

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uue ohutusteabe. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Daklinza 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Daklinza 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Daklinza 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab daklatasviirdivesinikkloriidi, mis vastab 30 mg daklatasviirile (daclatasvirum).

Daklinza 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab daklatasviirdivesinikkloriidi, mis vastab 60 mg daklatasviirile (daclatasvirum).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks 30 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 58 mg laktoosi (veevabal kujul).  
Üks 60 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 116 mg laktoosi (veevabal kujul).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Daklinza 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Roheline kaksikkumer viisnurkne tablett mõõtudega 7,2 mm x 7,0 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „BMS” ja teisel küljel „213”.

Daklinza 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Heleroheline kaksikkumer viisnurkne tablett mõõtudega 9,1 mm x 8,9 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „BMS” ja teisel küljel „215”.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Daklinza on näidustatud kombinatsioonis teiste ravimitega kroonilise C-hepatiidi viiruse (HCV) infektsiooni raviks täiskasvanutel (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

HCV genotüübispetsiifilise toime kohta vt lõigud 4.4 ja 5.1.

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Daklinzaga alustab ja jälgib arst, kellel on kogemusi kroonilise C-hepatiidi raviga.

### Annustamine

Daklinza soovitatav annus on 60 mg üks kord ööpäevas suukaudselt koos toiduga või ilma.

Daklinzat peab manustama kombinatsioonis teiste ravimitega. Enne ravi alustamist Daklinzaga tuleb tutvuda ka teiste koos Daklinzaga kasutatavate ravimite omaduste kokkuvõtetega.

**Tabel 1: Ravisoovitused Daklinza interferoonivaba kombineeritud ravi jaoks**

Patsientide populatsioon*	Raviskeem ja kestus
<i>HCV GT 1 või 4</i>	
Ilma tsirroosita patsiendid	Daklinza + sofosbuvir 12 nädalat
Tsirroosiga patsiendid <i>CP A või B</i>	Daklinza + sofosbuvir + ribaviriin 12 nädalat või Daklinza + sofosbuvir (ilma ribaviriiniga) 24 nädalat
<i>CP C</i>	Daklinza + sofosbuvir +/- ribaviriin 24 nädalat (vt lõigud 4.4 ja 5.1)
<i>HCV GT 3</i>	
Ilma tsirroosita patsiendid	Daklinza + sofosbuvir 12 nädalat
Tsirroosiga patsiendid	Daklinza + sofosbuvir +/- ribaviriin 24 nädalat (vt lõik 5.1)
<i>Korduv HCV-infektsioon pärast maksasiirdamist (GT 1, 3 või 4)</i>	
Ilma tsirroosita patsiendid	Daklinza + sofosbuvir + ribaviriin 12 nädalat (vt lõik 5.1)
CP A või B tsirroosiga patsiendid GT 1 või 4 GT 3	Daklinza + sofosbuvir + ribaviriin 12 nädalat Daklinza + sofosbuvir +/- ribaviriin 24 nädalat
CP C tsirroosiga patsiendid	Daklinza + sofosbuvir +/- ribaviriin 24 nädalat (vt lõigud 4.4 ja 5.1)

GT: genotüüp; CP: Child Pugh

\* Hõlmab ka patsiente kaasneva inimese immuunpuudulikkuse viiruse (*human immunodeficiency virus*, HIV) infektsiooniga. Annustamissoovituste kohta koos HIV viirusvastaste ainetega vt lõik 4.5.

### Daklinza + alfa-peginterferoon + ribaviriin

See on alternatiivne soovitatav raviskeem 4. genotüübi infektsiooniga patsientidele, kellel ei esine tsirroosi või esineb kompenseeritud tsirroos. Daklinzat manustatakse 24 nädalat kombinatsioonis alfa-peginterferooni ja ribaviriiniga, mida manustatakse 24...48 nädala vältel:

- kui HCV RNA ei ole määratav nii 4. kui 12. ravinädalal, tuleb raviskeemi kõigi kolme komponendi kasutamist jätkata kokku 24 nädala vältel.

- kui saavutatakse mittemääratav HCV RNA, kuid mitte 4. ja 12. ravinädalal, tuleb Daklinza manustamine lõpetada 24. nädalal ning jätkata ravi alfa-peginterferooni ja ribaviriiniga kokku 48 nädala vältel.

### Ribaviriini annustamisjuhised

Daklinzaga kombineerimise korral põhineb ribaviriini annuse suurus kehakaalul (< 75 kg või ≥ 75 kg kaaluvatel patsientidel vastavalt 1000 mg või 1200 mg). Tutvuge ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõttega.

Patsientidele, kellel on Child-Pugh A, B või C tsirroos või tekib maksasiirdamise järgselt korduv HCV-infektsioon, on ribaviriini soovitatav algannus 600 mg ööpäevas koos toiduga. Kui algannus on hästi talutav, võib annust järk-järgult suurendada kuni maksimaalse annuseni 1000...1200 mg ööpäevas (kehakaalu 75 kg puhul). Kui algannus ei ole hästi talutav, tuleb annust vähendada vastavalt kliinilisele näidustusele hemoglobiinisalduse ja kreatiini kliirensi väärtuste alusel (vt tabel 2).

**Tabel 2. Ribaviriini annustamisjuhised Daklinza ja ribaviriini koosmanustamisel tsirroosiga patsientidel või elundisiirdamise järgselt**

Laboratoorne väärtus/kliinilised kriteeriumid	Ribaviriini annustamisjuhised
Hemoglobiin	
> 12 g/dl	600 mg ööpäevas
> 10...≤ 12 g/dl	400 mg ööpäevas
> 8,5...≤ 10 g/dl	200 mg ööpäevas
≤8,5 g/dl	Lõpetada ribaviriini manustamine
Kreatiini kliirens	
> 50 ml/min	Järgida eespool hemoglobiini puhul toodud juhiseid
> 30...≤ 50 ml/min	200 mg ülepäeviti
≤ 30 ml/min või hemodialüüs	Lõpetada ribaviriini manustamine

### Annuse muutmine, ravi katkestamine ja ravi lõpetamine

Daklinza annuse muutmine kõrvaltoimete esinemise korral ei ole soovitatav. Kui raviskeemi kuuluvate ravimite kasutamise katkestamine on kõrvaltoimete tõttu vajalik, ei tohi ravi jätkata ainult Daklinzaga. Puuduvad reeglid virooloogilise ravi peatamiseks Daklinza ja sofosbuviri kombinatsiooni puhul.

### Ravi lõpetamine ebapiisava ravivastuse korral patsientidel, kes saavad Daklinzat koos alfa-peginterferooni ja ribaviriiniga

On ebatõenäoline, et raviaege ebapiisava virooloogilise ravivastusega patsient saavutab püsiva virooloogilise ravivastuse (SVR, *sustained virologic response*); seetõttu on soovitatav neil patsientidel lõpetada ravi. Tabelis 3 on toodud HCV RNA piirmäärad, mille korral tuleks ravi lõpetada (st ravi peatamise juhised).

**Tabel 3. Ravi peatamise juhised Daklinza, alfa-peginterferooni ja ribaviriini kombinatsiooni saavatel patsientidel raviaege ebapiisava virooloogilise ravivastuse korral.**

HCV RNA	Tegevus
4. ravinädal: >1000 RÜ/ml	Katkestada Daklinza, alfa-peginterferooni ja ribaviriini kasutamine
12. ravinädal: ≥ 25 RÜ/ml	Katkestada Daklinza, alfa-peginterferooni ja ribaviriini kasutamine
24. ravinädal: ≥ 25 RÜ/ml	Katkestada alfa-peginterferooni ja ribaviriini kasutamine (Daklinza ravi on lõpetatud 24. nädalal)

*Annustamissoovitused samaaegselt kasutatavate ravimite kohta*

Ensüümi tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) tugevad inhibiitorid

Daklinza annust tuleb vähendada 30 mg-ni üks kord päevas manustamisel koos CYP3A4 tugevate inhibiitoritega.

CYP3A4 keskmise tugevusega indutseerijad

Daklinza annust tuleb suurendada 90 mg-ni üks kord ööpäevas manustamisel koos CYP3A4 keskmise tugevusega indutseerijatega. Vt lõik 4.5.

*Vahelejäänud annus*

Patsientidele tuleb selgitada, et kui Daklinza annus ununeb võtmata, tuleb see võtta niipea, kui meenub, kuid mitte hiljem kui 20 tundi pärast annuse plaanipärast aega. Kui annuse võtmine meenub hiljem kui 20 tundi pärast plaanipärast aega, tuleb annus vahele jätta ja võtta järgmine annus plaanitud ajal.

Eripopulatsioonid

*Eakad*

Patsientidel vanuses  $\geq 65$  aasta ei ole Daklinza annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

*Neerupuudulikkus*

Mis tahes staadiumis neerupuudulikkusega patsientidel ei ole Daklinza annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

*Maksapuudulikkus*

Kerge (Child-Pugh A, skoor 5–6), mõõduka (Child-Pugh B, skoor 7–9) ega raske (Child-Pugh C, skoor  $\geq 10$ ) maksapuudulikkusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

*Lapsed*

Daklinza ohutus ja efektiivsus alla 18 aasta vanustel lastel ja noorukitel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Daklinzat tuleb võtta suu kaudu koos toiduga või ilma. Patsientidele tuleb anda juhised, et tabletid tuleb tervelt alla neelata. Õhukese polümeerikattega tabletti ei tohi närida ega purustada seoses toimeaine ebameeldiva maitsega.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Samaaegne manustamine tugevate tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) indutseerijate ja P-glükoproteiini transporteriga (P-gp) võib põhjustada Daklinza ekspositsiooni ja efektiivsuse vähenemist. Sellised toimeained on (kuid mitte ainult) fenütoiin, karbamasepiin, okskarbasepiin, fenobarbitaal, rifampitsiin, rifabutiin, rifapentiin, süsteemne deksametasoon ja naistepuna (*Hypericum perforatum*).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Daklinzat ei tohi kasutada monoterapiana. Daklinzat tuleb manustada kombinatsioonis muude kroonilise HCV-infektsiooni raviks mõeldud ainetega (vt lõigud 4.1 ja 4.2).

Raske bradükardia ja südameblokaad

Daklinza kasutamisel kombinatsioonis sofosbuviiiriga ja samaaegselt amiodarooniga ning koos südame löögisagedust vähendavate teiste ravimitega või ilma, esines raske bradükardia ja südameblokaadi juhtumeid. Mehhanism ei ole veel selge.

Sofosbuviiiri ja otsese toimega viirusevastaste ainete kliinilisel arendamisel oli amiodarooni samaaegne kasutamine piiratud. Juhtumid võivad olla eluohtlikud ja seetõttu tohivad amiodarooni kasutada ainult

Daklinza ja sofosbuviiri patsiendid, kes ei talu teisi alternatiivseid antiarütmikume või need on vastunäidustatud.

Kui amiodarooni samaaegset kasutamist peetakse vajalikuks, on soovitatav patsiente hoolikalt jälgida ravi alustamisel Daklinza ja sofosbuviiri kombinatsiooniga. Patsiente, kellel on kõrge bradüarütmia risk, tuleb jälgida sobivates kliinilistes tingimustes pidevalt 48 tundi.

Amiodarooni pika poolväärtusaja tõttu tuleb nõuetekohaselt jälgida patsiente, kes on katkestanud amiodarooniravi viimase paari kuu jooksul ja alustavad Daklinza ja sofosbuviiri kombinatsiooni ravi.

Kõiki patsiente, kes kasutavad Daklinzat ja sofosbuviiri kombinatsioonis amiodarooniga ja koos südame löögisagedust vähendavate teiste ravimitega või ilma, tuleb hoiatada ka bradükardia ja südameblokaadi sümptomite eest ning soovitada neil sümptomite tekkimisel pöörduda kohe arsti poole.

#### Genotüübispetsiifiline toime

Erinevate HCV genotüüpide korral soovitatavate raviskeemide kohta vt lõik 4.2. Genotüübispetsiifilise viroloogilise ja kliinilise toime kohta vt lõik 5.1.

2. genotüübi infektsiooni raviks Daklinza ja sofosbuviiri kasutamist toetavaid andmeid on piiratud hulgal.

Andmed uuringust ALLY-3 (AI444218) toetavad 12-nädalast ravi kestust Daklinza + sofosbuviiriga varem ravimata ja eelnevalt ravitud ilma maksatsirroosita 3. genotüübi infektsiooniga patsientidel. Maksatsirroosiga patsientidel täheldati madalamat püsiva viroloogilise ravivastuse määra (SVR) (vt lõik 5.1). 3. genotüübi infektsiooni ja maksatsirroosiga patsientide osalusega ravimi tasuta kasutamise programmidest (*compassionate use programmes*) saadud andmed toetavad Daklinza + sofosbuviiri kasutamist 24 nädala vältel nimetatud patsientidel. Sellele raviskeemile ribaviriini lisamise tähtsus on teadmata (vt lõik 5.1).

4. ja 6. genotüübi HCV infektsiooniga patsientidel Daklinza ja sofosbuviiri kasutamist toetavaid kliinilisi andmeid on piiratud hulgal. 5. genotüübiga patsientide kohta kliinilised andmed puuduvad (vt lõik 5.1).

#### Child-Pugh C maksahaigusega patsiendid

Kliinilises uuringus ALLY-1 (AI444215, Daklinza + sofosbuviir + ribaviriin 12 nädala vältel) on tõestatud Daklinza ohutus ja efektiivsus HCV-infektsiooni ravis patsientidel, kellel on Child-Pugh C maksahaigus; siiski oli püsiva viroloogilise ravivastuse (SVR) määr madalam kui Child-Pugh A ja B patsientidel. Seetõttu soovitatatakse Child-Pugh C patsientidel kasutada konservatiivset raviskeemi Daklinza + sofosbuviir +/- ribaviriin 24 nädala vältel (vt lõigud 4.2 ja 5.1). Ribaviriini võib lisada patsiendi individuaalse kliinilise hindamise põhjal.

#### HCV ja HBV (B-hepatiidi viiruse) samaaegne infektsioon

Ravi ajal või pärast ravi otsese toimega viirusvastaste ainetega on teatatud B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktivatsiooni juhtudest; mõned neist lõppesid surmaga. Enne ravi alustamist tuleb kõigil patsientidel teostada HBV sõeluuring. HBV/HCV koinfektsiooniga patsientidel on HBV reaktivatsiooni risk. Seetõttu tuleb neid jälgida ja ravida vastavalt kehtivatele ravijuhenditele.

#### Korduv ravi daklatasviiriga

Daklinza efektiivsus eelneva NS5A inhibiitori ekspositsiooniga patsientide kordusravi osana ei ole kindlaks tehtud.

#### Rasedus ja rasedusest hoidumise nõuded

Daklinzat ei tohi kasutada raseduse ajal ega naistel, kes võivad rasestuda, aga ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Tõhusa rasestumisvastase meetodi kasutamist tuleb jätkata 5 nädala jooksul pärast ravi lõppu Daklinzaga (vt lõik 4.6).

Kui Daklinzat kasutatakse kombinatsioonis ribaviriiniga, tuleb lähtuda ribaviriini vastunäidustustest ja selle kohta käivatest hoiatustest. Ribaviriini märkimisväärset teratogeenset ja embrüotsiidset toimet on näidatud kõikidel loomaliikidel, kellele seda on manustatud; seetõttu tuleb äärmiselt hoolikalt jälgida,

et naispatsiendid ja meespatsientide naispartnerid ei rasestuks (vt ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet).

#### Koostoimed teiste ravimitega

Samaaegse manustamise korral võib Daklinza mõjutada teiste ravimite kontsentratsiooni ja teised ravimid võivad mõjutada daklatasviiri kontsentratsiooni. Vt lõik 4.3, kus on loetelu ravimite, mille kasutamine samaaegselt Daklinzaga on vastunäidustatud seoses terapeutilise toime võimaliku kadumisega. Vt lõik 4.5, kus on kirjas kindlaks tehtud ja teised potentsiaalselt olulised ravimite omavahelised reaktsioonid.

#### Lapsed

Daklinzat ei soovitata kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel, sest selle ohutus ja efektiivsus antud populatsioonis ei ole kindlaks tehtud.

#### Oluline teave mõningate Daklinza koostisainete kohta

Daklinza sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasi puudulikkuse või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### Vastunäidustused ravimite samaaegseks kasutamiseks (vt lõik 4.3)

Daklinza on vastunäidustatud kombinatsioonis ravimitega, mis on P-gp ja CYP3A4 tugevad indutseerijad – nt fenütoiin, karbamasepiin, okskarbasepiin, fenobarbitaal, rifampitsiin, rifabutiin, rifapentiin, süsteemne deksametasoon ja ravimtaim naistepuna (*Hypericum perforatum*), kuna nende ravimitega kombineerimisel võib Daklinza ekspositsioon väheneda ja toime kaduda.

#### Võimalikud koostoimed teiste ravimitega

Daklatasviir on CYP3A4 ja P-gp substraat ning orgaanilise katiooni transporter (OCT) 1. Tugevad või keskmise tugevusega CYP3A4 ja P-gp indutseerijad võivad daklatasviiri plasmakontsentratsiooni ja terapeutilist toimet vähendada. CYP3A4 ja P-gp tugevate indutseerijate samaaegne manustamine on vastunäidustatud, kuna manustamisel koos CYP3A4 ja P-gp keskmise tugevusega indutseerijatega on soovitatav Daklinza annust kohandada (vt tabel 4). CYP3A4 tugevad inhibiitorid võivad suurendada daklatasviiri plasmakontsentratsiooni. Samaaegsel manustamisel koos CYP3A4 tugevate inhibiitoritega on soovitatav Daklinza annuse kohandamine (vt tabel 4). Manustamisel samaaegselt koos P-gp või OCT1 toimet inhibeerivate ravimitega on tõenäoline toime daklatasviiri ekspositsioonile vähene.

Daklatasviir on P-gp, orgaanilise anioone transportiva polüpeptiidi (OATP) 1B1, OCT1 ja rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) inhibiitor. Daklinza manustamine võib suurendada P-gp, OATP 1B1 või BCRP substraatideks olevate ravimite süsteemset ekspositsiooni, mistõttu võivad tugevneda või pikeneda nende ravimite terapeutiline toime ja kõrvaltoimed. Kitsa terapeutilise vahemikuga ravimite puhul tuleb olla ettevaatlik (vt tabel 4). Daklatasviiril ei olnud kliiniliselt olulist toimet midasolaami, CYP3A4 substraadi farmakokineetikale.

Daklatasviir on väga nõrk CYP3A4 indutseerija ja põhjustab midasolaami ekspositsiooni vähenemise 13%. Kuna selle mõju on vähene, pole samaaegselt manustatava CYP3A4 annuse kohandamine vajalik.

Muude raviskeemi kuuluvate ravimite koostoimete kohta vt vastavaid ravimi omaduste kokkuvõtteid.

#### K-vitamiini antagonistidega ravitavad patsiendid

Kuna ravi ajal Daklinza'ga võib maksafunktsioon muutuda, on soovitatav tähelepanelikult jälgida rahvusvahelise normaliseeritud suhte (INR) väärtust.

#### Kokkuvõtte koostoimetest tabeli kujul

Tabelis 4 on toodud teave daklatasviiriga tehtud ravimite koostoimete uuringute kohta, sh ka kliinilised soovituselised ravimite teadaolevate või võimalike koostoimete kohta. Kliiniliselt oluline

kontsentratsiooni tõus on märgitud sümbooliga „↑”, kliiniliselt oluline langus sümbooliga „↓”, kliiniliselt olulise muutuse puudumine sümbooliga „↔”. Kui geomeetrilise keskmiste suhe on olemas, on see lisatud, sulgudes on 90% usaldusintervall (CI). Kui pole teisiti mainitud, viidi tabelis 4 esitatud uuringud läbi tervetel täiskasvanutel. Tabel ei ole kõikehõlmav.

**Tabel 4. Koostoimed teiste ravimitega ja soovitud teiste ravimite annustamise kohta**

Ravimid terapeutiliste alade kaupa	Koostoime	Soovitud koosmanustamise kohta
<b>VIIRUSEVASTASED AINED, HCV</b>		
<i>Nukleotiidi analoog polümeraasi inhibiitor</i>		
<b>Sofosbuviiir 400 mg üks kord ööpäevas</b> (daklatasviir 60 mg üks kord ööpäevas)  Uuring viidi läbi kroonilise HCV-infektsiooniga patsientidega	↔ Daklatasviir* AUC: 0,95 (0,82, 1,10) C <sub>max</sub> : 0,88 (0,78, 0,99) C <sub>min</sub> : 0,91 (0,71, 1,16)  ↔ GS-331007** AUC: 1,0 (0,95, 1,08) C <sub>max</sub> : 0,8 (0,77, 0,90) C <sub>min</sub> : 1,4 (1,35, 1,53)  *Daklatasviiri andmed on võetud varasematest uuringutest (andmed kolmest daklatasviiri uuringust, kus seda manustati 60 mg üks kord ööpäevas koos alfa-peginterferooni ja ribaviriiniga). **GS-331007 on ravimi eellase sofosbuviiiri peamine vereringes ringlev metaboliit.	Daklinza ega sofosbuviiiri annuse kohandamine pole vajalik.
<i>Proteaasi inhibiitorid (PI-d)</i>		
<b>Botsepreviir</b>	Koostoimet ei ole uuritud. <i>Ootuspärane on, et botsepreviiri CYP3A4 inhibeeriva toime tõttu:</i> ↑ Daklatasviir	Samaaegsel manustamisel koos botsepreviiri või mõne muu CYP3A4 tugeva inhibiitoriga tuleb Daklinza annus vähendada kuni 30 mg üks kord ööpäevas.
<b>Simepreviir 150 mg üks kord ööpäevas</b> (daklatasviir 60 mg üks kord ööpäevas)	↑ Daklatasviir AUC: 1,96 (1,84, 2,10) C <sub>max</sub> : 1,50 (1,39, 1,62) C <sub>min</sub> : 2,68 (2,42, 2,98)  ↑ Simepreviir AUC: 1,44 (1,32, 1,56) C <sub>max</sub> : 1,39 (1,27, 1,52) C <sub>min</sub> : 1,49 (1,33, 1,67)	Daklinza ega simepreviiri annuse kohandamine ei ole vajalik.



**Tabel 4. Koostoimed teiste ravimitega ja soovitud teiste ravimite annustamise kohta**

Ravimid terapeutiliste alade kaupa	Koostoime	Soovitud koosmanustamise kohta
<p><b>Telapreviir 500 mg iga 12 tunni järel</b> (daklatasviir 20 mg üks kord ööpäevas)</p> <p><b>Telapreviir 750 mg iga 8 tunni järel</b> (daklatasviir 20 mg üks kord ööpäevas)</p>	<p>↑ Daklatasviir AUC: 2,32 (2,06, 2,62) C<sub>max</sub>: 1,46 (1,28, 1,66)</p> <p>↔ Telapreviir AUC: 0,94 (0,84, 1,04) C<sub>max</sub>: 1,01 (0,89, 1,14)</p> <p>↑ Daklatasviir AUC: 2,15 (1,87, 2,48) C<sub>max</sub>: 1,22 (1,04, 1,44)</p> <p>↔ Telapreviir AUC: 0,99 (0,95, 1,03) C<sub>max</sub>: 1,02 (0,95, 1,09)</p> <p>CYP3A4 inhibeerimine telapreviiri poolt</p>	<p>Samaaegsel manustamisel koos telapreviiri või mõne muu CYP3A4 tugeva inhibiitoriga tuleb Daklinza annus vähendada 30 mg-ni üks kord ööpäevas.</p>
<i>Teised HCV viirusevastased ravimid</i>		
<p><b>Alfa-peginterferoon 180 µg üks kord nädalas ja ribaviriin 1000 mg või 1200 mg ööpäevas kaheks annuseks jagatuna</b> (daklatasviir 60 mg üks kord ööpäevas)</p> <p>Uuring viidi läbi kroonilise HCV-infektsiooniga patsientidel</p>	<p>↔ Daklatasviir AUC: ↔* C<sub>max</sub>: ↔* C<sub>min</sub>: ↔*</p> <p>↔ Alfa-peginterferoon C<sub>min</sub>: ↔*</p> <p>↔ Ribaviriin AUC: 0,94 (0,80, 1,11) C<sub>max</sub>: 0,94 (0,79, 1,11) C<sub>min</sub>: 0,98 (0,82, 1,17)</p> <p>*Koos alfa-peginterferooni ja ribaviriiniga manustatud daklatasviiri farmakokineetilised parameetrid olid selles uuringus sarnased tulemustega, mida täheldati HCV-infektsiooniga uuritavatel, kellele manustati daklatasviiri 14 päeva monoteraapiana. Alfa-peginterferooni farmakokineetilised parameetrid enne järgmise annuse manustamist patsientidel, kes said alfa-peginterferooni, ribaviriini ja daklatasviiri, olid samaväärsed patsientidega, kes said alfa-peginterferooni, ribaviriini ja platseebot.</p>	<p>Daklinza, alfa-peginterferooni ega ribaviriini annust pole vaja kohandada.</p>

**Tabel 4. Koostoimed teiste ravimitega ja soovitud teiste ravimite annustamise kohta**

Ravimid terapeutiliste alade kaupa	Koostoime	Soovitud koosmanustamise kohta
<b>VIIRUSEVASTASED AINED, HIV või HBV</b>		
<i>Proteaasi inhibiitorid (PI-d)</i>		
<b>Atasnaviir 300 mg / ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas</b> (daklatasviir 20 mg üks kord ööpäevas)	<p>↑ Daklatasviir AUC*: 2,10 (1,95; 2,26) C<sub>max</sub>*: 1,35 (1,24; 1,47) C<sub>min</sub>*: 3,65 (3,25; 4,11)</p> <p>CYP3A4 inhibeerimine ritonaviiri poolt</p> <p>*Tulemused on normaliseeritud vastavalt 60 mg annusele.</p>	Manustatuna koos atasnaviiri/ritonaviiri, atasnaviiri/kobitsistaadi või muude CYP3A4 tugevate inhibiitoritega tuleb Daklinza annust vähendada 30 mg-ni üks kord ööpäevas.
<b>Atasnaviiri/kobitsistaat</b>	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Atasnaviiri/kobitsistaadi CYP3A4 inhibeerimise tõttu on ootuspärane:</i> ↑ Daklatasviir	
<b>Darunaviir 800 mg/ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas</b> (daklatasviir 30 mg üks kord ööpäevas)	<p>↔ Daklatasviir AUC: 1,41 (1,32, 1,50) C<sub>max</sub>: 0,77 (0,70, 0,85)</p> <p>↔ Darunaviir AUC: 0,90 (0,73, 1,11) C<sub>max</sub>: 0,97 (0,80, 1,17) C<sub>min</sub>: 0,98 (0,67, 1,44)</p>	Daklinza 60 mg üks kord ööpäevas, darunaviiri/ritonaviiri (800/100 mg üks kord ööpäevas või 600/100 mg kaks korda ööpäevas) või darunaviiri/kobitsistaadi annuse kohandamine ei ole vajalik.
<b>Darunaviir/kobitsistaat</b>	Koostoimeid ei ole uuritud <i>Ootuspärane toime:</i> ↔ Daklatasviir	
<b>Lopinaviir 400 mg/ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas</b> (daklatasviir 30 mg üks kord ööpäevas)	<p>↔ Daklatasviir AUC: 1,15 (1,07, 1,24) C<sub>max</sub>: 0,67 (0,61, 0,74)</p> <p>↔ Lopinaviir* AUC: 1,15 (0,77, 1,72) C<sub>max</sub>: 1,22 (1,06, 1,41) C<sub>min</sub>: 1,54 (0,46, 5,07)</p> <p>* 60 mg daklatasviiri toime koos lopinaviiriga võib olla suurem.</p>	Daklinza 60 mg üks kord ööpäevas või lopinaviiri/ritonaviiri annuse kohandamine ei ole vajalik.
<i>Nukleosiidsed/nukleotiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NRTI-d)</i>		
<b>Tenofoviirdisoproksiilfumaraat 300 mg üks kord ööpäevas</b> (daklatasviir 60 mg üks kord ööpäevas)	<p>↔ Daklatasviir AUC: 1,10 (1,01, 1,21) C<sub>max</sub>: 1,06 (0,98, 1,15) C<sub>min</sub>: 1,15 (1,02, 1,30)</p> <p>↔ Tenofoviir AUC: 1,10 (1,05, 1,15) C<sub>max</sub>: 0,95 (0,89, 1,02) C<sub>min</sub>: 1,17 (1,10, 1,24)</p>	Daklinza ega tenofoviiri annuse kohandamine ei ole vajalik.

Tabel 4. Koostoimed teiste ravimitega ja soovitusel teiste ravimite annustamise kohta

Ravimid terapeutiliste alade kaupa	Koostoime	Soovitusel koosmanustamise kohta
Lamivudiin Tsidovudiin Emtritsitabiin Abakaviir Didanosiin Stavudiin	Koostoimet ei ole uuritud <i>Ootuspärane toime:</i> ↔ Daklatasviir ↔ NRTI	Daklinza ega NRTI annuse kohandamine ei ole vajalik.
<i>Mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTI-d)</i>		
Efavirens 600 mg üks kord ööpäevas (daklatasviir 60 mg üks kord ööpäevas / 120 mg üks kord ööpäevas)	↓ Daklatasviir AUC*: 0,68 (0,60; 0,78) C <sub>max</sub> *: 0,83 (0,76; 0,92) C <sub>min</sub> *: 0,41 (0,34; 0,50)  CYP3A4 induktsioon efavirensi poolt  *Tulemused on normaliseeritud vastavalt 60 mg annusele.	Manustamisel koos efavirensiga tuleb Daklinza annust suurendada 90 mg-ni üks kord ööpäevas.
Etraviriin Nevirapiin	Koostoimet ei ole uuritud <i>Ootuspärane on, et etraviriini või nevirapiini CYP3A4 indutseeriva toime tõttu:</i> ↓ Daklatasviir	Andmete vähesuse tõttu ei ole Daklinza manustamine koos etraviriini või nevirapiiniga soovitatav.
Rilpiviriin	Koostoimet ei ole uuritud <i>Ootuspärane toime:</i> ↔ Daklatasviir ↔ Rilpiviriin	Daklinza ega rilpiviriini annuse kohandamine ei ole vajalik.
<i>Integraasi inhibiitorid</i>		
Dolutegraviir 50 mg üks kord ööpäevas (daklatasviir 60 mg üks kord ööpäevas)	↔ Daklatasviir AUC: 0,98 (0,83, 1,15) C <sub>max</sub> : 1,03 (0,84, 1,25) C <sub>min</sub> : 1,06 (0,88, 1,29)  ↑ Dolutegraviir AUC: 1,33 (1,11, 1,59) C <sub>max</sub> : 1,29 (1,07, 1,57) C <sub>min</sub> : 1,45 (1,25, 1,68)  Daklatasviir inhibeerib P-gp ja BCRP	Daklinza ega dolutegraviiri annuse kohandamine ei ole vajalik.
Raltegraviir	Koostoimet ei ole uuritud <i>Ootuspärane toime:</i> ↔ Daklatasviir ↔ Raltegraviir	Daklinza ega raltegraviiri annuse kohandamine ei ole vajalik.
Elvitegraviir, kobitsistaat, emtritsitabiin, tenofoviirdisoproksiilfumaraat	Selle fikseeritud koostisega tableti koostoimeid ei ole uuritud. <i>Kobitsistaadi CYP3A4 inhibeerimise tõttu on ootuspärane:</i> ↑ Daklatasviir	Manustamisel koos kobitsistaadi või teiste tugevate CYP3A4 inhibiitoritega tuleb Daklinza annust vähendada kuni 30 mg üks kord ööpäevas.
<i>Fusiooni inhibiitorid</i>		
Enfuvirtiid	Koostoimet ei ole uuritud <i>Ootuspärane toime:</i> ↔ Daklatasviir ↔ Enfuvirtiid	Daklinza ega enfuvirtiidi annuse kohandamine ei ole vajalik.

**Tabel 4. Koostoimed teiste ravimitega ja soovitud teiste ravimite annustamise kohta**

Ravimid terapeutiliste alade kaupa	Koostoime	Soovitud koosmanustamise kohta
<i>CCR5 retseptori antagonist</i>		
<b>Maravirok</b>	Koostoimet ei ole uuritud <i>Ootuspärane toime:</i> ↔ Daklatasviir ↔ Maravirok	Daklinza ega maraviroki annuse kohandamine ei ole vajalik.
<b>ANTATSIIDID</b>		
<i>H<sub>2</sub>-retseptori antagonistid</i>		
<b>Famotidiin 40 mg, ühekordne annus</b> (daklatasviir 60 mg, ühekordne annus)	↔ Daklatasviir AUC: 0,82 (0,70, 0,96) C <sub>max</sub> : 0,56 (0,46, 0,67) C <sub>min</sub> : 0,89 (0,75, 1,06)  Mao pH taseme tõus	Daklinza annuse kohandamine ei ole vajalik.
<i>Prootonpumba inhibiitorid</i>		
<b>Omeprasool 40 mg üks kord ööpäevas</b> (daklatasviir 60 mg, ühekordne annus)	↔ Daklatasviir AUC: 0,84 (0,73, 0,96) C <sub>max</sub> : 0,64 (0,54, 0,77) C <sub>min</sub> : 0,92 (0,80, 1,05)  Mao pH taseme tõus	Daklinza annuse kohandamine ei ole vajalik.
<b>ANTIBAKTERIAALSED RAVIMID</b>		
<b>Klaritromütsiin</b> <b>Telitromütsiin</b>	Koostoimet ei ole uuritud <i>Ootuspärane on, et antibakteriaalse ravimi CYP3A4 inhibeeriva toime tõttu:</i> ↑ Daklatasviir	Manustatuna koos klaritromütsiini, telitromütsiini või teiste tugevate CYP3A4 inhibiitoritega, tuleb Daklinza annust vähendada 30 mg-ni üks kord ööpäevas.
<b>Erütromütsiin</b>	Koostoimet ei ole uuritud <i>Ootuspärane on, et antibakteriaalse ravimi CYP3A4 inhibeeriva toime tõttu:</i> ↑ Daklatasviir	Daklinza samaaegsel manustamisel koos erütromütsiiniga võib tulemuseks olla daklatasviiri plasmakontsentratsiooni suurenemine. Soovitav on olla ettevaatlik.
<b>Asitromütsiin</b> <b>Tsiprofloksatsiin</b>	Koostoimet ei ole uuritud <i>Ootuspärane toime:</i> ↔ Daklatasviir ↔ Asitromütsiin või tsiprofloksatsiin	Daklinza ega asitromütsiini või tsiprofloksatsiini annuse kohandamine ei ole vajalik.
<b>ANTIKOAGULANDID</b>		
<b>Dabigatraaneteksilaat</b>	Koostoimet ei ole uuritud <i>Ootuspärane on, et daklatasviiri P-gp inhibeeriva toime tõttu:</i> ↑ Dabigatraaneteksilaat	Alustades ravi Daklinzaga, on dabigatraaneteksilaati või teisi kitsa terapeutilise vahemikuga peensoole P-gp substraate saavaid patsiente soovitatav jälgida ohutuse suhtes.

**Tabel 4. Koostoimed teiste ravimitega ja soovitusel teiste ravimite annustamise kohta**

Ravimid terapeutiliste alade kaupa	Koostoime	Soovitusel koosmanustamise kohta
<b>Varfariin ja teised K-vitamiini antagonistid</b>	Koostoimet ei ole uuritud <i>Ootuspärane toime:</i> ↔ Daklatsaviir ↔ Varfariin	Daklinza ega varfariini annuse kohandamine ei ole vajalik. Kõigi K-vitamiini antagonistide kasutamisel on soovitatav INRi hoolikas jälgimine. Selle põhjuseks on maksafunktsiooni muutus ravi ajal Daklinza'ga.
<b>ANTIKONVULSANDID</b>		
<b>Karbamasepiin Okskarbamepiin Fenobarbitaal Fenütoiin</b>	Koostoimet ei ole uuritud <i>Ootuspärane on, et antikonvulsandi CYP3A4 indutseeriva toime tõttu:</i> ↓ Daklatsaviir	Daklinza samaaegne manustamine koos karbamasepiini, okskarbamepiini, fenobarbitaali, fenütoiini või teiste tugevate CYP3A4 indutseerijatega on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
<b>ANTIDEPRESSANDID</b>		
<i>Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid</i>		
<b>Estsitalopraam 10 mg üks kord ööpäevas</b> (daklatsaviir 60 mg üks kord ööpäevas)	↔ Daklatsaviir AUC: 1,12 (1,01, 1,26) C <sub>max</sub> : 1,14 (0,98; 1,32) C <sub>min</sub> : 1,23 (1,09; 1,38)  ↔Estsitalopraam AUC: 1,05 (1,02; 1,08) C <sub>max</sub> : 1,00 (0,92; 1,08) C <sub>min</sub> : 1,10 (1,04; 1,16)	Daklinza ega estsitalopraami annuse kohandamine ei ole vajalik.
<b>SEENEVASTASED AINED</b>		
<b>Ketokonasool 400 mg üks kord ööpäevas</b> (daklatsaviir 10 mg, ühekordne annus)	↑ Daklatsaviir AUC: 3,00 (2,62, 3,44) C <sub>max</sub> : 1,57 (1,31, 1,88)  CYP3A4 inhibeerimine ketokonasooli poolt	Manustatuna koos ketokonasooli või teiste CYP3A4 tugevate inhibiitoritega tuleb Daklinza annust vähendada 30 mg-ni üks kord ööpäevas.
<b>Itrakonasool Posakonasool Vorikonasool</b>	Koostoimet ei ole uuritud <i>Ootuspärane on, et seenevastase ravimi CYP3A4 inhibeeriva toime tõttu:</i> ↑ Daklatsaviir	
<b>Flukonasool</b>	Koostoimet ei ole uuritud <i>Ootuspärane on, et seenevastase ravimi CYP3A4 inhibeeriva toime tõttu:</i> ↑ Daklatsaviir ↔ Flukonasool	Ootuspärane on daklatsaviiri kontsentratsiooni mõõdukas suurenemine, kuid Daklinza ega flukonasooli annuse kohandamine ei ole vajalik.

**Tabel 4. Koostoimed teiste ravimitega ja soovitud teiste ravimite annustamise kohta**

Ravimid terapeutiliste alade kaupa	Koostoime	Soovitud koosmanustamise kohta
<b>MÜKOBAKTERIVASTASED AINED</b>		
<b>Rifampitsiin 600 mg üks kord ööpäevas</b> (daklatasviir 60 mg, ühekordne annus)	↓ Daklatasviir AUC: 0,21 (0,19, 0,23) C <sub>max</sub> : 0,44 (0,40, 0,48)  CYP3A4 indutseerimine rifampitsiini poolt	Daklinza koosmanustamine rifampitsiini, rifabutiini, rifapentiini või muude CYP3A4 tugevate indutseerijatega on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
<b>Rifabutiin</b> <b>Rifapentiin</b>	Koostoimet ei ole uuritud <i>Ootuspärane on, et mükobakterivastase ravimi CYP3A4 indutseeriva toime tõttu:</i> ↓ Daklatasviir	
<b>KARDIOVASKULAARSÜSTEEMI TOIMIVAD AINED</b>		
<i>Antiarütmikumid</i>		
<b>Digoksiin 0,125 mg üks kord ööpäevas</b> (daklatasviir 60 mg üks kord ööpäevas)	↑ Digoksiin AUC: 1,27 (1,20, 1,34) C <sub>max</sub> : 1,65 (1,52, 1,80) C <sub>min</sub> : 1,18 (1,09, 1,28)  P-gp inhibeerimine daklatasviiri poolt	Digoksiini koos Daklinzaga tuleb manustada ettevaatusega. Kõigepealt tuleb ordineerida digoksiini madalaim annus. Soovitud kliinilise toime saavutamiseks tuleb seerumi digoksiini kontsentratsiooni jälgida ja kasutada digoksiini annuse tiitrimiseks.
<b>Amiodaroon</b>	Koostoimet ei ole uuritud	Kasutada ainult teiste alternatiivide puudumisel. Ravimi kasutamisel koos Daklinza ja sofosbuviri kombinatsiooniga on soovitatav hoolikas jälgimine (vt lõigud 4.4 ja 4.8).
<i>Kaltsiumikanali blokaatorid</i>		
<b>Diltiatseem</b> <b>Nifedipiin</b> <b>Amlodipiin</b>	Koostoimet ei ole uuritud <i>Ootuspärane on, et kaltsiumikanali blokaatori CYP3A4 inhibeeriva toime tõttu:</i> ↑ Daklatasviir	Daklinza samaaegsel manustamisel ükskõik milliseiga nimetatud kaltsiumikanali blokaatoritest võib olla tulemuseks daklatasviiri plasmakontsentratsiooni suurenemine. Soovitatav on olla ettevaatlik.
<b>Verapamiil</b>	Koostoimet ei ole uuritud <i>Ootuspärane on, et verapamiili CYP3A4 ja P-gp inhibeeriva toime tõttu:</i> ↑ Daklatasviir	Daklinza samaaegsel manustamisel koos verapamiiliga võib olla tulemuseks daklatasviiri plasmakontsentratsiooni suurenemine. Soovitatav on olla ettevaatlik.

Tabel 4. Koostoimed teiste ravimitega ja soovitud teiste ravimite annustamise kohta

Ravimid terapeutiliste alade kaupa	Koostoime	Soovitused koosmanustamise kohta
<b>KORTIKOSTEROIDID</b>		
<b>Süsteemselt manustatav deksametasoon</b>	Koostoimet ei ole uuritud <i>Ootuspärane on, et deksametasooni CYP3A4 indutseeriva toime tõttu:</i> ↓ Daklatasviir	Daklinza samaaegne manustamine koos süsteemselt manustatava deksametasooniga või teiste CYP3A4 indutseerijatega on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
<b>RAVIMTAIMED</b>		
<b>Naistepuna</b> ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Koostoimet ei ole uuritud <i>Ootuspärane on, et naistepuna CYP3A4 indutseeriva toime tõttu:</i> ↓ Daklatasviir	Daklinza samaaegne manustamine koos naistepuna või teiste CYP3A4 indutseerijatega on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
<b>HORMONAALSED KONTRATSEPTIIDID</b>		
<b>Etinüülöstradiol</b> <b>35 mikrogrammi üks kord ööpäevas 21 päeva jooksul + norgestimaat</b> <b>0,180/0,215/0,250 mg üks kord ööpäevas 7/7/7 päeva</b> (daklatasviir 60 mg üks kord ööpäevas)	↔ Etinüülöstradiol AUC: 1,01 (0,95, 1,07) C <sub>max</sub> : 1,11 (1,02, 1,20)  ↔ Norelgestromiin AUC: 1,12 (1,06, 1,17) C <sub>max</sub> : 1,06 (0,99; 1,14)  ↔ Norgestreel AUC: 1,12 (1,02, 1,23) C <sub>max</sub> : 1,07 (0,99, 1,16)	Daklinza sobib kasutamiseks koos oraalset manustatavate kontratseptiividega, mis sisaldavad etinüülöstradioli 35 µg ja norgestimaati 0,180/0,215/0,250 mg. Teiste oraalset manustatavate kontratseptiivide kasutamist ei ole uuritud.
<b>IMMUNOSUPRESSANDID</b>		
<b>Tsökloporiin 400 mg, ühekordne annus</b> (daklatasviir 60 mg üks kord ööpäevas)	↔ Daklatasviir AUC: 1,40 (1,29, 1,53) C <sub>max</sub> : 1,04 (0,94, 1,15) C <sub>min</sub> : 1,56 (1,41, 1,71)  ↔ Tsükloporiin AUC: 1,03 (0,97, 1,09) C <sub>max</sub> : 0,96 (0,91, 1,02)	Ühegi ravimi annuse kohandamine ei ole vajalik, kui Daklinzat manustatakse samaaegselt koos tsükloporiini, takroliimuse, siroliimuse või mükofenolaatmofetiiliga.
<b>Takroliimus 5 mg, ühekordne annus</b> (daklatasviir 60 mg üks kord ööpäevas)	↔ Daklatasviir AUC: 1,05 (1,03, 1,07) C <sub>max</sub> : 1,07 (1,02, 1,12) C <sub>min</sub> : 1,10 (1,03, 1,19)  ↔ Takroliimus AUC: 1,00 (0,88, 1,13) C <sub>max</sub> : 1,05 (0,90, 1,23)	
<b>Siroliimus</b> <b>Mükofenolaatmofetiil</b>	Koostoimet ei ole uuritud <i>Ootuspärane toime:</i> ↔ Daklatasviir ↔ Immunosupressant	

**Tabel 4. Koostoimed teiste ravimitega ja soovitusel teiste ravimite annustamise kohta**

Ravimid terapeutiliste alade kaupa	Koostoime	Soovitusel koosmanustamise kohta
<b>LIPIIDISISALDUST MUUTVAD AINED</b>		
<i>HMG--CoA-reduktaasi inhibiitorid</i>		
<b>Rosuvastatiin 10 mg, ühekordne annus</b> (daklatasviir 60 mg üks kord ööpäevas)	↑ Rosuvastatiin AUC: 1,58 (1,44, 1,74) C <sub>max</sub> : 2,04 (1,83, 2,26)  OATP 1B1 ja BCRP inhibeerimine daklatasviiri poolt	Daklinza ja rosuvastatiini või muude OATP 1B1 või BCRP substraatide koosmanustamisel tuleb olla ettevaatlik.
<b>Atorvastatiin Fluvastatiin Simvastatiin Pitavastatiin Pravastatiin</b>	Koostoimet ei ole uuritud <i>Ootuspärane on, et daklatasviiri OATP 1B1 ja/või BCRP inhibeeriva toime tõttu:</i> ↑ statiini kontsentratsioon	
<b>NARKOOTILISE TOIMEGA ANALGEETIKUMID</b>		
<b>Buprenorfiin/naloksoon, 8/2 mg kuni 24/6 mg üks kord ööpäevas individualiseeritud annusena*</b> (daklatasviir 60 mg üks kord ööpäevas)  * Hinnati opioidisõltuvusega täiskasvanutel, kes said säilitusravi buprenorfiini/naloksooni stabiilse annusega	↔ Daklatasviir AUC: ↔* C <sub>max</sub> : ↔* C <sub>min</sub> : ↔*  ↑ Buprenorfiin AUC: 1,37 (1,24, 1,52) C <sub>max</sub> : 1,30 (1,03, 1,64) C <sub>min</sub> : 1,17 (1,03, 1,32)  ↑ Norbuprenorfiin AUC: 1,62 (1,30, 2,02) C <sub>max</sub> : 1,65 (1,38, 1,99) C <sub>min</sub> : 1,46 (1,12, 1,89)  *Võrreldes varem teadaolevate andmetega.	Daklinza ega buprenorfiini annuse kohandamine ei pruugi olla vajalik, kuid patsiente on soovitatav jälgida opioidi toksilisuse nähtude suhtes.
<b>Metadoon, 40...120 mg üks kord päevas, individualiseeritud annusena*</b> (daklatasviir 60 mg üks kord ööpäevas)  * Hinnati opioidisõltuvusega täiskasvanutel, kes said säilitusravi metadooni stabiilse annusega	↔ Daklatasviir AUC: ↔* C <sub>max</sub> : ↔* C <sub>min</sub> : ↔*  ↔ R-metadoon AUC: 1,08 (0,94, 1,24) C <sub>max</sub> : 1,07 (0,97, 1,18) C <sub>min</sub> : 1,08 (0,93, 1,26)  *Võrreldes varem teadaolevate andmetega.	Daklinza ega metadooni annuse kohandamine ei ole vajalik.
<b>RAHUSTID</b>		
<i>Bensodiasepiinid</i>		
<b>Midasolaam 5 mg, ühekordne annus</b> (daklatasviir 60 mg üks kord ööpäevas)	↔ Midasolaam AUC: 0,87 (0,83, 0,92) C <sub>max</sub> : 0,95 (0,88, 1,04)	Samaaegsel manustamisel koos Daklinzaga ei ole midasolaami, teiste bensodiasepiinide ega teiste CYP3A4 substraatide



**Tabel 4. Koostoimed teiste ravimitega ja soovitud teiste ravimite annustamise kohta**

Ravimid terapeutiliste alade kaupa	Koostoime	Soovitused koosmanustamise kohta
Triasolaam Alprasolaam	Koostoimet ei ole uuritud <i>Ootuspärane toime:</i> ↔ Triasolaam ↔ Alprasolaam	annuste kohandamine vajalik.

Kui daklatasviiri manustatakse samaaegselt ükskõik millise järgnevalt nimetatud ainega, ei ole kummagi ravimi poolt oodata kliiniliselt olulisi farmakokineetikat mõjutavaid toimeid: PDE-5 inhibiitorid, angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorite klassi kuuluvad ravimid (nt enalapriil), angiotensiin-II retseptori antagonistide klassi kuuluvad ravimid (nt losartaan, irbesartaan, olmesartaan, kandesartaan, valsartaan), disopüramiid, propafeenon, flekainiid, meksilitiin, kinidiin või antatsiidid.

#### Lapsed

Koostoimete uuringuid on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Daklatasviiri kasutamise kohta rasedatel puuduvad andmed.

Daklatasviiriga tehtud loomkatsetes on ilmnenud embrüotoksiline ja teratogeenne toime (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Daklinzat ei tohi kasutada raseduse ajal ega fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.4). Väga tõhusa rasestumisvastase meetodi kasutamist tuleb jätkata 5 nädala jooksul pärast ravi lõppu Daklinzaga (vt lõik 4.5).

Kuna Daklinzat kasutatakse kombineerituna muude ravimitega, tuleb lähtuda muude ravimite vastunäidustustest ja nende kohta käivatest hoiatustest.

Üksikasjalikke soovitusi raseduse ja kontratseptsiooni kohta vt ribaviriini ja alfa-peginterferooni ravimi omaduste kokkuvõtetest.

##### Imetamine

Ei ole teada, kas daklatasviir eritub inimeste rinnapiima. Olemasolevad, loomuringutest saadud farmakokineetilised ja toksikoloogilised andmed näitavad daklatasviiri ja selle metaboliitide eritumist rinnapiima (vt lõik 5.3). Ei saa välistada riski vastsündinule/väikelapsele. Emadele tuleb öelda, et nad ei tohi Daklinza võtmise ajal last rinnaga toita.

##### Fertiilsus

Daklatasviiri toime kohta inimese viljakusele andmed puuduvad

Rottidel ei täheldatud mõju paaritumisele ja fertiilsusele (vt lõik 5.3).

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Daklinza kasutamisel koos sofosbuviiriga on täheldatud uimasust; Daklinza kasutamisel koos alfa-peginterferooni ja ribaviriiniga on täheldatud uimasust, tähelepanuhäireid, nägemise hägusust ja nägemisteravuse vähenemist.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### Kokkuvõtte ohutusprofiilist

Daklinza üldine ohutusprofiil põhineb 2215 kroonilise HCV-infektsiooniga patsiendiga tehtud uuringul, kus patsientidele manustati daklatasviiri üks kord ööpäevas kombineerituna sofosbuviiriga ja

koos ribaviriiniga või ilma (n=679, koondandmed) või kombineerituna alfa-peginterferooni ja ribaviriiniga (n=1536, ühendatud andmed), andmed pärinevad neljateistkümnest kliinilisest uuringust.

#### *Daklinza kombineerituna sofosbuviriiga*

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed olid väsimus, peavalu ja iiveldus. 3. raskusastme kõrvaltoimetest teatati vähem kui 1%-l patsientidest ning ühelgi patsiendil ei tekkinud 4. raskusastme kõrvaltoimet. Neli patsienti katkestasid Daklinza-ravi kõrvalnähtude tõttu, millest ainult üks loeti seotuks uuringuraviga.

#### *Daklinza kombineerituna alfa-peginterferooni ja ribaviriiniga*

Kõige sagedamini teatati järgmistest kõrvaltoimetest: väsimus, peavalu, sügelus, aneemia, gripilaadsed sümptomid, iiveldus, unetus, neutropeenia, asteenia, lööve, isu langus, nahakuivus, alopeetsia, püreeksia, müalgia, ärritatavus, köha, diarröa, düspnoe ja artralgia. Kõige sagedamini teatati järgmistest vähemalt 3. raskusastme kõrvaltoimetest (sagedus 1% või rohkem): neutropeenia, aneemia, lümfopenia ja trombotsütopeenia. Daklatasviiri ohutusprofiil kombineeritud ravi korral alfa-peginterferooni ja ribaviriiniga sarnanes ainult alfa-peginterferooni ja ribaviriini puhul täheldatule, sealhulgas maksatsirroosiga patsientidel.

#### Tabelina esitatud kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on esitatud tabelis 5 raviskeemi, organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ) ja aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ) ja väga harv ( $< 1/10\ 000$ ). Igas sageduse alarühmis on kõrvaltoimed loetletud tõsiduse vähenemise järjekorras.

**Tabel 5. Kõrvaltoimed kliinilistes uuringutes**

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Kõrvaltoimed</b>	
<b>Sagedus</b>	<i>Daklinza +sofosbuvir + ribaviriin N=203</i>	<i>Daklinza +sofosbuvir N=476</i>
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>		
väga sage	aneemia	
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>		
sage	isu langus	
<b>Psühhiaatrilised häired</b>		
sage	unetus, ärritatavus	unetus
<b>Närvisüsteemi häired</b>		
väga sage	peavalu	peavalu
sage	pearinglus, migreen	pearinglus, migreen
<b>Vaskulaarsed häired</b>		
sage	kuumahood	
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>		
sage	düspnoe, pingutusdüspnoe, köha, ninakinnisus	
<b>Seedetrakti häired</b>		
väga sage	iiveldus	
sage	kõhulahtisus, oksendamine, kõhuvalu, gastroösofageaalne reflukshaigus, kõhukinnisus, suukuivus, flatulents	iiveldus, kõhulahtisus, kõhuvalu
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>		
sage	lööve, alopeetsia, pruritus, nahakuivus	

**Tabel 5. Kõrvaltoimed kliinilistes uuringutes**

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	
<b>Sagedus</b>	<i>Daklinza +sofosbuviir + ribaviriin N=203</i>	<i>Daklinza +sofosbuviir N=476</i>
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>		
sage	artralgia, müalgia	artralgia, müalgia
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>		
väga sage	väsimus	väsimus

*Kõrvalekalde laboratoorsetes analüüsid*

Kliinilistes uuringutes, kus Daklinzat manustati kombinatsioonis sofosbuviiriga ja koos või ilma ribaviriiniga, ilmnes 2%-l patsientidest 3. raskusastme hemoglobiinisalduse vähenemine; kõik need patsiendid said Daklinzat + sofosbuviiri + ribaviriini. 3./4. raskusastme üldbilirubiini tõusu täheldati 5%-l patsientidest (kõik juhud ilmnesid samaaegselt atasanaviiri saanud HIV koinfektsiooniga, Child-Pugh A, B või C tsirroosiga või maksasiirdamise läbinud patsientidel).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

*Südame rütmihäired*

Daklinza kasutamisel kombinatsioonis sofosbuviiriga ning samaaegselt amiodarooniga ja/või koos südame löögisagedust vähendavate teiste ravimitega esines raske bradükardia ja südameblokaadi juhtumeid (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Lapsed

Daklinza ohutus ja efektiivsus alla 18 aasta vanustel lastel ja noorukitel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#) kaudu.

**4.9 Üleannustamine**

Kliinilistes uuringutes on daklatasviiri juhusliku üleannustamise kohta piiratud kogemused. Ootamatuid kõrvaltoimeid ei esinenud 1. faasi kliinilistes uuringutes tervetel vabatahtlikel, kellele manustati kuni 100 mg üks kord ööpäevas kuni 14 päeva või üksikannuseid kuni 200 mg.

Daklatasviiri üleannustamise korral puudub teadaolev antidoot. Daklatasviiri üleannustamise ravi peab koosnema üldistest toetavatest meetmetest, sh eluliste näitajate jälgimine ja patsiendi kliinilise seisundi hindamine. Kuna daklatasviir seondub suurel määral (99%) valkudega ja selle molekulmass on > 500, ei ole tõenäoline, et dialüüs vähendaks olulisel määral daklatasviiri plasmakontsentratsiooni.

**5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

**5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: otsetoimivad viirusevastased ained, ATC-kood: J05AX14

Toimemehhanism

Daklatasviir on HCV replikatsioonikompleksi olulise multifunktsionaalse komponendi, mittestruktuurse valgu 5A (NS5A) pangenotüüpne inhibiitor. Daklatasviir inhibeerib nii viiruse RNA replikatsiooni kui ka virioni koostamist.

### Viirusevastane aktiivsus rakukultuuris

Daklatasviir on HCV 1a ja 1b genotüüpide replikatsiooni inhibiitor rakupõhistes replikonianalüüsidest, kus efektiivse kontsentratsiooni (50% vähenemine, EC<sub>50</sub>) väärtused on sõltuvalt analüüsimeetodist vastavalt 0,003–0,050 ja 0,001–0,009 nM. Daklatasviiri EC<sub>50</sub> väärtused replikonide süsteemis olid 3a, 4a, 5a ja 6a genotüüpide puhul 0,003–1,25 nM ja 2a genotüübi puhul 0,034–19 nM, samuti nakkusliku 2a genotüübi (JFH-1) viiruse puhul 0,020 nM.

Kombineeritud uuringutes, kus kasutati rakupõhist HCV-replikonisüsteemi, täheldati daklatasviiril aditiivset kuni sünergistliku interaktsiooni alfa-interferooni, HCV mittestruktuuralse proteiini 3 (NS3) proteaasi inhibiitorite (PI-d), HCV mittestruktuuralse proteiini 5B (NS5B) mittenukleosiidsete inhibiitorite ja HCV NS5B nukleosiidi analoogidega. Antagonismi viirusevastase aktiivsusega ei täheldatud.

Mitmete erinevate RNA- ja DNA-viiruste, sealhulgas HIV viiruse suhtes ei täheldatud kliiniliselt olulist viirusevastast toimet, mis kinnitab, et HCV-spetsiifilist sihtmärki inhibeeriv daklatasviir on tugevalt selektiivne HCV suhtes.

### Resistentsus rakukultuuris

Rakupõhises replikonsüsteemis täheldati NS5A 100 aminohappe piirkonna N-terminalis substitutsioone, mis vastasid daklatasviiri resistentsusele 1.–4. genotüübi puhul. L31V ja Y93H olid resistentsussubstitutsioonid, mida täheldati sageli 1b genotüübi puhul, samas kui M28T, L31V/M, Q30E/H/R ja Y93C/H/N olid sageli esinevad resistentsuse substitutsioonid 1a genotüübi puhul. Need substitutsioonid vastasid madalale resistentsusele (EC<sub>50</sub> < 1 nM) 1b genotüübi puhul ja suuremale resistentsusele 1a genotüübi (EC<sub>50</sub> kuni 350 nM) puhul. Kõige resistentsamad variandid ühekordse aminohappe substitutsiooniga 2a ja 3a genotüübis olid vastavalt F28S (EC<sub>50</sub> > 300 nM) ja Y93H (EC<sub>50</sub> > 1000 nM). 4. genotüübi puhul selekteerusid sageli aminohappe substitutsioonid positsioonides 30 ja 93 (EC<sub>50</sub> < 16 nM).

### *Ristresistentsus*

HCV replikonid, mis ekspresseerivad daklatasviiriga seotud substitutsioone, jäid täielikult tundlikuks alfa-interferoonile ja teistele erineva toimega HCV-vastastele ravimitele, nt NS3 proteaasi ja NS5B polümeraasi (nukleosiidsetele ja mittenukleosiidsetele) inhibiitoritele.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kliinilistes uuringutes, milles kasutati daklatasviiri kombinatsioonis sofosbuviri või koos alfa-peginterferooni ja ribaviriiniga, määrati HCV RNA väärtusi High Pure System'iga kasutamiseks mõeldud COBAS TaqMan HCV testi (versioon 2.0) abil, mille kvantitatiivse määramise alampiir (*lower limit of quantification*, LLOQ) on 25 RÜ/ml. HCV tervistumise määra hindamise esmaseks tulemusnäitajaks oli püsiv viroloogiline ravivastus (SVR), mis uuringutes AI444040, ALLY-1 (AI444215), ALLY-2 (AI444216), ALLY-3 (AI444218), AI444042 ja AI444043 oli defineeritud kui HCV RNA hulk alla kvantitatiivse määramise alampiiri LLOQ 12. nädalal pärast ravi lõppu (SVR12) ja uuringus AI444010 kui tuvastamatu HCV RNA 24. nädalal pärast ravi lõppu (SVR24).

### *Daklatasviir kombineerituna sofosbuviriga*

Üks kord ööpäevas manustatava 60 mg daklatasviiri ja üks kord ööpäevas manustatava 400 mg sofosbuviri kombineeritud ravi ohutust ja efektiivsust kroonilise HCV-infektsiooniga patsientide ravis hinnati neljas avatud uuringus (AI444040, ALLY-1, ALLY-2 ja ALLY-3).

Uuringus AI444040 said 211 HCV 1., 2. või 3. genotüübi infektsiooniga ja ilma maksatsirroosita täiskasvanud patsienti daklatasviiri ja sofosbuviri koos ribaviriiniga või ilma. 167-st HCV 1. genotüübi infektsiooniga patsiendist polnud 126 ravi saanud ja 41-l oli eelnev ravi PI-d sisaldava raviskeemi järgi (botsepreviir või telapreviir) ebaõnnestunud. Kõik 44 HCV 2. genotüübi (n=26) või 3. genotüübi (n=18) infektsiooniga patsienti olid varem ravimata. 82-l varem ravimata HCV 1. genotüübi infektsiooniga patsiendil kestis ravi 12 nädalat, ülejäänud uuringus osalenud patsientidel 24 nädalat 211 patsiendi mediaanvanus oli 54 aastat (vahemik: 20–70); 83% olid valgest rassist, 12% olid mustanahalised/afroameeriklased, 2% asiaadid, 20% hispaanlased või latiinod. FibroTesti (valideeritud mitteinvasiivne diagnostiline analüüs) keskmine tulemus oli 0,460 (vahemik: 0,03–0,89). FibroTesti skoori teisendamisel vastavaks METAVIR skooriks näitab, et 35%-l kõikidest patsientidest (49% eelneva PI-ravi ebaõnnestumisega, 30% patsientidest oli 2. või 3. genotüübiga) oli  $\geq$  F3 taseme

maksafibroos. Enamikul osalenud patsientidel (71%, sh 98% eelneva PI-ravi ebaõnnestumisega) oli IL-28B rs12979860 mitte-CC genotüüp.

SVR12 saavutati 99%-l HCV 1. genotüübi ja 96%-l 2. ja 89%-l 3. genotüübiga patsientidest (vt tabelid 6 ja 7). Reaktsioon saabus kiiresti (viiruskoormuse uuringus 4. nädalal selgus, et üle 97% patsientidest reageeris ravile) ja seda ei mõjutanud HCV alatüüp (1a või 1b), IL28B genotüüp ega ribaviriini kasutamine. Varem ravimata patsientide hulgas, kellel mõõdeti HCV RNA nii 12. kui 24. järelkontrolli nädalal, täheldati SVR12 ja SVR24 vahelist kokkulangevust 99,45% ulatuses sõltumata ravi kestusest.

HCV 1. genotüübi infektsiooniga varem ravimata patsientidel, kes said ravi 12 nädalat, oli ravivastus sarnane patsientidega, kes said ravi 24 nädalat (tabel 6).

**Tabel 6. Ravi tulemused, daklatasviir kombineerituna sofosbuvüüriga, HCV 1. genotüüp uuringus AI444040**

	Varem ravimata			Eelnev ebaõnnestunud ravi telapreviiri või botsepreviüriga		
	daklatasviir + sofosbuvüür N=70	daklatasviir + sofosbuvüür + ribaviriin N=56	Kõik kokku N=126	daklatasviir + sofosbuvüür N=21	daklatasviir + sofosbuvüür + ribaviriin N=20	Kõik kokku N=41
Ravi lõpp HCV RNA tuvastamatu	70 (100%)	56 (100%)	126 (100%)	19 (91%)	19 (95%)	38 (93%)
SVR12 (üldine)*	70 (100%)	55 (98%)*	125 (99%)*	21 (100%)	20 (100%)	41 (100%)
Ravi kestus 12 nädalat	41/41 (100%)	40/41 (98%)	81/82 (99%)	--	--	--
Ravi kestus 24 nädalat	29/29 (100%)	15/15 (100%)	44/44 (100%)	21 (100%)	20 (100%)	41 (100%)
≥ F3 maksa fibroos	--	--	41/41 (100%)	--	--	20/20 (100%)

\* Patsiendid, kelle kohta puudusid 12. nädala järelkontrolli andmed, loeti ravile reageerijateks, kui neil järgmine kättesaadav HCV RNA väärtus oli <LLOQ. Ühel varem ravimata patsiendil puudusid mõlemad – nii 12. kui 24. nädala ravijärgsed andmed.

**Tabel 7. Ravi tulemused, daklatasviir kombineerituna sofosbuvüüriga 24 nädala jooksul, varem ravimata patsiendid, HCV 2. või 3. genotüüp uuringus AI444040**

	2. genotüüp			3. genotüüp		
	daklatasviir + sofosbuvüür N=17	daklatasviir + sofosbuvüür + ribaviriin N=9	Kõik kokku 2. genotüüp N=26	daklatasviir + sofosbuvüür N=13	daklatasviir + sofosbuvüür + ribaviriin N=5	Kõik kokku 3. genotüüp N=18
Ravi lõpp HCV RNA tuvastamatu	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 maksa fibroos			8/8 (100%)			5/5 (100%)
<b>Viroloogiline ebaõnnestumine</b>						
Viroloogiline läbimurre**	0	0	0	1 (8%)	0	1 (6%)
Retsidiiv**	0	0	0	1/11 (9%)	0	1/16 (6%)

- \* Patsiendid, kelle kohta puudusid 12. nädala järelkontrolli andmed, loeti ravile reageerijateks, kui neil järgmine kättesaadav HCV RNA väärtus oli <LLOQ. Ühel HCV 2. genotüübi infektsiooniga patsiendil puudusid mõlemad – nii 12. kui 24. nädala ravijärgsed andmed.
- \*\* Viroloogilise läbimurdega patsiendi seisund vastas algses uuringuplaanis määratletud definitsioonile, mille kohaselt kinnitatud HCV RNA oli < LLOQ ja tuvastatav 8. ravinädalal. Retsidiiv defineeriti kui HCV RNA ≥ LLOQ järelkontrolli perioodil pärast seda, kui HCV RNA oli < LLOQ ravi lõppedes. Retsidiiviga kaasnevad jälgimised kuni järelkontrolli 24. nädalani.

### **Kaugelearenenud tsirroos ja pärast maksasiirdamist (ALLY-1)**

Uuringus ALLY-1 hinnati daklatasviiri, sofosbuviri ja ribaviriini manustamist 12 nädala vältel 113 täiskasvanul, kellel esines krooniline C-hepatiit ja Child-Pugh A, B või C tsirroos (n=60) või maksasiirdamise järgne korduv HCV-infektsioon (n=53). Uuringus sobisid osalema HCV 1., 2., 3., 4., 5. või 6. genotüübi infektsiooniga patsiendid. Patsiendid said daklatasviiri 60 mg üks kord ööpäevas, sofosbuviri 400 mg üks kord ööpäevas ja ribaviriini (algannus 600 mg) 12 nädala jooksul ning neid jälgiti 24 nädala jooksul pärast ravi. Tabelis 8 on toodud kokkuvõtte patsientide demograafilistest andmetest ja põhilistest haigustunnustest.

**Tabel 8: Demograafilised andmed ja põhilised haigustunnused uuringus ALLY-1**

	<b>Tsirroosiga patsientide kohort N = 60</b>	<b>Maksasiirdamise läbinud patsientide kohort N = 53</b>
Vanus (aastad): mediaan (vahemik)	58 (19-75)	59 (22-82)
Rass: valge	57 (95%)	51 (96%)
must/afroameerika	3 (5%)	1 (2%)
muu	0	1 (2%)
HCV genotüüp:		
1a	34 (57%)	31 (58%)
1b	11 (18%)	10 (19%)
2	5 (8%)	0
3	6 (10%)	11 (21%)
4	4 (7%)	0
6	0	1 (2%)
Fibroosi staadium		
F0	0	6 (11%)
F1	1 (2%)	10 (19%)
F2	3 (5%)	7 (13%)
F3	8 (13%)	13 (25%)
F4	48 (80%)	16 (30%)
Teatamata	0	1 (2%)
CP klassid		ND
CP A	12 (20%)	
CP B	32 (53%)	
CP C	16 (27%)	
MELD skoor		ND
keskmine	13,3	
mediaan	13,0	
Q1, Q3	10, 16	
Min, Max	8, 27	

ND: kindlaksmääramata

SVR12 saavutas 83% (50/60) tsirroosi kohordi patsientidest märkimisväärse erinevusega Child-Pugh A või B (92...94%) ja Child-Pugh C patsientide vahel, ning 94% maksasiirdamise järgse kohordi patsientidest (tabel 9). SVR määrad olid võrreldavad hoolimata vanusest, rassist, soost, IL28B alleeli staatusest või ravieelsest HCV RNA tasemest. Tsirroosi kohordis tehti 4-le hepatotsellulaarse kartsinoomiga patsiendile maksasiirdamine pärast 1...71 päeva kestnud ravi; kolm patsienti 4-st said

lisaks 12 nädalat maksasiirdamise järgset ravi ja üks patsient, keda raviti 23 päeva enne siirdamist, lisaravi ei saanud. Kõik 4 patsienti saavutasid SVR12.

**Tabel 9: Ravitulemused daklatasviiri kasutamisel kombinatsioonis sofosbuviiri ja ribaviriiniga 12 nädala jooksul tsirroosi või maksasiirdamise järgse korduva HCV-infektsiooniga patsientidel, uuring ALLY-1**

	Tsirroosiga patsientide kohort N=60		Maksasiirdamise läbinud patsientide kohort N=53	
	SVR12	Retsidiiv	SVR12	Retsidiiv
Ravi lõpp				
Mittemääratav HCV RNA	58/60 (97%)		53/53 (100%)	
Kõik patsiendid	50/60 (83%)	9/58* (16%)	50/53 (94%)	3/53 (6%)
Tsirroos			ND	ND
CP A	11/12 (92%)	1/12 (8%)		
CP B	30/32 (94%)	2/32 (6%)		
CP C	9/16 (56%)	6/14 (43%)		
Genotüüp 1	37/45 (82%)	7/45 (16%)	39/41 (97%)	2/41 (5%)
1a	26/34 (77%)	7/33 (21%)	30/31 (97%)	1/31 (3%)
1b	11/11 (100%)	0%	9/10 (90%)	1/10 (10%)
Genotüüp 2	4/5 (80%)	1/5 (20%)	--	--
Genotüüp 3	5/6 (83%)	1/6 (17%)	10/11 (91%)	1/11 (9%)
Genotüüp 4	4/4 (100%)	0%	--	--
Genotüüp 6	--	--	1/1 (100%)	0%

ND: kindlaksmääramata

\* 2 patsiendil oli ravi lõpus määratav HCV RNA; üks neist patsientidest saavutas SVR-i.

#### ***HCV/HIV koinfektsioon (ALLY-2)***

Uuringus ALLY-2 hinnati daklatasviiri ja sofosbuviiri kombinatsiooni manustamist 12 nädala vältel 153 täiskasvanul, kellel esines kroonilise C-hepatiidi ja HIV koinfektsioon; 101 patsienti ei olnud varem HCV vastast ravi saanud ja 52 patsiendil oli eelnev HCV vastane ravi ebaõnnestunud. Uuringus sobisid osalema HCV 1., 2., 3., 4., 5. või 6. genotüübi infektsiooniga patsiendid, kaasa arvatud kompenseeritud tsirroosiga patsiendid (Child-Pugh A). Daklatasviiri annust kohandati samaaegse retroviirusevastase ravi järgi. Tabelis 10 on toodud kokkuvõtte patsientide demograafilistest andmetest ja ravieelsetest haigustunnustest.

**Tabel 10: Demograafilised andmed ja ravieelsed tunnused uuringus ALLY-2**

Patsientide jaotus	daklatasviir + sofosbuviir 12 nädalat N = 153
Vanus (aastad): mediaan (vahemik)	53 (24-71)
Rass:	
valge	97 (63%)
must/afroameerika	50 (33%)
muu	6 (4%)
HCV genotüüp:	

**Tabel 10: Demograafilised andmed ja ravieelsed tunnused uuringus ALLY-2**

Patsientide jaotus	daklatasviir + sofosbuviiir	
	12 nädalat N = 153	
1a	104 (68%)	
1b	23 (15%)	
2	13 (8%)	
3	10 (7%)	
4	3 (2%)	
Kompenseeritud tsirroos	24 (16%)	
Samaaegne HIV ravi:		
PI-põhine	70 (46%)	
NNRTI-põhine	40 (26%)	
Muu	41 (27%)	
Puudus	2 (1%)	

Uuringus ALLY-2 saavutas SVR12 kokku 97% (149/153) patsientidest, kes said daklatasviiri ja sofosbuviiiri 12 nädala jooksul. SVR määrad olid >94% kombineeritud retroviirusevastase ravi (cART) skeemide, sh võimaldatud PI-, NNRTI- ja integraasi inhibiitoril (INSTI) põhinevate raviskeemide lõikes.

SVR määrad olid võrreldavad hoolimata HIV raviskeemist, vanusest, rassist, soost, IL28B alleeli staatusest või ravieelsest HCV RNA tasemest. Tabelis 11 on toodud tulemused eelneva ravikogemuse järgi.

Uuringu ALLY-2 kolmandasse ravirühma kuulus 50 HCV vastast ravi mittesaanud HIV koinfektsiooniga patsienti, kes said daklatasviiri ja sofosbuviiiri 8 nädala jooksul. Nende 50 patsiendi demograafilised andmed ja ravieelsed tunnused olid üldiselt võrreldavad patsientidega, kes said 12-nädalast uuringuravi. 8 nädala vältel ravi saanud patsientidel oli selle ravi kestuse puhul SVR määr madalam, nagu on kokku võetud tabelis 11.

**Tabel 11: Ravitulemused daklatasviiri kasutamisel kombinatsioonis sofosbuviiiriga HCV/HIV koinfektsiooniga patsientidel uuringus ALLY-2**

	8-nädalane ravi		12-nädalane ravi	
	HCV vastast ravi mittesaanud patsiendid N=50	HCV vastast ravi mittesaanud patsiendid N=101	HCV vastast ravi saanud patsiendid*	N=52
Ravi lõpp HCV RNA mittemääratav	50/50 (100%)	100/101 (99%)	52/52 (100%)	
SVR12	38/50 (76%)	98/101 (97%)	51/52 (98%)	
Tsirroosita**	34/44 (77%)	88/90 (98%)	34/34 (100%)	
Tsirroosiga**	3/5 (60%)	8/9 (89%)	14/15 (93%)	
Genotüüp 1	31/41 (76%)	80/83 (96%)	43/44 (98%)	
1a	28/35 (80%)	68/71 (96%)	32/33 (97%)	
1b	3/6 (50%)	12/12 (100%)	11/11 (100%)	
Genotüüp 2	5/6 (83%)	11/11 (100%)	2/2 (100%)	
Genotüüp 3	2/3 (67%)	6/6 (100%)	4/4 (100%)	
Genotüüp 4	0	1/1 (100%)	2/2 (100%)	



**Tabel 11: Ravitulemused daklatasviiri kasutamisel kombinatsioonis sofosbuviiriga HCV/HIV koinfektsiooniga patsientidel uuringus ALLY-2**

	8-nädalane ravi	12-nädalane ravi	
	HCV vastast ravi mittedaanud patsiendid N=50	HCV vastast ravi mittedaanud patsiendid N=101	HCV vastast ravi saanud patsiendid* N=52
<b>Viroloogiline ebaõnnestumine</b>			
Määratav HCV RNA ravi lõpus	0	1/101 (1%)	0
Retsidiiv	10/50 (20%)	1/100 (1%)	1/52 (2%)
Puuduvad ravijärgsed andmed	2/50 (4%)	1/101 (1%)	0

\* Peamiselt interferooni sisaldav ravi +/-NS3/4 PI.

\*\* Tsiirros määrati kindlaks maksabiopsia teel, FibroScani tulemuse >14,6 kPa põhjal või FibroTesti skoori  $\geq 0,75$  ja aspartaataminotransferaasi (ASAT): trombotsüütide suhte indeksi (APRI) >2 põhjal. 5 patsiendil jäi tsiirrosi staatus kindlaks määramata.

### **HCV 3. genotüüp (ALLY-3)**

Uuringus ALLY-3 hinnati daklatasviiri ja sofosbuviiri kombinatsiooni manustamist 12 nädala vältel 152-le HCV 3. genotüübi infektsiooniga täiskasvanule; 101 patsienti olid varem ravimata ja 51 patsiendil oli eelnev viirusevastane ravi ebaõnnestunud. Mediaanvanus oli 55 aastat (vahemik: 24...73); 90% patsientidest olid valgest rassist, 4% olid mustanahalised/afroameeriklased, 5% asiaadid, 16% hispaanlased või latiinode. Viiruskoormuse mediaan oli 6,42 log<sub>10</sub> RÜ/ml ning 21%-l patsientidest esines kompenseeritud maksatsirroos. Enamikel patsientidel (61%) oli IL-28B rs12979860 mitte-CC genotüüp.

SVR12 saavutati 90%-l varem ravimata ja 86%-l eelnevalt ravitud patsientidest. Ravivastus saavutati kiiresti (4. nädala viiruskoormus näitas, et ravile reageeris üle 95% patsientidest) ning seda ei mõjutanud IL28B genotüüp. SVR12 määr oli madalam maksatsirroosiga patsientide seas (vt tabel 12).

**Tabel 12: Ravi tulemused, daklatasviir kombineerituna sofosbuviiriga 12 nädala jooksul, HCV 3. genotüübiga patsiendid uuringus ALLY-3**

	Varem ravimata N=101	Eelnevalt ravitud* N=51	Kokku N=152
Ravi lõpp	100 (99%)	51 (100%)	151 (99%)
HCV RNA tuvastamatu			
SVR12	91 (90%)	44 (86%)	135 (89%)
Tsiirrosita**	73/75 (97%)	32/34 (94%)	105/109 (96%)
Tsiirrosiga**	11/19 (58%)	9/13 (69%)	20/32 (63%)
<b>Viroloogiline ebaõnnestumine</b>			
Viroloogiline läbimurre	0	0	0
Ravi lõpus tuvastatav HCV RNA	1 (1%)	0	1 (0,7%)
Retsidiiv	9/100 (9%)	7/51 (14%)	16/151 (11%)

\* Peamiselt interferooni sisaldav ravi, kuid 7 patsienti said sofosbuviiri + ribaviriini ja 2 patsienti tsüklofiilini inhibiitorit.

\*\* Tsiirros määrati kindlaks maksabiopsia teel (METAVIR F4) 14 patsiendil, FibroScani tulemuse >14,6 kPa põhjal 11 patsiendil või FibroTesti skoori  $\geq 0,75$  ja aspartaataminotransferaasi (ASAT):

trombotsüütide suhte indeksi (APRI) >2 põhjal 7 patsiendil. 11 patsiendi kohta tsirroosi staatus puudus või oli ebakindel (FibroTesti skoor >0,48 kuni <0,75 või APRI >1 kuni ≤2).

#### Ravimi tasuta kasutamise programmid

HCV-infektsiooniga (kõik genotüübid) patsiendid, kellele oleks ilma ravita olnud suur risk dekompenatsiooni või surma tekkeks 12 kuu jooksul, said ravi ravimi tasuta kasutamise programmide raames. 3. genotüübi infektsiooniga patsiente raviti daklatasviiri + sofosbuviri +/- ribaviriiniga 12 või 24 nädala vältel, kus esialgse analüüsi põhjal seostati pikemat ravi kestust väiksema riskiga retsidiivi tekkeks (ligikaudu 5%). 24 nädalat kestvasse raviskeemi ribaviriini lisamise tähtsus on ebaselge. Ühes kohordis raviti enamikku patsientidest daklatasviiri + sofosbuviri + ribaviriiniga 12 nädala vältel. Retsidiivi tekke määr oli umbes 15% ning sarnane Child-Pugh klassi A, B ja C patsientidel. Programmid ei võimalda 12- ja 24-nädalaste raviskeemide efektiivsuse otsest võrdlust.

#### *Daklatasviir kombineerituna alfa-peginterferooni ja ribaviriiniga*

Uuringud AI444042 ja AI444010 olid randomiseeritud, topeltpimedad uuringud, milles hinnati daklatasviiri efektiivsust ja ohutust kombineerituna alfa-peginterferooni ja ribaviriiniga (pegIFN/RBV) kroonilise HCV infektsiooni ravis varem ravimata kompenseeritud maksahaigusega (sealhulgas tsirroosiga) täiskasvanud patsientidel. Uuringusse AI444042 kaasati HCV 4. genotüübi infektsiooniga ja uuringusse AI444010 kas 1. või 4. genotüübi infektsiooniga patsiente. AI444043 oli avatud, üheharuline daklatasviiri pegIFN/RBV uuring varasemat ravi mittesaanud kroonilise HCV genotüüp 1 infektsiooni ning samaaegse HIV infektsiooniga täiskasvanutel.

AI444042: Patsiendid said üks kord päevas daklatasviiri 60 mg (n=82) või platseebot (n=42) koos peginterferoon/ribaviriiniga (pegIFN/RBV) 24 nädala jooksul. Daklatasviiri ravirühma patsientidel, kellele ei olnud HCV RNA tuvastamatu nii 4. kui ka 12. nädalal ja kõigil platseebo rühma kuuluvatel patsientidel jätkati ravi pegIFN/RBV-ga veel 24 nädala jooksul. Ravitud patsientide mediaanvanus oli 49 aastat (vahemik: 20 kuni 71); 77% patsientidest oli valgest rassist, 19% mustanahalised / afroameeriklased, 4% hispaanlased või latiinod. Kümnel protsendil patsientidest oli kompenseeritud maksatsirroos ja 75% patsientidest olid IL-28B rs12979860 mitte-CC genotüübid. Uuringu AI444042 ravitulemused on esitatud Tabelis 13. Ravivastus oli kiire (91% daklatasviiriga ravitud patsientidest oli 4. nädalal HCV RNA <LLOQ). SVR12 ravivastuse määrad olid IL-28B CC genotüübiga patsientidel kõrgemad kui mitte-CC-genotüüpidega patsientidel ja patsientidel, kellel ravieelne HCV RNA sisaldus oli vähem kui 800,000 IU/ml, aga see oli kõigis alamrühmades järjepidevalt kõrgem daklatasviiri saanud patsientidel võrreldes platseebot saanutega.

AI444010: Patsiendid said Daklinzat 60 mg üks kord ööpäevas (n=158) või platseebot (n=78), lisaks veel pegIFN/RBV 12. uuringunädala jooksul. Patsiendid, kes olid määratud saama daklatasviiri 60 mg üks kord ööpäevas ja kellel oli 4. nädalal HCV RNA < LLOQ ja 10. nädalal tuvastamatu, randomiseeriti seejärel veel 12 nädalaks saama kas daklatasviiri 60 mg + pegIFN/RBV või platseebot + pegIFN/RBV, ravi kogukestusega 24 nädalat. Algselt platseebot saama määratud patsiendid ja daklatasviiri ravirühma kuulunud patsiendid, kellele ei saavutatud 4. nädalal HCV RNA < LLOQ ja 10. nädalal tuvastamatut HCV RNA-d, jätkasid ravi pegIFN/RBV-ga kuni 48 ravinädala täitumiseni. Ravitud patsientide mediaanvanus oli 50 aastat (vahemik: 18 kuni 67); 79% patsientidest oli valgest rassist, 13% olid mustanahalised/afroameeriklased, 1% asiaadid, 9% hispaanlased või latiinod. Seitsmel protsendil patsientidest oli kompenseeritud maksatsirroos; 92%-l oli HCV 1. genotüüp (72%-l 1a ja 20%-l 1b) ja 8%-l oli HCV 4. genotüüp. 65% patsientidest oli IL-28B rs12979860 mitte-CC genotüüp.

Uuringu AI444010 ravitulemused HCV 4. genotüübiga patsientide kohta on esitatud Tabelis 13. HCV 1. genotüübi korral olid SVR12 määrad daklatasviir + pegIFN/RBV ravirühmas 64% (1a korral 54% ja 1b korral 84%) ja platseebo + pegIFN/RBV ravirühma patsientidel 36%. Daklatasviiriga ravitud patsientidel, kellel HCV RNA andis tulemusi oli nii 12. kui 24. järelkontrolli nädalal, täheldati SVR12 ja SVR24 kokkulangevust – vastavalt 97% HCV 1. genotüübi ja 100% HCV 4. genotüübi korral.

**Tabel 13. Ravi tulemused, daklatasviir kombineerituna alfa-peginterferooni ja ribaviriiniga (pegIFN/RBV), varem ravimata HCV 4. genotüübiga patsiendid**

	Uuring AI444042		Uuring AI444010	
	daklatasviir + pegIFN/RBV	pegIFN/RB V	daklatasviir + pegIFN/RBV	pegIFN/RB V
	N=82	N=42	N=12	N=6
Ravi lõpp				
HCV RNA tuvastamatu	74 (90%)	27 (64%)	12 (100%)	4 (67%)
SVR12*	67 (82%)	18 (43%)	12 (100%)	3 (50%)
Tsirroosita	56/69 (81%)**	17/38 (45%)	12/12 (100%)	3/6 (50%)
Tsirroosiga	7/9 (78%)**	1/4 (25%)	0	0
<b>Viroloogiline ebaõnnestumine</b>				
Raviaegne viroloogiline läbimurre	8 (10%)	15 (36%)	0	0
Retsidiiv	2/74 (3%)	8/27 (30%)	0	1/4 (25%)

\* Patsiendid, kelle kohta puudusid 12. nädala järelkontrolli andmed, loeti ravile reageerijateks, kui neil järgmine kättesaadav HCV RNA väärtus oli <LLOQ.

\*\* Maksatsirroosi staatust ei olnud registreeritud neljal patsiendil daklatasviiri + pegIFN/RBV rühmas.

AI444043: 301 varasemat ravi mittesaanud HCV genotüüp 1 ja samaaegse HIV infektsiooniga (10% kompenseeritud tsirroosiga) patsienti raviti daklatasviiri ja pegIFN/RBV kombinatsiooniga. Daklatasviiri annus oli 60 mg üks kord ööpäevas, annust kohandati vastavalt samaaegselt kasutatavale antiretroviirusravile (vt lõik 4.5). Patsiendid, kes saavutasid viroloogilise ravivastuse [HCV RNA ei olnud määratavad 4 ja 12 ravinädalal] lõpetasid ravi 24 nädalal, viroloogilist ravivastust mittesaavutanud said pegIFN/RBV ravi täiendavad 24 nädalat, kokku seega 48 nädalat uuringuravi. SVR12 saavutasid 74% selle uuringu patsientidest (genotüüp 1a: 70%, genotüüp 1b: 79%).

#### Andmed pikaajalise efektiivsuse kohta

On olemas piiratud andmed jätkuvalt järeluuringust, milles hinnatakse ravivastust kuni 3 aastat pärast ravi daklatasviiriga. Patsientidest, kes saavutasid SVR12 daklatasviiri ja sofosbuviriiga (koos ribaviriiniga või ilma), ei tekkinud ühelgi patsiendil SVR12 järgse keskmiselt 15-kuulise järelkontrolli perioodi jooksul retsidiivi. Patsientidest, kes saavutasid SVR12 daklatasviiri + pegIFN/RBV abil, tekkis SVR12 järgse keskmiselt 22-kuulise järelkontrolli perioodi jooksul retsidiiv 1%-l.

#### Resistentsus kliinilistes uuringutes

*Ravieelse NS5A resistentsusega seotud variantide (resistance-associated variants, RAV-id) sagedus*  
Ravieelseid NS5A resistentsusega seotud variante täheldati daklatasviiri kliinilistes uuringutes sageli. Üheksas II/III faasi uuringus, kus daklatasviiri kasutati kombinatsioonis alfa-peginterferooni + ribaviriiniga või kombinatsioonis sofosbuviri +/- ribaviriiniga, täheldati ravieelselt järgmisi RAV-ide sagedusi: 7% 1a genotüübi infektsiooni (M28T, Q30, L31 ja/või Y93), 11% 1b genotüübi infektsiooni (L31 ja/või Y93H), 51% 2. genotüübi infektsiooni (L31M), 8% 3. genotüübi infektsiooni (Y93H) ja 64% 4. genotüübi infektsiooni puhul (L28 ja/või L30).

#### **Daklatasviir kombinatsioonis sofosbuviriiga**

*Ravieelse NS5A RAV-ide mõju paranemise määrale*

Ülalkirjeldatud ravieelsetel NS5A RAV-idel ei olnud olulist mõju paranemise määrale sofosbuviri + daklatasviir +/- ribaviriiniga ravitud patsientidel, välja arvatud Y93H RAV 3. genotüübi infektsiooni puhul (täheldati 8% [16/192] patsientidest). SVR12 määr oli selle RAV-iga 3. genotüübi infektsiooniga patsientidel vähenenud (praktilis avaldus retsidiivina pärast ravivastuse lõppu), eriti

tsirroosiga patsientidel. Üldine paranemise määr 3. genotüübi infektsiooniga patsientidel, kes said 12 nädala vältel ravi sofosbuviri + daklatasviiriga (ilma ribaviriiniga), oli Y93H RAV-i olemasolu või puudumise korral vastavalt 7/13 (54%) ja 134/145 (92%). 3. genotüübi infektsiooniga patsientidel, kes said 12 nädala vältel ravi sofosbuviri + daklatasviiri + ribaviriiniga, puudus ravieelselt Y93H RAV ning seega ei saa SVR tulemusi hinnata.

#### Resistentsuse teke

Kombineeritud analüüsis hinnatud 629 patsiendist, kes said daklatasviiri ja sofosbuviri koos või ilma ribaviriiniga II ja III faasi uuringutes 12 või 24 nädala vältel, kvalifitseerusid 34 patsienti resistentsuse analüüsiks virooloogilise ebaõnnestumise või enneaegse uuringu katkestamise või HCV RNA väärtuste üle 1000 RÜ/ml tõttu. Tähelestatud NS5A resistentsusega seotud variandid on esitatud tabelis 14.

**Tabel 14: Kokkuvõte esmakordselt leitud HCV NS5A substitutsioonidest ravi ajal või järelkontrolli kestel HCV 1. kuni 3. genotüübi infektsiooniga ravi saanud mitte-SVR12 patsientidel**

Kategooria/ substitutsioon, n (%)	Genotüüp 1a N=301	Genotüüp 1b N=79	Genotüüp 2 N=44	Genotüüp 3 N=197
Ravile mittereageerinud (mitte-SVR12)	14*	1	2*	21**
ravieelse või selle järgse järjestusega leitud NS5A RAV-idega***	12	1	1	20
M28: T	10 (83%)	1 (100%)	0	16 (80%)
Q30: H, K, R	2 (17%)	--	--	0
L31: I, M, V	9 (75%)	--	--	--
P32-deletsioon	2 (17%)	0	0	1 (5%)
H58: D, P	0	1 (100%)	0	0
S62: L	2 (17%)	--	--	--
Y93: C, H, N	--	--	--	2 (10%)
	2 (17%)	0	0	11 (55%)

\* Patsiendi (patsientide) järelkontroll katkes

\*\* Üks patsient, kes loeti ravile mittereageerinuks (mitte-SVR), saavutas SVR-i

\*\*\* NS5A RAV-e jälgiti aminohappe positsioonides 28, 29, 30, 31, 32, 58, 62, 92 ja 93

Sofosbuviriresistentsusega seotud substitutsioon S282T tekkis ainult ühel 3. genotüübi infektsiooniga mitte-SVR12 patsiendil.

Puuduvad andmed daklatasviiriresistentsusega seotud substitutsioonide püsimise kohta pärast 6 ravijärgset kuud patsientidel, keda raviti daklatasviiri ja sofosbuviriiga (koos ribaviriiniga või ilma). On näidatud tekkinud daklatasviiriresistentsusega seotud substitutsioonide püsimist 2 aastat pärast ravi ja kauem patsientidel, keda raviti teiste daklatasviiri sisaldavate raviskeemidega.

#### Daklatasviir kombinatsioonis alfa-peginterferooni ja ribaviriiniga

Ravieelsed NS5A RAV-id (M28T, Q30, L31 ja Y93 juures 1a genotüübi; L31 ja Y93 juures 1b genotüübi puhul) suurendavad ravile mittereageerimise riski varem ravimata patsientidel, kellel on 1a genotüübi ja 1b genotüübi infektsioon. Ravieelsete NS5A RAV-ide mõju 4. genotüübi infektsiooni paranemise määrale ei ole selge.

Ravivastuse puudumisel daklatasviirile + alfa-peginterferoonile + ribaviriinile leiti NS5A RAV-id ravi ebaõnnestumise ajal (1a genotüübi puhul 139-l patsiendil 153-st ja 1b genotüübi puhul 49-l patsiendil 57-st). Kõige sagedamini tuvastatud NS5A RAV-id olid Q30E või Q30R koos L31M-ga. Enamikul 1a genotüübiga patsientidest, kellel ravi ebaõnnestus, tuvastati tekkivad NS5A variandid Q30 juures (127/139, [91%]), ja enamikul 1b genotüübiga patsientidest, kellel ravi ebaõnnestus, tuvastati tekkivad NS5A variandid L31 (37/49, [76%]) ja/või Y93H (34/49 [69%]) juures. Piiratud arvul 4. genotüübi infektsiooniga patsientidel, kellel puudus ravivastus, leiti ravi ebaõnnestumise ajal asendused L28M ja L30H/S.

## Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada daklatasviiriga läbi viidud uuringute tulemused kroonilist C-hepatiiti põdevate laste ravi ühe või mitme alarühma kohta (teave kasutamise kohta lastel: vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Daklatasviiri farmakokineetilisi omadusi hinnati tervetel täiskasvanutel ja kroonilise HCV-infektsiooniga patsientidel. Pärast daklatasviiri 60 mg mitmekordset suukaudset manustamist kord ööpäevas koos alfa-peginterferooni ja ribaviiriiniga varem ravimata 1. genotüübiga kroonilist HCV-infektsiooni põdevatel patsientidel oli daklatasviiri  $C_{max}$  geomeetriline keskmine (CV%) 1534 (58) ng/ml,  $AUC_{0-24h}$  oli 14122 (70) ng•h/ml ja  $C_{min}$  oli 232 (83) ng/ml.

### Imendumine

Tabletina manustatud daklatasviir imendus pärast mitmekordseid suukaudseid annuseid kiiresti, tippkontsentratsioon plasmas saabus 1 ja 2 tunni vahel.

Daklatasviiri  $C_{max}$ , AUC ja  $C_{min}$  suurenesid peaaegu annusega proportsionaalselt. Stabiilne kontsentratsioon saavutati üks kord ööpäevas manustamisel 4 päeva pärast. 60 mg annuse puhul oli daklatasviiri ekspositsioon tervetel ja HCV-infektsiooniga patsientidel sarnane.

*In vitro* ja *in vivo* uuringud näitasid, et daklatasviir on P-gp substraat. Absoluutne biosaadavus tablettide manustamisel on 67%.

### *Toidu mõju suukaudselt manustatud ravimi imendumisele*

Tervetel uuritavatel vähenesid daklatasviiri 60 mg tableti manustamisel pärast suure rasvasisaldusega toidu söömist daklatasviiri  $C_{max}$  ja AUC vastavalt 28% ja 23%, võrdluseks kasutati daklatasviiri manustamist tühja kõhuga. Daklatasviiri 60 mg tableti manustamine pärast kergelt ei vähendanud daklatasviiri plasmakontsentratsiooni.

### Jaotumine

Stabiilse kontsentratsiooni puhul oli daklatasviiri seonduvus valkudega HCV-infektsiooniga patsientidel umbes 99% ja see ei sõltunud uuritavast annusest (1...100 mg). Patsientidel, kes said suukaudselt 60 mg daklatasviiri tableti ja seejärel 100 µg [<sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N]-daklatasviiri intravenoosse annusena, oli hinnanguline tasakaaluoleku jaotusruumala 47 l. *In vitro* uuringud näitavad, et daklatasviir transporditakse hepatotsüütidesse nii aktiivselt kui passiivselt. Aktiivset transporti vahendavad OCT1 ning teised kindlaksmääramata transporterid, kuid mitte orgaanilise aniooni transporter (OAT) 2, naatriumtaurokolaati kaastransportiv polüpeptiid (NTCP) või OATPd.

Daklatasviir on P-gp, OATP 1B1 ja BCRP inhibiitor. *In vitro* inhibeerib daklatasviir neerudes olevaid transportereid (*renal uptake transporters*), OAT1 ja 3 ning OCT2, kuid ei ole oodata, et sellel oleks kliinilist toimet nende transporterite substraatide farmakokineetikale.

### Biotransformatsioon

*In vitro* ja *in vivo* uuringud näitavad, et daklatasviir on CYP3A substraat, kusjuures CYP3A4 on peamine selle toimeaine metabolismi eest vastutav CYP isovorm. Vereringes ei leitud metaboliite rohkem kui 5% ulatuses algaine kontsentratsioonist. Daklatasviir ei inhibeerinud *in vitro* ( $IC_{50} > 40 \mu M$ ) CYP ensüüme 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ega 2D6.

### Eritumine

Pärast <sup>14</sup>C-ga märgistatud daklatasviiri ühekordset suukaudset manustamist tervetele vabatahtlikele tuvastati 88% radioaktiivsusest väljaheites (53% muutumatul kujul) ja 6,6% eritus uriiniga (peamiselt muutumatul kujul). Need andmed näitavad et inimesel on maks kõige olulisemaks daklatasviiri kiirensi organiks. *In vitro* uuringud näitavad, et daklatasviir transporditakse hepatotsüütidesse nii aktiivselt kui passiivselt. Aktiivset transporti vahendavad OCT1 ning teised kindlaksmääramata transporterid. Pärast daklatasviiri mitmekordset manustamist HCV-infektsiooniga patsientidele oli daklatasviiri lõplik poolväärtusaeg vahemikus 12...15 tundi. Patsientidel, kes said suukaudselt 60 mg daklatasviiri tableti ja seejärel 100 µg [<sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N]-daklatasviiri intravenoosse annusena, oli kogukliirens 4,24 l/h.

### Eripopulatsioonid

#### *Neerupuudulikkus*

Daklatasviiri ühekordse 60 mg suukaudse annuse farmakokineetikat uuriti HCV-infektsioonita neerukahjustusega uuringus osalejatel. Daklatasviiriga sidumata AUC oli kreatiniini kliirensi väärtuste 60, 30 ja 15 ml/min korral hinnanguliselt vastavalt 18%, 39% ja 51% kõrgem kui normaalse neerufunktsiooniga isikutel. Lõpp-staadiumis neerupuudulikkusega hemodialüüsi vajavatel patsientidel oli daklatasviiri AUC 27% kõrgem ja sidumata AUC 20% kõrgem kui normaalse neerufunktsiooniga isikutel (vt lõik 4.2).

#### *Maksapuudulikkus*

Daklatasviiri ühekordse 30 mg suukaudse annuse farmakokineetikat uuriti HCV-infektsioonita kerge (Child-Pugh A), mõõduka (Child-Pugh B) ja raske (Child-Pugh C) maksapuudulikkusega patsientidel, võrreldi patsientidega, kellel maksapuudulikkust ei olnud. Kogu daklatasviiri (vaba ja valkudega seondunud)  $C_{max}$  ja AUC oli maksapuudulikkusega patsientidel madalam; siiski ei olnud maksapuudulikkusel kliiniliselt olulist toimet vaba daklatasviiri kontsentratsioonile (vt lõik 4.2).

#### *Eakad*

Kliinilistest uuringutest pärinevate populatsiooni andmete farmakokineetiline analüüs näitas, et daklatasviiri farmakokineetika ei sõltu vanusest.

#### *Lapsed*

Daklatasviiri farmakokineetikat lastel ei ole uuritud.

#### *Sugu*

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et sugu on statistiliselt oluline kaasmuutuja, mõjutades ilmselt daklatasviiri suukaudselt manustatava ravimi kliirensit (CL/F), naisuuritavatel oli CL/F veidi madalam, kuid selle mõju daklatasviiri plasmakontsentratsioonile ei olnud kliiniliselt oluline.

#### *Rass*

Kliiniliste uuringute populatsiooni farmakokineetika analüüsist ilmnes, et rass (kategooria “muu” [patsiendid, kes ei olnud valgest, mustast ega aasia rassist] ja “mustad”) on daklatasviiri otsese suukaudse kliirensi (CL/F) ja otsese jaotusruumala (V<sub>c</sub>/F) statistiliselt oluline kaasmuutuja, mille tagajärjel on ekspositsioon veidi kõrgem kui valgetel patsientidel, aga selle toime mõju daklatasviiri ekspositsioonile ei ole kliiniliselt oluline.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

### Toksikoloogia

Korduvtoksilisuse uuringus loomadel täheldati toimet maksale (Kupffer'i rakkude hüpertroofia/hüperplaasia, mononukleaarsete rakkude infiltraadid ja sapiteede hüperplaasia) ja neerupealiste (tsütoplasma vakuolisatsiooni muutused ja neerupealiste koore hüperplaasia/hüpertroofia) plasmakontsentratsiooni juures, mis oli sarnane või veidi kõrgem kui kliiniline AUC. Koertel täheldati luuüdi hüpotsellulaarsust koos vastavate muutustega kliinilises patoloogias plasmakontsentratsiooni juures, mis ületas kliinilise AUC 9 korda. Inimestel ei ole neid toimeid täheldatud.

### Kartsinogeensus ja mutageensus

Daklatasviir ei olnud kartsinogeenne hiirtel ja rottidel vastavalt 8 kordselt ja 4 kordselt kliinilist AUC ületava plasmakontsentratsiooni juures. *In vitro* mutageensusu testides (Ames), imetajate mutatsioonide analüüsis hiina hamstri munasarja rakkudel ega rottidel suukaudse manustamise *in vivo* micronukleuse-testides ei täheldatud mutageenset ega klastogeenset aktiivsust.

### Fertiilsus

Daklatasviir ei avaldanud üheski annuses toimet emasroti fertiilsusele. Kõrgeim AUC väärtus emasrotte mõjutamata oli 18-kordne kliinilise plasmakontsentratsiooni AUC. Isasrottidel loeti

reproduktiivsuse tulemusnäitajaks eesnäärme/seemnepõiekeste kaalu langus ja minimaalselt suurenenud düsmorfus spermata, annus oli 200 mg/kg/ööpäevas; siiski ei leitud kummagi näitaja puhul olevat mõju fertiilsusele ega elujõulistele viljastumistele. Isasloomadel oli sellega seotud annuse AUC 19-kordne kliinilise plasmakontsentratsiooni AUC.

#### Embrüofetaalne areng

Daklatasviir on embrüotoksiline ja teratogeenne rottidele ja küülikutele 4 kordse (rott) ja 16 kordse (küülik) kliinilise plasmakontsentratsiooni AUC juures. Toksilisus lootele väljendus embrüofetaalse suremuse suurenemises, loote kehamaassi languses ja loote väärarengute suuremas esinemissageduses. Rottidel olid väärarengud seotud aju, kolju, silmade, kõrvade, nina, huulte, suulae või jäsemetega ning küülikutel roiete ja kardiovaskulaarse piirkonnaga. Toksilisust emasloomale, mis sisaldas suremust, tiinuse katkemisi, kõrvaltoimeid ja kehakaalu ning isu langust, täheldati mõlemal loomaliigil 25 kordse (rotid) ja 72 kordse (küülikud) kliinilise plasmakontsentratsiooni AUC korral.

Rottide pre- ja postnataalse arengu uuringutes ei täheldatud toksilisust emasloomale ega loote arengule annustes kuni 50 mg/kg/ööpäevas, selle AUC väärtus on võrdne 2 kordse kliinilise plasmakontsentratsiooni AUC väärtusega. Suurimas annuses (100 mg/kg/ööpäevas) väljendus toksilisust emasloomale suremuse suurenemises ja düstookias; toksilisust loote arengule väljendus järglase elujõulisuse kerges languses peri- ja neonataalses perioodis; sünnikaalu langus püsis täiskasvanueani. Sellega seotud annuse AUC oli 4 kordne kliiniline plasmakontsentratsiooni AUC.

#### Eritumine rinnapiima

Daklatasviir eritus rottide rinnapiima kontsentratsioonis, mis oli emaslooma plasmakontsentratsioonist 1,7 kuni 2 korda suurem.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti tuum

Veevaba laktoos  
Mikrokristalliline tselluloos  
Naatriumkroskarmelloos  
Ränidioksiid, dentaalne (E551)  
Magneesiumstearaat

#### Tableti polümeerikate

Hüpromelloos  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool 400  
Indigokarmiinalumiiniumlakk (E132)  
Kollane raudoksiid (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

30 kuud

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Läbipaistev polüvinüülkloriid/polükloro trifluoroetüleen (PVC/PCTFE) blister / alumiiniumfooliumist kate.

Pakendi suurus on 28 õhukese polümeerikattega tabletti üheannuselistes perforeeritud blistrites

Pakendi suurus on 28 õhukese polümeerikattega tabletti perforeerimata kalenderblistrites

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH

Ühendkuningriik

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/14/939/001

EU/1/14/939/002

EU/1/14/939/003

EU/1/14/939/004

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22 august 2014

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

{KK/AAAA}

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>.



## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

## B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

### • Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

### • Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

### • Müügiloajärgsed kohustused

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Et hinnata Daklinza kasutamisega seotud hepatotsellulaarse kartsinoomi retsidiveerumist, viib müügiloa hoidja läbi prospektiivse ohutusuringu ja esitab uuringutulemused, kasutades andmeid, mis on saadud selgesti määratletud patsiendirühma kohordist, põhinedes kokkulepitud protokollil. Lõplik uuringuraport esitatakse:	2021. aasta II kvartaliks

**III LISA**  
**MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT**

## **A. MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### TEKST VÄLISPAKENDIL

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Daklinza 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
daclatasvirum

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 30 mg daklatasviiri (divesinikkloriidina).

#### 3. ABIAINETE LOETELU

Sisaldab laktoosi.  
Lisateavet vt pakendi infolehtelt.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 × 1 õhukese polümeerikattega tablett

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/14/939/001 28 tabletti (kalendriga pakend)  
EU/1/14/939/002 28 × 1 tablett

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Daklinza 30 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
ÜHEANNUSELINE BLISTER (PERFOREERITUD) TEKST**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Daklinza 30 mg tabletid  
daclatasvirum

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

BMS

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
KALENDRIGA BLISTER (PERFOREERIMATA) TEKST**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Daklinza 30 mg tabletid  
daclatasvirum

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

Esmaspäev Teispäev Kolmapäev Neljapäev Reede Laupäev Pühapäev



## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### TEKST VÄLISPAKENDIL

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Daklinza 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
daclatasvirum

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 60 mg daklatasviiri (divesinikkloriidina).

#### 3. ABIAINETE LOETELU

Sisaldab laktoosi.  
Lisateavet vt pakendi infolehtelt.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 × 1 õhukese polümeerikattega tablett

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/14/939/003 28 tabletti (kalendriga pakend)  
EU/1/14/939/004 28 × 1 tablett

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Daklinza 60 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
ÜHEANNUSELINE BLISTER (PERFOREERITUD) TEKST**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Daklinza 60 mg tabletid  
daclatasvirum

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

BMS

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
KALENDRIGA BLISTER (PERFOREERIMATA) TEKST**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Daklinza 60 mg tabletid  
daclatasvirum

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

Esmaspäev Teispäev Kolmapäev Neljapäev Reede Laupäev Pühapäev

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### Daklinza 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid Daklinza 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid daklatasviir (daclatasvirum)

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Daklinza ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Daklinza võtmist
3. Kuidas Daklinzat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Daklinzat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Daklinza ja milleks seda kasutatakse

Daklinza sisaldab toimeainena daklatasviiri. Seda kasutatakse täiskasvanutel C-hepatiidi raviks, see on maksa kahjustav infektsioon, mida põhjustab C-hepatiidi viirus.

See ravim peatab C-hepatiidi viiruse paljunemise ja rakkude nakatamise. See vähendab C-hepatiidi viiruste hulka teie organismis ja eemaldab teatud aja jooksul viiruse teie verest.

Daklinzat peab alati kasutama koos teiste C-hepatiidi viiruse vastaste ainetega ja seda ei tohi kunagi üksikravimina kasutada.

On väga oluline, et te loeksite läbi ka teiste koos Daklinzaga kasutatavate ravimite pakendi infolehed. Kui teil on mis tahes lisaküsimusi oma ravimite kohta, pidage palun nõu oma arsti või apteekriga.

#### 2. Mida on vaja teada enne Daklinza võtmist

##### Ärge võtke Daklinzat:

- kui te olete daklatasviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud käesoleva infolehe lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te võtate (kas suu kaudu või viisil mis tekitab süsteemse toime) mõnd järgmisena nimetatud ravimit:
  - fenütoiin, karbamasepiin, okskarbasepiin või fenobarbitaal, mida kasutatakse epileptiliste krambihooegade raviks;
  - rifampitsiin, rifabutiin või rifapentiin – tuberkuloosi raviks kasutatavad antibiootikumid;
  - deksametasoon – steroidhormoon, mida kasutatakse allergiliste ja põletikuliste haiguste korral;
  - naistepuna (*Hypericum perforatum*, ravimtaim) sisaldavad ravimid.

Need ravimid muudavad Daklinza toime teie organismis nõrgemaks ja selle tulemusena ravi ei toimi. Kui võtate mõnd neist ravimitest, rääkige sellest viivitamatult oma arstile.

Kuna Daklinzat tuleb alati kasutada koos teiste C-hepatiidi ravimitega, ärge unustage läbi lugeda lõiku „Ärge võtke” ka nende ravimite pakendi infolehtedest. Kui te pole pakendi infolehtede teabes kindel, võtke ühendust oma arsti või apteekriga.

### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Daklinza võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Pidage nõu oma arstiga, kui teie kohta kehtib mõni järgmisest:

- kui võtate praegu või olete viimase paari kuu jooksul võtnud ravimit amiodaroon südame rütmihäirete raviks (kui olete seda ravimit juba võtnud, võib teie arst kaaluda alternatiivseid ravimeid);
- kui teil on praegu või on varem olnud B-hepatiidi viirusinfektsioon, sest teie arst soovib teid sel juhul hoolikamalt jälgida;
- teie maks on kahjustatud ega tööta korralikult (dekompenseerunud maksahaigus).

Teavitage oma arsti kohe, kui võtate ravimeid südameprobleemide tõttu ja ravi ajal esineb teil:

- raskendatud hingamine,
- peapööritus,
- südamepekslemine,
- minestamine.

### **Lapsed ja noorukid**

Daklinza kasutamine pole soovitatav alla 18-aastastel patsientidel. Daklinzat pole lastel ja noorukitel veel uuritud.

### **Muud ravimid ja Daklinza**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See on vajalik, kuna Daklinza võib mõjutada teiste ravimite toimet. Samuti võivad teised ravimid mõjutada Daklinza toimet. Arst võib vajadusel kohandada Daklinza annust ning võib ka juhtuda, et te ei saa koos Daklinzaga teatud ravimeid võtta.

Ärge võtke Daklinzat kui te võtate mis tahes ravimit järgnevalt nimetatutest:

- fenütoiin, karbamasepiin, okskarbasetpiin või fenobarbitaal, mida kasutatakse epileptiliste krampihooegade raviks;
- rifampitsiin, rifabutiin või rifapentiin – tuberkuloosi raviks kasutatavad antibiootikumid;
- deksametasoon - allergiliste või põletikuliste haiguste raviks kasutatav steroid;
- naistepuna (*Hypericum perforatum*, ravimtaim) sisaldavad ravimid.

Need ravimid vähendavad Daklinza toimet ning ravim ei toimi. Teatage oma arstile kui kasutate mõnda neist ravimitest.

Eriti oluline on, et te teavitaksite oma arsti või apteekrit, kui kasutate mõnd järgmist ravimit:

- amiodaroon või digoksiin (südame rütmihäirete ravim);
- atasanaviir/ritonaviir, atasanaviir/kobitsistaat, elvitegraviir/kobitsistaat/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiilfumaraat kombinatsiooni tablett, etraviriin, nevirapiin või efavirens, mida kasutatakse HIV nakkuse raviks;
- botsepreviir või telapreviir, mida kasutatakse C-hepatiidi nakkuse raviks;
- klaritromütsiin, telitromütsiin või erütromütsiin, mida kasutatakse bakteriaalsete nakkuste raviks;
- varfariin ja K-vitamiini antagonistide hulka kuuluvad teised sarnased ravimid, mida kasutatakse trombivastaseks raviks (vere vedeldamiseks). Teie arstil võib olla vajalik suurendada teie vereproovide tegemise sagedust, et kontrollida teie verehüübimist.
- dabigatraaneteksilaat, mida kasutatakse veretrombide tekke ennetamiseks;
- ketokonasool, itrakonasool, posakonasool või vorikonasool, mida kasutatakse seennakkuste raviks;
- verapamiil, diltiatseem, nifedipiin või amlodipiin, mida kasutatakse kõrge vererõhu raviks;

- rosuvastatiin, atorvastatiin, fluvastatiin, simvastatiin, pitavastatiin või pravastatiin, mida kasutatakse kolesteroolisisalduse langetamiseks;
- suukaudsed kontratseptiivid.

Nendest mõne ravimi kasutamisel peab teie arst kohandama Daklinza annust.

### **Rasedus ja rasedusest hoidumine**

Rääkige oma arstile, kui olete rase, arvate, et võite olla rase või plaanite rasestuda. Kui rasestute, lõpetage Daklinza võtmine ja rääkige sellest viivitamatult oma arstile.

Kui te olete rase, ei tohi te Daklinzat võtta.

Kui rasestumine on võimalik, siis kasutage tõhusat rasestumisvastast meetodit oma ravi ajal ja 5 nädala jooksul pärast ravi lõppu Daklinzaga.

Daklinzat kasutatakse mõnikord koos ribaviriiniga. Ribaviriin võib teie sündimata last kahjustada. Seetõttu on väga oluline, et te (või teie partner) ei jääks selle ravi ajal rasedaks.

### **Imetamine**

Ei ole teada, kas Daklinza eritub inimeste rinnapiima. Ravi ajal Daklinzaga ei tohi imetada.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Mõned patsiendid on kurtanud Daklinza ja muude C-hepatiidi ravis kasutatavate ravimite võtmise ajal pearinglust, keskendumisraskusi ja nägemishäireid. Kui teil tekib mõni neist kõrvaltoimetest, ärge juhtige autot ega kasutage mingisuguseid tööriistu ega masinaid.

### **Daklinza sisaldab laktoosi**

Kui teie arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid (nt laktoosi), rääkige sellest enne Daklinza võtmist arstile.

## **3. Kuidas Daklinzat võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **Soovitatav annus**

Daklinza soovitatav annus on **60 mg üks kord ööpäevas**. Neelake tablett tervelt alla. Ärge närige ega purustage seda, sest tablett on väga ebameeldiva maitsega. Daklinzat võib võtta koos toiduga või ilma.

Mõnel ravimil on Daklinzaga koostoimed, mis mõjutavad Daklinza kontsentratsiooni teie organismis. Kui võtate mõnd neist ravimitest, võib teie arst otsustada muuta teie Daklinza igapäevast annust veendumaks, et ravi on teie jaoks ohutu ja efektiivne.

Kuna Daklinzat tuleb alati kasutada koos teiste C-hepatiidi ravimitega, lugege teiste ravimite annustamisjuhiseid nende pakendi infolehtedest. Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **Kui kaua Daklinzat võtta**

Võtke Daklinzat kindlasti seni, kuni teie arst on teil palunud seda võtta.

Ravi Daklinzaga kestab kas 12 või 24 nädalat. Ravi kestus sõltub sellest, kas te olete varem saanud C-hepatiidi ravi, teie maksa seisundist ja sellest, milliseid teisi ravimeid te koos Daklinzaga võtate. Teiste ravimite kasutamise aeg võib olla sellest erinev.

### **Kui te võtate Daklinzat rohkem kui ette nähtud**

Kui te võtate kogemata rohkem Daklinza tablette, kui teie arst soovitas, võtke kohe ühendust oma arstiga või küsige nõu lähimast haiglast. Hoidke blister tablettidega käepärast, et oleks kerge kirjeldada, mida olete võtnud.



### **Kui te unustate Daklinzat võtta**

On oluline, et teil ei jääks ükski selle ravimi annus võtmata.

Kui teil jääb annus vahele:

- teile meenub see 20 tunni jooksul arvestades teie tavapärasest Daklinza võtmise ajast, siis peate tableti võtma esimesel võimalusel. Seejärel võtke järgmine annus tavapärasel ajal.
- teile meenub see 20 tundi või rohkem peale teie tavapärasest Daklinza võtmise aega, siis oodake ja võtke järgmine annus sisse tavapärasel ajal. Ärge võtke kahekordset annust (lähestikku kahte annust).

### **Kui te lõpetate Daklinza võtmise**

On oluline, et jätkaksite Daklinza võtmist kogu raviperioodi kestel. Vastasel juhul ei pruugi ravim avaldada C-hepatiidi viiruse vastast toimet. **Ärge lõpetage Daklinza võtmist, kui arst pole teile seda soovitanud.**

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Daklinza kasutamisel koos sofosbuviiriga (ilma ribaviriiniga) on täheldatud allpool kirjeldatud kõrvaltoimeid.

**Väga sage** (võib esineda rohkem kui ühel inimesel kümnest):

- peavalu, väsimus

**Sage** (võib esineda kuni ühel inimesel kümnest):

- uinumisraskused
- pearinglus
- migreen
- iiveldus (haiglane olek), kõhulahtisus, kõhuvalu
- liigesevalu, lihasvalu, mida ei ole põhjustanud füüsiline koormus

Daklinza kasutamisel koos sofosbuviiri ja ribaviriiniga on täheldatud allpool kirjeldatud kõrvaltoimeid.

**Väga sage** (võib esineda rohkem kui ühel inimesel kümnest):

- peavalu, iiveldus (haiglane olek), väsimus
- punaliblede arvu vähenemine (aneemia)

**Sage** (võib esineda kuni ühel inimesel kümnest):

- isu langus
- uinumisraskused, ärritatavus
- pearinglus
- migreen
- õhupuudus, köha, ninakinnisus
- kuumahood
- nahakuivus, juuste ebatavaline väljalangemine või hõrenemine, lööve, sügelus
- kõhulahtisus, oksendamine, kõhuvalu, kõhukinnisus, kõrvetised, liigne gaas kõhus või sooltes
- suukuivus
- liigesevalu, lihasvalu, mida ei ole põhjustanud füüsiline koormus

Kui Daklinzat kasutatakse koos alfa-peginterferooni ja ribaviriiniga, siis on registreeritud kõrvaltoimed samad, mis on kirjas nimetatud ravimite pakendi infolehtedes. Kõige sagedasemad nendest kõrvaltoimetest on loetletud allpool.

**Väga sage** (võib esineda rohkem kui ühel inimesel kümnest):

- isu langus
- uinumisraskused
- peavalu
- õhupuudus
- iiveldus
- väsimus
- gripilaadsed sümptomid, palavik
- sügelus, nahakuivus, juuste ebataoline väljalangemine või hõrenemine, lööve
- kõhulahtisus
- köha
- liigesevalu, lihasvalu, mida ei ole põhjustanud füüsiline koormus, ebataoline nõrkus
- ärritatus
- vere punaliblede hulga vähenemine (anemia), vere valgeliblede hulga vähenemine

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#) kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Daklinzat säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja väliskarbil pärast "kõlblik kuni" või "EXP". Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Daklinza sisaldab**

- Toimeaine on daklatasviir. Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 30 mg või 60 mg daklatasviiri (divesinikkloriidina)
- Teised koostisosad on
  - *Tableti sisu:* veevaba laktoos (vt lõik 2), mikrokristalne tselluloos, kroskarmelloosnaatrium, ränidioksiid (E551) ja magneesiumstearaat
  - *Polümeerikate:* hüpromelloos, titaandioksiid (E171), makrogool 400, indigokarmiinalumiiniumlakk (E132), kollane raudoksiid (E172)

### **Kuidas Daklinza välja näeb ja pakendi sisu**

Daklinza 30 mg: õhukese polümeerikattega tablett on roheline, kaksikkumer, viisnurkse kujuga, ühel küljel on sissepressitud tähed „BMS” ja teisel küljel „213”.

Daklinza 60 mg: õhukese polümeerikattega tablett on heleroheline, kaksikkumer, viisnurkse kujuga, ühel küljel on sissepressitud tähed „BMS” ja teisel küljel „215”.

Daklinza 30 mg või 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval pakendites, milles on 28 tabletti perforerimata kalenderblistrites ja üheannuselistes perforeritud blistrites.

Kõik pakendid ei pruugi olla teie riigis müügil.

**Müügiloa hoidja**

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

**Tootja**

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa kohaliku esindaja poole:

**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 52 369140

**България**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
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. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tel: +372 640 1030

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

**Portugal**

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

**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
TEL: +385 1 2078 508

**România**

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

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc  
Tel: + 353 (0)1 483 3625

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: +386 1 2355 100

**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. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: +371 67708347

**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

**Infoleht on viimati uuendatud <{KK/AAAA}>.**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.