ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Daklinza 30 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält Daclatasvir Dihydrochlorid entsprechend 30 mg Daclatasvir.

Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:
Jede 30mgFilmtablette enthält 58 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

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

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

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

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

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

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

Dosierungsänderung, Unterbrechung und Abbruch der Behandlung
Eine Dosierungsänderung von Daklinza zum Management von Nebenwirkungen wird nicht empfohlen. Wenn eine der Komponenten des Regimes wegen Nebenwirkungen abgesetzt werden muss, darf Daklinza nicht als Monotherapie angewendet werden.
Es gibt keine virologischen Abbruchkriterien für die Behandlung mit der Kombination von Daklinza mit Sofosbuvir.

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

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

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

Dosierungsempfehlungen für Begleitmedikation
Starke Inhibitoren des Cytochrom-P450-Enzyms 3A4 (CYP3A4)
Die Daklinza-Dosis sollte auf 30 mg einmal täglich reduziert werden, wenn es zusammen mit starken Inhibitoren von CYP3A4 angewendet wird.

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

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

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

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

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Allgemein
Die Sicherheit und Wirksamkeit der Kombination Daklinza und Sofosbuvir wurde bei einer begrenzten Anzahl von Patienten mit Zirrhose in klinischen Studien untersucht. Es laufen weitere Studien mit dieser Kombination.

Schwere Bradykardie und Herzblock
Fälle von schwerer Bradykardie und Herzblock wurden bei der Anwendung von Daklinza in Kombination mit Sofosbuvir sowie Amiodaron als Begleitmedikation mit oder ohne gleichzeitige Einnahme Herzfrequenz senkender Arzneimittel beobachtet. Der hierfür verantwortliche Mechanismus ist nicht bekannt.
Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron wurde durch die klinische Entwicklung von Sofosbuvir plus direkt wirkende antivirale Mittel (DAAs) eingeschränkt. Die Fälle sind potenziell lebensbedrohlich; daher sollte Amiodaron nur bei mit Daklinza und Sofosbuvir behandelten Patienten angewendet werden, wenn alternative Behandlungen mit Antiarrhythmika nicht vertragen werden oder nicht angewendet werden dürfen.

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

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

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

Spezifische Aktivität gegen die verschiedenen HCV-Genotypen
Zu Empfehlungen zu Behandlungsregimen bei verschiedenen HCV-Genotypen siehe Abschnitt 4.2.
Zu Angaben zur Genotyp-spezifischen virologischen und klinischen Aktivität siehe Abschnitt 5.1.
Aufgrund der begrenzten Erfahrung mit der Anwendung von Sofosbuvir in Kombination mit Daklinza bei Patienten mit Genotyp 1-Infektion und kompensierter Zirrhose bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der geeignetsten Anwendung von Daklinza (Anwendungsdauer, Rolle von Ribavirin) bei diesen Patienten.
Daten, die die Behandlung einer Genotyp-2-Infektion mit Daklinza und Sofosbuvir stützen, sind begrenzt.

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

Obwohl dies nicht bei Patienten, die mit dem HCV-Genotyp 4 infiziert sind, untersucht wurde, ist zu erwarten, dass die Kombination von Daklinza und Sofosbuvir eine ähnliche Wirksamkeit bei Genotyp 4 wie bei Genotyp 1 hat. Diese Einschätzung beruht auf der antiviralen Aktivität *in-vitro* und auf verfügbaren klinischen Daten von Daklinza in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin (siehe Abschnitt 5.1).
Daklinza wurde nicht bei Patienten untersucht, die mit dem HCV-Genotyp 5 oder 6 infiziert sind und es kann keine Empfehlung für ein Behandlungsregime gegeben werden.

Dekompensierte Lebererkrankungen
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Daklinza zur Behandlung der HCV-Infektion bei Patienten mit einer dekompensierten Lebererkrankung wurden in klinischen Studien (siehe Genotyp-spezifische Aktivität weiter oben) nicht nachgewiesen.

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

Schwangerschaft und Anforderungen an die Empfängnisverhütung
Daklinza soll nicht während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung anwenden, angewendet werden. Eine hochwirksame Empfängnisverhütung sollte auch noch 5 Wochen nach Ende der Therapie mit Daklinza fortgeführt werden (siehe Abschnitt 4.6).
Wenn Daklinza zusammen mit Ribavirin angewendet wird, gelten die Kontraindikationen und Warnhinweise für Ribavirin. Bei allen Tierarten, die Ribavirin ausgesetzt waren, wurden signifikante teratogene und/oder embryotoxische Wirkungen nachgewiesen. Deshalb muss mit äußerster Sorgfalt darauf geachtet werden, eine Schwangerschaft bei Patientinnen und Partnerinnen von Patienten zu verhüten (siehe die Fachinformation /Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Ribavirin).

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

Koinfektion mit HCV/HBV (Hepatitis B Virus)
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Daklinza zur Behandlung der HCV-Infektion bei Patienten, die mit HBV koinfiziert sind, wurde nicht untersucht.

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

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln
Koadministration von Daklinza kann die Konzentration anderer Arzneimitteln beeinflussen und andere Arzneimitteln können die Konzentration von Daclatasvir beeinflussen. Siehe Abschnitt 4.3 bezüglich einer Liste von Arzneimitteln, deren gemeinsame Anwendung mit Daklinza wegen eines möglichen Wirksamkeitsverlustes kontraindiziert ist. Siehe Abschnitt 4.5 bezüglich gesicherter oder anderer möglicherweise relevanter Arzneimittel-Wechselwirkungen.

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

Wichtige Information über sonstige Bestandteile von Daklinza
Daklinza enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindikationen bei gleichzeitiger Anwendung (siehe Abschnitt 4.3)
Daklinza ist kontraindiziert in Kombination mit Arzneimitteln, die starke Induktoren für CYP3A4 und P-gp sind, z.B. Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, systemisch angewendetes Dexamethason und das pflanzliche Mittel Johanniskraut *(Hypericum perforatum),* da dies zu einer geringeren Exposition und zu Wirksamkeitsverlust von Daklinza führen kann.

Mögliche Arzneimittel-Wechselwirkungen
Daclatasvir ist ein Substrat von CYP3A4, P-gp und dem Organo-Kation-Transporter (OCT) 1. Starke oder moderate Induktoren von CYP3A4 und P-gp können die Plasmaspiegel und therapeutische Wirksamkeit von Daclatasvir senken. Die Koadministration mit starken Induktoren von CYP3A4 und P-gp ist kontraindiziert, wohingegen eine Dosisanpassung von Daklinza bei gleichzeitiger Anwendung mit moderaten Induktoren von CYP3A4 und P-gp empfohlen wird (siehe Tabelle 3). Starke Inhibitoren von CYP3A4 können die Plasmaspiegel von Daclatasvir erhöhen. Bei Koadministration mit starken Inhibitoren von CYP3A4 wird eine Dosisanpassung von Daklinza empfohlen (siehe Tabelle 3). Die Koadministration von Arzneimitteln, die die Aktivität von P-gp oder OCT1 inhibieren, hat wahrscheinlich einen begrenzten Einfluss auf die Daclatasvir-Exposition.

Daclatasvir ist ein Inhibitor von P-gp, dem Organo-Anion-Transporter-Polypeptid (OATP) 1B1, OCT1 und dem Brustkrebs-Resistenz-Protein (BCRP). Die Anwendung von Daklinza kann die systemische Exposition von Arzneimitteln, die Substrate von P-gp, OATP 1B1, OCT1 oder BCRP sind, erhöhen, was deren therapeutische Wirksamkeit und Nebenwirkungen verlängern bzw. verstärken kann. Vorsicht ist geboten bei Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite (siehe Tabelle 3).

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

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

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

Tabelle 3: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen mit anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Therapiegebiet	**Wechselwirkung**	**Empfehlungen bzgl. gleichzeitiger Anwendung**
ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL, HCV		
Nukleotidanaloge Polymerase-Inhibitoren		
Sofosbuvir 400 mg einmal täglich (Daclatasvir 60 mg einmal täglich) Die Studie wurde bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion durchgeführt.	↔ Daclatasvir * AUC: 0,95 (0,82; 1,10) C_{max}: 0,88 (0,78; 0,99) C_{min}: 0,91 (0,71; 1,16) ↔ GS-331007 ** AUC: 1,0 (0,95; 1,08) C_{max}: 0,8 (0,77; 0,90) C_{min}: 1,4 (1,35; 1,53) * Daclatasvir wurde mit einer historischen Referenz verglichen (Daten aus 3 Studien mit Daclatasvir 60 mg einmal täglich zusammen mit Peginterferon alfa und Ribavirin). ** GS-331007 ist der im Kreislauf befindliche Hauptmetabolit der Prodrug Sofosbuvir.	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Sofosbuvir erforderlich.
Proteaseinhibitoren		
Boceprevir	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch *zu erwarten, da Boceprevir CYP3A4 inhibiert:* ↑ Daclatasvir	Die Dosis von Daklinza sollte auf 30 mg einmal täglich reduziert werden, wenn es zusammen mit Boceprevir oder anderen starken CYP3A4-Inhibitoren angewendet wird.

Tabelle 3: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen mit anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Therapiegebiet	**Wechselwirkung**	**Empfehlungen bzgl. gleichzeitiger Anwendung**
Simeprevir 150 mg einmal täglich (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)	↑ Daclatasvir AUC: 1,96 (1,84; 2,10) C_{max}: 1,50 (1,39; 1,62) C_{min}: 2,68 (2,42; 2,98) ↑ Simeprevir AUC: 1,44 (1,32; 1,56) C_{max}: 1,39 (1,27; 1,52) C_{min}: 1,49 (1,33; 1,67)	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Simeprevir erforderlich
Telaprevir 500 mg q12h (Daclatasvir 20 mg einmal täglich) **Telaprevir 750 mg q8h** (Daclatasvir 20 mg einmal täglich)	↑ Daclatasvir AUC: 2,32 (2,06; 2,62) C_{max}: 1,46 (1,28; 1,66) ↔ Telaprevir AUC: 0,94 (0,84; 1,04) C_{max}: 1,01 (0,89; 1,14) ↑ Daclatasvir AUC: 2,15 (1,87; 2,48) C_{max}: 1,22 (1,04; 1,44) ↔ Telaprevir AUC: 0,99 (0,95; 1,03) C_{max}: 1,02 (0,95; 1,09) CYP3A4 Inhibition durch Telaprevir	Die Dosis von Daklinza sollte auf 30 mg einmal täglich reduziert werden, wenn es zusammen mit Telaprevir oder anderen starken CYP3A4-Inhibitoren angewendet wird.
Andere antivirale Arzneimittel, HCV		
Peginterferon alfa 180 µg einmal wöchentlich und Ribavirin 1000 mg oder 1200 mg/Tag verteilt auf 2 Dosen (Daclatasvir 60 mg einmal täglich) Die Studie wurde bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion durchgeführt.	↔ Daclatasvir AUC: ↔* C_{max}: ↔* C_{min}: ↔* ↔ Peginterferon alfa C_{min}: ↔* ↔ Ribavirin AUC: 0,94 (0,80; 1,11) C_{max}: 0,94 (0,79; 1,11) C_{min}: 0,98 (0,82; 1,17) * Die PK-Parameter für Daclatasvir, das in dieser Studie zusammen mit Peginterferon alfa und Ribavirin angewendet wurde, waren ähnlich wie diejenigen in einer Studie, in der HCV-infizierte Patienten eine 14-tägige Daclatasvir-Monotherapie erhielten. Die PK-Tiefstwerte für Peginterferon alfa waren bei Patienten, die Peginterferon alfa, Ribavirin und Daclatasvir erhielten, ähnlich wie bei	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza, Peginterferon alfa oder Ribavirin erforderlich.

Tabelle 3: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen mit anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Therapiegebiet	**Wechselwirkung**	**Empfehlungen bzgl. gleichzeitiger Anwendung**
	Patienten, die Peginterferon alfa, Ribavirin und Placebo erhielten.	
ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL, HIV oder HBV		
Proteaseinhibitoren		
Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg einmal täglich (Daclatasvir 20 mg einmal täglich)	↑ Daclatasvir AUC*: 2,10 (1,95; 2,26) C_{max}*: 1,35 (1,24; 1,47) C_{min}*: 3,65 (3,25; 4,11) CYP3A4-Hemmung durch Ritonavir * Ergebnisse sind auf die 60 mg-Dosis normiert.	Die Dosis von Daklinza sollte auf 30 mg einmal täglich reduziert werden, wenn es zusammen mit Atazanavir/Ritonavir, Atazanavir/Cobicistat oder anderen starken CYP3A4-Inhibitoren angewendet wird.
Atazanavir/Cobicistat	Interaktion nicht untersucht, *ist jedoch zu erwarten, da Atazanavir/Cobicistat CYP3A4 inhibieren:* ↑ Daclatasvir	
Darunavir 800 mg/Ritonavir 100 mg einmal täglich (Daclatasvir 30 mg einmal täglich)	↔ Daclatasvir AUC: 1,41 (1,32; 1,50) C_{max}: 0,77 (0,70; 0,85) ↔ Darunavir AUC: 0,90 (0,73; 1,11) C_{max}: 0,97 (0,80; 1,17) C_{min}: 0,98 (0,67; 1,44)	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza 60 mg täglich oder Darunavir/Ritonavir (800 mg/100 mg einmal oder 600 mg/100 mg zweimal täglich) oder Darunavir/Cobicistat erforderlich.
Darunavir/cobicistat	Interaktion nicht untersucht, es wird jedoch *erwartet:* ↔ Daclatasvir	
Lopinavir 400 mg/Ritonavir 100 mg zweimal täglich (Daclatasvir 30 mg einmal täglich)	↔ Daclatasvir AUC: 1,15 (1,07; 1,24) C_{max}: 0,67 (0,61; 0,74) ↔ Lopinavir* AUC: 1,15 (0,77; 1,72) C_{max}: 1,22 (1,06; 1,41) C_{min}: 1,54 (0,46; 5,07) * der Effekt von 60 mg Daclatasvir auf Lopinavir könnte höher sein.	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza 60 mg täglich oder Lopinavir/Ritonavir erforderlich.
Nukleosid-/Nukleotidanaloge Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)		
Tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg einmal täglich (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)	↔ Daclatasvir AUC: 1,10 (1,01; 1,21) C_{max}: 1,06 (0,98; 1,15) C_{min}: 1,15 (1,02; 1,30) ↔ Tenofovir AUC: 1,10 (1,05; 1,15) C_{max}: 0,95 (0,89; 1,02) C_{min}: 1,17 (1,10; 1,24)	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Tenofovir erforderlich.

Tabelle 3: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen mit anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Therapiegebiet	**Wechselwirkung**	**Empfehlungen bzgl. gleichzeitiger Anwendung**
Lamivudin **Zidovudin** **Emtricitabin** **Abacavir** **Didanosin** **Stavudin**	Interaktion nicht untersucht, es wird jedoch *erwartet:* ↔ Daclatasvir ↔ NRTI	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder den NRTIs erforderlich.
Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg einmal täglich (Daclatasvir 60 mg einmal täglich/120 mg einmal täglich)	↓ Daclatasvir AUC*: 0,68 (0,60; 0,78) C_{max}*: 0,83 (0,76; 0,92) C_{min}*: 0,41 (0,34; 0,50) Induktion von CYP3A4 durch Efavirenz * Ergebnisse sind auf die 60 mg-Dosis normiert.	Die Dosis von Daklinza sollte auf 90 mg einmal täglich erhöht werden, wenn es zusammen mit Efavirenz angewendet wird.
Etravirin **Nevirapin**	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch *zu erwarten, da Etravirin oder Nevirapin CYP3A4 induzieren:* ↓ Daclatasvir	Da keine Daten vorliegen, wird die gleichzeitige Anwendung von Daklinza und Etravirin oder Nevirapin nicht empfohlen.
Rilpivirin	Interaktion nicht untersucht, es wird jedoch *erwartet:* ↔ Daclatasvir ↔ Rilpivirin	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Rilpivirin erforderlich.
Integrase-Inhibitoren		
Dolutegravir 50 mg einmal täglich (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)	↔ Daclatasvir AUC: 0,98 (0,83; 1,15) C_{max}: 1,03 (0,84; 1,25) C_{min}: 1,06 (0,88; 1,29) ↑ Dolutegravir AUC: 1,33 (1,11; 1,59) C_{max}: 1,29 (1,07; 1,57) C_{min}: 1,45 (1,25; 1,68) Hemmung von P-gp und BCRP durch Daclatasvir	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Dolutegravir erforderlich.
Raltegravir	Interaktion nicht untersucht, es wird jedoch *erwartet:* ↔ Daclatasvir ↔ Raltegravir	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Raltegravir erforderlich.
Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin, Tenofovirdisoproxilfumarat	Interaktion für diese Fix-Dosis-Kombination nicht untersucht, *ist jedoch zu erwarten, da Cobicistat CYP3A4 inhibiert:* ↑ Daclatasvir	Die Dosis von Daklinza sollte auf 30 mg einmal täglich reduziert werden, wenn es zusammen mit Cobicistat oder anderen starken CYP3A4-Inhibitoren angewendet wird.

Tabelle 3: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen mit anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Therapiegebiet	**Wechselwirkung**	**Empfehlungen bzgl. gleichzeitiger Anwendung**
Fusionsinhibitor		
Enfuvirtid	Interaktion nicht untersucht, es wird jedoch *erwartet:* ↔ Daclatasvir ↔ Enfuvirtid	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Enfuvirtid erforderlich.
CCR5-Rezeptor-Antagonist		
Maraviroc	Interaktion nicht untersucht, es wird jedoch *erwartet:* ↔ Daclatasvir ↔ Maraviroc	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Maraviroc erforderlich.
SÄUREHEMMENDE WIRKSTOFFE		
H_2-Rezeptor-Antagonisten		
Famotidin 40 mg Einzeldosis (Daclatasvir 60 mg Einzeldosis)	↔ Daclatasvir AUC: 0,82 (0,70; 0,96) C_{max}: 0,56 (0,46; 0,67) C_{min}: 0,89 (0,75; 1,06) Erhöhung des pH-Werts im Magen	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza erforderlich.
Protonenpumpeninhibitoren		
Omeprazol 40 mg einmal täglich (Daclatasvir 60 mg Einzeldosis)	↔ Daclatasvir AUC: 0,84 (0,73; 0,96) C_{max}: 0,64 (0,54; 0,77) C_{min}: 0,92 (0,80; 1,05) Erhöhung des pH-Werts im Magen	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza erforderlich.
ANTIBIOTIKA		
Clarithromycin **Telithromycin**	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch *zu erwarten, da diese Antibiotika CYP3A4 inhibieren:* ↑ Daclatasvir	Die Dosis von Daklinza sollte auf 30 mg einmal täglich reduziert werden, wenn es zusammen mit Clarithromycin, Telithromycin oder anderen starken CYP3A4-Inhibitoren angewendet wird.
Erythromycin	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch *zu erwarten, da dieses Antibiotikum CYP3A4 inhibiert:* ↑ Daclatasvir	Die Anwendung von Daklinza zusammen mit Erythromycin kann zu erhöhten Plasmaspiegeln von Daclatasvir führen. Vorsicht bei der Anwendung.
Azithromycin **Ciprofloxacin**	Interaktion nicht untersucht, es wird jedoch *erwartet:* ↔ Daclatasvir ↔ Azithromycin oder Ciprofloxacin	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza, Azithromycin oder Ciprofloxacin erforderlich.

Tabelle 3: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen mit anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Therapiegebiet	**Wechselwirkung**	**Empfehlungen bzgl. gleichzeitiger Anwendung**
ANTIKOAGULANZIEN		
Dabigatranetexilat	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch *zu erwarten, da Daclatasvir P-gp inhibiert:* ↑ Dabigatranetexilat	Es wird empfohlen, die Behandlung sorgfältig zu überwachen, wenn eine Behandlung mit Daklinza bei Patienten begonnen werden soll, die Dabigatranetexilat oder andere intestinale P-gp-Substrate mit engem therapeutischem Fenster erhalten.
Warfarin	Interaktion nicht untersucht, es wird jedoch *erwartet:* ↔ Daclatasvir ↔ Warfarin	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Warfarin erforderlich.
ANTIKONVULSIVA		
Carbamazepin **Oxcarbazepin** **Phenobarbital** **Phenytoin**	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch *zu erwarten, da diese Antikonvulsiva CYP3A4 induzieren:* ↓ Daclatasvir	Die Anwendung von Daklinza zusammen mit Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin oder anderen starken CYP3A4-Induktoren ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
ANTIDEPRESSIVA		
Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren		
Escitalopram 10 mg einmal täglich (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)	↔ Daclatasvir AUC: 1,12 (1,01; 1,26) C_{max}: 1,14 (0,98; 1,32) C_{min}: 1,23 (1,09; 1,38) ↔Escitalopram AUC: 1,05 (1,02; 1,08) C_{max}: 1,00 (0,92; 1,08) C_{min}: 1,10 (1,04; 1,16)	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Escitalopram erforderlich.
ANTIMYKOTIKA		
Ketoconazol 400 mg einmal täglich (Daclatasvir 10 mg Einzeldosis)	↑ Daclatasvir AUC: 3,00 (2,62; 3,44) C_{max}: 1,57 (1,31; 1,88) CYP3A4-Hemmung durch Ketoconazol	Die Dosis von Daklinza sollte auf 30 mg einmal täglich reduziert werden, wenn es zusammen mit Ketoconazol oder anderen starken CYP3A4-Inhibitoren angewendet wird.
Itraconazol **Posaconazol** **Voriconazol**	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch *zu erwarten, da diese Antimykotika CYP3A4 inhibieren:* ↑ Daclatasvir	

Tabelle 3: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen mit anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Therapiegebiet	**Wechselwirkung**	**Empfehlungen bzgl. gleichzeitiger Anwendung**
Fluconazol	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch *zu erwarten, da dieses Antimykotikum CYP3A4 inhibiert:* ↑ Daclatasvir ↔ Fluconazol	Es ist ein moderater Anstieg der Daclatasvir-Plasmaspiegel zu erwarten, aber es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Fluconazol erforderlich.
ANTIMYKOBAKTERIELLE WIRKSTOFFE		
Rifampicin 600 mg einmal täglich (Daclatasvir 60 mg Einzeldosis)	↓ Daclatasvir AUC: 0,21 (0,19; 0,23) C_{max}: 0,44 (0,40; 0,48) CYP3A4-Induktion durch Rifampicin	Die Anwendung von Daklinza zusammen mit Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin oder anderen starken CYP3A4-Induktoren ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Rifabutin **Rifapentin**	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch *zu erwarten, da diese antimykobakteriellen Wirkstoffe CYP3A4 induzieren:* ↓ Daclatasvir	
KARDIOVASKULÄRE WIRKSTOFFE		
Antiarrhythmika		
Digoxin 0,125 mg einmal täglich (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)	↑ Digoxin AUC: 1,27 (1,20; 1,34) C_{max}: 1,65 (1,52; 1,80) C_{min}: 1,18 (1,09; 1,28) P-gp-Hemmung durch Daclatasvir	Digoxin sollte zusammen mit Daklinza mit Vorsicht angewendet werden. Es sollte anfänglich die niedrigstmögliche Digoxin-Dosis verschrieben werden. Die Digoxin-Konzentration im Serum sollte überwacht und die Digoxin-Dosis anhand der Ergebnisse titriert werden, um die gewünschte klinische Wirkung zu erzielen.
Amiodaron	Wechselwirkung nicht untersucht.	Nur anwenden, wenn keine alternative Behandlung verfügbar ist. Bei gleichzeitiger Anwendung dieses Arzneimittels mit Daklinza in Kombination mit Sofosbuvir wird eine engmaschige Überwachung empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).
Calciumkanalblocker		
Diltiazem **Nifedipin** **Amlodipin**	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch *zu erwarten, da diese Calciumkanalblocker CYP3A4 inhibieren:* ↑ Daclatasvir	Die Anwendung von Daklinza zusammen mit einem dieser Calciumkanalblocker kann zu erhöhten Plasmaspiegeln von Daclatasvir führen. Vorsicht bei der Anwendung.

Tabelle 3: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen mit anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Therapiegebiet	**Wechselwirkung**	**Empfehlungen bzgl. gleichzeitiger Anwendung**
Verapamil	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch *zu erwarten, da Verapamil CYP3A4 und P-gp inhibiert:* ↑ Daclatasvir	Die Anwendung von Daklinza zusammen mit Verapamil kann zu erhöhten Plasmaspiegeln von Daclatasvir führen. Vorsicht bei der Anwendung.
CORTICOSTEROIDE		
Systemisches Dexamethason	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch *zu erwarten, da Dexamethason CYP3A4 induziert:* ↓ Daclatasvir	Die Anwendung von Daklinza zusammen mit systemischem Dexamethason oder anderen starken CYP3A4-Induktoren ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
PFLANZLICHE HEILMITTEL		
Johanniskraut (*Hypericum perforatum)*	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch *zu erwarten, da Johanniskraut CYP3A4 induziert:* ↓ Daclatasvir	Die Anwendung von Daklinza zusammen mit Johanniskraut oder anderen starken CYP3A4-Induktoren ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
HORMONELLE KONTRAZEPTIVA		
Ethinylestradiol 35 µg einmal täglich für 21 Tage + Norgestimat 0,180/0,215/0,250 mg einmal täglich für 7/7/7 Tage (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)	↔ Ethinylestradiol AUC: 1,01 (0,95; 1,07) C_{max}: 1,11 (1,02; 1,20) ↔ Norelgestromin AUC: 1,12 (1,06; 1,17) $C_{max:}$ 1,06 (0,99; 1,14) ↔ Norgestrel AUC: 1,12 (1,02; 1,23) C_{max}: 1,07 (0,99; 1,16)	Ein orales Kontrazeptivum, das 35 µg Ethinylestradiol und 0,180/0,215/0,250 mg Norgestimat enthält, wird zur Anwendung zusammen mit Daklinza empfohlen. Andere orale Kontrazeptiva wurden nicht untersucht.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Cyclosporin 400 mg Einzeldosis (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)	↔ Daclatasvir AUC: 1,40 (1,29; 1,53) C_{max}: 1,04 (0,94; 1,15) C_{min}: 1,56 (1,41; 1,71) ↔ Cyclosporin AUC: 1,03 (0,97; 1,09) C_{max}: 0,96 (0,91; 1,02)	Es ist keinerlei Dosierungsanpassung erforderlich, wenn Daklinza zusammen mit Cyclosporin, Tacrolimus, Sirolimus oder Mycophenolat-Mofetil angewendet wird.
Tacrolimus 5 mg Einzeldosis (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)	↔ Daclatasvir AUC: 1,05 (1,03; 1,07) C_{max}: 1,07 (1,02; 1,12) C_{min}: 1,10 (1,03; 1,19) ↔ Tacrolimus AUC: 1,00 (0,88; 1,13) C_{max}: 1,05 (0,90; 1,23)	
Sirolimus **Mycophenolat-Mofetil**	Interaktion nicht untersucht, es wird jedoch *erwartet:* ↔ Daclatasvir ↔ Immunsuppressivum	

Tabelle 3: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen mit anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Therapiegebiet	**Wechselwirkung**	**Empfehlungen bzgl. gleichzeitiger Anwendung**
LIPIDSENKENDE WIRKSTOFFE		
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren		
Rosuvastatin 10 mg Einzeldosis (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)	↑ Rosuvastatin AUC: 1,58 (1,44; 1,74) C_{max}: 2,04 (1,83; 2,26) Hemmung von OATP 1B1 und BCRP durch Daclatasvir	Vorsicht ist angebracht bei der Anwendung von Daklinza zusammen mit Rosuvastatin oder anderen Substraten von OATP 1B1 oder BCRP.
Atorvastatin **Fluvastatin** **Simvastatin** **Pitavastatin** **Pravastatin**	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch *zu erwarten, da Daclatasvir OATP 1B1 und/oder BCRP inhibiert:* ↑ Konzentration des Statins	
NARKOTISCHE ANALGETIKA		
Buprenorphin/Naloxon, 8/2 mg bis 24/6 mg einmal täglich individualisierte Dosis* (Daclatasvir 60 mg einmal täglich) * untersucht in opioidabhängigen Erwachsenen mit stabiler Buprenorphin/Naloxon-Erhaltungstherapie.	↔ Daclatasvir AUC: ↔* C_{max}: ↔* C_{min}: ↔* ↔ Buprenorphin AUC: 1,31 (1,15; 1,48) C_{max}: 1,30 (1,03; 1,64) C_{min}: 1,20 (1,15; 1,48) ↔ Norbuprenorphin AUC: 1,62 (1,33; 1,96) C_{max}: 1,65 (1,38; 1,99) C_{min}: 1,46 (1,16; 1,83) * im Vergleich zu einer historischen Referenz	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Buprenorphin erforderlich.
Methadon, 40-120 mg einmal täglich individualisierte Dosis* (Daclatasvir 60 mg einmal täglich) * untersucht in opioidabhängigen Erwachsenen mit stabiler Methadon-Erhaltungstherapie	↔ Daclatasvir AUC: ↔* C_{max}: ↔* C_{min}: ↔* ↔ R-Methadon AUC: 1,08 (0,94; 1,24) C_{max}: 1,07 (0,97; 1,18) C_{min}: 1,08 (0,93; 1,26) * im Vergleich zu einer historischen Referenz.	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Methadon erforderlich.
SEDATIVA		
Benzodiazepine		
Midazolam 5 mg Einzeldosis (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)	↔ Midazolam AUC: 0,87 (0,83; 0,92) C_{max}: 0,95 (0,88; 1,04)	Es ist keine Dosierungsanpassung von Midazolam, anderen

Tabelle 3: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen mit anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Wechselwirkung	Empfehlungen bzgl. gleichzeitiger Anwendung
Triazolam **Alprazolam**	Interaktion nicht untersucht, es wird jedoch *erwartet:* ↔ Triazolam ↔ Alprazolam	Benzodiazepinen oder anderen CYP3A4-Substraten erforderlich, wenn sie zusammen mit Daklinza angewendet werden.

Es sind keine klinisch relevanten Beeinflussungen der Pharmakokinetik zu erwarten, wenn Daclatasvir zusammen mit einem der folgenden Arzneimittel angewendet wird: PDE-5-Inhibitoren, Arzneimittel aus der Klasse der ACE-Inhibitoren (z.B. Enalapril), Arzneimittel aus der Klasse der Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (z.B. Losartan, Irbesartan, Olmesartan, Candesartan, Valsartan), Disopyramid, Propafenon, Flecainid, Mexilitin, Chinidin oder Antazida.

Kinder und Jugendliche
Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es gibt keine Daten über die Anwendung von Daclatasvir bei Schwangeren.
Tierstudien mit Daclatasvir zeigten embryotoxische und teratogene Wirkungen (siehe Abschnitt 5.3).
Das potenzielle Risiko für Menschen ist nicht bekannt.
Daklinza soll während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung verwenden, nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Eine hochwirksame Empfängnisverhütung sollte auch nach Ende der Therapie mit Daklinza noch für 5 Wochen fortgeführt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Da Daklinza in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, sind auch die Kontraindikationen und Warnhinweise für diese Arzneimittel zu beachten.
Für detaillierte Empfehlungen hinsichtlich Schwangerschaft und Empfängnisverhütung siehe die Fachinformationen (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) von Ribavirin und Peginterferon alfa.

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

Fertilität
Es sind keine Daten über die Auswirkungen von Daclatasvir auf die Fertilität beim Menschen verfügbar.
Bei Ratten wurden keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten oder die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Während der Behandlung mit Daklinza in Kombination mit Sofosbuvir wurde Schwindelgefühl berichtet und während der Behandlung mit Daklinza in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin wurden Schwindelgefühl, Aufmerksamkeitsstörungen, verschwommenes Sehen und verminderte Sehschärfe berichtet.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Das Sicherheitsprofil von Daclatasvir basiert insgesamt auf Daten von 1899 Patienten mit chronischer HCV-Infektion, die Daklinza einmal täglich, entweder in Kombination mit Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin (n=363, gepoolte Daten) oder in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin (n=1536, gepoolte Daten) in insgesamt 12 klinischen Studien erhielten.

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

Daklinza in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin
Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Ermüdung, Kopfschmerz, Pruritus, Anämie, grippeähnliche Erkrankung, Übelkeit, Schlaflosigkeit, Neutropenie, Asthenie, Ausschlag, verminderter Appetit, trockene Haut, Alopezie, Pyrexie, Myalgie, Reizbarkeit, Husten, Diarrhoe, Dyspnoe und Arthralgie. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen vom Schweregrad 3 oder höher (Häufigkeit 1% oder mehr) waren Neutropenie, Anämie, Lymphopenie und Thrombozytopenie. Das Sicherheitsprofil von Daclatasvir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin war ähnlich dem von Peginterferon alfa und Ribavirin allein; dies gilt auch für Patienten mit Zirrhose.

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

Tabelle 4: Nebenwirkungen in klinischen Studien

Systemorganklasse	**Nebenwirkungen**	
Häufigkeit	*Daklinza + Sofosbuvir + Ribavirin N=90*	*Daklinza + Sofosbuvir N=273*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
sehr häufig	Anämie	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
häufig	verminderter Appetit	
Psychiatrische Erkrankungen		
häufig	Schlaflosigkeit, Reizbarkeit	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems		
sehr häufig	Kopfschmerz	Kopfschmerz
häufig	Schwindelgefühl, Migräne	Schwindelgefühl, Migräne
Gefäßerkrankungen		
häufig	Hitzewallung	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
sehr häufig	Husten	
häufig	Dyspnoe, Belastungsdyspnoe, nasale Kongestion	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
sehr häufig	Übelkeit	

Tabelle 4: Nebenwirkungen in klinischen Studien

Systemorganklasse	**Nebenwirkungen**	
Häufigkeit	*Daklinza + Sofosbuvir + Ribavirin N=90*	*Daklinza + Sofosbuvir N=273*
häufig	Diarrhoe, Erbrechen, Bauchschmerzen, gastroösophageale Refluxerkrankung, Obstipation, trockener Mund, Flatulenz	Übelkeit, Diarrhoe, Bauchschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
sehr häufig	Pruritus	
häufig	Ausschlag, Alopezie, trockene Haut	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
häufig	Arthralgie, Myalgie	Arthralgie, Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
sehr häufig	Ermüdung	Ermüdung

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

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

Antivirale Aktivität in Zellkultur
Daclatasvir ist ein Inhibitor der HCV-Genotypen 1a- und -1b-Replikation in zellbasierten Replikon-Assays mit effektiven Konzentrationen (50% Reduktion, EC_{50}) von 0,003-0,050 bzw. 0,001-0,009 nM je nach Assay-Verfahren. Die EC_{50}-Werte von Daclatasvir in den Replikon-Assays betrugen 0,003-1,25 nM für die Genotypen 3a, 4a, 5a und 6a und 0,034-19 nM für den Genotyp 2a sowie 0,020 nM für den infektiösen Genotyp 2a-(JFH-1)-Virus.
Daclatasvir zeigte additive bis synergistische Interaktionen mit Interferon alfa, HCV-Nichtstrukturprotein 3 (NS3) Proteaseinhibitoren, HCV-Nichtstrukturprotein 5B (NS5B) nicht-nukleosidischen Inhibitoren und HCV-NS5B-Nucleosidanaloga in Untersuchungen dieser Kombinationen in zellbasierten HCV-Replikonsystemen. Es wurde kein Antagonismus der antiviralen Aktivität beobachtet.
Es wurde keine klinisch relevante antivirale Aktivität gegen eine Reihe von RNA- und DNA-Viren, einschließlich HIV beobachtet. Dies bestätigt, dass Daclatasvir, das ein HCV-spezifisches Target inhibiert, hochselektiv für HCV ist.

Resistenz in Zellkultur
Substitutionen, die bei den Genotypen 1-4 für Resistenz gegenüber Daclatasvir verantwortlich sind, wurden in einem zellbasierten Replikonsystem in der N-terminalen 100-Aminosäurenregion von NS5A identifiziert. L31V und Y93H waren häufig beobachtete Resistenz-Substitutionen beim Genotyp 1b, während M28T, L31V/M, Q30E/H/R und Y93C/H/N häufig beobachtete Resistenz-Substitutionen beim Genotyp 1a waren. Diese Substitutionen verursachen eine geringgradige Resistenz (EC_{50} <1 nM) für den Genotyp 1b und eine höhergradige Resistenz für den Genotyp 1a (EC_{50} bis zu 350 nM). Die resistentesten Varianten mit einer Einzel-Aminosäuren-Substitution waren beim Genotyp 2a F28S (EC_{50} >300 nM) und beim Genotyp 3a Y93H (EC_{50} >1.000 nM). Polymorphismen beim Genotyp 4a schienen die Wirksamkeit von Daclatasvir nicht zu beinträchtigen (EC_{50} 0,007-0,0013 nM); Änderungen an den Aminosäuren 30 und 93 waren die am häufigsten beobachteten Varianten und die Resistenzgrade waren gering- bis mäßiggradig (EC_{50} 0,9-16 nM).

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
In den klinischen Studien von Daklinza in Kombination mit Sofosbuvir oder mit Peginterferon alfa und Ribavirin wurden die HCV-RNA-Plasmakonzentrationen mit dem COBAS TaqMan HCV-Test (Version 2.0) zur Verwendung mit dem High Pure System gemessen. Die untere Bestimmungsgrenze (LLOQ, lower limit of quantification) des Tests lag bei 25 I.E./ml. SVR (sustained virologic response) war der primäre Endpunkt zur Bestimmung der HCV-Heilungsrate. Diese war definiert als HCV-RNA-Konzentration unter LLOQ 12 Wochen nach Behandlungsende (SVR12) in den Studien AI444040, ALLY-3 (AI444218) und AI444042 und als HCV-RNA nicht-nachweisbar in Woche 24 nach Behandlungsende (SVR24) in der Studie AI444010.

Daklinza in Kombination mit Sofosbuvir
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Daclatasvir (60 mg einmal täglich) in Kombination mit Sofosbuvir (400 mg einmal täglich) bei der Behandlung von Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion wurde in 2 offenen Studien (AI444040 and ALLY-3) untersucht.
In der Studie AI444040 erhielten 211 Erwachsene mit einer HCV Genotyp 1, 2 oder 3 Infektion ohne Zirrhose Daclatasvir und Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin. Unter den 167 Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 waren 126 therapienaiv und 41 hatten auf eine vorausgegangene Behandlung mit einem Proteaseinhibitor-(PI)-Regime (Boceprevir oder Telaprevir) nicht angesprochen. Alle 44 Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 2 (n=26) oder 3 (n=18) waren therapienaiv. Die Behandlungsdauer betrug 12 Wochen bei 82 therapienaiven Patienten mit HCV-Genotyp 1 und 24 Wochen bei allen anderen Patienten in dieser Studie. Die 211 Patienten waren im Mittel 54 Jahre (Bereich: 20 bis 70) alt, 83% waren Weiße, 12% Schwarze/Amerikaner afrikanischer Abstammung, 2% Asiaten und 20% waren Hispanos oder Latinos. Der mittlere Score im FibroTest (ein validierter nicht-invasiver diagnostischer Assay) betrug 0,460 (Bereich: 0,03 bis 0,89). Die Konversion des FibroTest-Scores in den entsprechenden METAVIR-Score legt nahe, dass 35% aller Patienten (49% der Patienten mit vorausgegangenem PI-Versagen, 30% der Patienten mit Genotyp 2 oder 3) eine Leberfibrose vom Grad ≥F3 hatten. Die meisten Patienten in dieser Studie (71%, einschließlich 98% der vorausgegangene PI-Versager) hatten IL-28B rs12979860 Nicht-CC-Genotypen.

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

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

Tabelle 5: Ansprechraten, Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir, HCV-Genotyp 1 in Studie AI444040

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

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

Patienten fehlten sowohl die Daten zum Zeitpunkt Woche 12 nach Behandlungsende als auch zu Woche 24.

Tabelle 6: Ansprechraten, Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir für 24 Wochen; therapienaive Patienten mit HCV-Genotyp 2 oder 3 in Studie AI444040

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

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

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

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

SVR12 wurde bei 90% der behandlungsnaiven Patienten und bei 86% der vorbehandelten Patienten erreicht. Das Ansprechen erfolgte rasch (die Virenlast in Woche 4 zeigte, dass mehr als 95% der Patienten auf die Behandlung ansprachen) und wurde durch den IL28B-Genotyp nicht beeinflusst. Bei Patienten mit Zirrhose waren die SVR12-Raten geringer (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Ansprechraten, Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir für 12 Wochen, Patienten mit HCV-Genotyp 3 in der Studie ALLY-3

	therapienaiv N=101	**vorbehandelt* N=51**	**insgesamt N=152**
Behandlungsende HCV-RNA nicht nachweisbar	100 (99%)	51 (100%)	151 (99%)
SVR12**	91 (90%)	44 (86%)	135 (89%)
ohne Zirrhose‡	73/75 (97%)	32/34 (94%)	105/109 (96%)

Tabelle 7: Ansprechraten, Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir für 12 Wochen, Patienten mit HCV-Genotyp 3 in der Studie ALLY-3

	therapienaiv N=101	vorbehandelt* N=51	insgesamt N=152
mit Zirrhose‡	11/19 (58%)	9/13 (69%)	20/32 (63%)
Virologisches Versagen			
Virologischer Durchbruch	0	0	0
nachweisbare HCV-RNA zu Behandlungsende	1 (1%)	0	1 (0,7%)
Rückfall	9/100 (9%)	7/51 (14%)	16/151 (11%)

* Die meisten der vorbehandelten Patienten hatten eine Interferon basierte Behandlung erhalten, aber 7 Patienten hatten Sofosbuvir + Ribavirin und 2 Patienten einen Zyklophilin-Inhibitor erhalten.

** Patienten, bei denen Daten zur Nachbeobachtungswoche 12 fehlten, wurden als Responder gewertet, wenn ihr nächster verfügbarer HCV-RNA-Wert <LLOQ war. Siehe Resistenz in klinischen Studien für SVR-Raten nach vorhandenen oder fehlenden Ausgangspolymorphismen.

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

Compassionate Use

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

Daclatasvir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin:

In den randomisierten, doppelblinden Studien AI444042 und AI444010 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Daclatasvir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin (pegIFN/RBV) bei der Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei therapienaiven Erwachsenen mit kompensierter Lebererkrankung (einschließlich Zirrhose) untersucht. In Studie AI444042 waren Patienten, die mit HCV-Genotyp 4 infiziert waren, in Studie AI444010 Patienten infiziert mit Genotypen 1 oder 4, eingeschlossen. Studie AI444043 war eine offene, einarmige Studie von Daclatasvir mit pegIFN/RBV bei behandlungsnaiven Erwachsenen mit chronischer HCV-Genotyp-1-Infektion, die mit HIV koinfiziert waren.

AI444042: Patienten erhielten Daclatasvir (60 mg einmal täglich; n=82) oder Placebo (n=42) plus pegIFN/RBV über 24 Wochen. Patienten im Daclatasvir-Behandlungsarm, die nicht sowohl in Woche 4 als auch in Woche 12 nicht-nachweisbare HCV-RNA-Titer erreicht hatten, und alle Patienten aus dem Placebo-Behandlungsarm wurden weitere 24 Wochen mit pegIFN/RBV behandelt. Die behandelten Patienten waren im Mittel 49 Jahre (Bereich: 20 bis 71) alt, 77% waren Weiße, 19% Schwarze/Amerikaner afrikanischer Abstammung und 4% waren Hispanos oder Latinos. Zehn Prozent der Patienten hatten eine kompensierte Zirrhose und 75% der Patienten waren vom IL-28B rs12979860 non-CC Genotyp. Die Ergebnisse der Studie AI444042 sind in Tabelle 8 dargestellt. Das Ansprechen auf die Behandlung erfolgte schnell (in der Behandlungswoche 4 hatten 91% der mit Daclatasvir behandelten Patienten HCV RNA <LLOQ). Die SVR12-Raten waren höher bei Patienten mit IL-28B CC Genotyp als bei Patienten mit non-CC Genotypen und bei Patienten mit HCV-

Ausgangslast unter 800.000 I.E. /ml, aber durchgängig in allen Untergruppen höher bei mit Daclatasvir behandelten Patienten als bei Placebo-behandelten Patienten.

AI444010: Patienten erhielten Daclatasvir 60 mg einmal täglich (n=158) oder Placebo (n=78) plus pegIFN/RBV bis einschließlich Woche 12. Patienten, die der Daclatasvir-Behandlungsgruppe (60 mg einmal täglich) zugeteilt waren und bei denen in der Woche 4 HCV-RNA <LLOQ und in der Woche 10 HCV-RNA nicht nachweisbar waren, wurden dann randomisiert für weitere 12 Wochen Behandlungsdauer entweder Daclatasvir 60 mg + pegIFN/RBV oder Placebo + pegIFN/RBV zugeteilt, für eine gesamte Behandlungsdauer von 24 Wochen. Patienten, die ursprünglich entweder Placebo zugeteilt waren oder die unter Daclatasvir-Behandlung in Woche 4 nicht HCV-RNA<LLOQ erreichten und auch in Woche 10 nicht unter die HCV-RNA Nachweisgrenze kamen, setzten die Behandlung mit pegIFN/RBV für insgesamt 48 Wochen Behandlungsdauer fort. Das mittlere Alter der Patienten in dieser Studie betrug 50 Jahre (Bereich: 18 bis 67). 79% der Patienten waren Weiße, 13% waren Schwarze/Amerikaner afrikanischer Abstammung, 1% waren Asiaten und 9% waren Hispanos oder Latinos. Sieben Prozent der Patienten hatten eine kompensierte Zirrhose; 92% hatten den HCV-Genotyp 1 (72% 1a und 20% 1b) und 8% hatten den HCV-Genotyp 4; 65% der Patienten hatten IL-28B rs12979860 non-CC-Genotypen.

Die Ergebnisse der Studie AI444010 für die Patienten, die mit Genotyp 4 infiziert waren, sind in Tabelle 8 dargestellt. Bei Genotyp 1 betrugen die SVR12-Raten 64% (54% bei 1a und 84% bei 1b) bei Patienten, die mit Daclatasvir + pegIFN/RBV behandelt wurden und 36% bei Patienten, die mit Placebo + pegIFN/RBV behandelt wurden. Bei den mit Daclatasvir-behandelten Patienten, für die HCV-RNA-Werte sowohl aus der Nachbeobachtungswoche 12 als auch aus der Nachbeobachtungswoche 24 vorlagen, lag die Übereinstimmung zwischen SVR12 und SVR24 bei 97% beim HCV-Genotyp 1 und bei 100% beim HCV-Genotyp 4.

Tabelle 8: Ansprechraten, Daclatasvir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin (pegIFN/RBV), therapienaive Patienten mit HCV-Genotyp 4

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

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

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

‡ Virologisches Versagen während der Behandlung beinhaltet einen virologischer Durchbruch (bestätigter Anstieg der Viruslast um mehr als 1 $\log_{10}$ gegenüber dem Nadir oder jeder bestätige HCV-RNA-Titer >LLOQ nach bestätigtem "nicht-nachweisbar" während der Behandlungszeit), Patienten, die Kriterien für Protokoll-definierte Abbruchregeln erfüllten, und Patienten mit entweder fehlenden HCV-Titern oder

nachweisbaren HCV-Titern am Behandlungsende. Ein Rückfall war definiert als bestätigter HCV-RNA-Titer ≥LLOQ während der Nachbeobachtung nach nicht-nachweisbarer HCV-RNA bei Behandlungsende.

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

Langzeit-Wirksamkeitsdaten
Begrenzte Daten sind aus noch laufenden Nachbeobachtungsstudien zur Beurteilung der Nachhaltigkeit des Ansprechens bis zu 3 Jahre nach der Behandlung mit Daclatasvir verfügbar. Unter Patienten, die unter Daclatasvir und Sofosbuvir (± Ribavirin) eine SVR12 erreichten, sind bei einer mittleren Beobachtungszeit von 15 Monaten nach SVR12 keine Rückfälle aufgetreten. Unter Patienten die unter Daclatasvir +pegINF/RBV eine SVR12 erreichten, sind bei einer mittleren Beobachtungszeit von 22 Monaten nach SVR12 bei 1% Rückfälle aufgetreten.

Resistenz in klinischen Studien
Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir
In der Studie AI444040 wurden bei 16% der Patienten (33/203) (9/130 Genotyp 1a, 4/32 Genotyp 1b, 14/23 Genotyp 2 und 6/18 Genotyp 3) zu Studienbeginn (Baseline) NS5A-Polymorphismen gefunden, die dafür bekannt sind, *in vitro* die Suszeptibilität für eine Hemmung durch Daclatasvir zu reduzieren. Diese mit einer NS5A-Resistenz assoziierten Polymorphismen (RAPs) beinhalteten M28T, Q30E/H/R, L31M und Y93C/H/N bei Genotyp 1a-Patienten; L31M und Y93H bei Genotyp 1b-Patienten; L31M bei Genotyp 2-Patienten und A30K/S, L31M, und Y93H bei Genotyp 3-Patienten. Mit Ausnahme eines einzelnen mit Genotyp 3 infizierten Patienten, der nach Behandlung mit Daclatasvir und Sofosbuvir (ohne Ribavirin) einen viralen Rückfall erlitt, erreichten alle Patienten mit vorbestehenden Daclatasvir-resistenten Varianten eine SVR. Die Resistenzanalyse des einen Genotyp 3-infizierten Patienten, der den Rückfall erlitt, zeigte außer der bereits bestehenden NS5A-A30K-S621/V-Polymorphismen keine anderen RAPs zum Zeitpunkt des Rückfalls.

Bei einer Auswertung von 148 Patienten, bei denen zu Beginn der Studie ALLY-3 Resistenzdaten vorlagen, hatte das Virus von 52% (77/148) der Patienten zu Studienbeginn NS5A-Polymorphismen in mit Resistenzen assoziierten Positionen (jede Abweichung von den Referenz NS5A-Aminosäurepositionen 28, 30, 31, 58, 62, 92 oder 93), was durch populationsbasierte Sequenzierung ermittelt wurde. SVR-Raten bei Vorliegen oder Nicht-Vorliegen einer Zirrhose und NS5A-Polymorphismen zu Studienbeginn sind in Tabelle 9 aufgeführt. Die mit Sofosbuvir-Resistenz assoziierte Substitution S282T konnte mit populationsbasierter Sequenzierung zu Studienbeginn in keiner der NS5B-Sequenzen der in der ALLY-3-Studie eingeschlossenen Patienten gefunden werden.

Tabelle 9: SVR12-Raten bei Patienten mit HCV-Genotyp 3 mit/ohne NS5A-Polymorphismen zu Studienbeginn, nach Zirrhosestatus, in der Studie ALLY-3 (Daklinza + Sofosbuvir für 12 Wochen)

NS5A-Polymorphismen	SVR12 mit NS5A-Polymorphismen			SVR12 ohne NS5A-Polymorphismen		
	gesamt	Zirrhose	keine Zirrhose	gesamt	Zirrhose	keine Zirrhose
Polymorphismen in anderen NS5A-Bereichen als Y93*	58/64 (91%)	9/14 (64%)	49/50 (98%)	66/71 (93%)	10/14 (71%)	56/57 (98%)
Y93H**	7/13 (54%)	1/4 (25%)	6/9 (67%)	124/135 (92%)	19/28 (68%)	105/107 (98%)

* Polymorphismen in bekannten NS5A-Aminosäurepositionen beinhalteten M28, A30, L31, P58, S62 und E92; 13 Patienten (4 mit Zirrhose und 9 ohne Zirrhose) mit Y93H zu Studienbeginn wurden bei dieser Auswertung ausgeschlossen.

** 9% (13/148) der Patienten hatten NS5A-Y93H zu Studienbeginn.

Virologisches Versagen trat bei 17 von 152 mit HCV-Genotyp 3-infizierten Patienten in der Studie ALLY-3 auf. Nach Studienbeginn wurden von 17/17 Patienten NS5A-Sequenzierungsdaten und von 16/17 Patienten NS5B-Sequenzierungsdaten für das Virus vorgelegt. Das Virus aller 17 Patienten wies bei Therapieversagen eine oder mehrere der mit NS5A-Resistenz assoziierten Substitutionen A30K/S, L31I, S62A/L/P/T und Y93H auf. Die häufigste Substitution bei Therapieversagen war Y93H (15 Patienten), die zu Beginn bei 6 Patienten beobachtet wurde und bei 9 Patienten neu auftrat. Hinsichtlich NS5B hatte 1 von 16 Patienten bei Therapieversagen das Virus mit der neu aufgetretenen Substitution S282T, die mit NS5B-Resistenz assoziiert ist.
Die Studie ALLY-3 ergab wenig Daten zur Persistenz von mit Daclatasvir-Resistenz assoziierten Substitutionen.

Daclatasvir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin
Vor der Behandlung bestehende NS5A-Polymorphismen, die dafür bekannt sind, *in vitro* einen Verlust der Suszeptibilität gegenüber Daclatasvir zu vermitteln (Genotyp 1a: M28T, Q30H/R, L31M/V, Y93H/N; Genotyp 1b: L31M, Y93C/H; Genotyp 4: L28M, L30R, M31V,) wurden bei 9/125 (7%) Genotyp 1a-, bei 8/50 (16%) Genotyp 1b- und bei 57/94 (61%) Genotyp 4-infizierten therapienaiven Patienten nachgewiesen. Die Mehrzahl der Patienten (5/9 [56%] Genotyp 1a-Patienten, 6/8 [75%] Genotyp 1b-Patienten und 52/57 [91%] Genotyp 4-Patienten) mit diesen NS5A-RAPs vor der Behandlung erreichte eine SVR.
Bei 210 (153 Genotyp 1a und 57 Genotyp 1b) therapienaiven Patienten und vorherigen Non-Respondern, bei denen ein Therapieversagen auftrat, entwickelten sich im Allgemeinen NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten (139/153 Genotyp 1a und 49/57 Genotyp 1b). Die am häufigsten gefundene NS5A-Variante beinhaltete Q30E oder Q30R in Kombination mit L31M. Die Mehrheit der Genotyp 1a-Therapieversager zeigte eine Entwicklung von NS5A-Varianten, die an Q30 gefunden wurden (127/139 Patienten [91%,]), und die Mehrheit der Genotyp 1b-Therapieversager zeigte eine Entwicklung von NS5A-Varianten, die an L31 (37/49 [76%]) und/oder Y93H (34/49 [69%]) gefunden wurden. Diese NS5A-Varianten wurden gemeinsam bei 36/49 (74%) der Patienten bei Therapieversagen gefunden und entwickelten sich entweder gemeinsam (25/36 der Patienten [69%] mit L31M/V-Y93H) oder, wenn sich eine entwickelte, existierte die andere schon vorher (11/36 Patienten [31%]).
Bei 133 (103 Genotyp 1a und 30 Genotyp 1b) therapienaiven Patienten und vorherigen Non-Respondern, die SVR24 nicht erreichten und 48 Wochen nach der Behandlung nachbeobachtet wurden, blieben die Signaturen der mit Genotyp 1a und Genotyp 1b NS5A-Resistenz-assoziierten Varianten im Allgemeinen bestehen. Ein Austausch durch eine Wildtyp-Sequenz wurde bei 2/133 (2%; 2/103 Genotyp 1a- und 0/30 Genotyp 1b-Patienten) der virologischen Therapieversager festgestellt.

Kinder und Jugendliche
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Daklinza eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der chronischen Hepatitis C gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Daclatasvir wurden bei gesunden erwachsenen Probanden und bei Patienten mit chronischer HCV untersucht. Nach mehrfachen oral eingenommenen Dosen Daclatasvir 60 mg einmal täglich in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit chronischer HCV vom Genotyp 1 war das geometrische Mittel (Coefficient of Variation%) der C_{max} von Daclatasvir 1534 (58) ng/ml, der AUC_{0-24h} 14122 (70) ng•h/ml und der C_{min} 232 (83) ng/ml.

Resorption
Daclatasvir, als Tablette eingenommen, wurde nach mehrfachen oralen Dosen schnell resorbiert mit auftretenden Spitzenplasmakonzentrationen zwischen 1 und 2 Stunden.

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

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

Verteilung
Im Steady-state betrug die Proteinbindung von Daclatasvir bei HCV-infizierten Patienten ungefähr 99% und war dosisunabhängig im untersuchten Dosisbereich (1 mg bis 100 mg). Bei Patienten, die eine Tablette Daclatasvir 60 mg oral gefolgt von 100 µg [^{13}C, ^{15}N]-Daclatasvir intravenös erhielten, betrug das geschätzte Verteilungsvolumen im Steady-state 47 l. *In-vitro-S*tudien zeigen, dass Daclatasvir aktiv und passiv in die Leberzellen transportiert wird. Der aktive Transport wird durch OCT1 und andere nicht identifizierte Aufnahmetransporter vermittelt, jedoch nicht durch Organo-Anion-Transporter (OAT) 2, ein Natriumtaurocholat-kotransportierendes Polypeptid (sodium-taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP)) oder OATPs.

Daclatasvir ist ein Inhibitor von P-gp, OATP 1B1 und BCRP. *In vitro* ist Daclatasvir ein Inhibitor des Renalen-Aufnahme-Transporters (renal uptake transporter), des OAT1 und 3 und von OCT2, aber es ist kein klinischer Effekt auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Substraten dieser Transporter zu erwarten.

Biotransformation
In-vitro- und *in vivo*-Studien zeigten, dass Daclatasvir ein Substrat von CYP3A ist, wobei CYP3A4 die hauptsächlich für den Metabolismus verantwortliche CYP-Isoform ist. Keiner der Metaboliten im Kreislauf wurde mit einem Level höher als 5% der Konzentration der Ausgangssubstanz gefunden. Daclatasvir inhibierte *in vitro* nicht (IC_{50} > 40 µM) die CYP Enzyme 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 oder 2D6.

Elimination
Nach einer oralen Einzeldosis von ^{14}C–Daclatasvir bei gesunden Probanden wurden 88% der Gesamtradioaktivität in den Fäzes (53% als unveränderte Substanz) und 6,6% in den Urin (im Wesentlichen als unveränderte Substanz) ausgeschieden. Diese Daten zeigen, dass die Leber das Hauptorgan für die Clearance von Daclatasvir beim Menschen ist. *In-vitro-S*tudien zeigen, dass Daclatasvir aktiv und passiv in die Leberzellen transportiert wird. Der aktive Transport wird durch OCT1 und andere nicht identifizierte Aufnahmetransporter vermittelt. Nach Mehrfachgabe von Daclatasvir bei HCV-infizierten Patienten lag die terminale Eliminationshalbwertszeit von Daclatasvir zwischen 12 bis 15 Stunden. Bei Patienten, die eine Tablette Daclatasvir 60 mg oral gefolgt von 100 µg [^{13}C, ^{15}N]-Daclatasvir intravenös erhielten, betrug die Gesamtclearance 4,24 l/h.

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

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

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

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

dieser Dosis entsprechende AUC-Wert bei männlichen Tieren beträgt das 19-fache der klinischen AUC-Exposition.

Entwicklung des Fetus und des Embryos
Daclatasvir ist bei Ratten und Kaninchen bei oder über dem 4-fachen (Ratte) und 16-fachen (Kaninchen) der klinischen AUC-Exposition embryotoxisch und teratogen. Die toxischen Auswirkungen auf die Entwicklung waren erhöhte embryofetale Sterblichkeit, verringertes Körpergewicht des Fetus und vermehrtes Auftreten fetaler Missbildungen und Abweichungen. Bei Ratten betrafen die Missbildungen hauptsächlich Gehirn, Schädel, Augen, Ohren, Nase, Lippen, Gaumen oder Gliedmaßen und bei Kaninchen Rippen und den kardiovaskulären Bereich. Die maternale Toxizität einschließlich Mortalität, Abgänge, unerwünschte klinische Reaktionen, Gewichtsverlust und verringerte Nahrungsaufnahme wurde bei beiden Spezies bei Expositionen, die das 25-fache (Ratte) und 72-fache (Kaninchen) der klinischen AUC-Exposition betrugen, beobachtet.

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Lactose
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Siliciumdioxid (E551)
Magnesiumstearat

Tabletten-Filmüberzug
Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol 400
Indigocarmin Aluminiumsalz (E132)
Eisen(II,III)-hydroxid-oxid x H_20 (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polyvinylchlorid/Polychlortrifluorethylen (PVC/PCTFE) transparente Blisterpackung versiegelt mit Aluminiumfolie.
Packungsgröße mit 28 Filmtabletten in perforierten Einzeldosis-Blisterpackungen.
Packungsgröße mit 28 Filmtabletten in nicht-perforierten Kalender-Blisterpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 22. August 2014

10. STAND DER INFORMATION

{MM.JJJJ}

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

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Daklinza 60 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält Daclatasvir Dihydrochlorid entsprechend 60 mg Daclatasvir.

Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:
Jede 60mgFilmtablette enthält 116 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

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

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

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

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

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

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

Dosierungsänderung, Unterbrechung und Abbruch der Behandlung
Eine Dosierungsänderung von Daklinza zum Management von Nebenwirkungen wird nicht empfohlen. Wenn eine der Komponenten des Regimes wegen Nebenwirkungen abgesetzt werden muss, darf Daklinza nicht als Monotherapie angewendet werden.
Es gibt keine virologischen Abbruchkriterien für die Behandlung mit der Kombination von Daklinza mit Sofosbuvir.

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

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

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

Dosierungsempfehlungen für Begleitmedikation
Starke Inhibitoren des Cytochrom-P450-Enzyms 3A4 (CYP3A4)
Die Daklinza-Dosis sollte auf 30 mg einmal täglich reduziert werden, wenn es zusammen mit starken Inhibitoren von CYP3A4 angewendet wird.

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

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

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

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

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Allgemein
Die Sicherheit und Wirksamkeit der Kombination Daklinza und Sofosbuvir wurde bei einer begrenzten Anzahl von Patienten mit Zirrhose in klinischen Studien untersucht. Es laufen weitere Studien mit dieser Kombination.

Schwere Bradykardie und Herzblock
Fälle von schwerer Bradykardie und Herzblock wurden bei der Anwendung von Daklinza in Kombination mit Sofosbuvir sowie Amiodaron als Begleitmedikation mit oder ohne gleichzeitige Einnahme Herzfrequenz senkender Arzneimittel beobachtet. Der hierfür verantwortliche Mechanismus ist nicht bekannt.
Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron wurde durch die klinische Entwicklung von Sofosbuvir plus direkt wirkende antivirale Mittel (DAAs) eingeschränkt. Die Fälle sind potenziell lebensbedrohlich; daher sollte Amiodaron nur bei mit Daklinza und Sofosbuvir behandelten Patienten angewendet werden, wenn alternative Behandlungen mit Antiarrhythmika nicht vertragen werden oder nicht angewendet werden dürfen.

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

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

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

Spezifische Aktivität gegen die verschiedenen HCV-Genotypen
Zu Empfehlungen zu Behandlungsregimen bei verschiedenen HCV-Genotypen siehe Abschnitt 4.2.
Zu Angaben zur Genotyp-spezifischen virologischen und klinischen Aktivität siehe Abschnitt 5.1.
Aufgrund der begrenzten Erfahrung mit der Anwendung von Sofosbuvir in Kombination mit Daklinza bei Patienten mit Genotyp 1-Infektion und kompensierter Zirrhose bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der geeignetsten Anwendung von Daklinza (Anwendungsdauer, Rolle von Ribavirin) bei diesen Patienten.
Daten, die die Behandlung einer Genotyp-2-Infektion mit Daklinza und Sofosbuvir stützen, sind begrenzt.

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

Obwohl dies nicht bei Patienten, die mit dem HCV-Genotyp 4 infiziert sind, untersucht wurde, ist zu erwarten, dass die Kombination von Daklinza und Sofosbuvir eine ähnliche Wirksamkeit bei Genotyp 4 wie bei Genotyp 1 hat. Diese Einschätzung beruht auf der antiviralen Aktivität *in-vitro* und auf verfügbaren klinischen Daten von Daklinza in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin (siehe Abschnitt 5.1).
Daklinza wurde nicht bei Patienten untersucht, die mit dem HCV-Genotyp 5 oder 6 infiziert sind und es kann keine Empfehlung für ein Behandlungsregime gegeben werden.

Dekompensierte Lebererkrankungen
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Daklinza zur Behandlung der HCV-Infektion bei Patienten mit einer dekompensierten Lebererkrankung wurden in klinischen Studien (siehe Genotyp-spezifische Aktivität weiter oben) nicht nachgewiesen.

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

Schwangerschaft und Anforderungen an die Empfängnisverhütung
Daklinza soll nicht während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung anwenden, angewendet werden. Eine hochwirksame Empfängnisverhütung sollte auch noch 5 Wochen nach Ende der Therapie mit Daklinza fortgeführt werden (siehe Abschnitt 4.6).
Wenn Daklinza zusammen mit Ribavirin angewendet wird, gelten die Kontraindikationen und Warnhinweise für Ribavirin. Bei allen Tierarten, die Ribavirin ausgesetzt waren, wurden signifikante teratogene und/oder embryotoxische Wirkungen nachgewiesen. Deshalb muss mit äußerster Sorgfalt darauf geachtet werden, eine Schwangerschaft bei Patientinnen und Partnerinnen von Patienten zu verhüten (siehe die Fachinformation /Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Ribavirin).

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

Koinfektion mit HCV/HBV (Hepatitis B Virus)
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Daklinza zur Behandlung der HCV-Infektion bei Patienten, die mit HBV koinfiziert sind, wurde nicht untersucht.

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

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln
Koadministration von Daklinza kann die Konzentration anderer Arzneimitteln beeinflussen und andere Arzneimitteln können die Konzentration von Daclatasvir beeinflussen. Siehe Abschnitt 4.3 bezüglich einer Liste von Arzneimitteln, deren gemeinsame Anwendung mit Daklinza wegen eines möglichen Wirksamkeitsverlustes kontraindiziert ist. Siehe Abschnitt 4.5 bezüglich gesicherter oder anderer möglicherweise relevanter Arzneimittel-Wechselwirkungen.

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

Wichtige Information über sonstige Bestandteile von Daklinza
Daklinza enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindikationen bei gleichzeitiger Anwendung (siehe Abschnitt 4.3)
Daklinza ist kontraindiziert in Kombination mit Arzneimitteln, die starke Induktoren für CYP3A4 und P-gp sind, z.B. Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, systemisch angewendetes Dexamethason und das pflanzliche Mittel Johanniskraut *(Hypericum perforatum),* da dies zu einer geringeren Exposition und zu Wirksamkeitsverlust von Daklinza führen kann.

Mögliche Arzneimittel-Wechselwirkungen
Daclatasvir ist ein Substrat von CYP3A4, P-gp und dem Organo-Kation-Transporter (OCT) 1. Starke oder moderate Induktoren von CYP3A4 und P-gp können die Plasmaspiegel und therapeutische Wirksamkeit von Daclatasvir senken. Die Koadministration mit starken Induktoren von CYP3A4 und P-gp ist kontraindiziert, wohingegen eine Dosisanpassung von Daklinza bei gleichzeitiger Anwendung mit moderaten Induktoren von CYP3A4 und P-gp empfohlen wird (siehe Tabelle 3). Starke Inhibitoren von CYP3A4 können die Plasmaspiegel von Daclatasvir erhöhen. Bei Koadministration mit starken Inhibitoren von CYP3A4 wird eine Dosisanpassung von Daklinza empfohlen (siehe Tabelle 3). Die Koadministration von Arzneimitteln, die die Aktivität von P-gp oder OCT1 inhibieren, hat wahrscheinlich einen begrenzten Einfluss auf die Daclatasvir-Exposition.

Daclatasvir ist ein Inhibitor von P-gp, dem Organo-Anion-Transporter-Polypeptid (OATP) 1B1, OCT1 und dem Brustkrebs-Resistenz-Protein (BCRP). Die Anwendung von Daklinza kann die systemische Exposition von Arzneimitteln, die Substrate von P-gp, OATP 1B1, OCT1 oder BCRP sind, erhöhen, was deren therapeutische Wirksamkeit und Nebenwirkungen verlängern bzw. verstärken kann. Vorsicht ist geboten bei Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite (siehe Tabelle 3).

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

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

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

Tabelle 3: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen mit anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Therapiegebiet	**Wechselwirkung**	**Empfehlungen bzgl. gleichzeitiger Anwendung**
ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL, HCV		
Nukleotidanaloge Polymerase-Inhibitoren		
Sofosbuvir 400 mg einmal täglich (Daclatasvir 60 mg einmal täglich) Die Studie wurde bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion durchgeführt.	↔ Daclatasvir * AUC: 0,95 (0,82; 1,10) C_{max}: 0,88 (0,78; 0,99) C_{min}: 0,91 (0,71; 1,16) ↔ GS-331007 ** AUC: 1,0 (0,95; 1,08) C_{max}: 0,8 (0,77; 0,90) C_{min}: 1,4 (1,35; 1,53) * Daclatasvir wurde mit einer historischen Referenz verglichen (Daten aus 3 Studien mit Daclatasvir 60 mg einmal täglich zusammen mit Peginterferon alfa und Ribavirin). ** GS-331007 ist der im Kreislauf befindliche Hauptmetabolit der Prodrug Sofosbuvir.	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Sofosbuvir erforderlich.
Proteaseinhibitoren		
Boceprevir	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch *zu erwarten, da Boceprevir CYP3A4 inhibiert:* ↑ Daclatasvir	Die Dosis von Daklinza sollte auf 30 mg einmal täglich reduziert werden, wenn es zusammen mit Boceprevir oder anderen starken CYP3A4-Inhibitoren angewendet wird.

Tabelle 3: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen mit anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Therapiegebiet	**Wechselwirkung**	**Empfehlungen bzgl. gleichzeitiger Anwendung**
Simeprevir 150 mg einmal täglich (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)	↑ Daclatasvir AUC: 1,96 (1,84; 2,10) C_{max}: 1,50 (1,39; 1,62) C_{min}: 2,68 (2,42; 2,98) ↑ Simeprevir AUC: 1,44 (1,32; 1,56) C_{max}: 1,39 (1,27; 1,52) C_{min}: 1,49 (1,33; 1,67)	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Simeprevir erforderlich
Telaprevir 500 mg q12h (Daclatasvir 20 mg einmal täglich) **Telaprevir 750 mg q8h** (Daclatasvir 20 mg einmal täglich)	↑ Daclatasvir AUC: 2,32 (2,06; 2,62) C_{max}: 1,46 (1,28; 1,66) ↔ Telaprevir AUC: 0,94 (0,84; 1,04) C_{max}: 1,01 (0,89; 1,14) ↑ Daclatasvir AUC: 2,15 (1,87; 2,48) C_{max}: 1,22 (1,04; 1,44) ↔ Telaprevir AUC: 0,99 (0,95; 1,03) C_{max}: 1,02 (0,95; 1,09) CYP3A4 Inhibition durch Telaprevir	Die Dosis von Daklinza sollte auf 30 mg einmal täglich reduziert werden, wenn es zusammen mit Telaprevir oder anderen starken CYP3A4-Inhibitoren angewendet wird.
Andere antivirale Arzneimittel, HCV		
Peginterferon alfa 180 µg einmal wöchentlich und Ribavirin 1000 mg oder 1200 mg/Tag verteilt auf 2 Dosen (Daclatasvir 60 mg einmal täglich) Die Studie wurde bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion durchgeführt.	↔ Daclatasvir AUC: ↔* C_{max}: ↔* C_{min}: ↔* ↔ Peginterferon alfa C_{min}: ↔* ↔ Ribavirin AUC: 0,94 (0,80; 1,11) C_{max}: 0,94 (0,79; 1,11) C_{min}: 0,98 (0,82; 1,17) * Die PK-Parameter für Daclatasvir, das in dieser Studie zusammen mit Peginterferon alfa und Ribavirin angewendet wurde, waren ähnlich wie diejenigen in einer Studie, in der HCV-infizierte Patienten eine 14-tägige Daclatasvir-Monotherapie erhielten. Die PK-Tiefstwerte für Peginterferon alfa waren bei Patienten, die Peginterferon alfa, Ribavirin und Daclatasvir erhielten, ähnlich wie bei	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza, Peginterferon alfa oder Ribavirin erforderlich.

Tabelle 3: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen mit anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Therapiegebiet	**Wechselwirkung**	**Empfehlungen bzgl. gleichzeitiger Anwendung**
	Patienten, die Peginterferon alfa, Ribavirin und Placebo erhielten.	
ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL, HIV oder HBV		
Proteaseinhibitoren		
Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg einmal täglich (Daclatasvir 20 mg einmal täglich)	↑ Daclatasvir AUC*: 2,10 (1,95; 2,26) C_{max}*: 1,35 (1,24; 1,47) C_{min}*: 3,65 (3,25; 4,11) CYP3A4-Hemmung durch Ritonavir * Ergebnisse sind auf die 60 mg-Dosis normiert.	Die Dosis von Daklinza sollte auf 30 mg einmal täglich reduziert werden, wenn es zusammen mit Atazanavir/Ritonavir, Atazanavir/Cobicistat oder anderen starken CYP3A4-Inhibitoren angewendet wird.
Atazanavir/Cobicistat	Interaktion nicht untersucht, *ist jedoch zu erwarten, da Atazanavir/Cobicistat CYP3A4 inhibieren:* ↑ Daclatasvir	
Darunavir 800 mg/Ritonavir 100 mg einmal täglich (Daclatasvir 30 mg einmal täglich)	↔ Daclatasvir AUC: 1,41 (1,32; 1,50) C_{max}: 0,77 (0,70; 0,85) ↔ Darunavir AUC: 0,90 (0,73; 1,11) C_{max}: 0,97 (0,80; 1,17) C_{min}: 0,98 (0,67; 1,44)	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza 60 mg täglich oder Darunavir/Ritonavir (800 mg/100 mg einmal oder 600 mg/100 mg zweimal täglich) oder Darunavir/Cobicistat erforderlich.
Darunavir/cobicistat	Interaktion nicht untersucht, es wird jedoch *erwartet:* ↔ Daclatasvir	
Lopinavir 400 mg/Ritonavir 100 mg zweimal täglich (Daclatasvir 30 mg einmal täglich)	↔ Daclatasvir AUC: 1,15 (1,07; 1,24) C_{max}: 0,67 (0,61; 0,74) ↔ Lopinavir* AUC: 1,15 (0,77; 1,72) C_{max}: 1,22 (1,06; 1,41) C_{min}: 1,54 (0,46; 5,07) * der Effekt von 60 mg Daclatasvir auf Lopinavir könnte höher sein.	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza 60 mg täglich oder Lopinavir/Ritonavir erforderlich.
Nukleosid-/Nukleotidanaloge Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)		
Tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg einmal täglich (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)	↔ Daclatasvir AUC: 1,10 (1,01; 1,21) C_{max}: 1,06 (0,98; 1,15) C_{min}: 1,15 (1,02; 1,30) ↔ Tenofovir AUC: 1,10 (1,05; 1,15) C_{max}: 0,95 (0,89; 1,02) C_{min}: 1,17 (1,10; 1,24)	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Tenofovir erforderlich.

Tabelle 3: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen mit anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Therapiegebiet	**Wechselwirkung**	**Empfehlungen bzgl. gleichzeitiger Anwendung**
Lamivudin **Zidovudin** **Emtricitabin** **Abacavir** **Didanosin** **Stavudin**	Interaktion nicht untersucht, es wird jedoch *erwartet:* ↔ Daclatasvir ↔ NRTI	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder den NRTIs erforderlich.
Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg einmal täglich (Daclatasvir 60 mg einmal täglich/120 mg einmal täglich)	↓ Daclatasvir AUC*: 0,68 (0,60; 0,78) C_{max}*: 0,83 (0,76; 0,92) C_{min}*: 0,41 (0,34; 0,50) Induktion von CYP3A4 durch Efavirenz * Ergebnisse sind auf die 60 mg-Dosis normiert.	Die Dosis von Daklinza sollte auf 90 mg einmal täglich erhöht werden, wenn es zusammen mit Efavirenz angewendet wird.
Etravirin **Nevirapin**	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch *zu erwarten, da Etravirin oder Nevirapin CYP3A4 induzieren:* ↓ Daclatasvir	Da keine Daten vorliegen, wird die gleichzeitige Anwendung von Daklinza und Etravirin oder Nevirapin nicht empfohlen.
Rilpivirin	Interaktion nicht untersucht, es wird jedoch *erwartet:* ↔ Daclatasvir ↔ Rilpivirin	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Rilpivirin erforderlich.
Integrase-Inhibitoren		
Dolutegravir 50 mg einmal täglich (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)	↔ Daclatasvir AUC: 0,98 (0,83; 1,15) C_{max}: 1,03 (0,84; 1,25) C_{min}: 1,06 (0,88; 1,29) ↑ Dolutegravir AUC: 1,33 (1,11; 1,59) C_{max}: 1,29 (1,07; 1,57) C_{min}: 1,45 (1,25; 1,68) Hemmung von P-gp und BCRP durch Daclatasvir	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Dolutegravir erforderlich.
Raltegravir	Interaktion nicht untersucht, es wird jedoch *erwartet:* ↔ Daclatasvir ↔ Raltegravir	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Raltegravir erforderlich.
Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin, Tenofovirdisoproxilfumarat	Interaktion für diese Fix-Dosis-Kombination nicht untersucht, *ist jedoch zu erwarten, da Cobicistat CYP3A4 inhibiert:* ↑ Daclatasvir	Die Dosis von Daklinza sollte auf 30 mg einmal täglich reduziert werden, wenn es zusammen mit Cobicistat oder anderen starken CYP3A4-Inhibitoren angewendet wird.

Tabelle 3: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen mit anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Therapiegebiet	**Wechselwirkung**	**Empfehlungen bzgl. gleichzeitiger Anwendung**
Fusionsinhibitor		
Enfuvirtid	Interaktion nicht untersucht, es wird jedoch *erwartet:* ↔ Daclatasvir ↔ Enfuvirtid	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Enfuvirtid erforderlich.
CCR5-Rezeptor-Antagonist		
Maraviroc	Interaktion nicht untersucht, es wird jedoch *erwartet:* ↔ Daclatasvir ↔ Maraviroc	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Maraviroc erforderlich.
SÄUREHEMMENDE WIRKSTOFFE		
H_2-Rezeptor-Antagonisten		
Famotidin 40 mg Einzeldosis (Daclatasvir 60 mg Einzeldosis)	↔ Daclatasvir AUC: 0,82 (0,70; 0,96) C_{max}: 0,56 (0,46; 0,67) C_{min}: 0,89 (0,75; 1,06) Erhöhung des pH-Werts im Magen	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza erforderlich.
Protonenpumpeninhibitoren		
Omeprazol 40 mg einmal täglich (Daclatasvir 60 mg Einzeldosis)	↔ Daclatasvir AUC: 0,84 (0,73; 0,96) C_{max}: 0,64 (0,54; 0,77) C_{min}: 0,92 (0,80; 1,05) Erhöhung des pH-Werts im Magen	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza erforderlich.
ANTIBIOTIKA		
Clarithromycin **Telithromycin**	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch *zu erwarten, da diese Antibiotika CYP3A4 inhibieren:* ↑ Daclatasvir	Die Dosis von Daklinza sollte auf 30 mg einmal täglich reduziert werden, wenn es zusammen mit Clarithromycin, Telithromycin oder anderen starken CYP3A4-Inhibitoren angewendet wird.
Erythromycin	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch *zu erwarten, da dieses Antibiotikum CYP3A4 inhibiert:* ↑ Daclatasvir	Die Anwendung von Daklinza zusammen mit Erythromycin kann zu erhöhten Plasmaspiegeln von Daclatasvir führen. Vorsicht bei der Anwendung.
Azithromycin **Ciprofloxacin**	Interaktion nicht untersucht, es wird jedoch *erwartet:* ↔ Daclatasvir ↔ Azithromycin oder Ciprofloxacin	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza, Azithromycin oder Ciprofloxacin erforderlich.

Tabelle 3: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen mit anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Therapiegebiet	**Wechselwirkung**	**Empfehlungen bzgl. gleichzeitiger Anwendung**
ANTIKOAGULANZIEN		
Dabigatranetexilat	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch *zu erwarten, da Daclatasvir P-gp inhibiert:* ↑ Dabigatranetexilat	Es wird empfohlen, die Behandlung sorgfältig zu überwachen, wenn eine Behandlung mit Daklinza bei Patienten begonnen werden soll, die Dabigatranetexilat oder andere intestinale P-gp-Substrate mit engem therapeutischem Fenster erhalten.
Warfarin	Interaktion nicht untersucht, es wird jedoch *erwartet:* ↔ Daclatasvir ↔ Warfarin	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Warfarin erforderlich.
ANTIKONVULSIVA		
Carbamazepin **Oxcarbazepin** **Phenobarbital** **Phenytoin**	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch *zu erwarten, da diese Antikonvulsiva CYP3A4 induzieren:* ↓ Daclatasvir	Die Anwendung von Daklinza zusammen mit Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin oder anderen starken CYP3A4-Induktoren ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
ANTIDEPRESSIVA		
Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren		
Escitalopram 10 mg einmal täglich (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)	↔ Daclatasvir AUC: 1,12 (1,01; 1,26) C_{max}: 1,14 (0,98; 1,32) C_{min}: 1,23 (1,09; 1,38) ↔Escitalopram AUC: 1,05 (1,02; 1,08) C_{max}: 1,00 (0,92; 1,08) C_{min}: 1,10 (1,04; 1,16)	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Escitalopram erforderlich.
ANTIMYKOTIKA		
Ketoconazol 400 mg einmal täglich (Daclatasvir 10 mg Einzeldosis)	↑ Daclatasvir AUC: 3,00 (2,62; 3,44) C_{max}: 1,57 (1,31; 1,88) CYP3A4-Hemmung durch Ketoconazol	Die Dosis von Daklinza sollte auf 30 mg einmal täglich reduziert werden, wenn es zusammen mit Ketoconazol oder anderen starken CYP3A4-Inhibitoren angewendet wird.
Itraconazol **Posaconazol** **Voriconazol**	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch *zu erwarten, da diese Antimykotika CYP3A4 inhibieren:* ↑ Daclatasvir	

Tabelle 3: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen mit anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Therapiegebiet	**Wechselwirkung**	**Empfehlungen bzgl. gleichzeitiger Anwendung**
Fluconazol	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch *zu erwarten, da dieses Antimykotikum CYP3A4 inhibiert:* ↑ Daclatasvir ↔ Fluconazol	Es ist ein moderater Anstieg der Daclatasvir-Plasmaspiegel zu erwarten, aber es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Fluconazol erforderlich.
ANTIMYKOBAKTERIELLE WIRKSTOFFE		
Rifampicin 600 mg einmal täglich (Daclatasvir 60 mg Einzeldosis)	↓ Daclatasvir AUC: 0,21 (0,19; 0,23) C_{max}: 0,44 (0,40; 0,48) CYP3A4-Induktion durch Rifampicin	Die Anwendung von Daklinza zusammen mit Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin oder anderen starken CYP3A4-Induktoren ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Rifabutin **Rifapentin**	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch *zu erwarten, da diese antimykobakteriellen Wirkstoffe CYP3A4 induzieren:* ↓ Daclatasvir	
KARDIOVASKULÄRE WIRKSTOFFE		
Antiarrhythmika		
Digoxin 0,125 mg einmal täglich (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)	↑ Digoxin AUC: 1,27 (1,20; 1,34) C_{max}: 1,65 (1,52; 1,80) C_{min}: 1,18 (1,09; 1,28) P-gp-Hemmung durch Daclatasvir	Digoxin sollte zusammen mit Daklinza mit Vorsicht angewendet werden. Es sollte anfänglich die niedrigstmögliche Digoxin-Dosis verschrieben werden. Die Digoxin-Konzentration im Serum sollte überwacht und die Digoxin-Dosis anhand der Ergebnisse titriert werden, um die gewünschte klinische Wirkung zu erzielen.
Amiodaron	Wechselwirkung nicht untersucht.	Nur anwenden, wenn keine alternative Behandlung verfügbar ist. Bei gleichzeitiger Anwendung dieses Arzneimittels mit Daklinza in Kombination mit Sofosbuvir wird eine engmaschige Überwachung empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).
Calciumkanalblocker		
Diltiazem **Nifedipin** **Amlodipin**	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch *zu erwarten, da diese Calciumkanalblocker CYP3A4 inhibieren:* ↑ Daclatasvir	Die Anwendung von Daklinza zusammen mit einem dieser Calciumkanalblocker kann zu erhöhten Plasmaspiegeln von Daclatasvir führen. Vorsicht bei der Anwendung.

Tabelle 3: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen mit anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Therapiegebiet	**Wechselwirkung**	**Empfehlungen bzgl. gleichzeitiger Anwendung**
Verapamil	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch *zu erwarten, da Verapamil CYP3A4 und P-gp inhibiert:* ↑ Daclatasvir	Die Anwendung von Daklinza zusammen mit Verapamil kann zu erhöhten Plasmaspiegeln von Daclatasvir führen. Vorsicht bei der Anwendung.
CORTICOSTEROIDE		
Systemisches Dexamethason	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch *zu erwarten, da Dexamethason CYP3A4 induziert:* ↓ Daclatasvir	Die Anwendung von Daklinza zusammen mit systemischem Dexamethason oder anderen starken CYP3A4-Induktoren ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
PFLANZLICHE HEILMITTEL		
Johanniskraut (*Hypericum perforatum)*	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch *zu erwarten, da Johanniskraut CYP3A4 induziert:* ↓ Daclatasvir	Die Anwendung von Daklinza zusammen mit Johanniskraut oder anderen starken CYP3A4-Induktoren ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
HORMONELLE KONTRAZEPTIVA		
Ethinylestradiol 35 µg einmal täglich für 21 Tage + Norgestimat 0,180/0,215/0,250 mg einmal täglich für 7/7/7 Tage (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)	↔ Ethinylestradiol AUC: 1,01 (0,95; 1,07) C_{max}: 1,11 (1,02; 1,20) ↔ Norelgestromin AUC: 1,12 (1,06; 1,17) $C_{max:}$ 1,06 (0,99; 1,14) ↔ Norgestrel AUC: 1,12 (1,02; 1,23) C_{max}: 1,07 (0,99; 1,16)	Ein orales Kontrazeptivum, das 35 µg Ethinylestradiol und 0,180/0,215/0,250 mg Norgestimat enthält, wird zur Anwendung zusammen mit Daklinza empfohlen. Andere orale Kontrazeptiva wurden nicht untersucht.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Cyclosporin 400 mg Einzeldosis (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)	↔ Daclatasvir AUC: 1,40 (1,29; 1,53) C_{max}: 1,04 (0,94; 1,15) C_{min}: 1,56 (1,41; 1,71) ↔ Cyclosporin AUC: 1,03 (0,97; 1,09) C_{max}: 0,96 (0,91; 1,02)	Es ist keinerlei Dosierungsanpassung erforderlich, wenn Daklinza zusammen mit Cyclosporin, Tacrolimus, Sirolimus oder Mycophenolat-Mofetil angewendet wird.
Tacrolimus 5 mg Einzeldosis (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)	↔ Daclatasvir AUC: 1,05 (1,03; 1,07) C_{max}: 1,07 (1,02; 1,12) C_{min}: 1,10 (1,03; 1,19) ↔ Tacrolimus AUC: 1,00 (0,88; 1,13) C_{max}: 1,05 (0,90; 1,23)	
Sirolimus **Mycophenolat-Mofetil**	Interaktion nicht untersucht, es wird jedoch *erwartet:* ↔ Daclatasvir ↔ Immunsuppressivum	

Tabelle 3: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen mit anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Therapiegebiet	**Wechselwirkung**	**Empfehlungen bzgl. gleichzeitiger Anwendung**
LIPIDSENKENDE WIRKSTOFFE		
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren		
Rosuvastatin 10 mg Einzeldosis (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)	↑ Rosuvastatin AUC: 1,58 (1,44; 1,74) C_{max}: 2,04 (1,83; 2,26) Hemmung von OATP 1B1 und BCRP durch Daclatasvir	Vorsicht ist angebracht bei der Anwendung von Daklinza zusammen mit Rosuvastatin oder anderen Substraten von OATP 1B1 oder BCRP.
Atorvastatin **Fluvastatin** **Simvastatin** **Pitavastatin** **Pravastatin**	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch *zu erwarten, da Daclatasvir OATP 1B1 und/oder BCRP inhibiert:* ↑ Konzentration des Statins	
NARKOTISCHE ANALGETIKA		
Buprenorphin/Naloxon, 8/2 mg bis 24/6 mg einmal täglich individualisierte Dosis* (Daclatasvir 60 mg einmal täglich) * untersucht in opioidabhängigen Erwachsenen mit stabiler Buprenorphin/Naloxon-Erhaltungstherapie.	↔ Daclatasvir AUC: ↔* C_{max}: ↔* C_{min}: ↔* ↔ Buprenorphin AUC: 1,31 (1,15; 1,48) C_{max}: 1,30 (1,03; 1,64) C_{min}: 1,20 (1,15; 1,48) ↔ Norbuprenorphin AUC: 1,62 (1,33; 1,96) C_{max}: 1,65 (1,38; 1,99) C_{min}: 1,46 (1,16; 1,83) * im Vergleich zu einer historischen Referenz	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Buprenorphin erforderlich.
Methadon, 40-120 mg einmal täglich individualisierte Dosis* (Daclatasvir 60 mg einmal täglich) * untersucht in opioidabhängigen Erwachsenen mit stabiler Methadon-Erhaltungstherapie	↔ Daclatasvir AUC: ↔* C_{max}: ↔* C_{min}: ↔* ↔ R-Methadon AUC: 1,08 (0,94; 1,24) C_{max}: 1,07 (0,97; 1,18) C_{min}: 1,08 (0,93; 1,26) * im Vergleich zu einer historischen Referenz.	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Methadon erforderlich.
SEDATIVA		
Benzodiazepine		
Midazolam 5 mg Einzeldosis (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)	↔ Midazolam AUC: 0,87 (0,83; 0,92) C_{max}: 0,95 (0,88; 1,04)	Es ist keine Dosierungsanpassung von Midazolam, anderen

Tabelle 3: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen mit anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Wechselwirkung	Empfehlungen bzgl. gleichzeitiger Anwendung
Triazolam **Alprazolam**	Interaktion nicht untersucht, es wird jedoch *erwartet:* ↔ Triazolam ↔ Alprazolam	Benzodiazepinen oder anderen CYP3A4-Substraten erforderlich, wenn sie zusammen mit Daklinza angewendet werden.

Es sind keine klinisch relevanten Beeinflussungen der Pharmakokinetik zu erwarten, wenn Daclatasvir zusammen mit einem der folgenden Arzneimittel angewendet wird: PDE-5-Inhibitoren, Arzneimittel aus der Klasse der ACE-Inhibitoren (z.B. Enalapril), Arzneimittel aus der Klasse der Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (z.B. Losartan, Irbesartan, Olmesartan, Candesartan, Valsartan), Disopyramid, Propafenon, Flecainid, Mexilitin, Chinidin oder Antazida.

Kinder und Jugendliche
Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es gibt keine Daten über die Anwendung von Daclatasvir bei Schwangeren.
Tierstudien mit Daclatasvir zeigten embryotoxische und teratogene Wirkungen (siehe Abschnitt 5.3).
Das potenzielle Risiko für Menschen ist nicht bekannt.
Daklinza soll während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung verwenden, nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Eine hochwirksame Empfängnisverhütung sollte auch nach Ende der Therapie mit Daklinza noch für 5 Wochen fortgeführt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Da Daklinza in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, sind auch die Kontraindikationen und Warnhinweise für diese Arzneimittel zu beachten.
Für detaillierte Empfehlungen hinsichtlich Schwangerschaft und Empfängnisverhütung siehe die Fachinformationen (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) von Ribavirin und Peginterferon alfa.

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

Fertilität
Es sind keine Daten über die Auswirkungen von Daclatasvir auf die Fertilität beim Menschen verfügbar.
Bei Ratten wurden keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten oder die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Während der Behandlung mit Daklinza in Kombination mit Sofosbuvir wurde Schwindelgefühl berichtet und während der Behandlung mit Daklinza in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin wurden Schwindelgefühl, Aufmerksamkeitsstörungen, verschwommenes Sehen und verminderte Sehschärfe berichtet.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Das Sicherheitsprofil von Daclatasvir basiert insgesamt auf Daten von 1899 Patienten mit chronischer HCV-Infektion, die Daklinza einmal täglich, entweder in Kombination mit Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin (n=363, gepoolte Daten) oder in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin (n=1536, gepoolte Daten) in insgesamt 12 klinischen Studien erhielten.

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

Daklinza in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin
Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Ermüdung, Kopfschmerz, Pruritus, Anämie, grippeähnliche Erkrankung, Übelkeit, Schlaflosigkeit, Neutropenie, Asthenie, Ausschlag, verminderter Appetit, trockene Haut, Alopezie, Pyrexie, Myalgie, Reizbarkeit, Husten, Diarrhoe, Dyspnoe und Arthralgie. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen vom Schweregrad 3 oder höher (Häufigkeit 1% oder mehr) waren Neutropenie, Anämie, Lymphopenie und Thrombozytopenie. Das Sicherheitsprofil von Daclatasvir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin war ähnlich dem von Peginterferon alfa und Ribavirin allein; dies gilt auch für Patienten mit Zirrhose.

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

Tabelle 4: Nebenwirkungen in klinischen Studien

Systemorganklasse	**Nebenwirkungen**	
Häufigkeit	*Daklinza + Sofosbuvir + Ribavirin N=90*	*Daklinza + Sofosbuvir N=273*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
sehr häufig	Anämie	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
häufig	verminderter Appetit	
Psychiatrische Erkrankungen		
häufig	Schlaflosigkeit, Reizbarkeit	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems		
sehr häufig	Kopfschmerz	Kopfschmerz
häufig	Schwindelgefühl, Migräne	Schwindelgefühl, Migräne
Gefäßerkrankungen		
häufig	Hitzewallung	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
sehr häufig	Husten	
häufig	Dyspnoe, Belastungsdyspnoe, nasale Kongestion	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
sehr häufig	Übelkeit	

Tabelle 4: Nebenwirkungen in klinischen Studien

Systemorganklasse	**Nebenwirkungen**	
Häufigkeit	*Daklinza + Sofosbuvir + Ribavirin N=90*	*Daklinza + Sofosbuvir N=273*
häufig	Diarrhoe, Erbrechen, Bauchschmerzen, gastroösophageale Refluxerkrankung, Obstipation, trockener Mund, Flatulenz	Übelkeit, Diarrhoe, Bauchschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
sehr häufig	Pruritus	
häufig	Ausschlag, Alopezie, trockene Haut	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
häufig	Arthralgie, Myalgie	Arthralgie, Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
sehr häufig	Ermüdung	Ermüdung

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

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

Antivirale Aktivität in Zellkultur
Daclatasvir ist ein Inhibitor der HCV-Genotypen 1a- und -1b-Replikation in zellbasierten Replikon-Assays mit effektiven Konzentrationen (50% Reduktion, EC_{50}) von 0,003-0,050 bzw. 0,001-0,009 nM je nach Assay-Verfahren. Die EC_{50}-Werte von Daclatasvir in den Replikon-Assays betrugen 0,003-1,25 nM für die Genotypen 3a, 4a, 5a und 6a und 0,034-19 nM für den Genotyp 2a sowie 0,020 nM für den infektiösen Genotyp 2a-(JFH-1)-Virus.
Daclatasvir zeigte additive bis synergistische Interaktionen mit Interferon alfa, HCV-Nichtstrukturprotein 3 (NS3) Proteaseinhibitoren, HCV-Nichtstrukturprotein 5B (NS5B) nicht-nukleosidischen Inhibitoren und HCV-NS5B-Nucleosidanaloga in Untersuchungen dieser Kombinationen in zellbasierten HCV-Replikonsystemen. Es wurde kein Antagonismus der antiviralen Aktivität beobachtet.
Es wurde keine klinisch relevante antivirale Aktivität gegen eine Reihe von RNA- und DNA-Viren, einschließlich HIV beobachtet. Dies bestätigt, dass Daclatasvir, das ein HCV-spezifisches Target inhibiert, hochselektiv für HCV ist.

Resistenz in Zellkultur
Substitutionen, die bei den Genotypen 1-4 für Resistenz gegenüber Daclatasvir verantwortlich sind, wurden in einem zellbasierten Replikonsystem in der N-terminalen 100-Aminosäurenregion von NS5A identifiziert. L31V und Y93H waren häufig beobachtete Resistenz-Substitutionen beim Genotyp 1b, während M28T, L31V/M, Q30E/H/R und Y93C/H/N häufig beobachtete Resistenz-Substitutionen beim Genotyp 1a waren. Diese Substitutionen verursachen eine geringgradige Resistenz (EC_{50} <1 nM) für den Genotyp 1b und eine höhergradige Resistenz für den Genotyp 1a (EC_{50} bis zu 350 nM). Die resistentesten Varianten mit einer Einzel-Aminosäuren-Substitution waren beim Genotyp 2a F28S (EC_{50} >300 nM) und beim Genotyp 3a Y93H (EC_{50} >1.000 nM). Polymorphismen beim Genotyp 4a schienen die Wirksamkeit von Daclatasvir nicht zu beinträchtigen (EC_{50} 0,007-0,0013 nM); Änderungen an den Aminosäuren 30 und 93 waren die am häufigsten beobachteten Varianten und die Resistenzgrade waren gering- bis mäßiggradig (EC_{50} 0,9-16 nM).

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
In den klinischen Studien von Daklinza in Kombination mit Sofosbuvir oder mit Peginterferon alfa und Ribavirin wurden die HCV-RNA-Plasmakonzentrationen mit dem COBAS TaqMan HCV-Test (Version 2.0) zur Verwendung mit dem High Pure System gemessen. Die untere Bestimmungsgrenze (LLOQ, lower limit of quantification) des Tests lag bei 25 I.E./ml. SVR (sustained virologic response) war der primäre Endpunkt zur Bestimmung der HCV-Heilungsrate. Diese war definiert als HCV-RNA-Konzentration unter LLOQ 12 Wochen nach Behandlungsende (SVR12) in den Studien AI444040, ALLY-3 (AI444218) und AI444042 und als HCV-RNA nicht-nachweisbar in Woche 24 nach Behandlungsende (SVR24) in der Studie AI444010.

Daklinza in Kombination mit Sofosbuvir
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Daclatasvir (60 mg einmal täglich) in Kombination mit Sofosbuvir (400 mg einmal täglich) bei der Behandlung von Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion wurde in 2 offenen Studien (AI444040 and ALLY-3) untersucht.
In der Studie AI444040 erhielten 211 Erwachsene mit einer HCV Genotyp 1, 2 oder 3 Infektion ohne Zirrhose Daclatasvir und Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin. Unter den 167 Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 waren 126 therapienaiv und 41 hatten auf eine vorausgegangene Behandlung mit einem Proteaseinhibitor-(PI)-Regime (Boceprevir oder Telaprevir) nicht angesprochen. Alle 44 Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 2 (n=26) oder 3 (n=18) waren therapienaiv. Die Behandlungsdauer betrug 12 Wochen bei 82 therapienaiven Patienten mit HCV-Genotyp 1 und 24 Wochen bei allen anderen Patienten in dieser Studie. Die 211 Patienten waren im Mittel 54 Jahre (Bereich: 20 bis 70) alt, 83% waren Weiße, 12% Schwarze/Amerikaner afrikanischer Abstammung, 2% Asiaten und 20% waren Hispanos oder Latinos. Der mittlere Score im FibroTest (ein validierter nicht-invasiver diagnostischer Assay) betrug 0,460 (Bereich: 0,03 bis 0,89). Die Konversion des FibroTest-Scores in den entsprechenden METAVIR-Score legt nahe, dass 35% aller Patienten (49% der Patienten mit vorausgegangenem PI-Versagen, 30% der Patienten mit Genotyp 2 oder 3) eine Leberfibrose vom Grad ≥F3 hatten. Die meisten Patienten in dieser Studie (71%, einschließlich 98% der vorausgegangene PI-Versager) hatten IL-28B rs12979860 Nicht-CC-Genotypen.

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

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

Tabelle 5: Ansprechraten, Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir, HCV-Genotyp 1 in Studie AI444040

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

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

Patienten fehlten sowohl die Daten zum Zeitpunkt Woche 12 nach Behandlungsende als auch zu Woche 24.

Tabelle 6: Ansprechraten, Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir für 24 Wochen; therapienaive Patienten mit HCV-Genotyp 2 oder 3 in Studie AI444040

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

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

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

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

SVR12 wurde bei 90% der behandlungsnaiven Patienten und bei 86% der vorbehandelten Patienten erreicht. Das Ansprechen erfolgte rasch (die Virenlast in Woche 4 zeigte, dass mehr als 95% der Patienten auf die Behandlung ansprachen) und wurde durch den IL28B-Genotyp nicht beeinflusst. Bei Patienten mit Zirrhose waren die SVR12-Raten geringer (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Ansprechraten, Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir für 12 Wochen, Patienten mit HCV-Genotyp 3 in der Studie ALLY-3

	therapienaiv N=101	**vorbehandelt* N=51**	**insgesamt N=152**
Behandlungsende HCV-RNA nicht nachweisbar	100 (99%)	51 (100%)	151 (99%)
SVR12**	91 (90%)	44 (86%)	135 (89%)
ohne Zirrhose‡	73/75 (97%)	32/34 (94%)	105/109 (96%)

Tabelle 7: Ansprechraten, Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir für 12 Wochen, Patienten mit HCV-Genotyp 3 in der Studie ALLY-3

	therapienaiv N=101	vorbehandelt* N=51	insgesamt N=152
mit Zirrhose‡	11/19 (58%)	9/13 (69%)	20/32 (63%)
Virologisches Versagen			
Virologischer Durchbruch	0	0	0
nachweisbare HCV-RNA zu Behandlungsende	1 (1%)	0	1 (0,7%)
Rückfall	9/100 (9%)	7/51 (14%)	16/151 (11%)

* Die meisten der vorbehandelten Patienten hatten eine Interferon basierte Behandlung erhalten, aber 7 Patienten hatten Sofosbuvir + Ribavirin und 2 Patienten einen Zyklophilin-Inhibitor erhalten.

** Patienten, bei denen Daten zur Nachbeobachtungswoche 12 fehlten, wurden als Responder gewertet, wenn ihr nächster verfügbarer HCV-RNA-Wert <LLOQ war. Siehe Resistenz in klinischen Studien für SVR-Raten nach vorhandenen oder fehlenden Ausgangspolymorphismen.

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

Compassionate Use

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

Daclatasvir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin:

In den randomisierten, doppelblinden Studien AI444042 und AI444010 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Daclatasvir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin (pegIFN/RBV) bei der Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei therapienaiven Erwachsenen mit kompensierter Lebererkrankung (einschließlich Zirrhose) untersucht. In Studie AI444042 waren Patienten, die mit HCV-Genotyp 4 infiziert waren, in Studie AI444010 Patienten infiziert mit Genotypen 1 oder 4, eingeschlossen. Studie AI444043 war eine offene, einarmige Studie von Daclatasvir mit pegIFN/RBV bei behandlungsnaiven Erwachsenen mit chronischer HCV-Genotyp-1-Infektion, die mit HIV koinfiziert waren.

AI444042: Patienten erhielten Daclatasvir (60 mg einmal täglich; n=82) oder Placebo (n=42) plus pegIFN/RBV über 24 Wochen. Patienten im Daclatasvir-Behandlungsarm, die nicht sowohl in Woche 4 als auch in Woche 12 nicht-nachweisbare HCV-RNA-Titer erreicht hatten, und alle Patienten aus dem Placebo-Behandlungsarm wurden weitere 24 Wochen mit pegIFN/RBV behandelt. Die behandelten Patienten waren im Mittel 49 Jahre (Bereich: 20 bis 71) alt, 77% waren Weiße, 19% Schwarze/Amerikaner afrikanischer Abstammung und 4% waren Hispanos oder Latinos. Zehn Prozent der Patienten hatten eine kompensierte Zirrhose und 75% der Patienten waren vom IL-28B rs12979860 non-CC Genotyp. Die Ergebnisse der Studie AI444042 sind in Tabelle 8 dargestellt. Das Ansprechen auf die Behandlung erfolgte schnell (in der Behandlungswoche 4 hatten 91% der mit Daclatasvir behandelten Patienten HCV RNA <LLOQ). Die SVR12-Raten waren höher bei Patienten mit IL-28B CC Genotyp als bei Patienten mit non-CC Genotypen und bei Patienten mit HCV-

Ausgangslast unter 800.000 I.E. /ml, aber durchgängig in allen Untergruppen höher bei mit Daclatasvir behandelten Patienten als bei Placebo-behandelten Patienten.

AI444010: Patienten erhielten Daclatasvir 60 mg einmal täglich (n=158) oder Placebo (n=78) plus pegIFN/RBV bis einschließlich Woche 12. Patienten, die der Daclatasvir-Behandlungsgruppe (60 mg einmal täglich) zugeteilt waren und bei denen in der Woche 4 HCV-RNA <LLOQ und in der Woche 10 HCV-RNA nicht nachweisbar waren, wurden dann randomisiert für weitere 12 Wochen Behandlungsdauer entweder Daclatasvir 60 mg + pegIFN/RBV oder Placebo + pegIFN/RBV zugeteilt, für eine gesamte Behandlungsdauer von 24 Wochen. Patienten, die ursprünglich entweder Placebo zugeteilt waren oder die unter Daclatasvir-Behandlung in Woche 4 nicht HCV-RNA<LLOQ erreichten und auch in Woche 10 nicht unter die HCV-RNA Nachweisgrenze kamen, setzten die Behandlung mit pegIFN/RBV für insgesamt 48 Wochen Behandlungsdauer fort. Das mittlere Alter der Patienten in dieser Studie betrug 50 Jahre (Bereich: 18 bis 67). 79% der Patienten waren Weiße, 13% waren Schwarze/Amerikaner afrikanischer Abstammung, 1% waren Asiaten und 9% waren Hispanos oder Latinos. Sieben Prozent der Patienten hatten eine kompensierte Zirrhose; 92% hatten den HCV-Genotyp 1 (72% 1a und 20% 1b) und 8% hatten den HCV-Genotyp 4; 65% der Patienten hatten IL-28B rs12979860 non-CC-Genotypen.

Die Ergebnisse der Studie AI444010 für die Patienten, die mit Genotyp 4 infiziert waren, sind in Tabelle 8 dargestellt. Bei Genotyp 1 betrugen die SVR12-Raten 64% (54% bei 1a und 84% bei 1b) bei Patienten, die mit Daclatasvir + pegIFN/RBV behandelt wurden und 36% bei Patienten, die mit Placebo + pegIFN/RBV behandelt wurden. Bei den mit Daclatasvir-behandelten Patienten, für die HCV-RNA-Werte sowohl aus der Nachbeobachtungswoche 12 als auch aus der Nachbeobachtungswoche 24 vorlagen, lag die Übereinstimmung zwischen SVR12 und SVR24 bei 97% beim HCV-Genotyp 1 und bei 100% beim HCV-Genotyp 4.

Tabelle 8: Ansprechraten, Daclatasvir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin (pegIFN/RBV), therapienaive Patienten mit HCV-Genotyp 4

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

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

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

‡ Virologisches Versagen während der Behandlung beinhaltet einen virologischer Durchbruch (bestätigter Anstieg der Viruslast um mehr als 1 $\log_{10}$ gegenüber dem Nadir oder jeder bestätige HCV-RNA-Titer >LLOQ nach bestätigtem "nicht-nachweisbar" während der Behandlungszeit), Patienten, die Kriterien für Protokoll-definierte Abbruchregeln erfüllten, und Patienten mit entweder fehlenden HCV-Titern oder

nachweisbaren HCV-Titern am Behandlungsende. Ein Rückfall war definiert als bestätigter HCV-RNA-Titer ≥LLOQ während der Nachbeobachtung nach nicht-nachweisbarer HCV-RNA bei Behandlungsende.

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

Langzeit-Wirksamkeitsdaten
Begrenzte Daten sind aus noch laufenden Nachbeobachtungsstudien zur Beurteilung der Nachhaltigkeit des Ansprechens bis zu 3 Jahre nach der Behandlung mit Daclatasvir verfügbar. Unter Patienten, die unter Daclatasvir und Sofosbuvir (± Ribavirin) eine SVR12 erreichten, sind bei einer mittleren Beobachtungszeit von 15 Monaten nach SVR12 keine Rückfälle aufgetreten. Unter Patienten die unter Daclatasvir +pegINF/RBV eine SVR12 erreichten, sind bei einer mittleren Beobachtungszeit von 22 Monaten nach SVR12 bei 1% Rückfälle aufgetreten.

Resistenz in klinischen Studien
Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir
In der Studie AI444040 wurden bei 16% der Patienten (33/203) (9/130 Genotyp 1a, 4/32 Genotyp 1b, 14/23 Genotyp 2 und 6/18 Genotyp 3) zu Studienbeginn (Baseline) NS5A-Polymorphismen gefunden, die dafür bekannt sind, *in vitro* die Suszeptibilität für eine Hemmung durch Daclatasvir zu reduzieren. Diese mit einer NS5A-Resistenz assoziierten Polymorphismen (RAPs) beinhalteten M28T, Q30E/H/R, L31M und Y93C/H/N bei Genotyp 1a-Patienten; L31M und Y93H bei Genotyp 1b-Patienten; L31M bei Genotyp 2-Patienten und A30K/S, L31M, und Y93H bei Genotyp 3-Patienten. Mit Ausnahme eines einzelnen mit Genotyp 3 infizierten Patienten, der nach Behandlung mit Daclatasvir und Sofosbuvir (ohne Ribavirin) einen viralen Rückfall erlitt, erreichten alle Patienten mit vorbestehenden Daclatasvir-resistenten Varianten eine SVR. Die Resistenzanalyse des einen Genotyp 3-infizierten Patienten, der den Rückfall erlitt, zeigte außer der bereits bestehenden NS5A-A30K-S621/V-Polymorphismen keine anderen RAPs zum Zeitpunkt des Rückfalls.

Bei einer Auswertung von 148 Patienten, bei denen zu Beginn der Studie ALLY-3 Resistenzdaten vorlagen, hatte das Virus von 52% (77/148) der Patienten zu Studienbeginn NS5A-Polymorphismen in mit Resistenzen assoziierten Positionen (jede Abweichung von den Referenz NS5A-Aminosäurepositionen 28, 30, 31, 58, 62, 92 oder 93), was durch populationsbasierte Sequenzierung ermittelt wurde. SVR-Raten bei Vorliegen oder Nicht-Vorliegen einer Zirrhose und NS5A-Polymorphismen zu Studienbeginn sind in Tabelle 9 aufgeführt. Die mit Sofosbuvir-Resistenz assoziierte Substitution S282T konnte mit populationsbasierter Sequenzierung zu Studienbeginn in keiner der NS5B-Sequenzen der in der ALLY-3-Studie eingeschlossenen Patienten gefunden werden.

Tabelle 9: SVR12-Raten bei Patienten mit HCV-Genotyp 3 mit/ohne NS5A-Polymorphismen zu Studienbeginn, nach Zirrhosestatus, in der Studie ALLY-3 (Daklinza + Sofosbuvir für 12 Wochen)

NS5A-Polymorphismen	SVR12 mit NS5A-Polymorphismen			SVR12 ohne NS5A-Polymorphismen		
	gesamt	Zirrhose	keine Zirrhose	gesamt	Zirrhose	keine Zirrhose
Polymorphismen in anderen NS5A-Bereichen als Y93*	58/64 (91%)	9/14 (64%)	49/50 (98%)	66/71 (93%)	10/14 (71%)	56/57 (98%)
Y93H**	7/13 (54%)	1/4 (25%)	6/9 (67%)	124/135 (92%)	19/28 (68%)	105/107 (98%)

* Polymorphismen in bekannten NS5A-Aminosäurepositionen beinhalteten M28, A30, L31, P58, S62 und E92; 13 Patienten (4 mit Zirrhose und 9 ohne Zirrhose) mit Y93H zu Studienbeginn wurden bei dieser Auswertung ausgeschlossen.

** 9% (13/148) der Patienten hatten NS5A-Y93H zu Studienbeginn.

Virologisches Versagen trat bei 17 von 152 mit HCV-Genotyp 3-infizierten Patienten in der Studie ALLY-3 auf. Nach Studienbeginn wurden von 17/17 Patienten NS5A-Sequenzierungsdaten und von 16/17 Patienten NS5B-Sequenzierungsdaten für das Virus vorgelegt. Das Virus aller 17 Patienten wies bei Therapieversagen eine oder mehrere der mit NS5A-Resistenz assoziierten Substitutionen A30K/S, L31I, S62A/L/P/T und Y93H auf. Die häufigste Substitution bei Therapieversagen war Y93H (15 Patienten), die zu Beginn bei 6 Patienten beobachtet wurde und bei 9 Patienten neu auftrat. Hinsichtlich NS5B hatte 1 von 16 Patienten bei Therapieversagen das Virus mit der neu aufgetretenen Substitution S282T, die mit NS5B-Resistenz assoziiert ist.
Die Studie ALLY-3 ergab wenig Daten zur Persistenz von mit Daclatasvir-Resistenz assoziierten Substitutionen.

Daclatasvir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin
Vor der Behandlung bestehende NS5A-Polymorphismen, die dafür bekannt sind, *in vitro* einen Verlust der Suszeptibilität gegenüber Daclatasvir zu vermitteln (Genotyp 1a: M28T, Q30H/R, L31M/V, Y93H/N; Genotyp 1b: L31M, Y93C/H; Genotyp 4: L28M, L30R, M31V,) wurden bei 9/125 (7%) Genotyp 1a-, bei 8/50 (16%) Genotyp 1b- und bei 57/94 (61%) Genotyp 4-infizierten therapienaiven Patienten nachgewiesen. Die Mehrzahl der Patienten (5/9 [56%] Genotyp 1a-Patienten, 6/8 [75%] Genotyp 1b-Patienten und 52/57 [91%] Genotyp 4-Patienten) mit diesen NS5A-RAPs vor der Behandlung erreichte eine SVR.
Bei 210 (153 Genotyp 1a und 57 Genotyp 1b) therapienaiven Patienten und vorherigen Non-Respondern, bei denen ein Therapieversagen auftrat, entwickelten sich im Allgemeinen NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten (139/153 Genotyp 1a und 49/57 Genotyp 1b). Die am häufigsten gefundene NS5A-Variante beinhaltete Q30E oder Q30R in Kombination mit L31M. Die Mehrheit der Genotyp 1a-Therapieversager zeigte eine Entwicklung von NS5A-Varianten, die an Q30 gefunden wurden (127/139 Patienten [91%,]), und die Mehrheit der Genotyp 1b-Therapieversager zeigte eine Entwicklung von NS5A-Varianten, die an L31 (37/49 [76%]) und/oder Y93H (34/49 [69%]) gefunden wurden. Diese NS5A-Varianten wurden gemeinsam bei 36/49 (74%) der Patienten bei Therapieversagen gefunden und entwickelten sich entweder gemeinsam (25/36 der Patienten [69%] mit L31M/V-Y93H) oder, wenn sich eine entwickelte, existierte die andere schon vorher (11/36 Patienten [31%]).
Bei 133 (103 Genotyp 1a und 30 Genotyp 1b) therapienaiven Patienten und vorherigen Non-Respondern, die SVR24 nicht erreichten und 48 Wochen nach der Behandlung nachbeobachtet wurden, blieben die Signaturen der mit Genotyp 1a und Genotyp 1b NS5A-Resistenz-assoziierten Varianten im Allgemeinen bestehen. Ein Austausch durch eine Wildtyp-Sequenz wurde bei 2/133 (2%; 2/103 Genotyp 1a- und 0/30 Genotyp 1b-Patienten) der virologischen Therapieversager festgestellt.

Kinder und Jugendliche
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Daklinza eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der chronischen Hepatitis C gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Daclatasvir wurden bei gesunden erwachsenen Probanden und bei Patienten mit chronischer HCV untersucht. Nach mehrfachen oral eingenommenen Dosen Daclatasvir 60 mg einmal täglich in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit chronischer HCV vom Genotyp 1 war das geometrische Mittel (Coefficient of Variation%) der C_{max} von Daclatasvir 1534 (58) ng/ml, der AUC_{0-24h} 14122 (70) ng•h/ml und der C_{min} 232 (83) ng/ml.

Resorption
Daclatasvir, als Tablette eingenommen, wurde nach mehrfachen oralen Dosen schnell resorbiert mit auftretenden Spitzenplasmakonzentrationen zwischen 1 und 2 Stunden.

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

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

Verteilung
Im Steady-state betrug die Proteinbindung von Daclatasvir bei HCV-infizierten Patienten ungefähr 99% und war dosisunabhängig im untersuchten Dosisbereich (1 mg bis 100 mg). Bei Patienten, die eine Tablette Daclatasvir 60 mg oral gefolgt von 100 µg [^{13}C, ^{15}N]-Daclatasvir intravenös erhielten, betrug das geschätzte Verteilungsvolumen im Steady-state 47 l. *In-vitro-S*tudien zeigen, dass Daclatasvir aktiv und passiv in die Leberzellen transportiert wird. Der aktive Transport wird durch OCT1 und andere nicht identifizierte Aufnahmetransporter vermittelt, jedoch nicht durch Organo-Anion-Transporter (OAT) 2, ein Natriumtaurocholat-kotransportierendes Polypeptid (sodium-taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP)) oder OATPs.

Daclatasvir ist ein Inhibitor von P-gp, OATP 1B1 und BCRP. *In vitro* ist Daclatasvir ein Inhibitor des Renalen-Aufnahme-Transporters (renal uptake transporter), des OAT1 und 3 und von OCT2, aber es ist kein klinischer Effekt auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Substraten dieser Transporter zu erwarten.

Biotransformation
In-vitro- und *in vivo*-Studien zeigten, dass Daclatasvir ein Substrat von CYP3A ist, wobei CYP3A4 die hauptsächlich für den Metabolismus verantwortliche CYP-Isoform ist. Keiner der Metaboliten im Kreislauf wurde mit einem Level höher als 5% der Konzentration der Ausgangssubstanz gefunden. Daclatasvir inhibierte *in vitro* nicht (IC_{50} > 40 µM) die CYP Enzyme 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 oder 2D6.

Elimination
Nach einer oralen Einzeldosis von ^{14}C–Daclatasvir bei gesunden Probanden wurden 88% der Gesamtradioaktivität in den Fäzes (53% als unveränderte Substanz) und 6,6% in den Urin (im Wesentlichen als unveränderte Substanz) ausgeschieden. Diese Daten zeigen, dass die Leber das Hauptorgan für die Clearance von Daclatasvir beim Menschen ist. *In-vitro-S*tudien zeigen, dass Daclatasvir aktiv und passiv in die Leberzellen transportiert wird. Der aktive Transport wird durch OCT1 und andere nicht identifizierte Aufnahmetransporter vermittelt. Nach Mehrfachgabe von Daclatasvir bei HCV-infizierten Patienten lag die terminale Eliminationshalbwertszeit von Daclatasvir zwischen 12 bis 15 Stunden. Bei Patienten, die eine Tablette Daclatasvir 60 mg oral gefolgt von 100 µg [^{13}C, ^{15}N]-Daclatasvir intravenös erhielten, betrug die Gesamtclearance 4,24 l/h.

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

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

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

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

dieser Dosis entsprechende AUC-Wert bei männlichen Tieren beträgt das 19-fache der klinischen AUC-Exposition.

Entwicklung des Fetus und des Embryos
Daclatasvir ist bei Ratten und Kaninchen bei oder über dem 4-fachen (Ratte) und 16-fachen (Kaninchen) der klinischen AUC-Exposition embryotoxisch und teratogen. Die toxischen Auswirkungen auf die Entwicklung waren erhöhte embryofetale Sterblichkeit, verringertes Körpergewicht des Fetus und vermehrtes Auftreten fetaler Missbildungen und Abweichungen. Bei Ratten betrafen die Missbildungen hauptsächlich Gehirn, Schädel, Augen, Ohren, Nase, Lippen, Gaumen oder Gliedmaßen und bei Kaninchen Rippen und den kardiovaskulären Bereich. Die maternale Toxizität einschließlich Mortalität, Abgänge, unerwünschte klinische Reaktionen, Gewichtsverlust und verringerte Nahrungsaufnahme wurde bei beiden Spezies bei Expositionen, die das 25-fache (Ratte) und 72-fache (Kaninchen) der klinischen AUC-Exposition betrugen, beobachtet.

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Lactose
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Siliciumdioxid (E551)
Magnesiumstearat

Tabletten-Filmüberzug
Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol 400
Indigocarmin Aluminiumsalz (E132)
Eisen(II,III)-hydroxid-oxid x H_20 (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polyvinylchlorid/Polychlortrifluorethylen (PVC/PCTFE) transparente Blisterpackung versiegelt mit Aluminiumfolie.
Packungsgröße mit 28 Filmtabletten in perforierten Einzeldosis-Blisterpackungen.
Packungsgröße mit 28 Filmtabletten in nicht-perforierten Kalender-Blisterpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 22. August 2014

10. STAND DER INFORMATION

{MM.JJJJ}

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

ANHANG II

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN>

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

TEXT AUF DER FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Daklinza 30 mg Filmtabletten
Daclatasvir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 30 mg Daclatasvir (als Dihydrochlorid).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Filmtabletten
28 x 1 Filmtablette

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/939/001 28 Tabletten (Kalenderpackung)
EU/1/14/939/002 28 x 1 Tablette

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Daklinza 30 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

TEXT AUF EINZELDOSIS-BLISTER (PERFORIERT)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Daklinza 30 mg Tabletten
Daclatasvir

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

BMS

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

TEXT AUF KALENDERBLISTER (NICHT PERFORIERT)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Daklinza 30 mg Tabletten
Daclatasvir

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Montag Dienstag Mittwoch Donnerstag Freitag Samstag Sonntag

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

TEXT AUF DER FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Daklinza 60 mg Filmtabletten
Daclatasvir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 60 mg Daclatasvir (als Dihydrochlorid).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Filmtabletten
28 x 1 Filmtablette

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/939/003 28 Tabletten (Kalenderpackung)
EU/1/14/939/004 28 x 1 Tablette

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Daklinza 60 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

TEXT AUF EINZELDOSIS-BLISTER (PERFORIERT)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Daklinza 60 mg Tabletten
Daclatasvir

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

BMS

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

TEXT AUF KALENDERBLISTER (NICHT PERFORIERT)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Daklinza 60 mg Tabletten
Daclatasvir

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Montag Dienstag Mittwoch Donnerstag Freitag Samstag Sonntag

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Daklinza 30 mg Filmtabletten
Daclatasvir

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Daklinza und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Daklinza beachten?
3. Wie ist Daklinza einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Daklinza aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Daklinza und wofür wird es angewendet?

Daklinza enthält den Wirkstoff Daclatasvir. Es wird zur Behandlung von Erwachsenen mit Hepatitis C angewendet. Das ist eine durch das Hepatitis-C-Virus verursachte Infektionskrankheit, die die Leber schädigt.

Dieses Arzneimittel wirkt, indem es die Vervielfältigung des Hepatitis-C-Virus stoppt und die Infektion neuer Zellen verhindert. Dadurch wird die Menge an Hepatitis-C-Viren in Ihrem Körper verringert und das Virus nach und nach aus Ihrem Blut entfernt.

Daklinza muss immer in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen Hepatitis-C-Infektion angewendet werden und darf niemals alleine angewendet werden.

Es ist äußerst wichtig, dass Sie sich auch die Gebrauchsinformationen der anderen Arzneimittel, die Sie gemeinsam mit Daklinza einnehmen werden, durchlesen. Sollten Sie Fragen zu Ihren Arzneimitteln haben, fragen Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Daklinza beachten?

Daklinza darf nicht eingenommen werden,
- wenn Sie allergisch gegen Daclatasvir oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen oder anwenden:
  - Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin oder Phenobarbital, verwendet zur Therapie epileptischer Anfälle
  - Rifampicin, Rifabutin oder Rifapentin, Antibiotika zur Tuberkulosebehandlung
  - Dexamethason, ein Steroid zur Behandlung allergischer und entzündlicher Erkrankungen

- Arzneimittel, die Johanniskraut enthalten (*Hypericum perforatum*, ein pflanzliches Arzneimittel).

Diese Arzneimittel vermindern die Wirkung von Daklinza, was dazu führen kann, dass Ihre Behandlung nicht erfolgreich ist. Wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen, informieren Sie umgehend Ihren Arzt.

Da Daklinza immer in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen Hepatitis-C-Infektion eingenommen werden muss, lesen Sie bitte unbedingt auch den Abschnitt: „Darf nicht eingenommen werden“ in der Gebrauchsinformation dieser Arzneimittel. Wenn Sie sich bzgl. der Informationen in den Gebrauchsinformationen unsicher sind, kontaktieren Sie bitte ihren Arzt oder Apotheker.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Daklinza einnehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Folgendes zutrifft:
- Wenn Sie das Arzneimittel Amiodaron derzeit zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen einnehmen oder es in den letzten Monaten eingenommen haben (wenn Sie dieses Arzneimittel eingenommen haben, wird Ihr Arzt möglicherweise alternative Behandlungen in Erwägung ziehen)
- Sie haben eine Hepatitis-B-Infektion
- Sie hatten oder warten auf eine Leber- oder andere Organtransplantation
- Ihre Leber ist geschädigt und arbeitet nicht richtig (dekompensierte Lebererkrankung)

Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn Sie Arzneimittel gegen Herzprobleme einnehmen und Sie während der Behandlung folgende Symptome bei sich bemerken:
- Kurzatmigkeit
- Schwindel
- Herzklopfen
- Bewusstlos werden

Kinder und Jugendliche
Daklinza wird nicht für Patienten unter 18 Jahren empfohlen. Daklinza wurde bei Kindern und Jugendliche noch nicht ausreichend untersucht.

Einnahme von Daklinza zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Dies ist erforderlich, weil Daklinza die Wirkung einiger Arzneimittel beeinflussen kann und einige Arzneimittel können die Wirkung von Daklinza beeinflussen. Es kann sein, dass Ihr Arzt die Dosierung von Daklinza anpassen muss, oder dass Sie Daklinza nicht zusammen mit bestimmten Arzneimitteln einnehmen können.

Nehmen Sie Daklinza nicht ein, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:
- Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin oder Phenobarbital, angewendet zur Therapie epileptischer Anfälle
- Rifampicin, Rifabutin oder Rifapentin, Antibiotika zur Tuberkulosebehandlung
- Dexamethason, ein Steroid zur Behandlung allergischer und entzündlicher Erkrankungen
- Arzneimittel, die Johanniskraut enthalten *(Hypericum perforatum*, ein pflanzliches Arzneimittel).

Diese Arzneimittel verringern die Wirkung von Daklinza, so dass Ihre Behandlung nicht funktionieren wird. Informieren Sie ihren Arzt unverzüglich, wenn Sie irgendeines dieser Arzneimittel einnehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:
- Amiodaron oder Digoxin, welche zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen angewendet werden
- Atazanavir/Ritonavir, Atazanavir/Cobicistat, eine Tablette mit der Kombination aus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat, Etravirin, Nevirapin oder Efavirenz, Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion

- Boceprevir oder Telaprevir, Arzneimittel zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion
- Clarithromycin, Telithromycin oder Erythromycin, Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionen
- Dabigatranetexilat, Arzneimittel zur Verhinderung von Blutgerinnseln
- Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol oder Voriconazol, Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen
- Verapamil, Diltiazem, Nifedipin oder Amlodipin, Arzneimittel zur Blutdrucksenkung
- Rosuvastatin, Atorvastatin, Fluvastatin, Simvastatin, Pitavastatin oder Pravastatin, Arzneimittel zur Senkung des Blutcholesterins
- orale Kontrazeptiva.

Bei einigen dieser Arzneimittel kann es notwendig sein, dass Ihr Arzt die Dosierung von Daklinza anpasst.

Schwangerschaft und Verhütung
Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, informieren Sie Ihren Arzt. Wenn Sie schwanger werden, beenden Sie die Einnahme von Daklinza und informieren umgehend ihren Arzt.

Wenn Sie schwanger sind, dürfen Sie Daklinza nicht einnehmen.
Wenn Sie möglicherweise schwanger werden könnten, müssen Sie während und auch noch 5 Wochen nach Ende der Behandlung mit Daklinza hochwirksam verhüten.

Daklinza wird manchmal zusammen mit Ribavirin angewendet. Ribavirin kann Ihrem ungeborenen Kind schaden. Es ist daher sehr wichtig, dass Sie (oder Ihre Partnerin) während dieser Behandlung nicht schwanger werden.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Daklinza in die Muttermilch übertritt. Sie sollten während der Behandlung mit Daklinza nicht zu stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Einige Patienten haben während der Einnahme von Daklinza zusammen mit anderen Arzneimitteln gegen ihre Hepatitis-C-Infektion über Schwindel, Konzentrationsprobleme und Sehstörungen berichtet. Wenn eine dieser Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt, dürfen Sie kein Fahrzeug führen oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

Daklinza enthält Lactose
Wenn Ihnen Ihr Arzt gesagt hat, dass Sie eine Intoleranz gegenüber bestimmten Zuckern (z.B. Lactose) haben, sprechen Sie mit ihrem Arzt, bevor Sie Daklinza einnehmen.

3. Wie ist Daklinza einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Empfohlene Dosis
Die empfohlene Dosis Daklinza ist 60 mg **einmal täglich**. Nehmen Sie die Tablette im Ganzen ein. Sie sollten die Tablette nicht kauen oder zerbrechen, da sie unangenehm schmeckt. Daklinza kann unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.

Einige andere Arzneimittel können mit Daklinza interagieren und die Blutspiegel von Daklinza in Ihrem Körper beeinflussen. Wenn Sie solche Arzneimittel einnehmen, wird Ihr Arzt gegebenenfalls Ihre Tagesdosis Daklinza ändern um sicherzustellen, dass die Behandlung sicher und wirksam für Sie ist.

Da Daklinza immer mit anderen Arzneimitteln gegen Hepatitis-C-Infektion kombiniert werden muss, lesen Sie bitte die Gebrauchsinformationen dieser Arzneimittel. Bei Fragen wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.

Wie lange ist Daklinza einzunehmen?
Nehmen Sie Daklinza solange ein, wie es Ihnen Ihr Arzt gesagt hat.

Die Dauer Ihrer Therapie mit Daklinza ist entweder 12 oder 24 Wochen. Die Dauer Ihrer Therapie richtet sich danach, ob Sie bereits eine Behandlung für Ihre Hepatitis-C-Infektion erhalten haben, nach dem Zustand Ihrer Leber und welche weiteren Arzneimittel Sie mit Daklinza einnehmen. Es kann sein, dass Sie Ihre anderen Arzneimittel für unterschiedlich lange Zeiten anwenden müssen.

Wenn Sie eine größere Menge von Daklinza eingenommen haben, als Sie sollten
Sollten Sie versehentlich mehr Daklinza-Tabletten eingenommen haben, als Ihr Arzt empfohlen hat, kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt oder das nächste Krankenhaus. Bitte nehmen Sie den Tablettenblister mit, damit Sie einfach beschreiben können, was Sie genommen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Daklinza vergessen haben
Es ist wichtig, dass Sie keine Dosis dieses Arzneimittels verpassen.
Wenn Sie doch eine Dosis Daklinza verpasst haben:
- und dies innerhalb von 20 Stunden nach der geplanten Einnahmezeit bemerken, nehmen Sie die Tablette so schnell wie möglich ein. Danach nehmen Sie die nächste Dosis zum gewohnten Zeitpunkt ein.
- und dies mehr als 20 Stunden nach der geplanten Einnahmezeit bemerken, sollten Sie diese Dosis ausfallen lassen und die nächste Dosis zum gewohnten Zeitpunkt einnehmen. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein (2 Tabletten kurz nacheinander).

Wenn Sie die Einnahme von Daklinza abbrechen
Es ist wichtig, dass Sie Daklinza während der ganzen Behandlungsdauer einnehmen. Anderenfalls kann dieses Arzneimittel nicht gegen das Hepatitis-C-Virus wirksam sein. **Beenden Sie die Einnahme von Daklinza nicht, außer Ihr Arzt sagt Ihnen, dass Sie die Behandlung beenden können.**

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei der Anwendung von Daklinza zusammen mit Sofosbuvir (ohne Ribavirin) wurden folgende Nebenwirkungen berichtet.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Patienten betreffen)
- Kopfschmerzen, Ermüdung

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Patienten betreffen)
- Schlafstörung
- Schwindel
- Migräne
- Übelkeit (es ist Ihnen schlecht), Durchfall, Bauchschmerzen
- Gelenkschmerzen, Schmerzen oder Verspannungen der Muskeln, die nicht durch sportliche Betätigung verursacht sind

Bei der Anwendung von Daklinza zusammen mit Sofosbuvir und Ribavirin wurden folgende Nebenwirkungen berichtet.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Patienten betreffen)
- Kopfschmerzen, Übelkeit (es ist Ihnen schlecht), Ermüdung, Juckreiz, Husten
- Verminderte Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Patienten betreffen)
- verminderter Appetit
- Schlafstörung, Reizbarkeit
- Schwindel
- Migräne
- Kurzatmigkeit, verstopfte Nase
- Hitzewallung
- trockene Haut, ungewöhnlicher Haarausfall oder Ausdünnen der Haare, Ausschlag
- Durchfall, Erbrechen, Bauchschmerzen, Verstopfung, Sodbrennen, übermäßige Gasansammlungen in Magen oder Darm
- trockener Mund
- Gelenkschmerzen, Schmerzen oder Verspannungen der Muskeln, die nicht durch sportliche Betätigung verursacht sind

Wird Daklinza zusammen mit Peginterferon alfa und Ribavirin eingenommen, entsprechen die berichteten Nebenwirkungen denen, die in den Packungsbeilagen dieser Arzneimittel beschrieben sind. Die häufigsten dieser Nebenwirkungen sind nachfolgend aufgeführt:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Patienten betreffen)
- verminderter Appetit
- Schlafstörung
- Kopfschmerzen
- Atemnot
- Übelkeit
- Ermüdung
- grippeähnliche Symptome, Fieber
- Juckreiz, trockene Haut, ungewöhnlicher Haarausfall oder Ausdünnen, Ausschlag
- Durchfall
- Husten
- Gelenkschmerzen, Schmerzen oder Verspannungen der Muskeln, die nicht durch sportliche Betätigung verursacht sind, ungewöhnliche Schwäche
- Reizbarkeit
- Verminderte Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie), verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Daklinza aufzubewahren

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und Blister nach "Verwendbar bis" oder "EXP" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Daklinza enthält

- Der Wirkstoff ist Daclatasvir. Jede Filmtablette enthält 30 mg Daclatasvir (als Dihydrochlorid)
- Die sonstigen Bestandteile sind
  - *Tablettenkern:* Lactose (siehe Abschnitt 2), mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Siliciumdioxid (E551) und Magnesiumstearat
  - *Filmüberzug:* Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol 400, Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132), gelbes Eisenoxid (E172)

Wie Daklinza aussieht und Inhalt der Packung

Daklinza 30 mg: Die Filmtablette ist grün, bikonvex und fünfeckig mit der Prägung "BMS" auf einer Seite und "213" auf der anderen Seite.

Daklinza 30 mg Filmtabletten sind in Packungen zu 28 Tabletten in nicht-perforierten Kalender-Blisterpackungen und in perforierten Einzeldosis-Blisterpackungen erhältlich.

Nicht alle Packungsgrößen werden in jedem Land in den Verkehr gebracht.

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

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Belgique/België/Belgien
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Lietuva
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 370 5 2790 762

България
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Česká republika
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Magyarország
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Danmark
Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Malta
BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Nederland
Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Eesti
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 372 6827 400

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

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

France
Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

Hrvatska
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
TEL: +385 (1) 6311-833

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος
BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 371 67 50 21 85

Norge
Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

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

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

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

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

Slovenija
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland
Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige
Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

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

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Daklinza 60 mg Filmtabletten
Daclatasvir

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Daklinza und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Daklinza beachten?
3. Wie ist Daklinza einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Daklinza aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Daklinza und wofür wird es angewendet?

Daklinza enthält den Wirkstoff Daclatasvir. Es wird zur Behandlung von Erwachsenen mit Hepatitis C angewendet. Das ist eine durch das Hepatitis-C-Virus verursachte Infektionskrankheit, die die Leber schädigt.

Dieses Arzneimittel wirkt, indem es die Vervielfältigung des Hepatitis-C-Virus stoppt und die Infektion neuer Zellen verhindert. Dadurch wird die Menge an Hepatitis-C-Viren in Ihrem Körper verringert und das Virus nach und nach aus Ihrem Blut entfernt.

Daklinza muss immer in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen Hepatitis-C-Infektion angewendet werden und darf niemals alleine angewendet werden.

Es ist äußerst wichtig, dass Sie sich auch die Gebrauchsinformationen der anderen Arzneimittel, die Sie gemeinsam mit Daklinza einnehmen werden, durchlesen. Sollten Sie Fragen zu Ihren Arzneimitteln haben, fragen Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Daklinza beachten?

Daklinza darf nicht eingenommen werden,
- wenn Sie allergisch gegen Daclatasvir oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen oder anwenden:
  - Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin oder Phenobarbital, verwendet zur Therapie epileptischer Anfälle
  - Rifampicin, Rifabutin oder Rifapentin, Antibiotika zur Tuberkulosebehandlung
  - Dexamethason, ein Steroid zur Behandlung allergischer und entzündlicher Erkrankungen

- Arzneimittel, die Johanniskraut enthalten (*Hypericum perforatum*, ein pflanzliches Arzneimittel).

Diese Arzneimittel vermindern die Wirkung von Daklinza, was dazu führen kann, dass Ihre Behandlung nicht erfolgreich ist. Wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen, informieren Sie umgehend Ihren Arzt.

Da Daklinza immer in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen Hepatitis-C-Infektion eingenommen werden muss, lesen Sie bitte unbedingt auch den Abschnitt: „Darf nicht eingenommen werden“ in der Gebrauchsinformation dieser Arzneimittel. Wenn Sie sich bzgl. der Informationen in den Gebrauchsinformationen unsicher sind, kontaktieren Sie bitte ihren Arzt oder Apotheker.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Daklinza einnehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Folgendes zutrifft:
- Wenn Sie das Arzneimittel Amiodaron derzeit zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen einnehmen oder es in den letzten Monaten eingenommen haben (wenn Sie dieses Arzneimittel eingenommen haben, wird Ihr Arzt möglicherweise alternative Behandlungen in Erwägung ziehen)
- Sie haben eine Hepatitis-B-Infektion
- Sie hatten oder warten auf eine Leber- oder andere Organtransplantation
- Ihre Leber ist geschädigt und arbeitet nicht richtig (dekompensierte Lebererkrankung)

Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn Sie Arzneimittel gegen Herzprobleme einnehmen und Sie während der Behandlung folgende Symptome bei sich bemerken:
- Kurzatmigkeit
- Schwindel
- Herzklopfen
- Bewusstlos werden

Kinder und Jugendliche
Daklinza wird nicht für Patienten unter 18 Jahren empfohlen. Daklinza wurde bei Kindern und Jugendliche noch nicht ausreichend untersucht.

Einnahme von Daklinza zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Dies ist erforderlich, weil Daklinza die Wirkung einiger Arzneimittel beeinflussen kann und einige Arzneimittel können die Wirkung von Daklinza beeinflussen. Es kann sein, dass Ihr Arzt die Dosierung von Daklinza anpassen muss, oder dass Sie Daklinza nicht zusammen mit bestimmten Arzneimitteln einnehmen können.

Nehmen Sie Daklinza nicht ein, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:
- Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin oder Phenobarbital, angewendet zur Therapie epileptischer Anfälle
- Rifampicin, Rifabutin oder Rifapentin, Antibiotika zur Tuberkulosebehandlung
- Dexamethason, ein Steroid zur Behandlung allergischer und entzündlicher Erkrankungen
- Arzneimittel, die Johanniskraut enthalten *(Hypericum perforatum*, ein pflanzliches Arzneimittel).

Diese Arzneimittel verringern die Wirkung von Daklinza, so dass Ihre Behandlung nicht funktionieren wird. Informieren Sie ihren Arzt unverzüglich, wenn Sie irgendeines dieser Arzneimittel einnehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:
- Amiodaron oder Digoxin, welche zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen angewendet werden
- Atazanavir/Ritonavir, Atazanavir/Cobicistat, eine Tablette mit der Kombination aus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat, Etravirin, Nevirapin oder Efavirenz, Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion

- Boceprevir oder Telaprevir, Arzneimittel zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion
- Clarithromycin, Telithromycin oder Erythromycin, Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionen
- Dabigatranetexilat, Arzneimittel zur Verhinderung von Blutgerinnseln
- Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol oder Voriconazol, Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen
- Verapamil, Diltiazem, Nifedipin oder Amlodipin, Arzneimittel zur Blutdrucksenkung
- Rosuvastatin, Atorvastatin, Fluvastatin, Simvastatin, Pitavastatin oder Pravastatin, Arzneimittel zur Senkung des Blutcholesterins
- orale Kontrazeptiva.

Bei einigen dieser Arzneimittel kann es notwendig sein, dass Ihr Arzt die Dosierung von Daklinza anpasst.

Schwangerschaft und Verhütung
Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, informieren Sie Ihren Arzt. Wenn Sie schwanger werden, beenden Sie die Einnahme von Daklinza und informieren umgehend ihren Arzt.

Wenn Sie schwanger sind, dürfen Sie Daklinza nicht einnehmen.
Wenn Sie möglicherweise schwanger werden könnten, müssen Sie während und auch noch 5 Wochen nach Ende der Behandlung mit Daklinza hochwirksam verhüten.

Daklinza wird manchmal zusammen mit Ribavirin angewendet. Ribavirin kann Ihrem ungeborenen Kind schaden. Es ist daher sehr wichtig, dass Sie (oder Ihre Partnerin) während dieser Behandlung nicht schwanger werden.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Daklinza in die Muttermilch übertritt. Sie sollten während der Behandlung mit Daklinza nicht zu stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Einige Patienten haben während der Einnahme von Daklinza zusammen mit anderen Arzneimitteln gegen ihre Hepatitis-C-Infektion über Schwindel, Konzentrationsprobleme und Sehstörungen berichtet. Wenn eine dieser Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt, dürfen Sie kein Fahrzeug führen oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

Daklinza enthält Lactose
Wenn Ihnen Ihr Arzt gesagt hat, dass Sie eine Intoleranz gegenüber bestimmten Zuckern (z.B. Lactose) haben, sprechen Sie mit ihrem Arzt, bevor Sie Daklinza einnehmen.

3. Wie ist Daklinza einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Empfohlene Dosis
Die empfohlene Dosis Daklinza ist 60 mg **einmal täglich**. Nehmen Sie die Tablette im Ganzen ein. Sie sollten die Tablette nicht kauen oder zerbrechen, da sie unangenehm schmeckt. Daklinza kann unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.

Einige andere Arzneimittel können mit Daklinza interagieren und die Blutspiegel von Daklinza in Ihrem Körper beeinflussen. Wenn Sie solche Arzneimittel einnehmen, wird Ihr Arzt gegebenenfalls Ihre Tagesdosis Daklinza ändern um sicherzustellen, dass die Behandlung sicher und wirksam für Sie ist.

Da Daklinza immer mit anderen Arzneimitteln gegen Hepatitis-C-Infektion kombiniert werden muss, lesen Sie bitte die Gebrauchsinformationen dieser Arzneimittel. Bei Fragen wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.

Wie lange ist Daklinza einzunehmen?
Nehmen Sie Daklinza solange ein, wie es Ihnen Ihr Arzt gesagt hat.

Die Dauer Ihrer Therapie mit Daklinza ist entweder 12 oder 24 Wochen. Die Dauer Ihrer Therapie richtet sich danach, ob Sie bereits eine Behandlung für Ihre Hepatitis-C-Infektion erhalten haben, nach dem Zustand Ihrer Leber und welche weiteren Arzneimittel Sie mit Daklinza einnehmen. Es kann sein, dass Sie Ihre anderen Arzneimittel für unterschiedlich lange Zeiten anwenden müssen.

Wenn Sie eine größere Menge von Daklinza eingenommen haben, als Sie sollten
Sollten Sie versehentlich mehr Daklinza-Tabletten eingenommen haben, als Ihr Arzt empfohlen hat, kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt oder das nächste Krankenhaus. Bitte nehmen Sie den Tablettenblister mit, damit Sie einfach beschreiben können, was Sie genommen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Daklinza vergessen haben
Es ist wichtig, dass Sie keine Dosis dieses Arzneimittels verpassen.
Wenn Sie doch eine Dosis Daklinza verpasst haben:
- und dies innerhalb von 20 Stunden nach der geplanten Einnahmezeit bemerken, nehmen Sie die Tablette so schnell wie möglich ein. Danach nehmen Sie die nächste Dosis zum gewohnten Zeitpunkt ein.
- und dies mehr als 20 Stunden nach der geplanten Einnahmezeit bemerken, sollten Sie diese Dosis ausfallen lassen und die nächste Dosis zum gewohnten Zeitpunkt einnehmen. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein (2 Tabletten kurz nacheinander).

Wenn Sie die Einnahme von Daklinza abbrechen
Es ist wichtig, dass Sie Daklinza während der ganzen Behandlungsdauer einnehmen. Anderenfalls kann dieses Arzneimittel nicht gegen das Hepatitis-C-Virus wirksam sein. **Beenden Sie die Einnahme von Daklinza nicht, außer Ihr Arzt sagt Ihnen, dass Sie die Behandlung beenden können.**

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei der Anwendung von Daklinza zusammen mit Sofosbuvir (ohne Ribavirin) wurden folgende Nebenwirkungen berichtet.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Patienten betreffen)
- Kopfschmerzen, Ermüdung

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Patienten betreffen)
- Schlafstörung
- Schwindel
- Migräne
- Übelkeit (es ist Ihnen schlecht), Durchfall, Bauchschmerzen
- Gelenkschmerzen, Schmerzen oder Verspannungen der Muskeln, die nicht durch sportliche Betätigung verursacht sind

Bei der Anwendung von Daklinza zusammen mit Sofosbuvir und Ribavirin wurden folgende Nebenwirkungen berichtet.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Patienten betreffen)
- Kopfschmerzen, Übelkeit (es ist Ihnen schlecht), Ermüdung, Juckreiz, Husten
- Verminderte Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Patienten betreffen)
- verminderter Appetit
- Schlafstörung, Reizbarkeit
- Schwindel
- Migräne
- Kurzatmigkeit, verstopfte Nase
- Hitzewallung
- trockene Haut, ungewöhnlicher Haarausfall oder Ausdünnen der Haare, Ausschlag
- Durchfall, Erbrechen, Bauchschmerzen, Verstopfung, Sodbrennen, übermäßige Gasansammlungen in Magen oder Darm
- trockener Mund
- Gelenkschmerzen, Schmerzen oder Verspannungen der Muskeln, die nicht durch sportliche Betätigung verursacht sind

Wird Daklinza zusammen mit Peginterferon alfa und Ribavirin eingenommen, entsprechen die berichteten Nebenwirkungen denen, die in den Packungsbeilagen dieser Arzneimittel beschrieben sind. Die häufigsten dieser Nebenwirkungen sind nachfolgend aufgeführt:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Patienten betreffen)
- verminderter Appetit
- Schlafstörung
- Kopfschmerzen
- Atemnot
- Übelkeit
- Ermüdung
- grippeähnliche Symptome, Fieber
- Juckreiz, trockene Haut, ungewöhnlicher Haarausfall oder Ausdünnen, Ausschlag
- Durchfall
- Husten
- Gelenkschmerzen, Schmerzen oder Verspannungen der Muskeln, die nicht durch sportliche Betätigung verursacht sind, ungewöhnliche Schwäche
- Reizbarkeit
- Verminderte Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie), verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Daklinza aufzubewahren

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und Blister nach "Verwendbar bis" oder "EXP" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Daklinza enthält

- Der Wirkstoff ist Daclatasvir. Jede Filmtablette enthält 60 mg Daclatasvir (als Dihydrochlorid)
- Die sonstigen Bestandteile sind
  - *Tablettenkern:* Lactose (siehe Abschnitt 2), mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Siliciumdioxid (E551) und Magnesiumstearat
  - *Filmüberzug:* Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol 400, Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132), gelbes Eisenoxid (E172)

Wie Daklinza aussieht und Inhalt der Packung
Daklinza 60 mg: Die Filmtablette ist hellgrün, bikonvex und fünfeckig mit der Prägung "BMS" auf einer Seite und "215" auf der anderen Seite.

Daklinza 60 mg Filmtabletten sind in Packungen zu 28 Tabletten in nicht-perforierten Kalender-Blisterpackungen und in perforierten Einzeldosis-Blisterpackungen erhältlich.

Nicht alle Packungsgrößen werden in jedem Land in den Verkehr gebracht.

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

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Belgique/België/Belgien
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Lietuva
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 370 5 2790 762

България
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Česká republika
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Magyarország
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Danmark
Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Malta
BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Nederland
Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Eesti
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 372 6827 400

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

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

France
Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

Hrvatska
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
TEL: +385 (1) 6311-833

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος
BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 371 67 50 21 85

Norge
Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

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

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

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

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

Slovenija
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland
Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige
Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

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