr}$  de 60, 30 et 15 mL/min, comparativement aux sujets présentant une fonction rénale normale. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse, on a observé une augmentation de 26,9 % de l'ASC du daclatasvir et une augmentation de 20,1 % de l'ASC du daclatasvir non lié, par rapport aux sujets avec une fonction rénale normale. Aucune adaptation posologique de DAKLINZA n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale de quelque gravité que ce soit.

L'analyse pharmacocinétique de population effectuée sur les données provenant de patients infectés par le VHC a montré qu'une insuffisance rénale légère ou modérée n'avait aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du daclatasvir. Le daclatasvir se lie fortement aux protéines plasmatiques et il est peu probable qu'il soit éliminé par dialyse.

### **CONSERVATION ET STABILITÉ**

Conserver à la température ambiante (entre 15° et 30°C) dans le contenant d'origine.

### **CONSIGNES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Il n'y a pas de consignes particulières de manipulation.

### **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Le DAKLINZA est présenté sous forme de comprimés pour administration orale renfermant 30 mg ou 60 mg de daclatasvir et dont le noyau contient les ingrédients non médicinaux suivants :

lactose anhydre, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, Opadry vert et dioxyde de silicium. L'Opadry vert contient les ingrédients inactifs suivants : bleu FD&C n° 2/laque d'aluminium à l'indigotine, hypromellose, oxyde de fer (jaune), polyéthylèneglycol 400 et dioxyde de titane.

Les comprimés DAKLINZA à 30 mg de daclatasvir (équivalent à 33 mg de dichlorhydrate de daclatasvir) sont verts, biconvexes, pentagonaux et gravés de l'inscription « BMS » sur un côté et de « 213 » sur l'autre.

Les comprimés DAKLINZA à 60 mg de daclatasvir (équivalent à 66 mg de dichlorhydrate de daclatasvir) sont vert pâle, biconvexes, pentagonaux et gravés de l'inscription « BMS » sur un côté et de « 215 » sur l'autre.

Les comprimés DAKLINZA à 30 mg et à 60 mg sont présentés en flacons de polyéthylène haute densité (PEHD) de 28 comprimés.

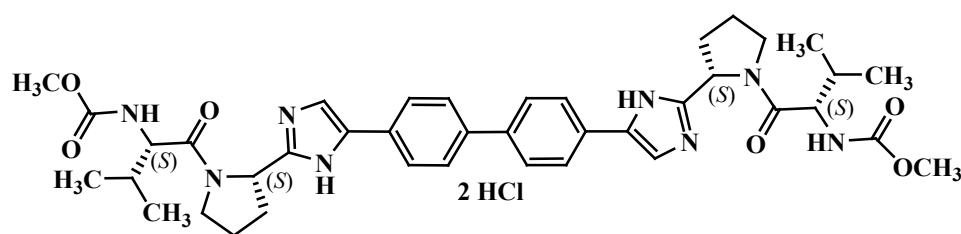


## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre :	Dichlorhydrate de daclatasvir
Nom chimique :	acide carbamique, <i>N,N'</i> -[[1,1'-biphényle]-4,4'-diylbis[1 <i>H</i> -imidazole-5,2-diyl-(2 <i>S</i> )-2,1-pyrrolidinediyl[(1 <i>S</i> )-1-(1-méthyléthyl)-2-oxo-2,1-éthanediyl]]]bis-, <i>C,C'</i> -diméthyl ester, chlorhydrate (1:2)
Formule moléculaire :	C <sub>40</sub> H <sub>50</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub> •2HCl
Masse moléculaire :	811,80 g·mol <sup>-1</sup> (chlorhydrate), 738,88 g·mol <sup>-1</sup> (base libre)
Formule développée :	



#### Propriétés physicochimiques :

- Aspect : Le daclatasvir est une poudre jaunâtre.
- Solubilité : Le daclatasvir est peu soluble dans l'eau et l'éthanol à pH neutre. La solubilité dépend fortement du pH; elle est élevée lorsque le pH est bas.

### ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité et l'innocuité de DAKLINZA en association avec le sofosbuvir, avec ou sans ribavirine ont été évaluées dans le cadre de un étude de phase II (AI444040) et de trois études cliniques de phase III, soit l'étude ALLY-1 (AI444215), menée auprès de patients atteints d'une cirrhose de la classe A, B ou C de Child-Pugh ou présentant une infection chronique par le VHC récidivante après une transplantation hépatique, l'étude ALLY-2 (AI444216), menée auprès de patients co-infectés par le VHC et le VIH-1, et l'étude ALLY-3 (AI444218), menée auprès de patients atteints d'une infection chronique par le VHC de génotype 3 et d'une maladie hépatique compensée (voir le [Tableau 12](#) pour connaître la méthodologie de l'étude). Dans ces études, la réponse virologique soutenue (RVS, guérison virologique) était définie comme un taux d'ARN du VHC inférieur à la limite inférieure de quantification (LIQ) 12 semaines après la fin du traitement.

**Tableau 12: Résumé de la méthodologie des essais portant sur DAKLINZA administré dans le cadre d'une association pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C**

Essai	Schéma thérapeutique, posologie	Génotype/population	Durée du traitement
AI444040 (essai ouvert)	DAKLINZA (60 mg 1 f.p.j.) et sofosbuvir (400 mg 1 f.p.j.) ± ribavirine <sup>a</sup> , n = 211 (90 patients ont reçu la ribavirine <sup>a</sup> )	GT-1, 2, 3, jamais traités, sans cirrhose  GT-1, échec d'un traitement antérieur par un inhibiteur de la protéase (IP), sans cirrhose	GT-1, jamais traités (n = 82), 12 semaines  GT 1, 2, 3, jamais traités (n = 88) et GT 1, échec d'un traitement antérieur par un IP (n = 41), 24 semaines
AI444215 (ALLY-1) essai ouvert	DAKLINZA (60 mg 1 f.p.j.), sofosbuvir (400 mg 1 f.p.j.) et ribavirine <sup>b</sup>  n = 113	GT-1, 2, 3, 4 <sup>c</sup> , jamais traités et déjà traités	12 semaines
AI444216 (ALLY-2) essai ouvert	DAKLINZA (60 mg 1 f.p.j.; dose ajustée en fonction du traitement antirétroviral concomitant) et sofosbuvir (400 mg 1 f.p.j.)  n = 153	GT-1, 2, 3, 4, jamais traités et déjà traités	12 semaines
AI444218 (ALLY-3) essai ouvert	DAKLINZA (60 mg 1 f.p.j.) et sofosbuvir (400 mg 1 f.p.j.), n = 152	GT-3, jamais traités et déjà traités	12 semaines

<sup>a</sup> Dans l'étude AI444040, les patients infectés par le VHC de génotype 1 pesant moins de 75 kg ont reçu 1 000 mg/jour de ribavirine (400 mg le matin et 600 mg le soir) et ceux pesant 75 kg ou plus ont reçu 600 mg deux fois par jour. Chez les patients infectés par le VHC de génotype 2 ou 3, la dose de ribavirine était de 400 mg deux fois par jour. La ribavirine devait être prise avec un repas.

<sup>b</sup> La dose initiale recommandée de ribavirine était de 600 mg par jour avec des aliments, ajustée en fonction du taux d'hémoglobine et de la clairance de la créatinine. Si le patient le tolérait, la dose de ribavirine pouvait être augmentée jusqu'à 1 000 mg par jour (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, [Tableau 10](#)).

<sup>c</sup> Dont 1 patient infecté par le VHC de génotype 6. En raison de la petite taille de l'échantillon, les données concernant les patients infectés par le VHC de génotype 6 ne seront pas décrites davantage.

**DAKLINZA en association avec le sofosbuvir dans le traitement de patients infectés par le VHC de génotype 1, 2 ou 3 (étude AI444040)**

Les caractéristiques démographiques et les autres caractéristiques de base de la population sont résumées au [Tableau 13](#).

**Tableau 13: Caractéristiques démographiques et autres caractéristiques de base des patients infectés par le VHC de génotype 1, 2 ou 3 traités par DAKLINZA et le sofosbuvir ± ribavirine dans le cadre de l'étude AI444040**

Caractéristiques	Génotype 1 Patients jamais traités 12 ou 24 semaines <sup>a</sup> N= 126	Génotype 1 Patients n'ayant pas répondu à un traitement antérieur par le téléprévir ou le bocéprévir 24 semaines N = 41	Génotype 2 ou 3 Patients jamais traités 24 semaines N = 44
	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Âge (années)</b> Moyenne (plage)	52,0 (20-69)	54,7 (23-70)	49,7 (24-67)
<b>Sexe</b> Masculin Féminin	64 (50,8 %) 62 (49,2 %)	25 (61,0 %) 16 (39,0 %)	22 (50,0 %) 22 (50,0 %)
<b>Race</b> Blanche Noire Asiatique Autre	100 (79,4 %) 21 (16,7 %) 1 (0,8 %) 4 (3,2 %)	37 (90,2 %) 3 (7,3 %) 1 (2,4 %) 0 (0,0 %)	38 (86,4 %) 2 (4,5 %) 3 (6,8 %) 1 (2,3 %)
<b>Génotype</b> 1a 1b 2 3	99 (78,6 %) 27 (21,4 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %)	33 (80,5 %) 8 (19,5 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %)	- - 26 (59,1 %) 18 (40,9 %)
<b>ARN du VHC<sup>b</sup></b> Moyenne en log <sub>10</sub> UI/mL < 800 000 UI/mL, ≥ 800 000 UI/mL,	6,40 28 (22,2 %) 98 (77,8 %)	6,33 5 (12,2 %) 36 (87,8 %)	6,63 9 (20,5 %) 35 (79,5 %)
<b>Score moyen (plage) au FibroTest<sup>c</sup></b>	0,446 (0,03-0,89)	0,564 (0,08-0,87)	0,406 (0,04-0,88)
<b>Génotype IL28B rs12979860</b> CC CT TT	40 (31,7 %) 67 (53,2 %) 18 (14,3 %)	1 (2,4 %) 27 (65,9 %) 13 (31,7 %)	20 (45,5 %) 20 (45,5 %) 4 (9,1 %)

- <sup>a</sup> Dans l'étude AI444040, tous les patients porteurs du VHC de génotype 1 n'ayant jamais été traités étaient exempts de cirrhose et ont été répartis au hasard pour recevoir leur traitement pendant 12 (n = 82) ou 24 (n = 44) semaines.
- <sup>b</sup> L'ARN du VHC a été quantifié à l'aide du test COBAS TaqMan HCV (version 2.0), qui s'emploie avec le système High Pure. Le SIQ du test était de 25 UI par mL.
- <sup>c</sup> Test diagnostique non-invasif validé pour déterminer le stade de la fibrose hépatique.

La conversion du score obtenu au FibroTest en score METAVIR suggère que 15 % de tous les patients (22 % des patients ayant connu un échec lors d'un traitement antérieur par IP, 14 % des patients porteurs d'un VHC de génotype 2 ou 3) avaient une fibrose hépatique de stade F3/F4 ou F4.

## Résultats des études

### *Résultats thérapeutiques obtenus lors de l'étude AI444040 chez les patients recevant l'association daclatasvir + sofosbuvir ± RBV*

Les résultats relatifs à la RVS et les résultats observés chez les patients sans RVS dans le cadre de l'étude AI444040 sont présentés par population de patients au [Tableau 14](#).

**Tableau 14: Résultats thérapeutiques obtenus dans le cadre de l'étude AI444040 : DAKLINZA en association avec le sofosbuvir avec ou sans ribavirine chez des patients infectés par le VHC de génotype 1, 2 ou 3**

Résultats thérapeutiques	Génotype 1		Génotype 2	Génotype 3
	Patients jamais traités 12 ou 24 <sup>a</sup> semaines N= 126 n (%)	Échec d'un traitement antérieur par le télaprévir ou le bocéprévir 24 semaines N = 41 n (%)	Patients jamais traités 24 semaines N = 26 n (%)	Patients jamais traités 24 semaines N = 18 n (%)
<b>RVS12</b> <sup>b,c,d</sup>	125 (99%)	41 (100%)	25 (96%)	16 (89%)
<b>Semaine 4</b> <sup>e</sup>	124 (98%)	40 (98%)	26 (100%)	18 (100%)
<b>RFDT</b> <sup>f</sup>	126 (100%)	38 (93%)	26 (100%)	16 (89%)
<b>Résultats chez les patients sans RVS<sup>a</sup></b>				
Échec virologique	1 (1%)	0	1 (4%)	2 (12%)
Échec virologique en cours de traitement	0	0	0	1 (6%)
Rebond virologique <sup>g</sup>	0	0	0	1 (6%)
Rechute <sup>g</sup>	0	0	0	1/16 (6%)
Données post-traitement manquantes	1 (1%)	0	1 (4%)	0

**Tableau 14: Résultats thérapeutiques obtenus dans le cadre de l'étude AI444040 : DAKLINZA en association avec le sofosbuvir avec ou sans ribavirine chez des patients infectés par le VHC de génotype 1, 2 ou 3**

Résultats thérapeutiques	Génotype 1		Génotype 2	Génotype 3
	Patients jamais traités 12 ou 24 <sup>a</sup> semaines N= 126 n (%)	Échec d'un traitement antérieur par le télaprévir ou le bocéprévir 24 semaines N = 41 n (%)	Patients jamais traités 24 semaines N = 26 n (%)	Patients jamais traités 24 semaines N = 18 n (%)
<b>Abandon</b>				
En raison d'un effet indésirable	1 (1%)	0	1 (4%)	0
Autre <sup>h</sup>	0	0	1 (4%)	1 (6%)

<sup>a</sup> Dans l'étude AI444040, tous les patients porteurs du VHC de génotype 1 n'ayant jamais été traités étaient exempts de cirrhose et ont été répartis au hasard pour recevoir leur traitement pendant 12 (n = 82) ou 24 (n = 44) semaines. Chez les patients infectés par le VHC du génotype 1 et présentant une cirrhose, il est recommandé d'administrer l'association DCV-SOF pendant 24 semaines, qu'ils aient déjà été traités ou non (voir le [Tableau 9](#)).

<sup>b</sup> RVS12 : Réponse virologique soutenue avec taux d'ARN du VHC inférieur au LIQ à la semaine 12 du suivi. Les données manquantes sur le taux d'ARN du VHC à la semaine 12 suivant la fin du traitement ont été imputées selon la méthode du report rétrospectif de la valeur suivante, c'est-à-dire en utilisant la prochaine mesure du taux d'ARN du VHC obtenue après la période prévue de mesure du taux d'ARN du VHC de la semaine 12 de suivi.

<sup>c</sup> Dans l'étude AI444040, 31 patients ont reçu un traitement préliminaire de 7 jours par le sofosbuvir en monothérapie. Lorsqu'on exclut ces patients, le taux de RVS dans le cas des patients jamais traités est de 99 % (110/111) chez les patients infectés par le VHC de génotype 1, de 94 % (16/17) chez les patients infectés par le VHC du génotype 2 et de 100 % (11/11) chez les patients infectés par le VHC du génotype 3.

<sup>d</sup> Les taux de RVS12 n'ont pas été influencés par l'inclusion de la ribavirine dans le schéma thérapeutique.

<sup>e</sup> Semaine 4 : Taux d'ARN du VHC < au LIQ à la semaine 4 du traitement.

<sup>f</sup> RFDT : Taux d'ARN du VHC indétectable à la fin du traitement.

<sup>g</sup> Le rebond virologique était défini comme une augmentation confirmée de la charge virale d'au moins 1 log<sub>10</sub> UI/mL par rapport au nadir ou tout taux confirmé d'ARN du VHC ≥ au LIQ alors qu'il était < au LIQ pendant le traitement. La rechute était définie comme un taux d'ARN du VHC ≥ au LIQ pendant le suivi alors qu'il était indétectable à la fin du traitement.

<sup>h</sup> Aucun décès n'a été observé dans le cadre de l'étude AI444040.

Une RVS12 a été observée chez 99 % des patients infectés par le VHC du génotype 1, 96 % de ceux porteurs du génotype 2 et 89 % de ceux porteurs du génotype 3. La réponse a été rapide (plus de 97 % des patients présentaient un taux d'ARN du VHC < au LIQ à la semaine 4). La réponse observée chez les patients sans antécédents de traitement porteurs du VHC du génotype 1 traités pendant 12 semaines (SRV12 = 99 %) était comparable à celle observée chez les patients traités pendant 24 semaines (RVS12 = 100 %). Si l'ajout de la ribavirine au schéma n'a pas entraîné d'augmentation de l'efficacité, la fréquence des effets indésirables couramment

associés à la ribavirine (rash, toux, anémie, dyspnée, insomnie et anxiété) a été plus élevée chez les patients de l'étude qui ont reçu la ribavirine que chez ceux qui ne l'ont pas reçue.

Des analyses de sous-groupes ont été effectuées pour évaluer la RVS12, le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité, dans divers sous-groupes. Les taux de réponse relevés dans ces sous-groupes sont résumés au [Tableau 15](#).

**Tableau 15: SVR<sup>a</sup> observée au cours de l'étude AI444040 avec le traitement par DAKLINZA et le sofosbuvir dans divers sous-groupes de patients porteurs du VHC du génotype 1 n'ayant jamais été traités ou n'ayant pas répondu à un traitement antérieur par le télaprévir/bocéprévir et de patients porteurs du VHC de génotype 2 ou 3 n'ayant jamais été traités**

Caractéristique	Génotype 1 Patients jamais traités 12 ou 24 semaines N = 126 n/N (%)	Génotype 1 Patients n'ayant pas répondu à un traitement antérieur par le télaprévir ou le bocéprévir 24 semaines N = 41 n/N (%)	Génotype 2 ou 3 Patients jamais traités 24 semaines N = 44 n/N (%)
Génotype du VHC 1a 1b	97/99 (98%) 27/27 (100%)	32/33 (97%) 8/8 (100%)	ND
ARN du VHC < 800 000 UI/mL ≥ 800 000 UI/mL	28/28 (100%) 96/98 (98%)	5/5 (100%) 35/36 (97%)	8/9 (89%) 32/35 (91%)
Patients présentant plusieurs facteurs de risque : Fibrose de stade MÉTAVIR F3/F4, IL28B autre que CC, ARN du VHC > 800 000 UI/mL	17/17 (100%)		1/1 (100%)

<sup>a</sup> Analyse des patients retenus en début d'étude modifiée. Les patients pour lesquels les données de la semaine 12 de suivi étaient incomplètes ont été considérés comme des patients n'ayant pas répondu au traitement à ce point d'évaluation.

La réponse n'était pas influencée par le sous-type de VHC (1a/1b), le génotype IL28B, la présence ou l'absence de polymorphismes NS5A au début de l'étude ou par l'utilisation de ribavirine.

On s'attend à ce que les résultats de l'étude AI444040 soient applicables à une population de patients plus vaste. En effet, étant donné que les patients n'ayant pas répondu à l'association peginterféron alfa et ribavirine, avec ou sans télaprévir ou bocéprévir, n'ont jamais été traités par DAKLINZA et le sofosbuvir, ils devraient obtenir des taux de RVS comparables à ceux obtenus par les patients sans antécédents de traitement ayant reçu DAKLINZA et le sofosbuvir. Ces populations de patients comprennent :

- Patients porteurs du VHC du génotype 1 n'ayant pas répondu à un traitement antérieur par l'association peginterféron alfa et ribavirine: Parmi les 167 patients porteurs du VHC du génotype 1 ayant participé à l'étude, 17 correspondaient au profil de patients difficiles à traiter qui, en général, ne répondent pas au traitement peginterféron alfa et ribavirine (stades de fibrose MÉTAVIR F3/F4, IL28B autre que CC et taux d'ARN du VHC > 800 000 UI/mL); la totalité de ces 17 patients ont obtenu une RVS avec DAKLINZA et le sofosbuvir. Les 41 patients porteurs du VHC du génotype 1 n'ayant pas répondu à un traitement antérieur par le télaprévir ou le bocéprévir en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine ont tous obtenu une RVS avec DAKLINZA et le sofosbuvir ± ribavirine.
- Les patients porteurs du VHC de génotype 2 ou 3 n'ayant pas répondu au peginterféron alfa et à la ribavirine : Sur les 44 patients porteurs du VHC de génotype 2 ou 3 sans antécédents de traitement qui ont reçu DAKLINZA et le sofosbuvir ± ribavirine, 41 (93 %) ont obtenu une RVS.

Les résultats du traitement de 24 semaines de l'étude AI444040 devraient également être applicables à un traitement de 12 semaines pour la plupart des patients. Sur 82 patients porteurs du VHC du génotype 1 sans antécédents de traitement qui ont reçu un traitement de 12 semaines, 99 % ont obtenu une RVS avec DAKLINZA et le sofosbuvir ± ribavirine. Ces résultats devraient être applicables aux patients porteurs d'une infection à VHC du génotype 1 n'ayant pas répondu à un traitement antérieur par l'association peginterféron alfa et la ribavirine, avec ou sans télaprévir ou bocéprévir, étant donné qu'ils n'ont jamais été traités par l'association DAKLINZA et sofosbuvir. Bien que la réponse devrait être comparable après 12 semaines ou 24 semaines de traitement chez des patients porteurs d'une infection à VHC de génotype 2 et 3, le traitement plus long (24 semaines) devrait être envisagé pour les patients infectés par le VHC du génotype 3 atteints de cirrhose ayant déjà été traités.

**DAKLINZA en association avec le sofosbuvir et la ribavirine chez les patients atteints d'une cirrhose de la classe A, B ou C de Child-Pugh ou présentant une infection par le VHC récidivante après une transplantation hépatique (ALLY-1) et DAKLINZA en association avec le sofosbuvir, avec ou sans ribavirine, chez les patients co-infectés par le VHC et le VIH-1 (ALLY-2) et infectés par le VHC de génotype 3 (ALLY-3)**

Les caractéristiques démographiques et les autres caractéristiques de base des populations des études ALLY-1, ALLY-2 et ALLY-3 sont résumées au [Tableau 16](#).

**Tableau 16: Caractéristiques démographiques et autres caractéristiques de base des patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3 ou 4 traités par DAKLINZA dans le cadre des études ALLY-1,2 et 3**

Caractéristique	ALLY-1 12 semaines N = 112	ALLY-2 <sup>a</sup> 12 semaines N = 153	ALLY-3 12 semaines N= 152
	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Âge (années)</b> Médiane (plage)	59,0 (19-82)	53,0 (24-71)	55.0 (24-73)
<b>Sexe</b> Masculin Féminin	76 (67,9 %) 36 (32,1 %)	135 (88 %) 18 (12 %)	90 (59.2%) 62 (40.8%)
<b>Race</b> Blanche Noire Autre	107 (95,5 %) 4 (3,6 %) 1 (0,9 %)	97 (63 %) 50 (33 %) 6 (4 %)	137 (90.1%) 6 (3.9%) 9 (5.9%)
<b>Génotype</b> 1a 1b 2 3 4	65 (58 %) 21 (18,8 %) 5 (4,5 %) 17 (15,2 %) 4 (3,6 %)	104 (68 %) 23 (15 %) 13 (8 %) 10 (7 %) 3 (2 %)	- - - 152 (100.0%) -
<b>ARN du VHC<sup>b</sup></b> Moyenne en log <sub>10</sub> UI/mL < 800 000 UI/mL ≥ 800 000 UI/mL	6,28 33 (29,5 %) 79 (70,5 %)	6,51 30 (20 %) 123 (80 %)	6,27 44 (28.9%) 108 (71.1%)
<b>Génotype IL28B rs12979860</b> CC CT TT	25 (22,3 %) 64 (57,1 %) 23 (20,5 %)	41 (27 %) 78 (51 %) 34 (22 %)	60 (39.5%) 68 (44.7%) 24 (15.8%)

<sup>a</sup> Traitements anti-VIH-1 concomitants utilisés : schémas à base d'IP (darunavir + ritonavir, atazanavir + ritonavir ou lopinavir/ritonavir) chez 46 % des patients; schémas à base d'INNTI (éfavirenz, névirapine ou rilpivirine) chez 26 % des patients; schémas à base d'inhibiteurs de l'intégrase (raltégravir ou dolutégravir) chez 26 % des patients et schémas à base de nucléosides seulement (abacavir + emtricitabine + zidovudine) chez 1 % des patients. Deux patients ne recevaient pas de traitement anti-VIH-1.

<sup>b</sup> L'ARN du VHC a été quantifié à l'aide du test COBAS TaqMan HCV (version 2.0), qui s'emploie avec le système High Pure. Le SIQ du test était de 25 UI par mL.



### Résultats thérapeutiques lors des études ALLY-1, 2 et 3

#### **ALLY-1; résultats de l'étude chez les patients atteints de cirrhose compensée (classe A de Child-Pugh) ou décompensée (classes B et C de Child-Pugh) ou ayant reçu une transplantation hépatique.**

Les taux de RVS12 et les résultats obtenus en l'absence de RVS12 chez les patients de l'étude ALLY-1 infectés par différents génotypes et présentant différents degrés de cirrhose sont présentés au [Tableau 17](#). Les taux de RVS12 étaient comparables, sans égard à l'âge, à la race, au sexe, à l'allèle IL28B ou au taux d'ARN du VHC au début de l'étude. Dans la cohorte de patients atteints de cirrhose, quatre patients présentant un carcinome hépatocellulaire ont subi une greffe hépatique après 1 à 71 jours de traitement. Chez trois d'entre eux, le traitement a été prolongé de 12 semaines après la greffe; chez l'autre patient, traité pendant 23 jours avant la greffe, le traitement n'a pas été prolongé. Les quatre patients ont obtenu une RVS12.

**Tableau 17: Résultats thérapeutiques observés après un traitement de 12 semaines par l'association DAKLINZA + sofosbuvir + ribavirine chez les patients atteints de cirrhose ou présentant une infection par le VHC récidivante après une transplantation hépatique (ALLY-1)**

Résultats thérapeutiques	Cirrhose au stade avancé 12 semaines N = 60 %(n/N)	Récidive après une greffe 12 semaines N = 52 %(n/N)
<b>RVS12</b>		
Tous	83 % (50/60)	94 % (49/52)
Classe A de Child-Pugh	92 % (11/12)	
Classe B de Child-Pugh	94 % (30/32)	
Classe C de Child-Pugh	56 % (9/16)	
Score de MELD		
≥15	67 % (14/21)	
<15	87 % (34/39)	
Génotype 1	82 % (37/45)	95 % (39/41)
1a	76% (26/34)	97% (30/31)
1b	100% (11/11)	90% (9/10)
Génotype 2	80 % (4/5)	-
Génotype 3	83 % (5/6)	91 % (10/11)
Génotype 4	100 % (4/4)	-
<b>Résultats chez les patients sans RVS</b>		
Échec virologique en cours de traitement <sup>b</sup>	2 % (1/60)	0
Récidive <sup>c</sup>	16 % (9/58)	6 % (3/52)

<sup>a</sup> Chez les patients atteints d'une infection par le VHC de génotype 1 et d'une cirrhose au stade avancé, le taux de RVS12 a été de 91 % (10/11) dans les cas de cirrhose de la classe A de Child-Pugh, de 92 % (22/24) pour la classe B et de 50 % (5/10) pour la classe C.

<sup>b</sup> Un patient présentait un taux d'ARN du VHC détectable à la fin du traitement.

<sup>c</sup> Le calcul des taux de récurrence utilise comme dénominateur les patients présentant un taux d'ARN du VHC indétectable à la fin du traitement.

### **ALLY-2; résultats de l'étude chez les patients co-infectés par le VHC et le VIH-1**

Les taux de RVS12 et les résultats obtenus en l'absence RVS12 chez les patients de l'étude ALLY-2 co-infectés par le VHC et le VIH-1 sont présentés au [Tableau 18](#). Les taux de RVS12 étaient élevés, quel que soit le traitement antirétroviral d'association. Parmi les patients qui n'avaient jamais reçu de traitement anti-VHC, une RVS a été observée chez 98 % (46/47) de ceux recevant un schéma à base d'IP, 100 % (28/28) de ceux recevant un schéma à base d'INNTI, 92 % (23/25) de ceux recevant un schéma à base d'inhibiteurs de l'intégrase, ainsi que chez le patient ne recevant pas de traitement antirétroviral concomitant. Parmi les patients qui avaient déjà reçu un traitement anti-VHC, une RVS a été observée chez 96 % (22/23) de ceux recevant un schéma à base d'IP, 100 % (12/12) de ceux recevant un schéma à base d'INNTI, 100 % (14/14) de ceux recevant un schéma à base d'inhibiteurs de l'intégrase, de même que chez les deux patients recevant seulement des analogues nucléosidiques et le patient sans traitement antirétroviral concomitant.

Les taux de RVS12 étaient comparables, sans égard à l'âge, à la race, au sexe, à l'allèle IL28B ou au taux d'ARN du VHC au début de l'étude.

**Tableau 18: Résultats thérapeutiques obtenus pour DAKLINZA en association avec le sofosbuvir chez les patients co-infectés par le VHC et le VIH-1 (ALLY-2)**

Résultats thérapeutiques	Aucun traitement anti-VHC antérieur 12 semaines N = 101 % (n/N)	Traitement anti-VHC antérieur <sup>a</sup> 12 semaines N = 52 % (n/N)
<b>RVS12</b>		
Tous	97 % (98/101)	98 % (51/52)
Sans cirrhose <sup>b</sup>	98 % (88/90)	100 % (34/34)
Avec cirrhose <sup>b</sup>	89 % (8/9)	93 % (14/15)
<b>Résultats chez les patients sans RVS12</b>		
Échec virologique en cours de traitement <sup>c</sup>	1 % (1/101)	0
Récurrence <sup>d</sup>	1 % (1/100)	2 % (1/52)
Données post-traitement manquantes	1 % (1/100)	0

<sup>a</sup> Le traitement antérieur était à base d'interféron chez 49 patients, alors que 3 patients avaient reçu le sofosbuvir et la ribavirine.

<sup>b</sup> Le statut quant à la cirrhose était inconnu pour 5 patients.

<sup>c</sup> Un patient présentait un taux d'ARN du VHC détectable à la fin du traitement.

<sup>d</sup> Le calcul des taux de récurrence utilise comme dénominateur les patients présentant un taux d'ARN du VHC indétectable à la fin du traitement.

Le [Tableau 19](#) présente les taux de RVS12 observés dans le cadre de l'étude ALLY-2 par population de patients et génotype du VHC. Les taux de RVS12 étaient comparables, sans égard au traitement antirétroviral, aux antécédents de traitement du VHC, à l'âge, à la race, au sexe, à l'allèle IL28B, au sous-type du VHC de génotype 1 ou au taux d'ARN du VHC au début de l'étude. Pour connaître les résultats relatifs à la RVS en lien avec les polymorphismes touchant les acides aminés de la NS5A présents au début de l'étude, voir la section **MICROBIOLOGIE**.

**Tableau 19: Taux de RVS12 par population de patients et génotype du VHC chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC traités par DAKLINZA en association avec le sofosbuvir (ALLY-2)**

Génotype <sup>a</sup>	RVS12	
	Aucun traitement anti-VHC antérieur n = 101	Traitement anti-VHC antérieur n = 52
Génotype 1	96 % (80/83)	98 % (43/44)
1a	96% (68/71)	97 % (32/33)
1b	100% (12/12)	100% (11/11)
Génotype 2	100 % (11/11)	100 % (2/2)
Génotype 3	100 % (6/6)	100 % (4/4)
Génotype 4	100 % (1/1)	100 % (2/2)

<sup>a</sup> Une cirrhose était présente chez 22 des 127 patients infectés par le VHC de génotype 1, chez un des 13 patients porteurs du génotype 2 et chez un des 10 patients porteurs du génotype 3; aucun des patients porteurs du génotype 4 ne présentait de cirrhose.

### ALLY-3; résultats de l'étude chez les patients porteurs du génotype 3

Les taux de RVS12 et les résultats observés en l'absence de RVS12 chez les patients porteurs du génotype 3 participant à l'étude ALLY-3 sont présentés par population de patients au [Tableau 20](#). Pendant l'étude ALLY-3, les taux de RVS12 étaient plus élevés chez les patients dont le score initial de fibrose était de F0 à F3 au FibroTest (93 %; 111/119), comparativement aux patients qui avaient un score initial de F4 (70 %; 21/30). Les taux de RVS12 étaient plus élevés chez les patients jamais traités que chez les patients déjà traités. Les taux de RVS12 étaient comparables, sans égard à l'âge, à la race, au sexe, à l'allèle IL28B ou au taux d'ARN du VHC au début de l'étude.

**Tableau 20: Résultats thérapeutiques observés chez les patients infectés par le VHC du génotype 3 traités par DAKLINZA en association avec le sofosbuvir (ALLY-3)**

Résultats thérapeutiques	Patients jamais traités n = 101	Patients déjà traités n = 51	Total n = 152
<b>RVS12</b>			
Tous	90 % (91/101)	86 % (44/51)	89 % (135/152)
Sans cirrhose	97 % (73/75)	94 % (32/34)	96 % (105/109)
Avec cirrhose	58 % (11/19)	69 % (9/13)	63 % (20/32)

**Tableau 20: Résultats thérapeutiques observés chez les patients infectés par le VHC du génotype 3 traités par DAKLINZA en association avec le sofosbuvir (ALLY-3)**

Résultats thérapeutiques	Patients jamais traités n = 101	Patients déjà traités n = 51	Total n = 152
Résultats chez les patients sans RVS12			
Échec virologique en cours de traitement <sup>b</sup>	1 % (1/101)	0	0,7 % (1/152)
Récidive <sup>c</sup>	9 % (9/100)	14 % (7/51)	11 % (16/151)

<sup>a</sup> Le statut quant à la cirrhose était manquant ou non concluant chez 11 patients.

<sup>b</sup> Un patient présentait un taux d'ARN du VHC détectable à la fin du traitement.

<sup>c</sup> Le calcul des taux de récurrence utilise comme dénominateur les patients présentant un taux d'ARN du VHC indétectable à la fin du traitement.

### Suivi à long terme

Dans le cadre d'une étude de suivi en cours visant à évaluer la durabilité de la réponse sur une période allant jusqu'à 3 ans après le traitement par DAKLINZA dans les études de phase II et III, aucune rechute ne s'est produite parmi les 28 patients qui avaient obtenu une RVS12 avec DAKLINZA et le sofosbuvir ( $\pm$  ribavirine), sur une durée médiane de suivi après la RVS12 d'environ 14,5 mois.

## MICROBIOLOGIE

### Mode d'action

Le daclatasvir est un inhibiteur de la protéine non structurale 5A (NS5A), une protéine multifonctionnelle qui est une composante essentielle du complexe de réplication du VHC. Le daclatasvir inhibe à la fois la réplication de l'ARN viral et l'assemblage des virions. Les données *in vitro* et les données de modélisation informatique indiquent que le daclatasvir interagit avec la région N-terminale du Domaine 1 de la protéine, ce qui peut causer des distorsions structurelles qui perturbent les fonctions de la NS5A.

### Activité antivirale

#### *In vitro*

Le daclatasvir est un inhibiteur pangénotypique des réplicons de pleine longueur et des réplicons chimériques codant pour des séquences NS5A provenant d'isolats cliniques représentant les génotypes 1 à 6 du VHC. Les valeurs médianes de la CE<sub>50</sub> du daclatasvir ont été de 0,008 nM (intervalle de 0,002 à 0,03 nM, n = 35), 0,002 nM (intervalle de 0,0007 à 0,006 nM, n = 30), de 0,008 nM (intervalle de 0,005 à 0,02 nM, n = 5), de 0,2 nM (intervalle de 0,006 à 3,2 nM, n = 17) et de 0,003 nM (intervalle de 0,001 à 0,007 nM, n = 4), respectivement, contre les réplicons hybrides contenant les séquences NS5A dérivées des patients porteurs des génotypes 1a, 1b, 2, 3 et 4, sans polymorphismes détectables associés à la résistance au daclatasvir touchant

les acides aminés situés aux positions 28, 30, 31 ou 93 de la NS5A. L'activité du daclatasvir était réduite contre les réplicons dérivés des patients porteurs des génotypes 1a, 1b, 2, 3 et 4, des polymorphismes associés à la résistance ayant été détectés aux positions 28, 30, 31 ou 93; les valeurs médianes de la CE<sub>50</sub> étaient respectivement de 76 nM (intervalle de 4,6 à 2 409 nM, n = 5), de 0,05 nM (intervalle de 0,002 à 10 nM, n = 12), de 17,5 nM (intervalle de 0,3 à 60 nM, n = 16), de 1 835 nM (intervalle de 1,3 à > 5 000 nM, n = 8) et de 0,035 nM (intervalle de 0,007 à 158 nM, n = 10).

La valeur médiane de la CE<sub>50</sub> du daclatasvir pour les réplicons hybrides de la NS5A dérivés de patients porteurs du génotype 5 était de 0,004 nM (intervalle de 0,003 à 0,019 nM, n = 3), alors que la CE<sub>50</sub> contre un seul réplicon du VHC de génotype 6 a été de 0,054 nM.

Le daclatasvir a démontré des interactions additives à synergiques avec l'interféron alfa, les inhibiteurs de la protéase NS3 du VHC, les inhibiteurs nucléosidiques de la NS5B du VHC et les inhibiteurs non nucléosidiques de la NS5B du VHC dans les études sur le traitement d'association portant sur l'activité antivirale en culture cellulaire, au cours desquelles on avait utilisé le système cellulaire de réplicons du VHC.

### ***In vivo***

Chez les patients infectés par le VHC du génotype 1a n'ayant jamais été traités, une dose unique de 60 mg de daclatasvir a entraîné une réduction moyenne de 3,2 log<sub>10</sub> UI/mL de la charge virale mesurée après 24 heures.

### **Résistance**

Veillez consulter le monographie de produit respective pour connaître les cultures cellulaires employées et les profils de résistance clinique du sofosbuvir.

### **Dans les cultures cellulaires**

Des substitutions conférant une résistance des génotypes 1 à 6 du VHC au daclatasvir ont été sélectionnées dans le système cellulaire de réplicons et observées dans la région N-terminale de 100 acides aminés de la NS5A.

Dans les lignées cellulaires de réplicons stables du génotype 1a, les substitutions M28T, Q30H, Q30R, L31V et Y93C ont été identifiées et présentaient une sensibilité au daclatasvir réduite d'au moins 500 fois. Dans le cas du génotype 1b, les associations L31M/Y93H et L31V/Y93H étaient liées à une réduction de la sensibilité au daclatasvir de plus de 8 000 fois.

Dans les lignées cellulaires de réplicons stables du génotype 2a, les substitutions F28S, C92R et Y93H ont réduit la sensibilité au daclatasvir d'au moins 470 fois, alors que, dans le cas du génotype 3a, une baisse de sensibilité au daclatasvir de 2 738 fois était associée à la substitution Y93H.

Dans les lignées cellulaires de réplicons stables du génotype 4a, les substitutions R30G/S, L30H/R ou Y93H/R identifiées dans les réplicons du génotype 4a ont été associées à une baisse de sensibilité au daclatasvir d'au moins 143 fois. Dans le cas du génotype 5a, les associations

L31F/K56R et L31V/K56R ont présenté une baisse de la sensibilité au daclatasvir de plus de 6 000 fois. Dans le cas du génotype 6a, les substitutions L31M, P32L, P32S et T58N ont été associées à une baisse de la sensibilité au daclatasvir d'au moins 382 fois.

### **Dans les études cliniques**

Le profil de résistance de DAKLINZA a été évalué dans le cadre de un essai clinique de phase II en association avec le sofosbuvir. Les résultats relatifs aux polymorphismes NS5A au début de l'étude et aux substitutions apparues en cours de traitement sont présentés ci-après.

#### ***Effets des polymorphismes du VHC au début de l'étude sur la réponse au traitement***

Lors d'une analyse regroupant les 605 séquences NS5A disponibles qui étaient présentes au début de l'étude chez les patients ayant reçu le daclatasvir et le sofosbuvir avec ou sans ribavirine pendant 12 ou 24 semaines, des polymorphismes de la NS5A aux positions des acides aminés associées à une résistance au daclatasvir (28, 30, 31 ou 93) ont été détectés au départ chez 19 % (116/605) des patients (génotype 1a : 32/295, génotype 1b : 15/75, génotype 2 : 33/36, génotype 3 : 31/192, génotype 4 : 4/6; génotype 6 : 1/1) dont on connaissait la séquence NS5A au début de l'étude. Ces polymorphismes NS5A comprenaient les substitutions M28T/V, Q30E/H/L/R, L31M ou Y93C/H/L/N/S chez les porteurs du génotype 1a; R30K/M/Q, L31M ou Y93H chez les porteurs du génotype 1b; F28L ou L31M chez les porteurs du génotype 2; M28V, A30E/K/S/T/V, L31M ou Y93H chez les porteurs du génotype 3; L28M ou L30R chez les porteurs du génotype 4 et F28M/V et R30S chez les porteurs du génotype 6.

Les taux globaux de RVS12 chez les patients avec ou sans polymorphismes NS5A aux positions 28, 30, 31 ou 93 au début de l'étude ont été respectivement de 88 % (102/116) et de 96 % (469/489) (voir le [Tableau 21](#)). En l'absence de cirrhose, des taux élevés de RVS12 ont été observés chez les patients avec ou sans polymorphismes NS5A au début de l'étude, ces taux s'établissaient respectivement à 95 % (83/87) et à 99 % (350/353). Chez les patients atteints de cirrhose, les taux de RVS12 avec ou sans polymorphismes NS5A au début de l'étude étaient de 52 % (11/21) et de 85 % (77/91), respectivement. Les polymorphismes NS5A qui ont été détectés au début de l'étude chez les 10 patients atteints de cirrhose n'ayant pas répondu au traitement étaient les suivants : M28T (n = 1), L31M (n = 2; dans les deux cas, classe B de Child-Pugh) et Y93N (n = 1) chez les porteurs du génotype 1a; A30K (n = 1), Y93H (n = 3) et A30T (n = 1) chez les porteurs du génotype 3 et L31M (n = 1, classe C de Child-Pugh) chez un patient porteur du génotype 2. Toutes les substitutions NS5A décrites associées aux génotypes 1a, 2 et 3 confèrent une réduction de plus de 100 fois de l'activité du daclatasvir *in vitro*, à l'exception de la substitution A30T, qui n'a été détectée qu'au début de l'étude et non au moment de l'échec du traitement. Parmi les 14 patients atteints de cirrhose qui n'ont pas répondu au traitement et chez qui aucun polymorphisme NS5A n'a été détecté au début de l'étude, 6 présentaient une hépatopathie de la classe C de Child-Pugh.

La substitution S282T, qui est associée à la résistance au sofosbuvir, n'a été détectée dans la séquence NS5B d'aucun patient au début des études de phase II ou III, par la méthode de séquençage basé sur la population.

**Tableau 21: Effets des polymorphismes NS5A observés au début de l'étude (touchant les acides aminés situés aux positions 28, 30, 31 ou 93) sur la réponse RVS12 chez les patients infectés par les génotypes 1 à 4 avec ou sans cirrhose au début de l'étude, traités par le daclatasvir et le sofosbuvir avec ou sans ribavirine pendant 12 ou 24 semaines**

	Taux de RVS12 chez les patients avec séquences NS5A	
	Avec polymorphismes NS5A notés au début de l'étude <sup>a</sup>	Sans polymorphismes NS5A notés au début de l'étude
	% (n/N)	% (n/N)
<b>Total<sup>b</sup></b>	<b>88% (102/116)</b>	<b>96% (469/489)</b>
<b>Patients avec cirrhose (classe A, B ou C de Child-Pugh)<sup>c</sup></b>	<b>52% (11/21)</b>	<b>85% (77/91)</b>
Génotype 1a	33% (2/6)	88% (42/48)
Génotype 1b	0	100% (12/12)
Génotype 2	83% (5/6)	0
Génotype 3	29% (2/7) <sup>a</sup>	73% (22/30)
Génotype 4	100% (2/2) <sup>a</sup>	100% (1/1%)
<b>Patients sans cirrhose</b>	<b>95% (83/87)</b>	<b>99% (350/353)</b>
Génotype 1a	100% (24/24)	100% (186/186)
Génotype 1b	100% (11/11)	100% (42/42)
Génotype 2	100% (27/27)	100% (3/3)
Génotype 3	83% (19/23)	98% (118/121)
Génotype 4	100% (2/2)	100% (1/1)

<sup>a</sup> Le cas de deux patients atteints de cirrhose de la classe C de Child-Pugh (un porteur du génotype 3 et l'autre porteur du génotype 4) ayant reçu le daclatasvir et le sofosbuvir avec la ribavirine a été catégorisé parmi les échecs non virologiques, même si ces patients avaient obtenu une RVS12, car les données n'étaient pas disponibles pour l'analyse intégrée; les deux patients présentaient des polymorphismes NS5A au début de l'étude (génotype 3 : A30K; génotype 4 : L28M) et ne sont pas inclus dans cette analyse.

<sup>b</sup> Chez 53 patients receveurs d'une greffe hépatique traités par l'association daclatasvir et sofosbuvir avec ou sans ribavirine pendant 12 semaines, la présence de polymorphismes NS5A au début de l'étude (aux positions 28, 30, 31 ou 93) n'a pas semblé influencer sur les taux de réponse, étant donné que tous les patients (n = 8) qui présentaient ces polymorphismes ont obtenu une RVS12. La rangée Total du tableau inclut cette population de patients; ces patients ne sont toutefois pas inclus dans les rangées correspondant aux patients avec ou sans cirrhose, étant donné que le statut quant à la cirrhose était inconnu.

<sup>c</sup> Les patients atteints d'une cirrhose n'ont été traités que pendant 12 semaines.

### ***Substitutions de résistance chez les patients n'ayant pas obtenu de RVS***

Lors d'une analyse des données regroupées provenant de 629 patients ayant reçu l'association daclatasvir et sofosbuvir avec ou sans ribavirine durant les études de phase II et III pendant 8, 12 ou 24 semaines, 44 patients (19 porteurs du génotype 1a, 2 porteurs du génotype 1b, 2 porteurs du génotype 2 et 21 porteurs du génotype 3) ont fait l'objet d'une analyse de résistance en raison d'un échec virologique ou d'un arrêt prématuré du traitement et d'un taux d'ARN du VHC

supérieur à 1 000 UI/mL. Le séquençage de NS5A et de NS5B après le début de l'étude (seuil de détection de 20 %) a été établi pour 44/44 et 39/44 patients, respectivement.

Des variantes de la NS5A associées à une résistance ont été observées après le début de l'étude dans des isolats provenant de 37 des 44 patients (génotype 1a : 13/19, génotype 1b : 1/2, génotype 2 : 2/2 et génotype 3 : 21/21) n'ayant pas obtenu de RVS. Le Tableau 22 présente les variantes de la NS5A associées à une résistance qui sont apparues en cours de traitement.



**Tableau 22: Substitutions de la NS5A apparues en cours de traitement chez les patients infectés par le VHC des géotypes 1 à 3 et traités par DAKLINZA et le sofosbuvir qui n'ont pas obtenu de RVS12 (données regroupées des essais cliniques de phase II et III<sup>a</sup>)**

Catégorie	DAKLINZA et sofosbuvir			
	Géotype 1a % (n/N)	Géotype 1b % (n/N)	Géotype 2 % (n/N)	Géotype 3 % (n/N)
Patients traités	336	85	50	200
Patients n'ayant pas répondu au traitement (absence de RVS12 ou échec thérapeutique)	21 <sup>b</sup>	4 <sup>b</sup>	3 <sup>b</sup>	22 <sup>b</sup>
Patients n'ayant pas répondu au traitement pour lesquels la séquence NS5A était disponible	19	2	2	21
Substitution aux positions 28, 29, 30, 31, 32, 58, 62, 93 de la NS5A apparue en cours de traitement	58 % (11/19)	50 % (1/2)	0	76 % (16/21)
M28 : T	11 % (2/19)	ND	ND	ND
R30 : G, H, P, Q	ND	0	ND	ND
Q30 : E, H, K, R	53 % (10/19)	ND	ND	ND
L31 : M, V	11 % (2/19)	0	ND	ND
P32X <sup>c</sup>	ND	50 % (1/2)	ND	ND
H58 : D, P	11 % (2/19)	ND	ND	ND
P58 : A, G, S	ND	0	ND	ND
Y93 : C, H, N	11 % (2/19)	0	0	52 % (11/21)
Y93H	0	0	0	52 % (11/21)
GT-3 : L31I, S62L	Moins de 10 %			

<sup>a</sup> Variantes de la NS5A associées à une résistance apparues en cours de traitement durant les études AI444215, AI444216 et AI444218.

<sup>b</sup> Six patients (2 porteurs du génotype 1a, 2 porteurs du génotype 1b, 1 porteur du génotype 2 et 1 porteur du génotype 3) sans séquence NS5A déterminée après le début de l'étude sont décédés ou ont été perdus de vue après avoir obtenu une RVS4 (N = 2), ont été perdus de vue durant le traitement (N = 1), ont été emprisonnés durant le traitement (N = 2) ou ont obtenu une RVS12 mais avaient un taux d'ARN du VHC inférieur à la LIQ (cible détectée) durant le traitement (N = 1).

<sup>c</sup> X représente la délétion de l'acide aminé désigné. Lors des tests *in vitro*, la substitution NS5A-P32X a réduit la sensibilité au daclatasvir de plus de 1 000 000 fois.

ND = non disponible.

Treize (68 %) des 19 patients infectés par le VHC de génotype 1a et ayant l'objet d'une analyse de résistance présentaient une ou plusieurs variantes de la NS5A associées à une résistance aux positions M28, Q30, L31, H58 ou Y93; 11 de ces variantes sont apparues en cours de traitement (Tableau 22). Cinq des patients porteurs du génotype 1a présentaient également une hépatopathie de la classe C de Child-Pugh. Deux patients présentaient la même variante de la NS5A associée à une résistance, au début de l'étude et après le début de l'étude (M28T ou Y93N). Les substitutions touchant la position Q30 sont celles qui ont été le plus souvent observées (Q30E/H/K/R; 10/19 [52,6 %]). Parmi les deux patients porteurs du génotype 1b qui ont fait l'objet d'une analyse de résistance, une délétion à la NS5A-P32 a été observée chez un patient.

Les deux patients porteurs du génotype 2 qui ont fait l'objet d'une analyse de résistance présentaient les mêmes variantes de la NS5A associées à une résistance, au début de l'étude et par la suite (L31M).

Des 21 patients porteurs du génotype 3 qui ont fait l'objet d'une analyse de résistance, 21 (100 %) présentaient une ou plusieurs variantes de la NS5A associées à une résistance aux positions 30, 31, 62 ou 93. Les substitutions le plus souvent observées touchaient la position Y93 (17/21 [81 %]); elles ont été détectées chez 6 patients au début de l'étude ainsi que chez 11 patients après le début de l'étude seulement. Parmi les 7 patients qui ne présentaient aucune variante de la NS5A associée à une résistance au moment de l'échec virologique, tous avaient reçu l'association daclatasvir et sofosbuvir pendant 8 semaines.

Tous les cas décrits, soit les substitutions Q30 pour le génotype 1a, la délétion P32 pour le génotype 1b, la substitution L31M pour le génotype 2 et la substitution Y93H pour le génotype 3, ont conféré une sensibilité réduite au daclatasvir *in vitro* (changement de la valeur de CE<sub>50</sub> de 900 fois ou plus).

### ***Persistence des substitutions associées à une résistance***

Des données limitées sur la persistance des substitutions conférant une résistance au médicament sont disponibles pour le schéma associant DAKLINZA et le sofosbuvir chez les patients infectés par le VHC de génotype 1, 2 ou 3. Dans une étude de suivi à long terme distincte menée auprès de patients principalement infectés par le VHC de génotype 1 et ayant reçu un schéma à base de DAKLINZA lors d'essais cliniques de phases II et III, les populations virales chez lesquelles des substitutions NS5A associées à une résistance sont apparues en cours de traitement ont persisté à des taux décelables pendant plus de un an chez la plupart des patients.

## **Résistance croisée**

Le daclatasvir s'est montré pleinement actif contre les substitutions associées à une résistance au sofosbuvir, alors que les substitutions associées à une résistance au daclatasvir sont restées pleinement sensibles à sofosbuvir.

## **Cytotoxicité**

Le daclatasvir n'a montré aucune cytotoxicité dans de nombreuses lignées cellulaires dérivées du tissu hépatique, lymphoïde ou endothélial. Les valeurs de CC50 variaient de 11 à 38  $\mu\text{M}$  dans les lignées cellulaires HuH7 et de 17 à 90  $\mu\text{M}$  dans les lignées cellulaires HuH7, Vero, MDBK, MRC5 et MT2.

## **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

### **Toxicité aiguë**

Le daclatasvir est associé à un très faible risque de toxicité aiguë. L'administration de doses uniques  $\leq 150$  mg/kg chez le chien et le singe, et  $\leq 1\ 000$  mg/kg chez la souris et le rat n'a produit aucune mortalité et a été bien tolérée.

### **Toxicité chronique**

Dans des études sur la toxicité de doses répétées effectuées chez le chien, le daclatasvir n'était pas toléré à une dose de 100 mg/kg/jour (ASC de 158  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ , 10,5 fois celle observée chez l'humain à la dose recommandée), laquelle était associée à une mortalité attribuable aux effets toxiques sur la moelle osseuse et le foie. En revanche, à l'exception d'un seul singe (150 mg/kg/jour; ASC de 80,3  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ , 5,3 fois celle observée chez l'humain à la dose recommandée) euthanasié après l'apparition de signes d'effets toxiques sur le foie et la moelle osseuse, les singes ont toléré le daclatasvir administré pendant  $\leq 9$  mois ( $\leq 300$  mg/kg/jour; ASC  $\leq 41,2$   $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ , 2,7 fois celle observée chez l'humain à la dose recommandée). Les résultats des analyses réalisées chez le singe décédé ne correspondaient pas aux résultats observés chez d'autres singes ayant reçu le médicament pendant  $\leq 9$  mois (voir la description de l'étude ci-dessous); selon les données probantes globales tirées des études menées chez le singe et des études cliniques menées à terme, il est peu probable que ces résultats soient liés au daclatasvir, bien qu'un tel lien ne puisse être exclu.

D'après les études sur la toxicité de doses répétées effectuées chez le rat ( $\leq 6$  mois) et le singe ( $\leq 9$  mois), les principaux organes cibles étaient le foie (singe) et les glandes surrénales (rat et singe). Chez les singes ayant reçu le médicament pendant 9 mois au cours de l'étude la plus solide (c'est-à-dire celle dont la durée était la plus longue et qui a évalué le plus grand nombre de singes), les effets hépatiques à la dose de 30 mg/kg/jour (ASC de 11,6  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ , 0,8 fois celle observée chez l'humain à la dose recommandée) comprenaient une hypertrophie/hyperplasie minimale des cellules de Kupffer. À la dose de 150 mg/kg/jour (ASC de 38,8  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ , 2,7 fois celle observée chez l'humain à la dose recommandée), les résultats des analyses hépatiques

supplémentaires ont révélé des infiltrations minimales ou légères de cellules mononucléaires, une augmentation du taux des biomarqueurs sériques associés au foie (ALT, AST, PCR) et une légère hyperplasie du canal biliaire. Tous ces changements étaient réversibles après une période de rétablissement de 2 mois, à l'exception de l'hypertrophie/hyperplasie minimale ou légère des cellules de Kupffer, qui n'a pas été considérée comme étant un effet indésirable. Les effets surrénaux chez le rat comprenaient une hypertrophie corticosurrénalienne réversible associée à une augmentation des concentrations de corticostérone dans l'urine à la dose de 100 mg/kg/jour (ASC de 107 µg•h/mL, 7,1 fois celle observée chez l'humain à la dose recommandée). Les changements observés dans les glandes surrénales chez le singe étaient caractérisés par des diminutions réversibles minimales ou marquées de la vacuolation cytoplasmique dans la zone fasciculée corticale et, chez les mâles, par des augmentations du poids des glandes surrénales à une dose ≥ 30 mg/kg/jour (ASC ≥ 11,6 µg•h/mL, ≥ 0,8 fois celle observée chez l'humain à la dose recommandée) et, à la dose de 300 mg/kg/jour (ASC de 41,2 µg•h/mL, 2,7 fois celle observée chez l'humain à la dose recommandée), par une légère hyperplasie corticale dans la zone réticulée.

Dans l'ensemble, à la suite d'une administration répétée chez les différentes espèces et pendant toute la durée des études ≤ 9 mois, la dose sans effet observable (DSEO) ou la dose sans effet nocif observable (DSENO) et les valeurs de l'ASC étaient généralement comparables, ce qui indique un faible risque d'apparition d'effets toxiques nouveaux ou cumulatifs à la suite d'une administration à long terme.

### **Toxicologie chez les jeunes animaux**

Chez les jeunes rats qui ont reçu le daclatasvir pendant 10 semaines, on n'a observé aucun nouvel effet toxique par rapport aux effets observés chez les rats adultes. La dose maximale étudiée était associée à une hypertrophie des glandes surrénales, à des valeurs de l'ASC 7,8 fois supérieures à celle observée chez l'humain à la dose recommandée. La valeur de l'ASC à la DSENO chez les jeunes était 3,1 fois supérieure à celle observée chez l'humain à la dose recommandée.

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Le daclatasvir n'était pas cancérigène chez la souris à des valeurs de l'ASC 8,7 fois supérieures à celle observée chez l'humain à la dose recommandée ou chez le rat à des valeurs d'ASC 4,7 fois supérieures à celle observée chez l'humain à la dose recommandée. On n'a observé aucun signe d'activité mutagène ou clastogène au cours des tests de mutagenèse réalisés *in vitro* (test d'Ames), des tests de mutation sur cellules mammaliennes effectués à partir de cellules ovariennes de hamster chinois ou d'un test du micronoyau par voie orale mené *in vivo* chez le rat.

### **Altération de la fertilité**

Le daclatasvir n'a eu aucun effet sur la fertilité chez les rats mâles et femelles, quelle que soit la dose évaluée. La valeur de l'ASC la plus élevée chez les femelles non touchées était 18 fois supérieure à celle observée chez l'humain à la dose recommandée. Chez le rat mâle, les effets sur les paramètres de la reproduction se sont limités à une réduction du poids de la prostate/des

vésicules séminales et à une augmentation minimale des spermatozoïdes dysmorphiques à la dose de 200 mg/kg/jour; toutefois, aucune de ces observations n'a eu d'effet négatif sur la fertilité ou le nombre de conceptus engendrés viables. L'ASC associée à cette dose chez le mâle est 19 fois supérieure à celle observée chez l'humain à la dose recommandée.

### **Toxicologie de la reproduction**

Le daclatasvir n'était pas associé à une toxicité fœtale sélective lorsqu'il a été administré à des rates et à des lapines gravides au cours de l'organogenèse. On n'a pas observé de toxicité pour la mère ou le développement à des doses de daclatasvir administrées aux mères et associées à des valeurs de l'ASC 4,6 fois (rate) et 16 fois (lapine) supérieures à celle observée chez l'humain à la dose recommandée. À des doses plus élevées, on a noté une toxicité concomitante pour la mère et le développement chez les deux espèces; les valeurs de l'ASC associées à ces doses étaient 25 fois (rate) et 72 fois (lapine) supérieures à celle observée chez l'humain à la dose recommandée.

La toxicité maternelle comprenait mortalité, signes cliniques indésirables et baisse du poids corporel et de la consommation alimentaire. La toxicité pour le développement consistait en une augmentation de la létalité embryofœtale, une baisse du poids du fœtus et une hausse de l'incidence des malformations fœtales des côtes ainsi que des variations touchant notamment la tête et le crâne. Lors d'une étude portant sur le développement prénatal et postnatal chez le rat, on n'a constaté aucune toxicité pour la mère ou le développement à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg/jour, associées à des valeurs d'ASC 2,6 fois supérieures à celle observée chez l'humain à la dose recommandée. À la dose la plus élevée (100 mg/kg/jour), la toxicité maternelle comprenait la mortalité et la dystocie, la toxicité pour le développement comprenait une légère réduction de la viabilité des ratons au cours des périodes périnatale et néonatale, et des réductions du poids à la naissance qui ont persisté à l'âge adulte. La valeur de l'ASC associée à cette dose est 4,7 fois supérieure à celle observée chez l'humain à la dose recommandée.

## RÉFÉRENCES

1. (AI444-040) Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M *et al.* Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV. *New England Journal of Medicine*. 2014;270:211-21.
2. O'Boyle Donald R., Sun Jin-Hua, Nower PT *et al.* Characterizations of HCV NS5A replication complex inhibitors. *Virology*. 28 juin 2013.
3. Min Gao, Nettles RE, Belema M *et al.* Chemical genetics strategy identifies an HCV NS5A inhibitor with a potent clinical effect. *Nature*. 6 mai 2010. Vol 465.
4. (ALLY-2) Wyles DL, Sulkowski MS *et al.* Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *New England Journal of Medicine*. 2015;373:714-25.
5. (ALLY-1) Poordad, F. *et al.* Daclatasvir With Sofosbuvir and Ribavirin for Hepatitis C Virus Infection with Advanced Cirrhosis or Post-Liver Transplantation Recurrence. *Hepatology* (2016).
6. Leroy, V. *et al.* Daclatasvir, Sofosbuvir, and Ribavirin for Hepatitis C Virus Genotype 3 and Advanced Liver Disease: A Randomized Phase III Study (ALLY 3+). *Hepatology* (2016).
7. Nelson, David R., Cooper, James N., et al. All-Oral 12 Week Treatment With Daclatasvir Plus Sofosbuvir in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection: ALLY -3 Phase III Study. *Hepatology* 2015; 61(4): 1-9.

## LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

#### **PrDAKLINZA<sup>MD</sup>**

#### **(comprimés de daclatasvir)**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **DAKLINZA** et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **DAKLINZA**.

#### **Mises en garde et précautions**

L'évolutivité de l'hépatite B (p.ex., inflammation du foie) peut augmenter pendant un traitement par des antiviraux tels que **DAKLINZA**, et parfois entraîner une insuffisance hépatique et la mort (voir la section « **Consultez votre professionnel de la santé avant de...Réactivation du virus de l'hépatite B** » ci-dessous).

#### **Pourquoi DAKLINZA est-il utilisé?**

PrDAKLINZA est utilisé pour traiter l'infection chronique (de longue durée) causée par le virus de l'hépatite C (VHC) de génotypes 1, 2 et 3. Le DAKLINZA est utilisé avec d'autres médicaments qui traitent aussi l'infection chronique par le VHC.

Chez les personnes infectées par le virus de l'hépatite C, le virus est présent dans le sang et le foie.

DAKLINZA ne doit pas être pris seul.

DAKLINZA n'a pas été étudié chez les enfants de moins de 18 ans.

#### **Comment DAKLINZA agit-il?**

PrDAKLINZA, administré en association avec d'autres médicaments, s'est révélé capable de guérir l'infection chronique par le VHC chez la plupart des patients. Un patient est considéré guéri lorsque le VHC n'est plus présent dans son sang (demeure à un niveau indétectable) pendant une période de trois mois après la fin du traitement.

DAKLINZA bloque une protéine dont le virus a besoin pour se multiplier, ce qui contribue à diminuer la quantité de virus dans l'organisme.

#### **Quels sont les ingrédients de DAKLINZA?**

Ingrédients médicinaux : Daclatasvir (sous forme de dichlorhydrate de daclatasvir), en comprimés à 30 mg et à 60 mg.

Ingrédients non médicinaux: Lactose anhydre, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, Opadry vert et dioxyde de silicium. L'Opadry vert contient les ingrédients inactifs suivants : bleu FD&C n° 2/laque d'aluminium à l'indigotine, dioxyde de titane, hypromellose, oxyde de fer (jaune) et polyéthylène glycol 400.

**DAKLINZA est offert sous les formes posologiques qui suivent :**

<sup>Pr</sup>DAKLINZA est offert sous forme de comprimés. Chaque comprimé contient du daclatasvir, l'ingrédient actif. Les comprimés se présentent en deux teneurs. Les comprimés de 60 mg de DAKLINZA sont vert pâle, biconvexes, pentagonaux et gravés de l'inscription « BMS » sur un côté et de « 215 » sur l'autre. Les comprimés de 30 mg de DAKLINZA sont verts, biconvexes, pentagonaux et gravés de l'inscription « BMS » sur un côté et de « 213 » sur l'autre.

**Ne prenez pas DAKLINZA si :**

- vous êtes allergique au daclatasvir ou à tout autre ingrédient de ce produit (voir la section « **Quels sont les ingrédients de DAKLINZA?** »);
- vous prenez certains médicaments (voir la section « **Ne prenez pas DAKLINZA si vous prenez un médicament qui contient :** »);

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre DAKLINZA, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- vous avez des problèmes de foie autres que l'infection par le virus de l'hépatite C;
- vous êtes porteur du VIH-1;
- vous avez subi une greffe du foie;
- vous êtes atteint de diabète. Vous pourriez avoir besoin de surveiller plus étroitement votre glycémie et/ou de faire ajuster vos médicaments antidiabétiques après avoir commencé le traitement par DAKLINZA;
- vous avez toute autre affection médicale;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir (voir la section **Grossesse**);
- vous allaitez ou vous avez l'intention de le faire. On ne sait pas si DAKLINZA passe dans le lait maternel. Vous et votre professionnel de la santé devez décider si vous prendrez DAKLINZA ou si vous allaiterez. Vous ne devez pas faire les deux en même temps;
- vous prenez d'autres médicaments (voir **Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez**);
- vous présentez un trouble héréditaire rare d'intolérance au galactose (déficit grave en lactase ou syndrome de malabsorption du glucose et du galactose), puisque ce produit contient du lactose.



### ***Réactivation du virus de l'hépatite B***

La prise d'un médicament antiviral comme **DAKLINZA** peut augmenter l'évolutivité de l'hépatite B, ce qui pourrait entraîner des problèmes de foie comme une insuffisance hépatique ou la mort. Communiquez avec votre médecin si :

- vous n'avez jamais subi de dépistage de l'hépatite B;
- vous savez que vous êtes infecté par le virus de l'hépatite B;
- vous avez déjà été infecté par le virus de l'hépatite B;

Votre professionnel de la santé pourrait effectuer des analyses sanguines :

- avant le traitement de l'hépatite C;
- pour déterminer la quantité de virus de l'hépatite B dans votre sang;
- et il pourrait prescrire un traitement contre l'hépatite B.

Un bloc cardiaque et une baisse prononcée de la fréquence cardiaque sont survenus chez des patients recevant de l'amiodarone en association avec le **DAKLINZA** et le sofosbuvir. Votre médecin décidera si l'amiodarone peut être utilisée avec le **DAKLINZA** et le sofosbuvir. Veuillez communiquer avec votre médecin si vous présentez certains effets secondaires pendant que vous prenez cette association (voir la section « **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à **DAKLINZA**?** »).

Si vous prenez **DAKLINZA** en association avec le sofosbuvir (**SOVALDI**), ne prenez pas d'autres médicaments contenant du sofosbuvir, comme **HARVONI**.

### ***Grossesse et contraception***

Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. On ne sait pas si **DAKLINZA** peut nuire à l'enfant à naître.

**DAKLINZA** peut être utilisé en association avec la ribavirine. La ribavirine peut entraîner des anomalies congénitales ou la mort de l'enfant à naître. Il est extrêmement important de prendre les mesures nécessaires pour éviter une grossesse.

- Les femmes doivent obtenir un résultat négatif à un test de grossesse avant de commencer le traitement par **DAKLINZA** en association avec la ribavirine, tous les mois durant le traitement et pendant les six mois qui suivent l'arrêt de la prise de ces médicaments.
- Les femmes qui suivent un traitement par **DAKLINZA** en association avec la ribavirine, ou dont le partenaire suit un tel traitement, ne doivent pas devenir enceintes durant le traitement et pendant les six mois qui suivent l'arrêt de la prise de ces médicaments.
- Vous et votre partenaire devez utiliser deux moyens de contraception durant le traitement par **DAKLINZA** en association avec la ribavirine et pendant les six mois qui suivent l'arrêt de la prise de ces médicaments.
- Demandez à votre médecin quelles formes de contraception peuvent être utilisées durant

cette période.

- Si vous êtes une femme qui suit un traitement par **DAKLINZA** en association avec la ribavirine, ou dont le partenaire suit un tel traitement, et devenez enceinte durant le traitement ou dans les six mois qui suivent l'arrêt de la prise de ces médicaments, informez-en immédiatement votre médecin.

### **Grossesse lorsque DAKLINZA N'est PAS pris en association avec la ribavirine :**

Si vous NE prenez PAS la ribavirine en association avec DAKLINZA, les renseignements suivants à propos de la grossesse s'appliquent :

- On ne connaît pas les effets que pourrait avoir DAKLINZA sur la grossesse ou sur un bébé à naître. DAKLINZA ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. **Si vous êtes une femme en âge de procréer, utilisez une méthode de contraception efficace pendant le traitement par DAKLINZA et pendant les 5 semaines suivant la fin du traitement.**

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez: médicaments; vitamines; minéraux; suppléments naturels; produits alternatifs.**

### **Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec DAKLINZA:**

<sup>Pr</sup>DAKLINZA et d'autres médicaments peuvent interagir entre eux. Ces interactions peuvent faire en sorte que vous ayez une quantité excessive ou insuffisante de DAKLINZA ou d'autres médicaments dans l'organisme, ce qui risque de modifier la façon dont ces médicaments agissent, ou encore de provoquer des effets secondaires. Ne commencez pas à prendre un nouveau médicament sans d'abord en parler à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien.

### **Ne prenez pas DAKLINZA si vous prenez un médicament qui contient :**

- de la carbamazépine (Carbatrol ♦, Epitol ♦, Equetro ♦, Tegretol) ou de l'oxcarbazépine (Oxtellar XR ♦, Trileptal);
- de la dexaméthasone (administrée par injection ou prise par voie orale);
- du phénobarbital (Luminal ♦);
- de la phénytoïne (Dilantin, Phenytek ♦);
- de la rifabutine (Mycobutin);
- de la rifampicine (Rifadin, Rifamate ♦, Rifater, Rimactane ♦);
- de la rifapentine (Priftin ♦);
- du millepertuis (*Hypericum perforatum*) ou un produit qui contient du millepertuis.

### **Médicaments pouvant interagir avec DAKLINZA :**

- amiodarone (Cordarone, Pacerone ♦);
- atazanavir (Reyataz)/ritonavir (Norvir) et atazanavir/cobicistat (Evotaz). Vous pourriez devoir prendre une dose plus faible de DAKLINZA;
- atorvastatine (Caduet, Lipitor, Liptruzet ♦);
- bocéprévir (Victrelis);

- bosentan (Tracleer);
- clarithromycine (Biaxin, Prevpac ♦);
- association d'élvitégavir/de cobicistat/d'emtricitabine/de fumarate de ténofovir disoproxil (Stribild). Vous pourriez devoir prendre une dose plus faible de DAKLINZA;
- mésilate de dabigatran etexilate (Pradaxa);
- digoxine (Digifab, Digox, Lanoxin);
- diltiazem (Cardizem ♦, Cardizem CD, Cardizem LA ♦, Tiazac, Cartia XT ♦, Dilacor XR ♦, Dilt-CD ♦, Diltzac ♦, Taztia XT ♦);
- éfavirenz (Sustiva, Atripla). Vous pourriez devoir prendre une dose plus élevée de DAKLINZA;
- étravirine (Intelence);
- érythromycine;
- fluvastatine (Lescol);
- itraconazole (Sporanox, Onmel ♦);
- kétoconazole (pris par voie orale) (Nizoral). Vous pourriez devoir prendre une dose plus faible de DAKLINZA;
- modafinil (Provigil);
- nafcilline ♦;
- névirapine (Viramune);
- pitavastatine (Livalo ♦);
- posaconazole (Noxafil ♦);
- pravastatine (Pravachol);
- rosuvastatine (Crestor);
- simvastatine (Simcor ♦, Vytorin ♦, Zocor);
- télaprévir (Incivek);
- télithromycine (Ketek ♦);
- vérapamil (Covera-HS ♦, Calan ♦, Verelan);
- voriconazole;
- warfarine (Coumadin<sup>MD</sup>) ou autres médicaments similaires appelés antagonistes de la vitamine K, utilisés comme anticoagulants. Votre médecin pourrait devoir analyser votre sang plus souvent pour voir s'il coagule bien.

### **Non commercialisé au Canada**

Cette liste **n'est pas** une liste complète des médicaments pouvant interagir avec DAKLINZA. Vous devriez connaître tous les médicaments que vous prenez. Gardez une liste des médicaments que vous prenez et montrez-la à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien lorsque vous obtenez un nouveau médicament.

### **Comment prendre DAKLINZA :**

**Ne prenez pas <sup>Pr</sup>DAKLINZA seul** pour traiter une infection chronique par le virus de l'hépatite C. DAKLINZA doit être pris en association avec d'autres médicaments, comme le sofosbuvir (avec ou sans ribavirine) pour traiter une infection chronique par le virus de l'hépatite C.

Prenez DAKLINZA exactement comme votre professionnel de la santé vous dit de le faire. Ne prenez pas plus ou moins de comprimés que la quantité indiquée par votre professionnel de la santé.

Ne cessez pas de prendre DAKLINZA sans en avoir parlé à votre professionnel de la santé.

### **Dose habituelle chez l'adulte :**

La dose habituelle est un comprimé de 60 mg une fois par jour, avec ou sans aliments. Il existe un comprimé de 30 mg que vous pourriez prendre si votre médecin vous prescrit une dose plus faible ou plus élevée.

### **Surdosage :**

Si vous croyez avoir pris trop de DAKLINZA, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

### **Dose oubliée :**

Il est important de ne pas oublier de prendre votre dose de <sup>Pr</sup>DAKLINZA. Si vous avez oublié de prendre une dose et qu'il s'est écoulé :

- moins de 20 heures depuis le moment où vous prenez habituellement DAKLINZA, prenez la dose oubliée dès que possible. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- plus de 20 heures depuis le moment où vous prenez habituellement DAKLINZA, ne prenez pas la dose oubliée. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

**Ne prenez pas** deux doses de DAKLINZA au même moment pour compenser la dose oubliée.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à DAKLINZA?**

En prenant <sup>Pr</sup>DAKLINZA, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Consultez également la rubrique «**Ne prenez pas DAKLINZA si**».

DAKLINZA en association avec le sofosbuvir et l'amiodarone peut causer des effets secondaires graves, dont les suivants :

- **Fréquence cardiaque lente (bradycardie).** Consultez un médecin immédiatement si vous prenez de l'amiodarone avec le sofosbuvir et DAKLINZA et si vous présentez l'un des symptômes suivants :
  - évanouissements ou quasi-évanouissement;

- faiblesse;
- douleur thoracique;
- vertiges ou étourdissements;
- fatigue;
- confusion;
- malaise;
- essoufflement;
- problèmes de mémoire.

Lorsque DAKLINZA est utilisé en association avec le sofosbuvir et la ribavirine, les effets secondaires communs et très communs comprennent maux de tête, fatigue, nausées, rash, diarrhée et troubles du sommeil.

Les effets secondaires graves suivants ont été observés :

<b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>			
Symptôme ou effet*	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
<b>TRÈS COMMUN</b> <b>Effet : faible nombre de globules rouges (anémie)</b> <b>Symptômes :</b> - Fatigue - Maux de tête - Essoufflement - Étourdissements - Pâleur		√	

\* Ces effets secondaires sont couramment associés au traitement par l'association ribavirine.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. En cas de symptôme ou de malaise pénible non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Signalement des effets secondaires**

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

#### **3 façons de signaler :**

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffet](#);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
  - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
  - Adresse postale : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse : 1908C  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au [MedEffet](#).

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Conservation :**

Conservez <sup>Pr</sup>DAKLINZA à la température ambiante (entre 15 et 30 °C) dans son contenant d'origine.

Gardez DAKLINZA ainsi que tous les médicaments hors de la portée et de la vue des enfants.

### **Pour en savoir davantage au sujet de DAKLINZA :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le [site Web de Santé Canada](#); le site Web du fabricant <http://www.bmscanada.ca>, ou téléphonant 1-866-463-6267.

Le présent dépliant a été rédigé par Bristol-Myers Squibb Canada.

Dernière révision : 5 juillet 2019

DAKLINZA est une marque déposée de Bristol-Myers Squibb Holdings Ireland, utilisée sous licence par Bristol-Myers Squibb Canada.

Les autres marques mentionnées sont des marques de commerce de leurs propriétaires respectifs.