VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

▼Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Daklinza 30 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder daklatasvir dihydroklorid tilsvarende 30 mg daklatasvir.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:
Hver 30 mg filmdrasjerte tablett inneholder 58 mg laktose (vannfri).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Grønn, bikonveks, femkantet tablett med dimensjoner på 7,2 mm x 7,0 mm preget med "BMS" på én side og "213" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Daklinza er indisert i kombinasjon med andre legemidler for behandling av kronisk hepatitt C virus (HCV) infeksjon hos voksne (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

For HCV genotype spesifikk aktivitet, se pkt. 4.4 og 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Daklinza bør initieres og monitoreres av en lege med erfaring innen behandling av kronisk hepatitt C.

Dosering
Anbefalt dose av Daklinza er 60 mg én gang daglig, som skal tas peroralt med eller uten mat.

Daklinza må administreres i kombinasjon med andre legemidler. Før initiering av behandling med Daklinza skal man også slå opp i SPCene for de andre legemidlene i behandlingsregimet.

Anbefalt behandlingsregime og behandlingsvarighet er gitt under i tabell 1 (se pkt. 4.4 og 5.1):

Tabell 1: Anbefalt behandlingsregime og behandlingsvarighet med Daklinza kombinasjonsbehandling

HCV genotype og pasientpopulasjon*	Behandling	Varighet
Genotype 1 eller 4 uten cirrhose	Daklinza + sofusbuvir	12 uker Vurder forlengelse av behandling til 24 uker for pasienter med tidligere behandling som inkludere en NS3/4A proteasehemmer (se pkt. 4.4 og 5.1)
Genotype 1 eller 4 med kompensert cirrhose	Daklinza + sofusbuvir	24 uker Forkortet behandling til 12 uker kan vurderes for tidligere ubehandlede pasienter med cirrhose og positive prognostiske faktorer slik som IL28B CC genotype og/eller lav virusbelastning ved baseline. Vurder å legge til ribavirin for pasienter med svært avansert leversykdom eller med andre negative prognostiske faktorer slik som tidligere behandling.
Genotype 3 uten cirrhose	Daklinza + sofosbuvir	12 uker
Genotype 3 med cirrhose	Daklinza + sofusbuvir +/- ribavirin	24 uker Ribavirin kan legges til basert på klinisk vurdering av den enkelte pasient.
Genotype 4	Daklinza + peginterferon alfa + ribavirin	24 uker med Daklinza i kombinasjon med 24-48 uker med peginterferon alfa og ribavirin. Dersom pasienten har ikke-detekterbar HCV RNA ved både behandlingsuke 4 og 12, bør det fortsettes med alle 3 komponentene i behandlingsregimet for en total behandlingsvarighet på 24 uker. Dersom pasienten oppnår ikke-detekterbar HCV RNA, men ikke ved både uke 4 og 12, bør Daklinza seponeres ved uke 24 og fortsette med peginterferon alfa og ribavirin for en total behandlingsvarighet på 48 uker.

* Inkluderer pasienter som samtidig har HIV infeksjon. For doseringsanbefaling med antivirale HIV-midler, se pkt. 4.5.

I kombinasjon med Daklinza er ribavirindosen vektbasert (1000 eller 1200 mg hos pasienter som veier henholdsvis < 75 kg eller ≥ 75 kg).

Dosejustering, avbrudd og seponering
Dosejustering av Daklinza for å håndtere bivirkninger er ikke anbefalt. Dersom det er nødvendig på grunn av bivirkninger med et avbrudd i behandlingen av komponenter i behandlingsregimet, skal ikke Daklinza gis som monoterapi.
Det foreligger ingen retningslinjer for seponering av virologisk behandling som gjelder kombinasjonen Daklinza med sofosbuvir.

Seponering av behandling hos pasienter med inadekvat virologisk respons under behandling med Daklinza, peginterferon alfa og ribavirin
Det er usannynlig at pasienter med inadekvat virologisk respons under behandling vil oppnå en vedvarende virologis respons (SVR), derfor anbefales seponering av behandling hos disse pasientene. HCV RNA nivåene som utløser seponering av behandling (f.eks. retningslinjer for seponering) er vist i tabell 2.

Tabell 2: Retningslinjer for seponering hos pasienter som får Daklinza i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin med inadekvat virologiskrespons under behandling

HCV RNA	**Tiltak**
Behandlingsuke 4: >1000 IE/ml	Seponer Daklinza, peginterferon alfa og ribavirin
Behandlingsuke 12: ≥ 25 IE/ml	Seponer Daklinza, peginterferon alfa og ribavirin
Behandlingsuke 24: ≥25 IE/ml	Seponer peginterferon alfa og ribavirin (behandling med Daklinza er fullført ved uke 24)

Doseringsanbefaling for legemidler som tas samtidig
Sterke hemmere av cytokrom P450 enxym 3A4 (CYP3A4)
Daklinzadosen bør reduseres til 30 mg én gang daglig når det gis sammen med sterke CYP3A4-hemmere.

Moderate induktorer av CYP3A4
Daklinzadosen bør økes til 90 mg én gang daglig når det gis sammen med moderate CYP3A4-induktorer. Se pkt. 4.5.

Glemte doser
Pasienter bør informeres om at dersom man glemmer å ta en dose av Daklinza, skal dosen tas så snart som mulig dersom man husker det innen 20 timer etter planlagt doseringstidspunkt. Men dersom man husker den glemte dosen mer enn 20 timer etter planlagt doseringstidspunkt, bør dosen hoppes over og neste dose tas til riktig tidspunkt.

Spesielle pasientpopulasjoner
Eldre
Ingen dosejustering av Daklinza er nødvendig for pasienter i alderen ≥ 65 år (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon
Ingen dosejustering av Daklinza er nødvendig for pasienter med ulike grader av nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon
Ingen dosejustering av Daklinza er nødvendig for pasienter med mild (Child-Pugh A, score 5-6), moderat (Child-Pugh B, score 7-9) eller alvorlig (Child-Pugh C, score ≥ 10) nedsatt leverfunksjon. Daklinza er ikke undersøkt hos pasienter med dekompensert cirrhose (se pkt 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av Daklinza hos barn og ungdom under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte
Daklinza skal tas peroralt med eller uten mat. Pasienten bør instrueres om å svelge tabletten hel. Den filmdrasjerte tabletten skal ikke tygges eller knuses på grunn av ubehagelig smak av det aktive stoffet.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig bruk av legemidler som er sterke induktorer av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) og P-glykoproteintransportør (P-gp) og som på denne måten fører til lavere eksponering og tap av effekt av Daklinza. Disse virkestoffene inkluderer, men er ikke begrenset til, fenytoin, karbamazepin, oksakarbapezin, fenobarbital, rifampicin, rifabutin, rifapentin, systemisk deksametason og naturlegemidlet Johannesurt (*Hypericum perforatum)*.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Daklinza må ikke administreres som monoterapi. Daklinza må administreres i kombinasjon med andre legemidler for behandling av kronisk HCV infeksjon (se pkt. 4.1 og 4.2).

Generelt
Sikkerhet og effekt av kombinasjon med Daklinza og sofosbuvir har blitt evaluert i et begrenset antall pasienter med cirrhose i kliniske studier. Ytterligere kliniske studier med kombinasjonen er pågående.

Alvorlig bradykardi og hjerteblokk

Det er rapportert tilfeller av alvorlig bradykardi og hjerteblokk hos pasienter som tar Daklinza i kombinasjon med sofosbuvir og som samtidig ble behandlet med amiodaron, enten alene eller i kombinasjon med andre legemidler som reduserer hjertefrekvensen. Mekanismen er ikke klarlagt.

I de kliniske studiene som undersøkte kombinasjonsbehandlingen med sofosbuvir og de direktevirkende antivirale midler, var samtidig behandling med amiodaron begrenset. Alvorlig bradykardi og hjerteblokk er potensielt livstruende. Amiodaron bør kun startes hos pasienter som behandles med Daklinza og sofosbuvir når annen alternativ behandling med antiarytmika ikke tolereres eller er kontraindisert.

Hvis samtidig behandling med amiodaron vurderes som nødvendig skal pasienten overvåkes nøye ved oppstart med Daklinza i kombinasjon med sofosbuvir. Pasienter med kjent høy risiko for bradyarytmi bør overvåkes kontinuerling i 48 timer i egnede kliniske omgivelser.

På grunn av den lange halveringstiden til amiodaron, bør også pasienter som har seponert amiodaron i løpet av de siste månedene, og som skal starte opp med Daklinza i kombinasjon med sofosbuvir, overvåkes på en egnet måte

Alle pasienter som får Daklinza og sofosbuvir i kombinasjon med amiodaron, enten alene eller sammen med andre legemidler som reduserer hjertefrekvensen, bør i tillegg advares om symptomer på bradykardi og hjerteblokk, og bør oppfordres til å kontakte lege umiddelbart hvis disse symptomene oppstår.

Genotypespesifikk aktivitet
Når det gjelder anbefalte behandlingsregimer med ulike HCV genotyper, se pkt. 4.2. Når det gjelder genotypespesifikk virologisk og klinisk aktivitet, se pkt. 5.1.
På grunn av begrenset erfaring med bruk av sofosbuvir i kombinasjon Daklinza i pasienter med genotype 1 infeksjon og kompensert cirrhose, er det usikkerhet vedrørende hensiktsmessig måte å bruke Daklinza på (varighet, ribavirins rolle) hos slike pasienter.
Det er en begrenset mengde data tilgjengelig som støtter behandling av genotype 2-infeksjoner med Daklinza og sofosbuvir.

Data fra ALLY-3-studien (AI444218) støtter en 12-ukers behandling av behandlingsnaive og –erfarne pasienter med genotype 3-infeksjoner uten cirrhose med Daklinza + sofosbuvir. Det ble observert lavere SVR-verdier hos pasienter med cirrhose (se pkt. 5.1). Data fra pågående compassionate use-program som inkluderte pasienter med genotype 3-infeksjoner og cirrhose, støtter 24-ukers bruk av Daklinza + sofosbuvir hos disse pasientene. Betydningen av å legge ribavirin til dette behandlingsregimet er uklar (se pkt. 5.1).

Selv om det ikke er undersøkt hos pasienter med genotype 4 infeksjon, er kombinasjonen av Daklinza og sofosbuvir forventet å gi lignende aktivitet for genotype 4 som observert for genotype 1, basert på *in-vitro* antiviral aktivitet og tilgjengelige kliniske data med Daklinza i kombinasjon med peginterferon og ribavirin (se pkt. 5.1).
Daklinza har ikke blitt undersøkt hos pasienter med hepatitt C genotype 5 og 6 , og det kan ikke gis anbefaling til behandlingsregime.

Dekompensert leversykdom
Sikkerhet og effekt av Daklinza ved behandling av HCV-infeksjon hos pasienter med dekompensert leversykdom har ikke blitt etablert i kliniske studier (se Genotypespesifikk aktivitet over).

Rebehandling med daklatasvir
Effekten av Daklinza som del av et rebehandlingsregime hos pasienter med tidligere eksponering for NS5A-hemmer er ikke etablert.

Graviditet og krav til prevensjon
Daklinza skal ikke brukes under graviditet eller hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon. Bruk av svært effektiv prevensjon bør fortsette i 5 uker etter avsluttet Daklinza-behandling (se pkt. 4.6).
Når Daklinza brukes i kombinasjon med ribavirin, gjelder kontraindikasjonene og advarslene for dette legemidlet. Signifikante teratogene og/eller embryocidale effekter er påvist i alle dyrearter som er utsatt for ribavirin. Ekstrem forsiktighet bør derfor utvises for å unngå graviditet hos kvinnelige pasienter og hos kvinnelige partnere av mannlige pasienter (se SPCen for ribavirin).

Organtransplanterte pasienter
Sikkerhet og effekt av Daklinza til behandling av HCV-infeksjoner hos pasienter med pre-, peri-, eller post-levertransplantasjon eller andre organtransplanterte pasienter er ikke fastslått.

Samtidig HCV/HBV (hepatitt B virus)-infeksjon
Sikkerhet og effekt av Daklinza ved behandling av HCV-infeksjoner hos pasienter med samtidig HBV-infeksjon har ikke blitt undersøkt.

Eldre
Kliniske data fra pasienter ≥ 65 år er begrenset. I kliniske studier av Daklinza i kombinasjon med sofosbuvir eller med peginterferon alfa og ribavirin, ble det ikke sett noen forskjeller i respons mellom eldre og yngre pasienter.

Legemiddelinteraksjoner
Samtidig administrering av Daklinza kan endre konsentrasjonen av andre legemidler og andre legemidler kan endre konsentrasjonen av daklatasvir. Se pkt. 4.3 for liste over legemidler som er kontraindisert ved bruk med Daklinza på grunn av potensielt tap av terapeutisk effekt. Se pkt. 4.5 for etablerte og andre potensielt signifikante legemiddelinteraksjoner.

Pediatrisk populasjon
Daklinza er ikke anbefalt for bruk hos barn og ungdom under 18 år da sikkerhet og effekt ikke har blitt fastslått i denne populasjonen.

Viktig informasjon om noen av innholdsstoffene i Daklinza
Daklinza inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, Lapp-laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon, bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kontraindikasjoner ved samtidig bruk (se pkt. 4.3)
Daklinza er kontraindisert i kombinasjon med legemidler som sterkt induserer CYP3A4 og P-gp, f.eks. fenytoin, karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, rifampicin, rifabutin, rifapentin, systemisk deksametason og naturlegemidlet Johannesurt *(Hypericum perforatum)*, og dermed kan føre til lavere eksponering og tap av effekt av Daklinza.

Potensiale for interaksjon med andre legemidler
Daklatasvir er et substrat for CYP3A4, P-gp og organisk kationtransportør (OCT) 1. Sterke eller moderate induktorer av CYP3A4 og P-gp kan redusere plasmanivåene og terapeutisk effekt av daklatasvir. Samtidig administrering med sterke indusere av CYP3A4 og P-gp er kontraindisert, mens dosejustering av Daklinza anbefales ved samtidig bruk av moderate indusere av CYP3A4 og P-gp (se tabell 3). Sterke hemmere av CYP3A4 kan øke plasmanivå av daklatasvir. Dosejustering av Daklinza anbefales når det gis samtidig med sterke hemmere av CYP3A4 (se tabell 3). Samtidig administrering av legemidler som hemmer P-gp eller OCT1 aktivitet har trolig begrenset effekt på daklatasvireksponering.

Daklatasvir er en hemmer av P-gp, organisk aniontransporterende polypeptid (OATP) 1B1, OCT1 og brystkreft-resistensprotein (BCRP). Administrering av Daklinza kan øke systemisk eksponering av legemidler som er substrater for P-gp, OATP 1B1, OCT1 eller BCRP, som kan øke eller forlenge deres terapeutiske effekt og bivirkninger. Forsiktighet bør utvises dersom legemidlet har et smalt terapeutisk vindu(se tabell 3).

Daklatasvir er en svært svak hemmer av CYP3A4 og forårsaket en 13 % reduksjon i midazolameksponering. Da dette er en begrenset effekt, er dosejustering av samtidig administrerte CYP3A4 substrater ikke nødvendig.

Det henvises til interaksjoner nevnt i SPCene for de andre legemidlene i behandlingsregimet.

Oversikt over interaksjoner i tabellform
Tabell 3 viser informasjon fra interaksjonsstudier med daklatasvir, inkludert kliniske anbefalinger for etablerte eller potensielt signifikante legemiddelinteraksjoner. Klinisk relevant økning i konsentrasjonen er angitt som "↑", klinisk relevant reduksjon som "↓", ingen klinisk relevant endring som "↔". Ratioen for det geometriske gjennomsnittet er vist, hvis tilgjengelig, med 90 % konfidensintervall (KI) i parentes. Studiene presentert i Tabell 3 ble utført med friske voksne personer, med mindre noe annet er angitt. Tabellen er ikke fullstendig.

Tabell 3: Interaksjoner og doseanbefalinger med andre legemidler

Legemidler, etter terapiområde	**Interaksjon**	**Anbefalinger vedrørende samtidig administrering**
ANTIVIRALE MIDLER, HCV		
Nukleotideanaloge polymerasehemmere		
Sofosbuvir 400 mg én gang daglig (daklatasvir 60 mg én gang daglig) Studie utført hos pasienter med kronisk HCV infeksjon.	↔ Daklatasvir* AUC: 0,95 (0,82, 1,10) C_{maks}: 0,88 (0,78, 0,99) C_{min}: 0,91 (0,71, 1,16) ↔ GS-331007** AUC: 1,0 (0,95, 1,08) C_{maks}: 0,8 (0,77, 0,90) C_{min}: 1,4 (1,35, 1,53) * Daklatasvir var sammenlignet med en historisk referanse (data fra 3 studier på daklatasvir 60 mg én gang daglig med peginterferon alfa og ribavirin). **GS-331007 er den sirkulerende hovedmetabolitten av sofosbuvir-prodrug.	Ingen dosejustering av Daklinza eller sofosbuvir er nødvendig.
Proteasehemmere		
Boceprevir	Interaksjon er ikke undersøkt. *Forventet pga. at boceprevir er en CYP3A4-hemmer:* ↑ Daklatasvir	Dosen med Daklinza skal reduseres til 30 mg én gang daglig ved samtidig administrering med boceprevir eller andre sterke hemmere av CYP3A4.
Simeprevir 150 mg én gang daglig (daklatasvir 60 mg én gang daglig)	↑ Daklatasvir AUC: 1,96 (1,84, 2,10) C_{maks}: 1,50 (1,39, 1,62) C_{min}: 2,68 (2,42, 2,98) ↑ Simeprevir AUC: 1,44 (1,32, 1.56) C_{maks}: 1,39 (1,27, 1,52) C_{min}: 1,49 (1,33, 1,67)	Ingen dosejustering av Daklinza eller simeprevir er nødvendig.

Tabell 3: Interaksjoner og doseanbefalinger med andre legemidler

Legemidler, etter terapiområde	**Interaksjon**	**Anbefalinger vedrørende samtidig administrering**
Telaprevir 500 mg q12h (daklatasvir 20 mg én gang daglig) **Telaprevir 750 mg q8h** (daklatasvir 20 mg én gang daglig)	↑ Daklatasvir AUC: 2,32 (2,06, 2,62) C_{maks}: 1,46 (1,28, 1,66) ↔ Telaprevir AUC. 0,94 (0,84, 1,04) C_{maks}: 1,01 (0,89, 1,14) ↑ Daklatasvir AUC: 2,15 (1,87, 2,48) C_{maks}: 1,22 (1,04, 1,44) ↔ Telaprevir AUC: 0,99 (0,95, 1,03) C_{maks}: 1,02 (0,95, 1,09) Telaprevir hemmer CYP3A4	Dosen Daklinza bør reduseres til 30 mg én gang daglig ved samtidig administrering med telaprevir eller andre sterke hemmere av CYP3A4.
Andre antivirale HCV		
Peginterferon alfa 180 µikrog én gang i uken og ribavirin 1000 mg eller 1200 mg/dag fordelt på 2 doser (daklatasvir 60 mg én gang daglig) Studie utført med pasienter med kronisk HCV-infeksjon	↔ Daklatasvir AUC: ↔* C_{maks}: ↔* C_{min}: ↔* ↔ Peginterferon alfa C_{min}: ↔* ↔ Ribavirin AUC: 0,94 (0,80, 1,11) C_{maks}: 0,94 (0,79, 1,11) C_{min}: 0,98 (0,82, 1,17) *I denne studien var PK-parametrene for daklatasvir, når administrert sammen med peginterferon alfa og ribavirin, lignende de som ble observert i en studie med HCV-infiserte pasienter som fikk daklatasvir monoterapi i 14 dager. PK-bunnnivåer for peginterferon alfa hos pasienter som fikk peginterferon alfa, ribavirin og daklatasvir var lignende de som ble sett hos pasienter som fikk peginterferon alfa, ribavirin og placebo.	Ingen dosejustering av Daklinza, peginterferon alfa, eller ribavirin er nødvendig.

Tabell 3: Interaksjoner og doseanbefalinger med andre legemidler

Legemidler, etter terapiområde	**Interaksjon**	**Anbefalinger vedrørende samtidig administrering**
ANTIVIRALE MIDLER, HIV eller HBV		
Proteasehemmere		
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg én gang daglig (daklatasvir 20 mg én gang daglig)	↑ Daklatasvir AUC*: 2,10 (1,95, 2,26) C_{maks}*: 1,35 (1,24, 1,47) C_{min}*: 3,65 (3,25, 4,11) Ritonavir hemmer CYP3A4 *resultatene er dose-normalisert til 60 mg dose.	Dosen av Daklinza bør reduseres til 30 mg én gang daglig ved samtidig administrering med atazanavir/ritonavir, atazanavir/kobicistat eller andre sterke hemmere av CYP3A4.
Atazanavir/kobicistat	Interaksjonen er ikke undersøkt. *Forventet på grunn av CYP3A4 hemming av atazanavir/kobicistat*: ↑ Daklatasvir	
Daraunavir 800 mg/ritonavir 100 mg én gang daglig (daklatasvir 30 mg én gang daglig)	↔ Daklatasvir AUC: 1,41 (1,32, 1,50) C_{maks}: 0,77 (0,70, 0,85) ↔ Darunavir AUC: 0,90 (0,73, 1,11) C_{maks}: 0,97 (0,80, 1,17) C_{min}: 0,98 (0,67, 1,44)	Det kreves ingen dosejustering av Daklinza 60 mg én gang daglig, darunavir/ritonavir (800/100 mg én gang daglig eller 600/100 mg to ganger daglig) eller darunavir/kobicistat).
Darunavir/kobicistat	Interaksjonen er ikke undersøkt. *Forventet:* ↔ Daklatasvir	
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg to ganger daglig (daklatasvir 30 mg én gang daglig)	↔ Daklatasvir AUC: 1,15 (1,07, 1,24) C_{maks}: 0,67 (0,61, 0,74) ↔ Lopinavir* AUC: 1,15 (0,77, 1,72) C_{maks}: 1,22 (1,06, 1,41) C_{min}: 1,54 (0,46, 5,07) * effekten av 60 mg daklatasvir på lopinavir kan være høyere.	Det kreves ingen dosejustering av Daklinza 60 mg én gang daglig eller av lopinavir/ritonavir.
Nukleosid/nukleotid revers transkriptasehemmere (NRTIer)		
Tenofovirdisoproksilfumarat 300 mg én gang daglig (daklatasvir 60 mg én gang daglig)	↔ Daklatasvir AUC: 1,10 (1,01, 1,21) C_{maks}: 1,06 (0,98, 1,15) C_{min}: 1,15 (1,02, 1,30) ↔ Tenofovir AUC: 1,10 (1,05, 1,15) C_{maks}: 0,95 (0,89, 1,02) C_{min}: 1,17 (1,10, 1,24)	Ingen dosejustering av Daklinza eller tenofovir er nødvendig.

Tabell 3: Interaksjoner og doseanbefalinger med andre legemidler

Legemidler, etter terapiområde	**Interaksjon**	**Anbefalinger vedrørende samtidig administrering**
Lamivudin **Zidovudin** **Emtricitabin** **Abacavir** **Didanosin** **Stavudin**	Interaksjoner ikke undersøkt. *Forventet:* ↔ Daklatasvir ↔ NRTI	Ingen dosejustering av Daklinza eller NRTI er nødvendig.
Ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere (NNRTIer)		
Efavirenz 600 mg én gang daglig (daklatasvir 60 mg én gang daglig/120 mg én gang daglig)	↓ Daklatasvir AUC*: 0,68 (0,60, 0,78) C_{maks}*: 0,83 (0,76, 0,92) C_{min}*: 0,41 (0,34, 0,50) Efavirenz induserer CYP3A4 *resultatene er dose-normalisert til 60 mg dose.	Dosen av Daklinza bør økes til 90 mg én gang daglig ved samtidig administrering med efavirenz.
Etravirin **Nevirapin**	Interaksjon er ikke undersøkt. *Forventet pga. at etravirin eller nevirapin induserer CYP3A4.* ↓ Daklatasvir	Samtidig administrering av Daklinza og etravirin eller nevirapin anbefales ikke på grunn av manglende data.
Rilpivirin	Interaksjon er ikke undersøkt. *Forventet:* ↔ Daklatasvir ↔ Rilpivirin	Ingen dosejustering av Daklinza eller rilpivirin er nødvendig.
Integrasehemmere		
Dolutegravir 50 mg én gang daglig (daklatasvir 60 mg én gang daglig)	↔ Daklatasvir AUC: 0,98 (0,83, 1,15) C_{max}: 1,03 (0,84, 1,25) C_{min}: 1,06 (0,88, 1,29) ↑ Dolutegravir AUC: 1,33 (1,11, 1,59) C_{max}: 1,29 (1,07, 1,57) C_{min}: 1,45 (1,25, 1,68) Hemming av P-gp og BCRP ved daklatasvir	Ingen dosejustering av Daklinza eller dolutegravir er nødvendig.
Raltegravir	Interaksjon er ikke undersøkt. *Forventet:* ↔ Daklatasvir ↔ Raltegravir	Ingen dosejustering av Daklinza eller raltegravir er nødvendig.
Elvitegravir, kobicistat, emtricitabin, tenofovir disoproksilfumarat	Interaksjon er ikke undersøkt for denne kombinasjonstabletten. *Forventet utifra CYP3A4-hemming med kobicistat:* ↑ Daklatasvir	Daklinzadosen bør reduseres til 30 mg én gang daglig når det gis samtidig med kobicistat eller andre sterke hemmere av CYP3A4.

Tabell 3: Interaksjoner og doseanbefalinger med andre legemidler

Legemidler, etter terapiområde	**Interaksjon**	**Anbefalinger vedrørende samtidig administrering**
Fusjonshemmer		
Enfuvirtid	Interaksjon er ikke undersøkt. *Forventet:* ↔ Daklatasvir ↔ Enfuvirtid	Ingen dosejustering av Daklinza eller enfuvirtid er nødvendig.
CCR5 reseptorantagonist		
Maraviroc	Interaksjon er ikke undersøkt. *Forventet:* ↔ Daklatasvir ↔ Maraviroc	Ingen dosejustering av Daklinza eller maraviroc er nødvendig.
SYREREDUSERENDE MIDLER		
H_2-reseptorantagonister		
Famotidin 40 mg enkeltdose (daklatasvir 60 mg enkeltdose)	↔ Daklatasvir AUC: 0,82 (0,70, 0,96) C_{maks}: 0,56 (0,46, 0,67) C_{min}: 0,89 (0,75, 1,06) Økning i pH i magesekken	Ingen dosejustering av Daklinza er nødvendig.
Protonpumpehemmere		
Omeprazol 40 mg én gang daglig (daklatasvir 60 mg enkeltdose)	↔ Daklatasvir AUC: 0,84 (0,73, 0,96) C_{maks}: 0,64 (0,54, 0,77) C_{min}: 0,92 (0,80, 1,05) Økning i pH i magesekken	Ingen dosejustering av Daklinza er nødvendig.
ANTIINFEKTIVA		
Klaritromycin **Telitromycin**	Interaksjon ikke undersøkt. *Forventet pga. at antiinfektiva hemmer CYP3A4:* ↑ Daklatasvir	Dosen av Daklinza bør reduseres til 30 mg én gang daglig ved samtidig administrering med klaritromycin, telitromycin eller andre sterke hemmere av CYP3A4.
Erytromycin	Interaksjon er ikke undersøkt. *Forventet pga. at antiinfektiva hemmer CYP3A4.* ↑ Daklatasvir	Administrering av Daklinza med erytromycin kan føre til økte konsentrasjoner av daklatasvir. Forsiktighet bør utvises.
Azitromycin **Ciprofloxacin**	Interaksjon er ikke undersøkt. *Forventet:* ↔ Daklatasvir ↔ Azitromycin eller ciprofloxacin	Ingen dosejustering av Daklinza eller azitromycin eller ciprofloxacin er nødvendig.
ANTIKOAGULANTER		
Dabigatran eteksilat	Interaksjon er ikke undersøkt. *Forventet pga. at daklatasvir hemmer P-gp:* ↑ Dabigatran eteksilat	Sikkerhetsmonitorering anbefales når behandling med Daklinza startes opp hos pasienter som får dabigatraneteksilat eller andre intestinale P-gp substrater som har et smalt terapeutisk vindu.

Tabell 3: Interaksjoner og doseanbefalinger med andre legemidler

Legemidler, etter terapiområde	**Interaksjon**	**Anbefalinger vedrørende samtidig administrering**
Warfarin	Interaksjon er ikke undersøkt. *Forventet:* ↔ Daklatasvir ↔ Warfarin	Ingen dosejustering av Daklinza eller warfarin er nødvendig.
ANTIEPILEPTIKA		
Karbamazepin **Oxkarbazepin** **Fenobarbital** **Fenytoin**	Interaksjon er ikke undersøkt. *Forventet pga. at antiepileptika induserer CYP3A4:* ↓ Daklatasvir	Samtidig administrering av Daklinza med karbamezepin, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin eller andre sterke induktorer av CYP3A4 er kontraindisert (se pkt. 4.3).
ANTIDEPRESSIVA		
Selektive serotoninreopptakshemmere		
Escitalopram 10 mg én gang daglig (daklatasvir 60 mg én gang daglig)	↔ Daklatasvir AUC: 1,12 (1,01, 1,26) C_{maks}: 1,14 (0,98, 1,32) C_{min}: 1,23 (1,09, 1,38) ↔Escitalopram AUC: 1,05 (1,02, 1,08) C_{maks}: 1,00 (0,92, 1,08) C_{min}: 1,10 (1,04, 1,16)	Ingen dosejustering av Daklinza eller escitalopram er nødvendig.
ANTIMYKOTIKA		
Ketokonazol 400 mg én gang daglig (daklatasvir 10 mg enkeltdose)	↑ Daklatasvir AUC: 3,00 (2,62, 3,44) C_{maks}: 1,57 (1,31, 1,88) Ketokonazol hemmer CYP3A4	Dosen av Daklinza bør reduseres til 30 mg én gang daglig ved samtidig administrering med ketokonazol eller sterke hemmere av CYP3A4.
Itrakonazol **Posakonazol** **Vorikonazol**	Interaksjon er ikke undersøkt. *Forventet pga. at antimykotika hemmer CYP3A4.* ↑ Daklatasvir	
Flukonazol	Interaksjon er ikke undersøkt. *Forventet pga. at antimykotika hemmer CYP3A4.* ↑ Daklatasvir ↔Flukonazol	Moderate økninger i daklatasvir konsentrasjonene er forventet, men ingen dosejustering av Daklinza eller flukonazol er nødvendig.
ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER		
Rifampicin 600 mg én gang daglig (daklatasvir 60 mg enkeltdose)	↓ Daklatasvir AUC: 0,21 (0,19, 0,23) C_{maks}: 0,44 (0,40, 0,48) Rifampicin induserer CYP3A4	Samtidig administrering av Daklinza og rifampicin , rifabutin, rifapentin eller andre sterke induktorer av CYP3A4 er kontraindisert (se pkt 4.3).
Rifabutin **Rifapentin**	Interaksjon er ikke undersøkt. *Forventet pga. at antimykobakterielle midler induserer CYP3A4.* ↓ Daklatasvir	

Tabell 3: Interaksjoner og doseanbefalinger med andre legemidler

Legemidler, etter terapiområde	**Interaksjon**	**Anbefalinger vedrørende samtidig administrering**
KARDIOVASKULÆRE MIDLER		
Antiarytmika		
Digoksin 0,125 mg én gang daglig (daklatasvir 60 mg én gang daglig)	↑ Digoksin AUC: 1,27 (1,20, 1,34) C_{max}: 1,65 (1,52, 1,80) C_{min}: 1,18 (1,09, 1,28) Daklatasvir hemmer P-gp	Digoksin bør brukes med forsiktighet ved samtidig administrering med Daklinza. Laveste dose av digoksin bør foreskrives til å begynne med. Serumkonsentrasjonen av digoksin bør monitoreres og brukes ved titrering av digoksin-dosen slik at ønsket klinisk effekt kan oppnås.
Amiodaron	Interaksjon ikke undersøkt.	Brukes kun hvis ingen andre behandlingsalternativer er tilgjengelige. Nøye overvåking er anbefalt hvis amiodaron gis samtidig med Daklinza i kombinasjon med sofosbuvir (se pkt. 4.4 og 4.8).
Kalsiumkanalblokkere		
Diltiazem **Nifedipin** **Amlodipin**	Interaksjon er ikke undersøkt. *Forventet pga. at kalsiumantagonister hemmer CYP3A4.* ↑ Daklatasvir	Administrering av Daklinza med noen av disse kalsiumantagonistene kan føre til økte konsentrasjoner av daklatasvir. Forsiktighet må utvises.
Verapamil	Interaksjoner er ikke undersøkt. *Forventet pga. verapamils hemming av CYP3A4 og P-gp:* ↑ Daklatasvir	Administrering av Daklinza med verapamil kan føre til økt konsentrasjon av daklatasvir. Forsiktighet må utvises.
KORTIKOSTEROIDER		
Systemisk deksametason	Interaksjon er ikke undersøkt. Forventet pga. at deksametason induserer CYP3A4. ↓ Daklatasvir	Samtidig administrering av Daklinza med systemisk deksametason eller andre sterke induktorer av CYP3A4 er kontraindisert (se pkt. 4.3).
NATURLEGEMIDLER		
Johannesurt *(Hyperpericum perforatum)*	Interaksjon er ikke undersøkt. *Forventet pga. at Johannesurt induserer CYP3A4.* ↓ Daklatasvir	Samtidig administrering av Daklinza med Johannesurt eller andre sterke induktorer av CYP3A4 er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Tabell 3: Interaksjoner og doseanbefalinger med andre legemidler

Legemidler, etter terapiområde	**Interaksjon**	**Anbefalinger vedrørende samtidig administrering**
HORMONELLE PREVENSJONSMIDLER		
Etinyløstradiol 35 µg én gang daglig i 21 dager + norgestimat 0,180/0,215/0,250 mg én gang daglig i 7/7/7 dager (daklatasvir 60 mg én gang daglig)	↔ Etinyløstradiol AUC: 1,01 (0,95, 1,07) C_{maks}: 1,11 (1,02, 1,20) ↔ Norelgestromin AUC: 1,12 (1,06, 1,17) $C_{maks:}$ 1,06 (0,99, 1,14) ↔ Norgestrel AUC: 1,12 (1,02, 1,23) C_{maks}: 1,07 (0,99, 1,16)	Et oralt prevensjonsmiddel som inneholder etinyløstradiol 35 mikrogram og norgestimat 0,180/0,215/0,250 mg anbefales sammen med Daklinza. Andre orale prevensjonsmidler er ikke undersøkt.
IMMUNOSUPPRESSIVE MIDLER		
Ciklosporin 400 mg enkeltdose (daklatasvir 60 mg én gang daglig)	↔ Daklatasvir AUC: 1,40 (1,29, 1,53) C_{maks}: 1,04 (0,94, 1,15) C_{min}: 1,56 (1,41, 1,71) ↔ Ciklosporin AUC: 1,03 (0,97, 1,09) C_{maks}: 0,96 (0,91, 1,02)	Ingen dosejustering av noen av legemidlene er nødvendig når Daklinza administreres samtidig med ciklosporin, takrolimus, sirolimus eller mykofenolat mofetil.
Takrolimus 5 mg enkeltdose (daklatasvir 60 mg én gang daglig)	↔ Daklatasvir AUC: 1,05 (1,03, 1,07) C_{maks}: 1,07 (1,02, 1,12) C_{min}: 1,10 (1,03, 1,19) ↔ Takrolimus AUC: 1,00 (0,88, 1,13) C_{maks}: 1,05 (0,90, 1,23)	
Sirolimus **Mycofenolat mofetil**	Interaksjon er ikke undersøkt. *Forventet:* ↔ Daklatasvir ↔ Immunosuppressive	
KOLESTEROLSENKENDE MIDLER		
HMG-CoA reduktasehemmere		
Rosuvastatin 10 mg enkeltdose (daklatasvir 60 mg én gang daglig)	↑ Rosuvastatin AUC: 1,58 (1,44, 1,74) C_{maks}: 2,04 (1,83, 2,26) Daklatasvir hemmer OATP 1B1 og BCRP	Forsiktighet bør utvises dersom Daklinza administreres sammen med rosuvastatin eller andre substrater for OATP 1B1 eller BCRP.
Atorvastatin **Fluvastatin** **Simvastatin** **Pitavastatin** **Pravastatin**	Interaksjon er ikke undersøkt. *Forventet pga. at Daklatasvir hemmer OATP 1B1 og/eller BCRP.* ↑ statinkonsentrasjon	

Tabell 3: Interaksjoner og doseanbefalinger med andre legemidler

Legemidler, etter terapiområde	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
NARKOTISK ANALGETIKA		
Buprenorfin/nalokson, 8/2 mg til 24/6 mg én gang daglig individualisert dose* (daklatasvir 60 mg én gang daglig) *Evaluert hos opioidavhengige voksne på stabil vedlikeholdsbehandling med buprenorfin/nalokson.	↔ Daklatasvir AUC: ↔* C_{max}: ↔* C_{min}: ↔* ↔Buprenorfin AUC: 1,31 (1,15, 1,48) C_{maks}: 1,30 (1,03, 1.64) C_{min}: 1,20 (1,15, 1,48) ↔ Norbuprenorfin AUC: 1,62 (1,33, 1,96) C_{maks}: 1,65 (1,38, 1,99) C_{min}: 1,46 (1,16, 1,83) *Sammenlignet med historiske data.	Ingen dosejustering av Daklinza er nødvendig.
Metadon, 40-120 mg én gang daglig individualisert dose* (daklatasvir 60 mg én gang daglig) * Evaluert hos opioidavhengige voksne på stabil vedlikeholdsbehandling med metadon	↔ Daklatasvir AUC: ↔* C_{maks}: ↔* C_{min}: ↔* ↔ R-metadon AUC: 1,08 (0,94, 1,24) C_{max}: 1,07 (0,97, 1,18) C_{min}: 1,08 (0,93, 1,26) *Sammenlignet med historiske data.	Ingen dosejustering av Daklinza eller metadon er nødvendig.
BEROLIGENDE MIDLER		
Benzodiazepiner		
Midazolam 5 mg enkeltdose (daklatasvir 60 mg én gang daglig)	↔ Midazolam AUC: 0,87 (0,83, 0,92) C_{maks}: 0,95 (0,88, 1,04)	Ingen dosejustering av midazolam, andre benzodiazepiner eller andre CYP3A4-substrater er nødvendig når administrert samtidig med Daklinza.
Triazolam **Alprazolam**	Interaksjon er ikke undersøkt. *Forventet:* ↔ Triazolam ↔ Alprazolam	

Det forventes ingen klinisk relevante effekter på farmakokinetikken til noen av legemidlene når daklatasvir administreres samtidig med noen av av de følgende: PDE-5-hemmere, legemidler i ACE-hemmer klassen (f.eks. enalapril), legemidler i angiotensin II-reseptor antagonist klassen (f.eks. losartan, irbesartan, olmesartan, candesartan, valsartan), disopyramid, propafenon, flekainid, meksiletin, kinidin eller antacida.

Pediatrisk populasjon
Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Det er ingen data på bruk av daklatasvir hos gravide kvinner.

Dyrestudier med daklatasvir har vist embryotoksiske og teratogene effekter (se pkt. 5.3). Potensiell risiko for mennesker er ukjent.
Daklinza skal ikke brukes under graviditet eller hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon (se pkt. 4.4). Bruk av svært sikker prevensjon bør fortsettes i 5 uker etter avsluttet behandling med Daklinza (se pkt. 4.5).

Siden Daklinza brukes sammen med andre legemidler er kontraindikasjonene og advarslene for disse legemidlene også relevante.
For detaljerte anbefalinger vedrørende graviditet og prevensjon, se SPCen for ribavirin og peginterferon alfa.

Amming
Det er ikke kjent hvorvidt daklatasvir skilles ut i morsmelk. Tilgjengelige farmakokinetiske og toksikologiske data fra dyr har vist at daklatasvir og metabolitter skilles ut i morsmelk (se pkt. 5.3). Risiko for den nyfødte/spedbarnet kan ikke utelukkes.
Mødre bør instrueres til ikke å amme når de tar Daklinza.

Fertilitet
Det foreligger ingen data vedrørende effekter av Daklinza på fertilitet.
Hos rotter er det ikke sett effekt på paring eller fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Svimmelhet har vært rapportert under behandling med Daklinza i kombinasjon med sofosbuvir, og svimmelhet, oppmerksomhetsforstyrrelser, tåkesyn og redusert synsskarphet har vært rapportert under behandling med Daklinza i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen
Den samlede sikkerhetsprofilen for daklatasvir er basert på data fra 1899 pasienter med kronisk HCV-infeksjon som fikk Daklinza én gang daglig enten i kombinasjon med sofosbuvir med eller uten ribavirin (n=363, samlede data) eller i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin (n=1536, samlede data) fra totalt 12 kliniske studier.

Daklinza i kombinasjon med sofosbuvir
De hyppigst rapporterte bivirkningene var tretthet, hodepine og kvalme. Ingen grad 3 eller 4 bivirkninger ble rapportert. To pasienter avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger, som ikke ble ansett som relatert til studiebehandlingen.

Daklinza i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin
De hyppigst rapporterte bivirkningene var tretthet, hodepine, pruritus, anemi, influensalignende sykdom, kvalme, insomnia, nøytropeni, asteni, utslett, nedsatt appetitt, tørr hud, alopeci, feber, myalgi, irritabilitet, hoste, diaré, dyspné og artralgi. De hyppigst rapporterte bivirkningene med minimum alvorlighetsgrad 3 (frekvens på ≥ 1 %) var nøytropeni, anemi, lymfopeni og trombocytopeni. Sikkerhetsprofilen til daklatasvir i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin var sammenlignbar med den som er sett med peginterferon alfa og ribavirin alene, også blant pasienter med cirrhose.

Liste over bivirkninger i tabellform
Bivirkninger er listet opp i tabell 4 etter behandlingsregime, organklassesystem og frekvens: Svært vanlige (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100), sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000) og svært sjeldne (<1/10 000). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 4: Bivirkninger i kliniske studier

Organklassesystem	Bivirkninger	
Frekvens	*Daklinza +sofosbuvir + ribavirin N=90*	*Daklinza +sofosbuvir N=273*
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
svært vanlige	anemi	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		
Vanlige	nedsatt appetitt	
Psykiatriske lidelser		
Vanlige	insomnia, irritabilitet	insomnia
Nevrologiske sykdommer		
svært vanlige	hodepine	hodepine
Vanlige	svimmelhet, migrene	svimmelhet, migrene
Karsykdommer		
Vanlige	hetetokter	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		
svært vanlige	hoste	
Vanlige	dyspné, anstrengelsesdyspné, nesetetthet	
Gastrointestinale sykdommer		
svært vanlige	kvalme	
Vanlige	diaré, oppkast, abdominalsmerte, gastroøsofagal reflukssykdom, munntørrhet, flatulens	kvalme, diaré, abdominalsmerte
Hud- og underhudssykdommer		
svært vanlige	pruritus	
Vanlige	utslett, alopeci, tørr hud	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		
Vanlige	artralgi, myalgi	artralgi, myalgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
svært vanlige	fatigue	fatigue

Unormale laboratorieverdier
I kliniske utprøvninger av Daklinza i kombinasjon med sofosbuvir med eller uten ribavirin, fikk en pasient en redusert hemoglobin Grad 3. Denne pasienten var i en ribavirin behandlingsgruppe. Unormale laboratorieverdier hos pasienter behandlet med Daklinza, peginterferon alfa og ribavirin var sammenlignbar med de som ble sett hos pasienter behandlet med placebo, peginterferon og ribavirin.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger
Hjertearytmier
Det er rapportert tilfeller av alvorlig bradykardi og hjerteblokk hos pasienter som tar Daklinza i kombinasjon med sofosbuvir og som samtidig ble behandlet med amiodaron, enten alene eller i kombinasjon med andre legemidler som reduserer hjertefrekvensen (se pkt. 4.4 og 4.5).

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt ved bruk av Daklinza hos barn og ungdom < 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er begrenset erfaring med utilsiktet overdosering av daklatasvir i kliniske studier. I kliniske fase 1-studier fikk friske personer opptil 100 mg én gang daglig i opptil 14 dager eller enkeltdoser opptil 200 mg og disse hadde ingen uventede bivirkninger.

Det finnes ingen kjent antidot ved overdose av daklatasvir. Behandling av overdose med daklatasvir bør bestå av generelle støttende tiltak, inkludert monitorering av vitale tegn og observasjon av pasientens kliniske tilstand. Siden daklatasvir har høy proteinbinding (99 %) og har en molekylvekt > 500 er det usannsynlig at dialyse vil føre til en signifikant reduksjon av plasmakonsentrasjonen av daklatasvir.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Direkte virkende antiviralt middel, ATC-kode: J05AX14

Virkningsmekanisme
Daklatasvir er en hemmer av det ikke-strukturelle proteinet 5A (NS5A), et multifunksjonelt protein som er en viktig komponent av HCV replikasjonskomplekset. Daklatasvir hemmer både viral RNA replikasjon og virion ansamling.

Antiviral aktivitet i cellekultur
Daklatasvir hemmer av HCV genotyper 1a og 1b replikasjon i cellebaserte replikon-assay med effektiv konsentrasjonsverdier (50 % reduksjon, EC_{50}) på henholdsvis 0,003-0,050 og 0,001-0,009 nM, avhengig av assaymetode. Daklatasvir EC_{50}-verdier i replikonsystemet var 0,003-1,25 nM for genotypene 3a, 4a, 5a og 6a, og 0,034-19 nM for genotypene 2a samt 0,020 nM for infeksiøs genotype 2a (JFH-1) virus.
Daklatasvir viste en additive til synergiske interaksjoner med interferon alfa, HCV ikke-strukturert protein 3 (NS3) proteasehemmere, HCV ikke-strukturert 5B (NS5B) ikke-nukleosid-hemmere og HCV NS5B nukleosid-analoger i kombinasjonsstudier ved bruk av det cellebaserte HCV-replikon systemet. Ingen antagonisme av antiviral aktivitet ble observert.
Ingen klinisk relevant antiviral aktivitet ble observert ved en rekke RNA-og DNA-virus, inkludert HIV, hvilket bekrefter at daklatasvir, som hemmer et HCV-spesifikt mål, er svært selektiv for HCV.

Resistens i cellekultur
Substitusjoner som fører til daklatasvir resistens i genotype 1-4 ble observert i den N-terminale 100 aminosyre-regionen av NS5A i et cellebasert replikasjonssystem. L31V og Y93H var hyppig observerte resistenssubstitusjoner i genotype 1b, mens M28T, L31V/M, Q30E/H/R og Y93C/H/N var hyppig observerte resistenssubstitusjoner i genotype 1a. Disse substitusjonene førte til lavt resistensnivå (EC_{20} < 1 nM) for genotype 1b, og høyere resistensnivåer for genotype 1a (EC_{50} opptil 350 nM). De mest resistente variantene ved enkel aminosyresubstitusjon i genotype 2a og genotype 3a var henholdsvis F28S (EC_{50} > 300 nM) og Y93H (EC_{50} > 1000 nM). Polymorfismer observert i genotype 4a syntes ikke å påvirke effekten av daklatasvir (EC_{50} 0,007-0,0013 nM). Residue 30 og 93 var de hyppigste observerte variantene, og resistensnivåene var lave til moderate (EC_{50} 0,9-16 nM).

Kryssresistens
HCV replikoner som uttrykte daklatasvir-assosiert resistenssubstitusjoner forble fullt sensitiv for interferon alfa og andre anti-HCV midler med ulike virkningsmekanismer, slik som NS3-protease og NS5B-polymerase (nukleosid og ikke-nukleosid) hemmere.

Klinisk effekt og sikkerhet
I kliniske studier av Daklinza i kombinasjon med sofosbuvir eller med peginterferon alfa og ribavirin, ble HCV RNA verdiene i plasma målt ved å benytte COBAS TaqMan HCV test (versjon 2.0) med

bruk av High Pure System, for en lavere grense for kvantifisering (LLOQ) enn 25 IE/ml. SVR var det primære endepunktet for å bestemme antallet HCV kurerte, som var definert ved HCV RNA mindre enn LLOQ 12 uker etter behandlingsslutt (SVR12) for studiene AI444040, ALLY-3 (AI444218) og AI444042, og ikke-detekterbart HCV RNA 24 uker etter avsluttet behandling (SVR24) for studie AI444010.

Daklatasvir i kombinasjon med sofosbuvir
Effekt og sikkerhet av Daklinza 60 mg én gang daglig i kombinasjon med sofosbuvir 400 mg én gang daglig ved behandling av pasienter med kronisk HCV-infeksjon ble evaluert i to åpne studier (AI444040 og ALLY-3).
I AI444040-studien fikk 211 pasienter med HCV-infeksjon genotype 1, 2 eller 3 og uten cirrhose daklatasvir og sofosbuvir, med eller uten ribavirin. Blant de 167 pasientene med HCV genotype 1 infeksjon var 126 behandlingsnaive og 41 hadde gjennomgått tidligere behandling med et proteasehemmer-(PI) regime (boceprevir eller telaprevir) uten respons. Alle de 44 pasientene med HCV genotype 2 (n=26) eller 3 (n=18) infeksjon var behandlingsnaive. Behandlingsvarighet var 12 uker for 82 behandlingsnaive HCV genotype 1 pasienter, og 24 uker for alle andre pasienter i studien. Median alder hos de 211 pasientene var 54 år (fra 20 til 70). Åttitre prosent (83 %) var hvite, 12 % var svarte/afrikansk-amerikanske, 2 % var asiatiske, 20 % var spanske eller latinamerikanske. Gjennomsnittsscore på FibroTest (en validert ikke-invasiv diagnostisk test) var 0,460 (fra 0,03 til 0,89). Konvertering av FibroTest score til den korresponderende METAVIR score tyder på at 35 % av alle pasientene (49 % av pasienter med tidligere PI-behandling uten respons, 30 % av pasientene med genotype 2 eller 3) hadde ≥ F3 leverfibrose. De fleste pasientene (71 %, inkludert 98 % med tidligere PI-behandling uten respons) hadde IL-28B rs12979860 ikke-CC genotyper.

SVR12 ble oppnådd hos 99 % av pasientene med HCV genotype 1, 96 % av de med genotype 2 og hos 89 % av de med genotype 3 (se tabell 5 og 6). Responsen var rask (virusmengde ved uke 4 viste at > 97 % av pasientene responderte på behandling), og var ikke påvirket av HCV subtype (1a/1b), IL28B genotype eller bruk av ribavirin. Blant behandlingsnaive pasienter med HCV RNA resultater ved både 12. og 24. oppfølgingsuke, var samsvaret mellom SVR12 og SVR24 på 99,45 % uavhengig av behandlingsvarigheten.
Behandlingsnaive pasienter med HCV genotype 1 som fikk 12 ukers behandling hadde tilsvarende respons som de som fikk behandling i 24 uker (tabell 5).

Tabell 5: Behandlingsresultater, daklatasvir i kombinasjon med sofosbuvir, HCV genotype 1 i AI444040-studien

	Behandlingsnaive			**Tidligere behandling med telaprevir eller boceprevir uten respons**		
	daklatasvir + sofosbuvir N=70	**daklatasvir + sofosbuvir + ribavirin N=56**	**Alle N=126**	**daklatasvir + sofosbuvir N=21**	**daklatasvir + sofosbuvir + ribavirin N=20**	**Alle N=41**
Behandlingsslutt Ikke detekterbar HCV RNA	70 (100 %)	56 (100 %)	126 (100 %)	19 (91 %)	19 (95 %)	38 (93 %)
SVR12 (samlet)*	70 (100 %)	55 (98 %)*	125 (99 %)*	21 (100 %)	20 (100 %)	41 (100 %)
12 uker behandlings-varighet	41/41 (100 %)	40/41 (98 %)	81/82 (99 %)	--	--	--
24 uker behandlings-varighet	29/29 (100 %)	15/15 (100 %)	44/44 (100 %)	21 (100 %)	20 (100 %)	41 (100 %)
≥ F3 lever-fibrose	--	--	41/41 (100 %)	--	--	20/20 (100 %)

* Pasienter som hadde manglende data ved oppfølging i uke 12 ble ansett som respondere hvis deres neste tilgjengelige HCV RNA-verdi var < LLOQ. Én behandlingsnaiv pasient manglet data for både uke 12 og 24 etter behandling.

Tabell 6: Behandlingresultater, daklatasvir i kombinasjon med sofosbuvir i 24 uker, behandlingsnaive pasienter med HCV genotype 2 eller 3 i AI444040-studien

	Genotype 2			Genotype 3		
	daklatasvir + sofosbuvir N=17	**daklatasvir + sofosbuvir + ribavirin N=9**	**Alle Genotype 2 N=26**	**daklatasvir + sofosbuvir N=13**	**daklatasvir + sofosbuvir + ribavirin N=5**	**Alle Genotype 3 N=18**
Behandlingsslutt						
Ikke detetektbar HCV RNA	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 lever fibrose			8/8 (100 %)			5/5 (100 %)
Virologisk svikt						
Virologisk gjennombrudd**	0	0	0	1 (8 %)	0	1 (6 %)
Tilbakefall**	0	0	0	1/11 (9 %)	0	1/16 (6 %)

* Pasienter som hadde manglende data ved oppfølging i uke 12 ble ansett som respondere hvis deres neste tilgjengelige HCV RNA-verdi var < LLOQ. Én pasient med HCV genotype 2-infeksjon manglet data for både uke 12 og 24 etter behandling.

** Pasienten med virologisk gjennombrudd oppfylte den opprinnelige protokolldefinisjonen av bekreftet HCV RNA < LLOQ, påvisbar ved behandling uke 8. Tilbakefall ble definert som HCV RNA ≥ LLOQ under oppfølging etter HCV RNA < LLOQ ved slutten av behandlingen. Tilbakefall omfatter observasjoner gjennom oppfølging uke 24.

I ALLY-3-studien evaluerte man kombinasjonen daklatasvir og sofosbuvir administrert i 12 uker til 152 voksne pasienter med HCV genotype 3. 101 pasienter var behandlings-naive og 51 pasienter hadde ikke hatt effekt av tidligere antiviral behandling. Median alder var 55 år (variasjon: 24 til 73); 90 % av pasientene var hvite; 4 % var svarte/afrikansk-amerikanske; 5 % var asiatiske; 16 % var spanske eller latinamerikanske. Median virusbelastning var 6,42 $\log_{10}$ IE/ml, og 21 % av pasientene hadde kompensert cirrhose. De fleste pasientene (61 %) hadde ikke-CC genotyper IL-28B rs12979860.

90 % av de behandlingsnaive pasientene og 86 % av de behandlingserfarne pasientene oppnådde SVR12. Responsen var hurtig (virusbelastning i uke 4 viste at flere enn 95 % av pasientene responderte på behandlingen), og ble ikke påvirket av IL28B genotype. SVR12-verdiene var lavere hos pasienter med cirrhose (se tabell 7).

Tabell 7: Behandlingsresultater, daklatasvir i kombinasjon med sofosbuvir i 12 uker, pasienter med HCV genotype 3 i ALLY-3-studien

	Behandlingsnaive N=101	**Behandlings-erfarne* N=51**	**Totalt N=152**
Behandlingsslutt Ikke detekterbar HCV RNA	100 (99 %)	51 (100 %)	151 (99 %)
SVR12**	91 (90 %)	44 (86 %)	135 (89 %)

Tabell 7: Behandlingsresultater, daklatasvir i kombinasjon med sofosbuvir i 12 uker, pasienter med HCV genotype 3 i ALLY-3-studien

	Behandlingsnaive N=101	Behandlings-erfarne* N=51	Totalt N=152
Uten cirrhose‡	73/75 (97 %)	32/34 (94 %)	105/109 (96 %)
Med cirrhose‡	11/19 (58 %)	9/13 (69 %)	20/32 (63 %)
Virologisk svikt			
Virologisk gjennombrudd	0	0	0
Detekterbar HCV RNA ved behandlingsslutt	1 (1 %)	0	1 (0,7 %)
Tilbakefall	9/100 (9 %)	7/51 (14 %)	16/151 (11 %)

* De fleste behandlingserfarne pasientene hadde fått interferon-basert behandling. 7 pasienter fikk imidlertid sofosbuvir + ribavirin og 2 pasienter fikk en cyklofilin-inhibitor.

** Pasienter som manglet data ved oppfølging i uke 12 ble ansett som respondere dersom neste tilgjengelige HCV RNA-verdi var <LLOQ. Se Resistens i kliniske studier for SVR-verdier med og uten baseline polymorfisme.

‡ Cirrhose ble bestemt ved leverbiopsi hos 14 pasienter (METAVIR F4), hos 11 pasienter ved FibroScan >14,6 kPa eller FibroTest-score ≥0,75, og hos 7 pasienter ved aspartat aminotransferase (AST): blodplate ratioindeks (APRI) >2. Hos 11 pasienter var cirrhosestatus manglende eller ufullstendig (FibroTest-score >0,48 til <0,75 eller APRI >1 til ≤2).

Compassionate use

Pasienter med HCV-infeksjon (uavhengig av genotyper), med høy risiko for dekompensering eller død innen 12 måneder dersom de ikke fikk behandling, ble behandlet i compassionate use-program. Pasienter med genotype 3-infeksjoner ble behandlet med daklatasvir + sofosbuvir +/- ribavirin i 12 eller 24 uker. En foreløpig analyse viste at lengre behandlingstid var forbundet med en lavere risiko for tilbakefall (5%). Relevansen av å inkludere ribavirin som del av 24-ukers behandlingsregime er uklar. I en kohort ble flertallet av pasientene behandlet med daklatasvir + sofosbuvir + ribavirin i 12 uker.Tilbakefallsfrekvensen var ca. 15 %, med tilsvarende tall for pasienter med Child-Pugh A, B og C. Programmene tillater ikke en direkte sammenligning mellom de12- og 24-ukers behandlingsregimene.

Daklatavir i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin

AI444042 og AI444010 var randomiserte, dobbeltblinde studier som evaluerte effekt og sikkerhet av daklatasvir i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin (pegIFN/RBV) i behandling av kronisk HCV-infeksjon hos behandlingsnaive voksne med kompensert leversykdom (inkludert cirrhose). AI444042 inkluderte pasienter med HCV genotype 4-infeksjon, og AI444010 inkluderte pasienter med enten genotype 1 eller 4. AI444043 var en åpen studie med én arm, med daklatasvir og pegINF/RBV til behandling av behandlingsnaïve voksne med kronisk HCV genotype 1 infeksjon som samtidig hadde HIVinfeksjon.

AI444042: Pasientene fikk daklatasvir 60 mg én gang daglig (n=82) eller placebo (n=42) pluss pegIFN/RBV i 24 uker. Pasienter i daklatasvir behandlingsgruppen som ikke hadde ikke-detekterbar HCV RNA ved både uke 4 og 12, og alle pasientene som fikk placebo, fortsatte med pegIFN/RBV i ytterligere 24 uker. Behandlede pasienter hadde en median alder på 49 år (fra 20 til 71); 77 % av pasientene var hvite; 19 % var svarte/afrikansk-amerikanske; 4 % var spanske eller latinamerikanske. Ti prosent av pasientene hadde kompensert cirrhose, og 75 % av pasientene hadde IL-28B rs12979860 ikke-CC genotyper. Behandlingsresultatene i studien AI444042 presenteres i tabell 8. Responsen var rask (ved uke 4 hadde 91 % av daklatasvir-behandlede pasienter HCV RNA < LLOQ). SVR12 verdiene var høyere for pasienter med IL-28B CC genotype enn for de med ikke-CC genotyper og for pasienter med baseline HCV RNA < 800 000 IE/ml, men gjennomgående høyere hos daklatasvir-behandlede pasienter enn for placebo-behandlede pasienter i alle undergrupper.

AI444010: Pasienter fikk daklatasvir 60 mg én gang daglig (n=158) eller placebo (n=78) pluss pegIFN/RBV ut uke 12. Pasienter inkludert i behandlingsgruppen med daklatasvir 60 mg én gang daglig som hadde HCV RNA < LLOQ ved uke 4 og ikke-detetektbar ved uke 10 ble deretter randomisert til å motta ytterligere 12 ukers behandling med daklatasvir 60 mg + pegIFN/RBV eller placebo + pegIFN/RBV, med en total behandlingsvarighet på 24 uker. Pasienter som opprinnelige fikk placebo og de i daklatasvir-gruppen som ikke oppnådde HCV RNA < LLOQ ved uke 4 og ikke-detekterbart ved uke 10, fortsatte pegIFN/RBV for å fullføre 48 ukers behandling.Behandlede pasienter hadde en median alder på 50 år (fra18 til 67), 79 % av pasientene var hvite, 13 % var svarte/afrikansk-amerikanske, 1 % var asiatiske, 9 % var spanske eller latinamerikanske. Av pasientene hadde 7 % kompensert cirrhose, 92 % hadde HCV genotype 1 (72 % 1a og 20 % 1b) og 8 % hadde HCV genotype 4, 65 % av pasientene hadde IL-28B rs12979860 ikke-CC genotyper.

Behandlingsresultat i studie AI444010 for pasienter med HCV genotype 4 er presentert i tabell 8. For HCV genotype 1 var SVR12-verdier 64 % (54 % for 1a, 84 % for 1b) for pasienter som ble behandlet med daklatasvir + pegIFN/RBVog 36 % for pasienter behandlet med placebo + pegIFN/RBV. For pasienter behandlet med daklatasvir, med HCV RNA-resultater i både oppfølgingsuke 12 og 24, samsvarte SVR12 og SVR24 med 97 % for HCV genotype 1 og 100 % for HCV genotype 4.

Tabell 8: Behandlingsresultater, daklatasvir i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin (pegIFN/RBV), behandlingsnaive pasienter med HCV genotype 4

	Studie AI444042		**Studie AI444010**	
	daklatasvir + pegIFN/RBV	**pegIFN/RBV**	**daklatasvir + pegIFN/RBV**	**pegIFN/RBV**
	N=82	**N=42**	**N=12**	**N=6**
Behandlingsslutt				
Ikke detektbar HCV RNA	74 (90 %)	27 (64 %)	12 (100 %)	4 (67 %)
SVR12*	67 (82 %)	18 (43 %)	12 (100 %)	3 (50 %)
Uten cirrhose	56/69 (81 %)**	17/38 (45 %)	12/12 (100 %)	3/6 (50 %)
Med cirrhose	7/9 (78 %)**	1/4 (25 %)	0	0
Virologisk svikt				
Virologisk svikt på behandling‡	8 (10 %)	15 (36 %)	0	0
Tilbakefall‡	2/74 (3 %)	8/27 (30 %)	0	1/4 (25 %)

* Pasienter som hadde manglende data ved oppfølging i uke 12 ble ansett som respondere dersom deres neste tilgjengelige HCV RNA-verdi var < LLOQ.

** Cirrhosestatus ble ikke rapportert for fire pasienter i daklatasvir + pegIFN/RBV-gruppen.

‡ Virologisk svikt under behandling omfatter virologisk gjennombrudd (bekreftet økning i virusmengde > 1 $\log_{10}$ fra nadir eller annen bekreftet HCV RNA ≥ LLOQ etter bekreftet ikke-detekterbar under behandling), pasienter som oppfylte protokolldefinerte kriterier for inneffektiv behandling, og pasienter med manglende eller detekterbar HCV-RNA ved slutten av behandlingen. Tilbakefall ble definert som bekreftet detekterbar HCV RNA ≥ LLOQ under oppfølging av pasienter med ikke-detekterbar HCV ved slutten av behandlingen.

AI444043: 301 behandlingsnaïve pasienter med HCV genotype 1 infeksjon og samtidig HIV infeksjon (10 % med kompensert chirrose) ble behandlet med daklatasvir i kombinasjon med pegINF/RBV. Daklatrasvirdosen var 60 mg én gang daglig, med dosejustering for samtidig antiretroviral bruk (se pkt. 4.5). Pasienter som fikk virologisk respons [HCV RNA ikke-detekterbar ved uke 4 og 12] fullførte behandlingen etter 24 uker, mens de som ikke fikk virologisk respons fikk ytterligere

24 ukers behandling med pegIFN/RBV for å fullføre totalt 48 ukers behandling i studien. SVR12 ble oppnådd hos 74 % av pasientene i denne studien (genotype 1a: 70 %, genotype 1b: 79 %).

Langtids effektdata
Begrensede data er tilgjengelig fra en pågående oppfølgingsstudie for å vurdere varighet av respons opptil 3 år etter behandling med daklatasvir. Hos pasienter som oppnådde SVR12 med daklatasvir og sofosbuvir (± ribavirin) med en median oppfølgingsvarighet etter SVR12 på 15 måneder, har det ikke vært noen tilbakefall. Hos pasienter som oppnådde SVR12 med daklatasvir + pegIFN/RBV med en median oppfølgingsvarighet etter SVR12 på 22 måneder, fikk 1 % av pasientene tilbakefall.

Resistens i kliniske studier
Daklatasvir i kombinasjon med sofosbuvir
I studie AI444040 var baseline NS5A polymorfismer, kjent for å gi resistens mot daklatasvir *in vitro*, detektert hos 16 % (33/203) av pasientene (9/130 genotype 1a, 4/32 genotype 1b, 14/23 genotype 2 og 6/18 genotype 3). Disse NS5A resistens-assosierte polymorfiene (RAPs) inkluderte M28T, Q30E/H/R, L31M og Y93C/H/N hos genotype 1a pasienter, L31M og Y93H hos genotype 1b pasienter, L31M hos genotype 2 pasienter, og A30K/S, L31M og Y93H hos genotype 3 pasienter.
Med unntak av én pasient, som ble infisert med genotype 3 og som opplevde viralt tilbakefall etter behandling med daklatasvir og sofosbuvir uten ribavirin, oppnådde alle pasientene med pre-eksisterende daklatasvir resistensvarianter SVR. Resistensanalyse av den ene genotype 3-infiserte pasienten med tilbakefall, viste ingen andre resistens-assosierte endringer ved tilbakefall annet enn pre-eksisterende NS5A-A30K S62I/V polymorfisme.

I en analyse av 148 pasienter i ALLY-3 med tilgjengelige resistensdata ved baseline, hadde virus fra 52 % (77/148) av pasientene baseline NS5A polymorfisme i resistens-assosierte posisjoner (enhver endring/forskjell fra referansen i aminosyreposisjon 28, 30, 31, 58, 62, 92 eller 93) som ble identifisert ved populasjonsbasert sekvensering. SVR-verdier ved eller i fravær av cirrhose og NS5A polymorfisme ved baseline er vist i tabell 9. Populasjonsbasert sekvensering av baseline NS5B-sekvenser hos enhver pasient i ALLY-3 avdekket ingen substitusjoner i S282T, som er assosiert med sofosbuvir-resistens.

Tabell 9: SVR12-verdier hos pasienter med HCV genotype 3 med/uten baseline NS5A polymorfisme, i henhold til cirrhosestatus, studie ALLY-3 (Daklinza + sofosbuvir i 12 uker)

NS5A Polymorfismer	SVR12 med NS5A polymorfismer			SVR12 uten NS5A polymorfismer		
	Totalt	Cirrhose	Ikke cirrhose	Totalt	Cirrhose	Ikke cirrhose
Polymorfismer som registrerte NS5A residuer andre enn Y93*	58/64 (91 %)	9/14 (64 %)	49/50 (98 %)	66/71 (93 %)	10/14 (71 %)	56/57 (98 %)
Y93H**	7/13 (54 %)	1/4 (25 %)	6/9 (67 %)	124/135 (92 %)	19/28 (68 %)	105/107 (98 %)

* Polymorfismer som registrerte NS5A aminosyreposisjoner, inkludert M28, A30, L31, P58, S62 og E92. 13 pasienter (4 cirrhotiske og 9 ikke-cirrhotiske) med Y93H ved baseline ble ekskludert fra denne analysen.
** 9 % (13/148) av pasientene hadde NS5A-Y93H ved baseline.

17 av 152 HCV genotype 3-infiserte pasienter som ble behandlet i ALLY-3-studien opplevde virologisk svikt. Post-baseline sekvenseringsdata av NS5A og NS5B var tilgjengelig for virus fra henholdsvis 17/17 og 16/17 pasienter. Virus fra alle 17 pasienter inneholdt én eller flere av de NS5A-resistens-assosierte substitusjonene A30K/S, L31I, S62A/L/P/T, og Y93H ved svikt. Den vanligste substitusjonen ved svikt var Y93H (15 pasienter). Denne substitusjonen ble observert ved baseline hos 6 pasienter, og oppsto senere hos 9 pasienter. Med hensyn til NS5B hadde 1 av 16 pasienter virus med den oppståtte NS5B resistens-assosierte substitusjonen S282T ved svikt.
Det er begrenset data tilgjengelig fra ALLY-3-studien vedrørende varigheten til substitusjoner assosiert med daklatasvir-resistens.

Daklatasvir i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin
NS5A polymorfismer, kjent for å gi resistens mot daklatasvir *in vitro* (genotype 1a: M28T, Q30H/R, L31M/V, Y93H/N; genotype 1b: L31M, Y93C/H; genotype 4: L28M, L30R, M31V) ble observert før behandling hos 9/125 (7 %) genotype 1a, 8/50 (16 %) genotype 1b og 57/94 (61 %) genotype 4 behandlingsnaive pasienter. De fleste av pasientene (5/9 [56 %] genotype 1a 6/8 [75 %] genotype 1b og 52/57 [91 %] genotype 4 pasienter) med disse NS5A RAPs før behandling oppnådde SVR.
Hos 210 (153 genotype 1a og 57 genotype 1b) behandlingsnaive pasienter og tidligere ikke-responderende pasienter som opplevde behandlingssvikt, var det generelt NS5A resistens-assosierte varianter som oppsto (139/153 genotype 1a og 49/57 genotype 1b). De hyppigst detekterte NS5A variantene inkluderte Q30E eller Q30R i kombinasjon med L31M. De fleste pasientene med behandlingssvikt og genotype 1a hadde oppståtte NS5A varianter detektert ved Q30 (127/139 [91 %], og de fleste pasientene med behandlingssvikt og genotype 1b hadde oppståtte NS5A varianter detektert ved L31 (37/49[76 %] og/eller Y93H (34/49[69 %]. Disse NS5A variantene ble detektert samtidig hos 36/49 (74 %) av pasientene ved svikt og enten oppsto de sammen (25/36 [69 %] pasienter med L31M/V-Y93H) eller ved at én oppsto og den andre var pre-eksisterende (11/36 [31 %] pasienter).
Hos 133 (103 genotype 1a and 30 genotype 1b) behandlingsnaive pasienter og tidligere ikke-responderende pasienter som ikke oppnådde SVR24 og var monitorert ved uke 48 etter behandling, vedvarte signatur genotype 1a og genotype 1b NS5A resistens-assosierte varianter generelt. Endring til villtype sekvens var detektert hos 2/133 (2 %; 2/103 genotype 1a and 0/30 genotype 1b pasienter) med virologisk svikt.

Pediatrisk populasjon
Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Daklinza i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av kronisk hepatitt C virus (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til daklatasvir ble evaluert hos friske voksne personer og hos pasienter med kronisk HCV. Etter gjentatte perorale doser med daklatasvir 60 mg én gang daglig i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin hos behandlingsnaive pasienter med genotype 1 kronisk HCV, var det geometriske gjennomsnittet (CV %) for daklatasvir C_{maks} 1534 (58) ng/ml, $AUC_{0\text{-}24timer}$ var 14122 (70) ng•time/ml og C_{min} var 232 (83) ng/ml.

Absorpsjon
Daklatasvir administrert som en tablett ble raskt absorbert ved gjentatt peroral dosering, med maksimale plasmakonsentrasjoner observert etter mellom 1-2 timer.
C_{maks}, AUC og C_{min} for Daklatasvir økte tilnærmet proporsjonalt med dosen. "Steady-state" ble oppnådd etter 4 dager ved administrering én gang daglig. Ved 60 mg dose var eksponeringen av daklatasvir lignende for friske personer og HCV-infiserte pasienter.
In vitro og *in vivo* studier viste at daklatasvir er et P-gp-substrat. Den absolutte biotilgjengeligheten for tablettformuleringen er 67 %.

Effekt av mat på oral absorpsjon
Administrering av 60 mg daklatasvir tabletter etter et fettrikt måltid hos friske personer, reduserte C_{maks} og AUC for daklatasvir med henholdsvis 28 % og 23 %, sammenlignet med administrering på fastende mage. Administrering av 60 mg daklatasvir tablett etter et lett måltid ga ingen reduksjon i eksponering for daklatasvir.

Distribusjon
Proteinbinding av daklatasvir var omtrent 99 % hos HCV-infiserte pasienter ved "steady-state"og var uavhengig av dose i studert doseområde (1 mg-100 mg). Hos pasienter som fikk daklatasvir 60 mg tablett peroralt etterfulgt av 100 µg [^{13}C,^{15}N]-daklatasvir intravenøs dose, var beregnet distribusjonsvolum ved "steady-state" 47 liter. Studier *in vitro* indikerer at daklatasvir transporteres aktivt og passivt inn i hepatocytter. Den aktive transporten medieres av OCT1 og andre uidentifiserte

opptakstransportører, men ikke av organisk aniontransportør (OAT) 2, natriumtaurokolat ko-transporterende polypeptid (NTCP) eller OATPs.
Daklatasvir er en hemmer av P-gp, OATP 1B1 og BCRP. Daklatasvir er *in vitro* en hemmer av renale opptakstransportører, OAT1 og 3 og OCT2, men det forventes ikke at den har en klinisk effekt på farmakokinetikken til substrater av disse transportørene.

Biotransformasjon
In vitro og *in vivo* studier viste at daklatasvir er et substrat for CYP3A, der CYP3A4 er hoved CYP-isoformen som er ansvarlig for metabolismen. Ingen metabolitter i sirkulasjonen nådde verdier høyere enn 5 % av konsentrasjonen til modersubstansen.
Daklatasvir *in vitro* hemmet ikke (IC_{50} > 40 mikroM) CYP enzymene 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, eller 2D6.

Eliminasjon
Etter oral administrering av en enkeltdose av ^{14}C-daklatasvir hos friske personer ble 88 % av den totale radioaktiviteten gjennfunnet i faeces (53 % som uforandret legemiddel) og 6,6 % ble utskilt i urinen (hovedsakelig som uforandret legemiddel). Disse dataene indikerer at leveren er hovedorgan for eliminasjon av daklatasvir hos mennesker. Studier *in vitro* indikerer at daklatasvir transporteres aktivt og passivt inn i hepatocytter. Den aktive transporten medieres av OCT1 og andre uidentifiserte opptakstransportører. Den terminale halveringstiden til daklatasvir varierte fra 12-15 timer ved administrering av gjentatte doser med daklatasvir hos HCV-infiserte pasienter. Hos pasienter som fikk daklatasvir 60 mg tablett peroralt etterfulgt av 100 µikrog [^{13}C,^{15}N]-daklatasvir intravenøs dose,var totalclearance på 4,24 liter/time.

Spesielle populasjoner
Nedsatt nyrefunksjon
Farmakokinetikken til daklatasvir etter en 60 mg dose peroralt ble studert hos pasienter uten HCV med nedsatt nyrefunksjon. AUC for ubundet daklatasvir var estimert til å være henholdsvis 18 %, 39 % og 51 % høyere for pasienter med kreatininclearance (CLcr) verdier på 60, 30, 15 ml/min i forhold til pasienter med normal nyrefunksjon. Pasienter med terminal nyresykdom som krevde hemodialyse hadde en økning i AUC for daklatasvir på 27 % og en økning i ubundet AUC på 20 %.sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon
Farmakokinetikken til daklatasvir etter en enkel 30 mg dose peroralt ble studert hos pasienter uten HCV-infeksjon, men med mild (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) og alvorlig (Child-Pugh C) nedsatt leverfunksjon sammenlignet med pasienter uten nedsatt leverfunksjon. C_{maks} og AUC for samlet daklatasvir (fritt og proteinbundet legemiddel) var lavere hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Nedsatt leverfunksjon hadde imidlertid ingen klinisk signifikant effekt på den frie legemiddelkonsentrasjonen av daklatasvir (se ptk. 4.2).

Eldre
Farmakokinetisk populasjonsanalyse av data fra kliniske studier indikerer at alder tilsynelatende ikke hadde en effekt på farmakokinetikken til daklatasvir. Det er begrensede data fra pasienter ≥ 65 år (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon
Farmakokinetikken til daklatasvir hos pediatriske pasienter er ikke evaluert.

Kjønn
Farmakokinetiske populasjonsanalyser identifiserte kjønn som en statistisk signifikant kovariat på daklatasvir sin orale clearance (CL/F). Kvinnelige pasienter hadde en litt lavere CL/F, men omfanget av effekten på daklatasvireksponering er ikke av klinisk betydning.

Etnisitet
Farmakokinetiske populasjonsanalyser av data fra kliniske studier identifiserte etnisitet (kategorier "andre" [pasienter som ikke er hvite, svarte eller asiatiske] og "svarte") som en statistisk signifikant

kovariat på daklatasvir sin orale clearance (CL/F) og tydelig distribusjonsvolum (Vc/F), resulterte i noe høyere eksponering sammenlignet med hvite pasienter. Styrken av denne effekten på eksponering av daklatasvir er ikke av klinisk betydning.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitet
I studier av gjentatt toksisitet hos dyr er det observert effekter på lever (Kupffer-celle hypertrofi/hyperplasi, mononukleære celleinfiltrater og galleganghyperplasi) og effekter på binyre (endringer av vakuoler i cytoplasma og binyrebark hypertrofi/hyperplasi) ved samme eller noe høyere eksponering enn klinisk AUC eksponering. Hos hund ble det observert hypocellulær beinmarg med korrelerte kliniske patologiske endringer ved eksponering 9 ganger klinisk AUC eksponering. Ingen av disse effektene er observert hos mennesker.

Karsinogenese og mutagenese
Daklatasvir viste ingen karsinogenitet hos mus eller hos rotter ved henholdsvis 8 eller 4 ganger klinisk AUC eksponering. Det er ingen bevis for mutagen eller klastogen aktivitet observert i *in vitro* mutagenese (Ames) tester, pattedyrcelle mutasjonstest i ovarieceller fra kinesiske hamstre eller i en *in vivo* oral mikronukleær studie hos rotter.

Fertilitet
Daklatasvir viste ingen effekt på fertilitet i hunnrotter ved noen av de testede dosene. Den høyeste AUC-verdien i hunner uten effekt var 18 ganger klinisk AUC eksponering. Hos hannrotter var effektene på reproduksjonsendepunkter begrenset til redusert vekt av prostata/sædblære og en minimal økning i endret morfologi av sædceller ved 200 mg/kg/dag. Ingen funn viste imidlertid noen negativ påvirkning på fertilitet eller antall levedyktige befruktninger. Hos hanrotter er AUC assosiert med denne dosen 19 ganger klinisk AUC eksponering.

Embryoføtal utvikling
Daklatasvir er embryotoksisk og teratogent hos rotter og kaniner ved eller over 4 ganger (rotte) og 16 ganger (kanin) den kliniske AUC eksponeringen. Utviklingstoksisitet bestod av økt embryoføtal dødelighet, redusert fostervekt og økt forekomst av føtale misdannelser og forandringer. Hos rotte forekom misdannelsene hovedsakelig i hode, skalle, øyne, ører, nese, lepper, gane eller lemmer og hos kanin, ribbein og hjerte/karsystemet. Toksisitet hos hunndyr inkluderte mortalitet, aborter, kliniske bivirkninger, reduksjon i kroppsvekt og matinntak ble sett hos begge arter ved 25 ganger (rotte) og 72 ganger (kanin) klinisk AUC eksponering.

I en studie på pre- og postnatal utvikling hos rotter var det verken maternal- eller utviklingstoksisitet ved doser opptil 50 mg/kg/dag, assosiert med AUC-verdier på 2 ganger klinisk AUC eksponering. Ved høyeste dose (100 mg/kg/dag) inkluderte maternal toksisitet mortalitet og dystoki, utviklingstoksisitet inkluderte en liten reduksjon i levedyktighet av avkom i peri- og neonatale perioder og reduksjoner i fødselsvekt som vedvarte inn i voksenlivet. AUC-verdien assosiert med denne dosen var på 4 ganger klinisk AUC eksponering.

Utskillelse i morsmelk
Daklatasvir ble utskilt i morsmelk hos diegivende rotter med konsentrasjoner på 1,7 til 2 ganger de maternale plasmanivåene.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne
Laktose, vannfri
Cellulose, mikrokrystallinsk
Krysskarmellosenatrium

Silikondioksid (E551)
Magnesiumstearat

Tablett, filmdrasjert
Hypromellose
Titandioksid (E171)
Makrogol 400
Indigokarmin aluminiumlake (E132)
Jernoksid, gul (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Polyvinylklorid/polyklortrifluroetylen (PVC/PCTFE) klar blisterpakning/aluminiumsfolie som dekkfolie.
Pakningsstørrelse på 28 filmdrasjerte tabletter i perforerte endose blisterpakninger.
Pakningsstørrelse på 28 filmdrasjerte tabletter i ikke-perforerte kalenderblisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. august 2014

10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.

▼Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Daklinza 60 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder daklatasvir dihydroklorid tilsvarende 60 mg daklatasvir.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:
Hver 60 mg filmdrasjerte tablett inneholder 116 mg laktose (vannfri).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Lysegrønn, bikonveks, femkantet tablett med dimensjoner på 9,1 mm x 8,9 mm, preget med "BMS" på én side og "215" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Daklinza er indisert i kombinasjon med andre legemidler for behandling av kronisk hepatitt C virus (HCV) infeksjon hos voksne (se pkt. 4.4 og 5.1).

For HCV genotype spesifikk aktivitet, se pkt. 4.2 4.4 og 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Daklinza bør initieres og monitoreres av en lege med erfaring innen behandling av kronisk hepatitt C.

Dosering
Anbefalt dose av Daklinza er 60 mg én gang daglig, som skal tas peroralt med eller uten mat.

Daklinza må administreres i kombinasjon med andre legemidler. Før initiering av behandling med Daklinza skal man også slå opp i SPCene for de andre legemidlene i behandlingsregimet.

Anbefalt behandlingsregime og behandlingsvarighet er gitt under i tabell 1 (se pkt. 4.4 og 5.1):

Tabell 1: Anbefalt behandlingsregime og behandlingsvarighet med Daklinza kombinasjonsbehandling

HCV genotype og pasientpopulasjon*	Behandling	Varighet
Genotype 1 eller 4 uten cirrhose	Daklinza + sofusbuvir	12 uker Vurder forlengelse av behandling til 24 uker for pasienter med tidligere behandling som inkludere en NS3/4A proteasehemmer (se pkt. 4.4 og 5.1)
Genotype 1 eller 4 med kompensert cirrhose	Daklinza + sofusbuvir	24 uker Forkortet behandling til 12 uker kan vurderes for tidligere ubehandlede pasienter med cirrhose og positive prognostiske faktorer slik som IL28B CC genotype og/eller lav virusbelastning ved baseline. Vurder å legge til ribavirin for pasienter med svært avansert leversykdom eller med andre negative prognostiske faktorer slik som tidligere behandling.
Genotype 3 uten cirrhose	Daklinza + sofusbuvir	12 uker
Genotype 3 med cirrhose	Daklinza + sofusbuvir +/- ribavirin	24 uker Ribavirin kan legges til basert på klinisk vurdering av den enkelte pasient.
Genotype 4	Daklinza + peginterferon alfa + ribavirin	24 uker med Daklinza i kombinasjon med 24-48 uker med peginterferon alfa og ribavirin. Dersom pasienten har ikke-detekterbar HCV RNA ved både behandlingsuke 4 og 12, bør det fortsettes med alle 3 komponentene i behandlingsregimet for en total behandlingsvarighet på 24 uker. Dersom pasienten oppnår ikke-detekterbar HCV RNA, men ikke ved både uke 4 og 12, bør Daklinza seponeres ved uke 24 og fortsette med peginterferon alfa og ribavirin for en total behandlingsvarighet på 48 uker.

* Inkluderer pasienter som samtidig har HIV infeksjon. For doseringsanbefaling med antivirale HIV-midler, se pkt. 4.5.

I kombinasjon med Daklinza er ribavirindosen vektbasert (1000 eller 1200 mg hos pasienter som veier henholdsvis < 75 kg eller ≥ 75 kg).

Dosejustering, avbrudd og seponering
Dosejustering av Daklinza for å håndtere bivirkninger er ikke anbefalt. Dersom det er nødvendig på grunn av bivirkninger med et avbrudd i behandlingen av komponenter i behandlingsregimet, skal ikke Daklinza gis som monoterapi.
Det foreligger ingen retningslinjer for seponering av virologisk behandling som gjelder kombinasjonen Daklinza med sofosbuvir.

Seponering av behandling hos pasienter med inadekvat virologisk respons under behandling med Daklinza, peginterferon alfa og ribavirin
Det er usannynlig at pasienter med inadekvat virologisk respons under behandling vil oppnå en vedvarende virologis respons (SVR), derfor anbefales seponering av behandling hos disse pasientene. HCV RNA nivåene som utløser seponering av behandling (f.eks. retningslinjer for seponering) er vist i tabell 2.

Tabell 2: Retningslinjer for seponering hos pasienter som får Daklinza i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin med inadekvat virologiskrespons under behandling

HCV RNA	**Tiltak**
Behandlingsuke 4: >1000 IE/ml	Seponer Daklinza, peginterferon alfa og ribavirin
Behandlingsuke 12: ≥ 25 IE/ml	Seponer Daklinza, peginterferon alfa og ribavirin
Behandlingsuke 24: ≥25 IE/ml	Seponer peginterferon alfa og ribavirin (behandling med Daklinza er fullført ved uke 24)

Doseringsanbefaling for legemidler som tas samtidig
Sterke hemmere av cytokrom P450 enxym 3A4 (CYP3A4)
Daklinzadosen bør reduseres til 30 mg én gang daglig når det gis sammen med sterke CYP3A4-hemmere.

Moderate induktorer av CYP3A4
Daklinzadosen bør økes til 90 mg én gang daglig når det gis sammen med moderate CYP3A4-induktorer. Se pkt. 4.5.

Glemte doser
Pasienter bør informeres om at dersom man glemmer å ta en dose av Daklinza, skal dosen tas så snart som mulig dersom man husker det innen 20 timer etter planlagt doseringstidspunkt. Men dersom man husker den glemte dosen mer enn 20 timer etter planlagt doseringstidspunkt, bør dosen hoppes over og neste dose tas til riktig tidspunkt.

Spesielle pasientpopulasjoner
Eldre
Ingen dosejustering av Daklinza er nødvendig for pasienter i alderen ≥ 65 år (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon
Ingen dosejustering av Daklinza er nødvendig for pasienter med ulike grader av nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon
Ingen dosejustering av Daklinza er nødvendig for pasienter med mild (Child-Pugh A, score 5-6), moderat (Child-Pugh B, score 7-9) eller alvorlig (Child-Pugh C, score ≥ 10) nedsatt leverfunksjon. Daklinza er ikke undersøkt hos pasienter med dekompensert cirrhose (se pkt 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av Daklinza hos barn og ungdom under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte
Daklinza skal tas peroralt med eller uten mat. Pasienten bør instrueres om å svelge tabletten hel. Den filmdrasjerte tabletten skal ikke tygges eller knuses på grunn av ubehagelig smak av det aktive stoffet.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig bruk av legemidler som er sterke induktorer av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) og P-glykoproteintransportør (P-gp) og som på denne måten fører til lavere eksponering og tap av effekt av Daklinza. Disse virkestoffene inkluderer, men er ikke begrenset til, fenytoin, karbamazepin, oksakarbapezin, fenobarbital, rifampicin, rifabutin, rifapentin, systemisk deksametason og naturlegemidlet Johannesurt (*Hypericum perforatum)*.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Daklinza må ikke administreres som monoterapi. Daklinza må administreres i kombinasjon med andre legemidler for behandling av kronisk HCV infeksjon (se pkt. 4.1 og 4.2).

Generelt
Sikkerhet og effekt av kombinasjon med Daklinza og sofosbuvir har blitt evaluert et begrenset antall pasienter med cirrhose i kliniske studier. Ytterligere kliniske studier med kombinasjonen er pågående.

Alvorlig bradykardi og hjerteblokk

Det er rapportert tilfeller av alvorlig bradykardi og hjerteblokk hos pasienter som tar Daklinza i kombinasjon med sofosbuvir og som samtidig ble behandlet med amiodaron, enten alene eller i kombinasjon med andre legemidler som reduserer hjertefrekvensen. Mekanismen er ikke klarlagt.

I de kliniske studiene som undersøkte kombinasjonsbehandlingen med sofosbuvir og de direktevirkende antivirale midler, var samtidig behandling med amiodaron begrenset. Alvorlig bradykardi og hjerteblokk er potensielt livstruende. Amiodaron bør kun startes hos pasienter som behandles med Daklinza og sofosbuvir når annen alternativ behandling med antiarytmika ikke tolereres eller er kontraindisert.

Hvis samtidig behandling med amiodaron vurderes som nødvendig skal pasienten overvåkes nøye ved oppstart med Daklinza i kombinasjon med sofosbuvir. Pasienter med kjent høy risiko for bradyarytmi bør overvåkes kontinuerling i 48 timer i egnede kliniske omgivelser.

På grunn av den lange halveringstiden til amiodaron, bør også pasienter som har seponert amiodaron i løpet av de siste månedene, og som skal starte opp med Daklinza i kombinasjon med sofosbuvir, overvåkes på en egnet måte

Alle pasienter som får Daklinza og sofosbuvir i kombinasjon med amiodaron, enten alene eller sammen med andre legemidler som reduserer hjertefrekvensen, bør i tillegg advares om symptomer på bradykardi og hjerteblokk, og bør oppfordres til å kontakte lege umiddelbart hvis disse symptomene oppstår.

Genotypespesifikk aktivitet
Når det gjelder anbefalte behandlingsregimer med ulike HCV genotyper, se pkt. 4.2. Når det gjelder genotypespesifikk virologisk og klinisk aktivitet, se pkt. 5.1.
På grunn av begrenset erfaring med bruk av sofosbuvir i kombinasjon Daklinza i pasienter med genotype 1 infeksjon og kompensert cirrhose, er det usikkerhet vedrørende hensiktsmessig måte å bruke Daklinza på (varighet, ribavirins rolle) hos slike pasienter.
Det er en begrenset mengde data tilgjengelig som støtter behandling av genotype 2-infeksjoner med Daklinza og sofosbuvir.

Data fra ALLY-3-studien (AI444218) støtter en 12-ukers behandling av behandlingsnaive og –erfarne pasienter med genotype 3-infeksjoner uten cirrhose med Daklinza + sofosbuvir. Det ble observert lavere SVR-verdier hos pasienter med cirrhose (se pkt. 5.1). Data fra pågående compassionate use-program som inkluderte pasienter med genotype 3-infeksjoner og cirrhose, støtter 24-ukers bruk av Daklinza + sofosbuvir hos disse pasientene. Betydningen av å legge ribavirin til dette behandlingsregimet er uklar (se pkt. 5.1).

Selv om det ikke er undersøkt hos pasienter med genotype 4 infeksjon, er kombinasjonen av Daklinza og sofosbuvir forventet å gi lignende aktivitet for genotype 4 som observert for genotype 1, basert på *in-vitro* antiviral aktivitet og tilgjengelige kliniske data med Daklinza i kombinasjon med peginterferon og ribavirin (se pkt. 5.1).
Daklinza har ikke blitt undersøkt hos pasienter med hepatitt C genotype 5 og 6 , og det kan ikke gis anbefaling til behandlingsregime.

Dekompensert leversykdom
Sikkerhet og effekt av Daklinza ved behandling av HCV-infeksjon hos pasienter med dekompensert leversykdom har ikke blitt etablert i kliniske studier (se Genotypespesifikk aktivitet over).

Rebehandling med daklatasvir
Effekten av Daklinza som del av et rebehandlingsregime hos pasienter med tidligere eksponering for NS5A-hemmer er ikke etablert.

Graviditet og krav til prevensjon
Daklinza skal ikke brukes under graviditet eller hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon. Bruk av svært effektiv prevensjon bør fortsette i 5 uker etter avsluttet Daklinza-behandling (se pkt. 4.6). Når Daklinza brukes i kombinasjon med ribavirin, gjelder kontraindikasjonene og advarslene for dette legemidlet. Signifikante teratogene og/eller embryocidale effekter er påvist i alle dyrearter som er utsatt for ribavirin. Ekstrem forsiktighet bør derfor utvises for å unngå graviditet hos kvinnelige pasienter og hos kvinnelige partnere av mannlige pasienter (se SPCen for ribavirin).

Organtransplanterte pasienter
Sikkerhet og effekt av Daklinza til behandling av HCV-infeksjoner hos pasienter med pre-, peri-, eller post-levertransplantasjon eller andre organtransplanterte pasienter er ikke fastslått.

Samtidig HCV/HBV (hepatitt B virus)-infeksjon
Sikkerhet og effekt av Daklinza ved behandling av HCV-infeksjoner hos pasienter med samtidig HBV-infeksjon har ikke blitt undersøkt.

Eldre
Kliniske data fra pasienter ≥ 65 år er begrenset. I kliniske studier av Daklinza i kombinasjon med sofosbuvir eller med peginterferon alfa og ribavirin, ble det ikke sett noen forskjeller i respons mellom eldre og yngre pasienter.

Legemiddelinteraksjoner
Samtidig administrering av Daklinza kan endre konsentrasjonen av andre legemidler og andre legemidler kan endre konsentrasjonen av daklatasvir. Se pkt. 4.3 for liste over legemidler som er kontraindisert ved bruk med Daklinza på grunn av potensielt tap av terapeutisk effekt. Se pkt. 4.5 for etablerte og andre potensielt signifikante legemiddelinteraksjoner.

Pediatrisk populasjon
Daklinza er ikke anbefalt for bruk hos barn og ungdom under 18 år da sikkerhet og effekt ikke har blitt fastslått i denne populasjonen.

Viktig informasjon om noen av innholdsstoffene i Daklinza
Daklinza inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, Lapp-laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon, bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kontraindikasjoner ved samtidig bruk (se pkt. 4.3)
Daklinza er kontraindisert i kombinasjon med legemidler som sterkt induserer CYP3A4 og P-gp, f.eks. fenytoin, karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, rifampicin, rifabutin, rifapentin, systemisk deksametason og naturlegemidlet Johannesurt *(Hypericum perforatum)*, og dermed kan føre til lavere eksponering og tap av effekt av Daklinza.

Potensiale for interaksjon med andre legemidler
Daklatasvir er et substrat for CYP3A4, P-gp og organisk kationtransportør (OCT) 1. Sterke eller moderate induktorer av CYP3A4 og P-gp kan redusere plasmanivåene og terapeutisk effekt av daklatasvir. Samtidig administrering med sterke indusere av CYP3A4 og P-gp er kontraindisert, mens dosejustering av Daklinza anbefales ved samtidig bruk av moderate indusere av CYP3A4 og P-gp (se tabell 3). Sterke hemmere av CYP3A4 kan øke plasmanivå av daklatasvir. Dosejustering av Daklinza anbefales når det gis samtidig med sterke hemmere av CYP3A4 (se tabell 3). Samtidig administrering av legemidler som hemmer P-gp eller OCT1 aktivitet har trolig begrenset effekt på daklatasvireksponering.

Daklatasvir er en hemmer av P-gp, organisk aniontransporterende polypeptid (OATP) 1B1, OCT1 og brystkreft-resistensprotein (BCRP). Administrering av Daklinza kan øke systemisk eksponering av legemidler som er substrater for P-gp, OATP 1B1, OCT1 eller BCRP, som kan øke eller forlenge deres terapeutiske effekt og bivirkninger. Forsiktighet bør utvises dersom legemidlet har et smalt terapeutisk vindu(se tabell 3).

Daklatasvir er en svært svak hemmer av CYP3A4 og forårsaket en 13 % reduksjon i midazolameksponering. Da dette er en begrenset effekt, er dosejustering av samtidig administrerte CYP3A4 substrater ikke nødvendig.

Det henvises til interaksjoner nevnt i SPCene for de andre legemidlene i behandlingsregimet.

Oversikt over interaksjoner i tabellform
Tabell 3 viser informasjon fra interaksjonsstudier med daklatasvir, inkludert kliniske anbefalinger for etablerte eller potensielt signifikante legemiddelinteraksjoner. Klinisk relevant økning i konsentrasjonen er angitt som "↑", klinisk relevant reduksjon som "↓", ingen klinisk relevant endring som "↔". Ratioen for det geometriske gjennomsnittet er vist, hvis tilgjengelig, med 90 % konfidensintervall (KI) i parentes. Studiene presentert i Tabell 3 ble utført med friske voksne personer, med mindre noe annet er angitt. Tabellen er ikke fullstendig.

Tabell 3: Interaksjoner og doseanbefalinger med andre legemidler

Legemidler, etter terapiområde	**Interaksjon**	**Anbefalinger vedrørende samtidig administrering**
ANTIVIRALE MIDLER, HCV		
Nukleotideanaloge polymerasehemmere		
Sofosbuvir 400 mg én gang daglig (daklatasvir 60 mg én gang daglig) Studie utført hos pasienter med kronisk HCV infeksjon.	↔ Daklatasvir* AUC: 0,95 (0,82, 1,10) C_{maks}: 0,88 (0,78, 0,99) C_{min}: 0,91 (0,71, 1,16) ↔ GS-331007** AUC: 1,0 (0,95, 1,08) C_{maks}: 0,8 (0,77, 0,90) C_{min}: 1,4 (1,35, 1,53) * Daklatasvir var sammenlignet med en historisk referanse (data fra 3 studier på daklatasvir 60 mg én gang daglig med peginterferon alfa og ribavirin). **GS-331007 er den sirkulerende hovedmetabolitten av sofosbuvir-prodrug.	Ingen dosejustering av Daklinza eller sofosbuvir er nødvendig.
Proteasehemmere		
Boceprevir	Interaksjon er ikke undersøkt. *Forventet pga. at boceprevir er en CYP3A4-hemmer:* ↑ Daklatasvir	Dosen med Daklinza skal reduseres til 30 mg én gang daglig ved samtidig administrering med boceprevir eller andre sterke hemmere av CYP3A4.
Simeprevir 150 mg én gang daglig (daklatasvir 60 mg én gang daglig)	↑ Daklatasvir AUC: 1,96 (1,84, 2,10) C_{maks}: 1,50 (1,39, 1,62) C_{min}: 2,68 (2,42, 2,98) ↑ Simeprevir AUC: 1,44 (1,32, 1.56) C_{maks}: 1,39 (1,27, 1,52) C_{min}: 1,49 (1,33, 1,67)	Ingen dosejustering av Daklinza eller simeprevir er nødvendig.

Tabell 3: Interaksjoner og doseanbefalinger med andre legemidler

Legemidler, etter terapiområde	**Interaksjon**	**Anbefalinger vedrørende samtidig administrering**
Telaprevir 500 mg q12h (daklatasvir 20 mg én gang daglig) **Telaprevir 750 mg q8h** (daklatasvir 20 mg én gang daglig)	↑ Daklatasvir AUC: 2,32 (2,06, 2,62) C_{maks}: 1,46 (1,28, 1,66) ↔ Telaprevir AUC. 0,94 (0,84, 1,04) C_{maks}: 1,01 (0,89, 1,14) ↑ Daklatasvir AUC: 2,15 (1,87, 2,48) C_{maks}: 1,22 (1,04, 1,44) ↔ Telaprevir AUC: 0,99 (0,95, 1,03) C_{maks}: 1,02 (0,95, 1,09) Telaprevir hemmer CYP3A4	Dosen Daklinza bør reduseres til 30 mg én gang daglig ved samtidig administrering med telaprevir eller andre sterke hemmere av CYP3A4.
Andre antivirale HCV		
Peginterferon alfa 180 µikrog én gang i uken og ribavirin 1000 mg eller 1200 mg/dag fordelt på 2 doser (daklatasvir 60 mg én gang daglig) Studie utført med pasienter med kronisk HCV-infeksjon	↔ Daklatasvir AUC: ↔* C_{maks}: ↔* C_{min}: ↔* ↔ Peginterferon alfa C_{min}: ↔* ↔ Ribavirin AUC: 0,94 (0,80, 1,11) C_{maks}: 0,94 (0,79, 1,11) C_{min}: 0,98 (0,82, 1,17) *I denne studien var PK-parametrene for daklatasvir, når administrert sammen med peginterferon alfa og ribavirin, lignende de som ble observert i en studie med HCV-infiserte pasienter som fikk daklatasvir monoterapi i 14 dager. PK-bunnnivåer for peginterferon alfa hos pasienter som fikk peginterferon alfa, ribavirin og daklatasvir var lignende de som ble sett hos pasienter som fikk peginterferon alfa, ribavirin og placebo.	Ingen dosejustering av Daklinza, peginterferon alfa, eller ribavirin er nødvendig.

Tabell 3: Interaksjoner og doseanbefalinger med andre legemidler

Legemidler, etter terapiområde	**Interaksjon**	**Anbefalinger vedrørende samtidig administrering**
ANTIVIRALE MIDLER, HIV eller HBV		
Proteasehemmere		
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg én gang daglig (daklatasvir 20 mg én gang daglig)	↑ Daklatasvir AUC*: 2,10 (1,95, 2,26) C_{maks}*: 1,35 (1,24, 1,47) C_{min}*: 3,65 (3,25, 4,11) Ritonavir hemmer CYP3A4 *resultatene er dose-normalisert til 60 mg dose.	Dosen av Daklinza bør reduseres til 30 mg én gang daglig ved samtidig administrering med atazanavir/ritonavir, atazanavir/kobicistat eller andre sterke hemmere av CYP3A4.
Atazanavir/kobicistat	Interaksjonen er ikke undersøkt. *Forventet på grunn av CYP3A4 hemming av atazanavir/kobicistat*: ↑ Daklatasvir	
Daraunavir 800 mg/ritonavir 100 mg én gang daglig (daklatasvir 30 mg én gang daglig)	↔ Daklatasvir AUC: 1,41 (1,32, 1,50) C_{maks}: 0,77 (0,70, 0,85) ↔ Darunavir AUC: 0,90 (0,73, 1,11) C_{maks}: 0,97 (0,80, 1,17) C_{min}: 0,98 (0,67, 1,44)	Det kreves ingen dosejustering av Daklinza 60 mg én gang daglig, darunavir/ritonavir (800/100 mg én gang daglig eller 600/100 mg to ganger daglig) eller darunavir/kobicistat).
Darunavir/kobicistat	Interaksjonen er ikke undersøkt. *Forventet:* ↔ Daklatasvir	
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg to ganger daglig (daklatasvir 30 mg én gang daglig)	↔ Daklatasvir AUC: 1,15 (1,07, 1,24) C_{maks}: 0,67 (0,61, 0,74) ↔ Lopinavir* AUC: 1,15 (0,77, 1,72) C_{maks}: 1,22 (1,06, 1,41) C_{min}: 1,54 (0,46, 5,07) * effekten av 60 mg daklatasvir på lopinavir kan være høyere.	Det kreves ingen dosejustering av Daklinza 60 mg én gang daglig eller av lopinavir/ritonavir.
Nukleosid/nukleotid revers transkriptasehemmere (NRTIer)		
Tenofovirdisoproksilfumarat 300 mg én gang daglig (daklatasvir 60 mg én gang daglig)	↔ Daklatasvir AUC: 1,10 (1,01, 1,21) C_{maks}: 1,06 (0,98, 1,15) C_{min}: 1,15 (1,02, 1,30) ↔ Tenofovir AUC: 1,10 (1,05, 1,15) C_{maks}: 0,95 (0,89, 1,02) C_{min}: 1,17 (1,10, 1,24)	Ingen dosejustering av Daklinza eller tenofovir er nødvendig.

Tabell 3: Interaksjoner og doseanbefalinger med andre legemidler

Legemidler, etter terapiområde	**Interaksjon**	**Anbefalinger vedrørende samtidig administrering**
Lamivudin **Zidovudin** **Emtricitabin** **Abacavir** **Didanosin** **Stavudin**	Interaksjoner ikke undersøkt. *Forventet:* ↔ Daklatasvir ↔ NRTI	Ingen dosejustering av Daklinza eller NRTI er nødvendig.
Ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere (NNRTIer)		
Efavirenz 600 mg én gang daglig (daklatasvir 60 mg én gang daglig/120 mg én gang daglig)	↓ Daklatasvir AUC*: 0,68 (0,60, 0,78) C_{maks}*: 0,83 (0,76, 0,92) C_{min}*: 0,41 (0,34, 0,50) Efavirenz induserer CYP3A4 *resultatene er dose-normalisert til 60 mg dose.	Dosen av Daklinza bør økes til 90 mg én gang daglig ved samtidig administrering med efavirenz.
Etravirin **Nevirapin**	Interaksjon er ikke undersøkt. *Forventet pga. at etravirin eller nevirapin induserer CYP3A4.* ↓ Daklatasvir	Samtidig administrering av Daklinza og etravirin eller nevirapin anbefales ikke på grunn av manglende data.
Rilpivirin	Interaksjon er ikke undersøkt. *Forventet:* ↔ Daklatasvir ↔ Rilpivirin	Ingen dosejustering av Daklinza eller rilpivirin er nødvendig.
Integrasehemmere		
Dolutegravir 50 mg én gang daglig (daklatasvir 60 mg én gang daglig)	↔ Daklatasvir AUC: 0,98 (0,83, 1,15) C_{max}: 1,03 (0,84, 1,25) C_{min}: 1,06 (0,88, 1,29) ↑ Dolutegravir AUC: 1,33 (1,11, 1,59) C_{max}: 1,29 (1,07, 1,57) C_{min}: 1,45 (1,25, 1,68) Hemming av P-gp og BCRP ved daklatasvir	Ingen dosejustering av Daklinza eller dolutegravir er nødvendig.
Raltegravir	Interaksjon er ikke undersøkt. *Forventet:* ↔ Daklatasvir ↔ Raltegravir	Ingen dosejustering av Daklinza eller raltegravir er nødvendig.
Elvitegravir, kobicistat, emtricitabin, tenofovir disoproksilfumarat	Interaksjon er ikke undersøkt for denne kombinasjonstabletten. *Forventet utifra CYP3A4-hemming med kobicistat:* ↑ Daklatasvir	Daklinzadosen bør reduseres til 30 mg én gang daglig når det gis samtidig med kobicistat eller andre sterke hemmere av CYP3A4.

Tabell 3: Interaksjoner og doseanbefalinger med andre legemidler

Legemidler, etter terapiområde	**Interaksjon**	**Anbefalinger vedrørende samtidig administrering**
Fusjonshemmer		
Enfuvirtid	Interaksjon er ikke undersøkt. *Forventet:* ↔ Daklatasvir ↔ Enfuvirtid	Ingen dosejustering av Daklinza eller enfuvirtid er nødvendig.
CCR5 reseptorantagonist		
Maraviroc	Interaksjon er ikke undersøkt. *Forventet:* ↔ Daklatasvir ↔ Maraviroc	Ingen dosejustering av Daklinza eller maraviroc er nødvendig.
SYREREDUSERENDE MIDLER		
H_2-reseptorantagonister		
Famotidin 40 mg enkeltdose (daklatasvir 60 mg enkeltdose)	↔ Daklatasvir AUC: 0,82 (0,70, 0,96) C_{maks}: 0,56 (0,46, 0,67) C_{min}: 0,89 (0,75, 1,06) Økning i pH i magesekken	Ingen dosejustering av Daklinza er nødvendig.
Protonpumpehemmere		
Omeprazol 40 mg én gang daglig (daklatasvir 60 mg enkeltdose)	↔ Daklatasvir AUC: 0,84 (0,73, 0,96) C_{maks}: 0,64 (0,54, 0,77) C_{min}: 0,92 (0,80, 1,05) Økning i pH i magesekken	Ingen dosejustering av Daklinza er nødvendig.
ANTIINFEKTIVA		
Klaritromycin **Telitromycin**	Interaksjon ikke undersøkt. *Forventet pga. at antiinfektiva hemmer CYP3A4:* ↑ Daklatasvir	Dosen av Daklinza bør reduseres til 30 mg én gang daglig ved samtidig administrering med klaritromycin, telitromycin eller andre sterke hemmere av CYP3A4.
Erytromycin	Interaksjon er ikke undersøkt. *Forventet pga. at antiinfektiva hemmer CYP3A4.* ↑ Daklatasvir	Administrering av Daklinza med erytromycin kan føre til økte konsentrasjoner av daklatasvir. Forsiktighet bør utvises.
Azitromycin **Ciprofloxacin**	Interaksjon er ikke undersøkt. *Forventet:* ↔ Daklatasvir ↔ Azitromycin eller ciprofloxacin	Ingen dosejustering av Daklinza eller azitromycin eller ciprofloxacin er nødvendig.
ANTIKOAGULANTER		
Dabigatran eteksilat	Interaksjon er ikke undersøkt. *Forventet pga. at daklatasvir hemmer P-gp:* ↑ Dabigatran eteksilat	Sikkerhetsmonitorering anbefales når behandling med Daklinza startes opp hos pasienter som får dabigatraneteksilat eller andre intestinale P-gp substrater som har et smalt terapeutisk vindu.

Tabell 3: Interaksjoner og doseanbefalinger med andre legemidler

Legemidler, etter terapiområde	**Interaksjon**	**Anbefalinger vedrørende samtidig administrering**
Warfarin	Interaksjon er ikke undersøkt. *Forventet:* ↔ Daklatasvir ↔ Warfarin	Ingen dosejustering av Daklinza eller warfarin er nødvendig.
ANTIEPILEPTIKA		
Karbamazepin **Oxkarbazepin** **Fenobarbital** **Fenytoin**	Interaksjon er ikke undersøkt. *Forventet pga. at antiepileptika induserer CYP3A4:* ↓ Daklatasvir	Samtidig administrering av Daklinza med karbamezepin, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin eller andre sterke induktorer av CYP3A4 er kontraindisert (se pkt. 4.3).
ANTIDEPRESSIVA		
Selektive serotoninreopptakshemmere		
Escitalopram 10 mg én gang daglig (daklatasvir 60 mg én gang daglig)	↔ Daklatasvir AUC: 1,12 (1,01, 1,26) C_{maks}: 1,14 (0,98, 1,32) C_{min}: 1,23 (1,09, 1,38) ↔Escitalopram AUC: 1,05 (1,02, 1,08) C_{maks}: 1,00 (0,92, 1,08) C_{min}: 1,10 (1,04, 1,16)	Ingen dosejustering av Daklinza eller escitalopram er nødvendig.
ANTIMYKOTIKA		
Ketokonazol 400 mg én gang daglig (daklatasvir 10 mg enkeltdose)	↑ Daklatasvir AUC: 3,00 (2,62, 3,44) C_{maks}: 1,57 (1,31, 1,88) Ketokonazol hemmer CYP3A4	Dosen av Daklinza bør reduseres til 30 mg én gang daglig ved samtidig administrering med ketokonazol eller sterke hemmere av CYP3A4.
Itrakonazol **Posakonazol** **Vorikonazol**	Interaksjon er ikke undersøkt. *Forventet pga. at antimykotika hemmer CYP3A4.* ↑ Daklatasvir	
Flukonazol	Interaksjon er ikke undersøkt. *Forventet pga. at antimykotika hemmer CYP3A4.* ↑ Daklatasvir ↔Flukonazol	Moderate økninger i daklatasvir konsentrasjonene er forventet, men ingen dosejustering av Daklinza eller flukonazol er nødvendig.
ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER		
Rifampicin 600 mg én gang daglig (daklatasvir 60 mg enkeltdose)	↓ Daklatasvir AUC: 0,21 (0,19, 0,23) C_{maks}: 0,44 (0,40, 0,48) Rifampicin induserer CYP3A4	Samtidig administrering av Daklinza og rifampicin , rifabutin, rifapentin eller andre sterke induktorer av CYP3A4 er kontraindisert (se pkt 4.3).
Rifabutin **Rifapentin**	Interaksjon er ikke undersøkt. *Forventet pga. at antimykobakterielle midler induserer CYP3A4.* ↓ Daklatasvir	

Tabell 3: Interaksjoner og doseanbefalinger med andre legemidler

Legemidler, etter terapiområde	**Interaksjon**	**Anbefalinger vedrørende samtidig administrering**
KARDIOVASKULÆRE MIDLER		
Antiarytmika		
Digoksin 0,125 mg én gang daglig (daklatasvir 60 mg én gang daglig)	↑ Digoksin AUC: 1,27 (1,20, 1,34) C_{max}: 1,65 (1,52, 1,80) C_{min}: 1,18 (1,09, 1,28) Daklatasvir hemmer P-gp	Digoksin bør brukes med forsiktighet ved samtidig administrering med Daklinza. Laveste dose av digoksin bør foreskrives til å begynne med. Serumkonsentrasjonen av digoksin bør monitoreres og brukes ved titrering av digoksin-dosen slik at ønsket klinisk effekt kan oppnås.
Amiodaron	Interaksjon ikke undersøkt.	Brukes kun hvis ingen andre behandlingsalternativer er tilgjengelige. Nøye overvåking er anbefalt hvis amiodaron gis samtidig med Daklinza i kombinasjon med sofosbuvir (se pkt. 4.4 og 4.8).
Kalsiumkanalblokkere		
Diltiazem **Nifedipin** **Amlodipin**	Interaksjon er ikke undersøkt. *Forventet pga. at kalsiumantagonister hemmer CYP3A4.* ↑ Daklatasvir	Administrering av Daklinza med noen av disse kalsiumantagonistene kan føre til økte konsentrasjoner av daklatasvir. Forsiktighet må utvises.
Verapamil	Interaksjoner er ikke undersøkt. *Forventet pga. verapamils hemming av CYP3A4 og P-gp:* ↑ Daklatasvir	Administrering av Daklinza med verapamil kan føre til økt konsentrasjon av daklatasvir. Forsiktighet må utvises.
KORTIKOSTEROIDER		
Systemisk deksametason	Interaksjon er ikke undersøkt. Forventet pga. at deksametason induserer CYP3A4. ↓ Daklatasvir	Samtidig administrering av Daklinza med systemisk deksametason eller andre sterke induktorer av CYP3A4 er kontraindisert (se pkt. 4.3).
NATURLEGEMIDLER		
Johannesurt *(Hyperpericum perforatum)*	Interaksjon er ikke undersøkt. *Forventet pga. at Johannesurt induserer CYP3A4.* ↓ Daklatasvir	Samtidig administrering av Daklinza med Johannesurt eller andre sterke induktorer av CYP3A4 er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Tabell 3: Interaksjoner og doseanbefalinger med andre legemidler

Legemidler, etter terapiområde	**Interaksjon**	**Anbefalinger vedrørende samtidig administrering**
HORMONELLE PREVENSJONSMIDLER		
Etinyløstradiol 35 µg én gang daglig i 21 dager + norgestimat 0,180/0,215/0,250 mg én gang daglig i 7/7/7 dager (daklatasvir 60 mg én gang daglig)	↔ Etinyløstradiol AUC: 1,01 (0,95, 1,07) C_{maks}: 1,11 (1,02, 1,20) ↔ Norelgestromin AUC: 1,12 (1,06, 1,17) $C_{maks:}$ 1,06 (0,99, 1,14) ↔ Norgestrel AUC: 1,12 (1,02, 1,23) C_{maks}: 1,07 (0,99, 1,16)	Et oralt prevensjonsmiddel som inneholder etinyløstradiol 35 mikrogram og norgestimat 0,180/0,215/0,250 mg anbefales sammen med Daklinza. Andre orale prevensjonsmidler er ikke undersøkt.
IMMUNOSUPPRESSIVE MIDLER		
Ciklosporin 400 mg enkeltdose (daklatasvir 60 mg én gang daglig)	↔ Daklatasvir AUC: 1,40 (1,29, 1,53) C_{maks}: 1,04 (0,94, 1,15) C_{min}: 1,56 (1,41, 1,71) ↔ Ciklosporin AUC: 1,03 (0,97, 1,09) C_{maks}: 0,96 (0,91, 1,02)	Ingen dosejustering av noen av legemidlene er nødvendig når Daklinza administreres samtidig med ciklosporin, takrolimus, sirolimus eller mykofenolat mofetil.
Takrolimus 5 mg enkeltdose (daklatasvir 60 mg én gang daglig)	↔ Daklatasvir AUC: 1,05 (1,03, 1,07) C_{maks}: 1,07 (1,02, 1,12) C_{min}: 1,10 (1,03, 1,19) ↔ Takrolimus AUC: 1,00 (0,88, 1,13) C_{maks}: 1,05 (0,90, 1,23)	
Sirolimus **Mycofenolat mofetil**	Interaksjon er ikke undersøkt. *Forventet:* ↔ Daklatasvir ↔ Immunosuppressive	
KOLESTEROLSENKENDE MIDLER		
HMG-CoA reduktasehemmere		
Rosuvastatin 10 mg enkeltdose (daklatasvir 60 mg én gang daglig)	↑ Rosuvastatin AUC: 1,58 (1,44, 1,74) C_{maks}: 2,04 (1,83, 2,26) Daklatasvir hemmer OATP 1B1 og BCRP	Forsiktighet bør utvises dersom Daklinza administreres sammen med rosuvastatin eller andre substrater for OATP 1B1 eller BCRP.
Atorvastatin **Fluvastatin** **Simvastatin** **Pitavastatin** **Pravastatin**	Interaksjon er ikke undersøkt. *Forventet pga. at Daklatasvir hemmer OATP 1B1 og/eller BCRP.* ↑ statinkonsentrasjon	

Tabell 3: Interaksjoner og doseanbefalinger med andre legemidler

Legemidler, etter terapiområde	**Interaksjon**	**Anbefalinger vedrørende samtidig administrering**
NARKOTISK ANALGETIKA		
Buprenorfin/nalokson, 8/2 mg til 24/6 mg én gang daglig individualisert dose* (daklatasvir 60 mg én gang daglig) *Evaluert hos opioidavhengige voksne på stabil vedlikeholdsbehandling med buprenorfin/nalokson.	↔ Daklatasvir AUC: ↔* C_{max}: ↔* C_{min}: ↔* ↔Buprenorfin AUC: 1,31 (1,15, 1,48) C_{maks}: 1,30 (1,03, 1.64) C_{min}: 1,20 (1,15, 1,48) ↔ Norbuprenorfin AUC: 1,62 (1,33, 1,96) C_{maks}: 1,65 (1,38, 1,99) C_{min}: 1,46 (1,16, 1,83) *Sammenlignet med historiske data.	Ingen dosejustering av Daklinza er nødvendig.
Metadon, 40-120 mg én gang daglig individualisert dose* (daklatasvir 60 mg én gang daglig) * Evaluert hos opioidavhengige voksne på stabil vedlikeholdsbehandling med metadon	↔ Daklatasvir AUC: ↔* C_{maks}: ↔* C_{min}: ↔* ↔ R-metadon AUC: 1,08 (0,94, 1,24) C_{max}: 1,07 (0,97, 1,18) C_{min}: 1,08 (0,93, 1,26) *Sammenlignet med historiske data.	Ingen dosejustering av Daklinza eller metadon er nødvendig.
BEROLIGENDE MIDLER		
Benzodiazepiner		
Midazolam 5 mg enkeltdose (daklatasvir 60 mg én gang daglig)	↔ Midazolam AUC: 0,87 (0,83, 0,92) C_{maks}: 0,95 (0,88, 1,04)	Ingen dosejustering av midazolam, andre benzodiazepiner eller andre CYP3A4-substrater er nødvendig når administrert samtidig med Daklinza.
Triazolam **Alprazolam**	Interaksjon er ikke undersøkt. *Forventet:* ↔ Triazolam ↔ Alprazolam	

Det forventes ingen klinisk relevante effekter på farmakokinetikken til noen av legemidlene når daklatasvir administreres samtidig med noen av av de følgende: PDE-5-hemmere, legemidler i ACE-hemmer klassen (f.eks. enalapril), legemidler i angiotensin II-reseptor antagonist klassen (f.eks. losartan, irbesartan, olmesartan, candesartan, valsartan), disopyramid, propafenon, flekainid, meksiletin, kinidin eller antacida.

Pediatrisk populasjon
Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Det er ingen data på bruk av daklatasvir hos gravide kvinner.

Dyrestudier med daklatasvir har vist embryotoksiske og teratogene effekter (se pkt. 5.3). Potensiell risiko for mennesker er ukjent.
Daklinza skal ikke brukes under graviditet eller hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon (se pkt. 4.4). Bruk av svært sikker prevensjon bør fortsettes i 5 uker etter avsluttet behandling med Daklinza (se pkt. 4.5).

Siden Daklinza brukes sammen med andre legemidler er kontraindikasjonene og advarslene for disse legemidlene også relevante.
For detaljerte anbefalinger vedrørende graviditet og prevensjon, se SPCen for ribavirin og peginterferon alfa.

Amming
Det er ikke kjent hvorvidt daklatasvir skilles ut i morsmelk. Tilgjengelige farmakokinetiske og toksikologiske data fra dyr har vist at daklatasvir og metabolitter skilles ut i morsmelk (se pkt. 5.3). Risiko for den nyfødte/spedbarnet kan ikke utelukkes.
Mødre bør instrueres til ikke å amme når de tar Daklinza.

Fertilitet
Det foreligger ingen data vedrørende effekter av Daklinza på fertilitet.
Hos rotter er det ikke sett effekt på paring eller fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Svimmelhet har vært rapportert under behandling med Daklinza i kombinasjon med sofosbuvir, og svimmelhet, oppmerksomhetsforstyrrelser, tåkesyn og redusert synsskarphet har vært rapportert under behandling med Daklinza i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen
Den samlede sikkerhetsprofilen for daklatasvir er basert på data fra 1899 pasienter med kronisk HCV-infeksjon som fikk Daklinza én gang daglig enten i kombinasjon med sofosbuvir med eller uten ribavirin (n=363, samlede data) eller i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin (n=1536, samlede data) fra totalt 12 kliniske studier.

Daklinza i kombinasjon med sofosbuvir
De hyppigst rapporterte bivirkningene var tretthet, hodepine og kvalme. Ingen grad 3 eller 4 bivirkninger ble rapportert. To pasienter avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger, som ikke ble ansett som relatert til studiebehandlingen.

Daklinza i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin
De hyppigst rapporterte bivirkningene var tretthet, hodepine, pruritus, anemi, influensalignende sykdom, kvalme, insomnia, nøytropeni, asteni, utslett, nedsatt appetitt, tørr hud, alopeci, feber, myalgi, irritabilitet, hoste, diaré, dyspné og artralgi. De hyppigst rapporterte bivirkningene med minimum alvorlighetsgrad 3 (frekvens på ≥ 1 %) var nøytropeni, anemi, lymfopeni og trombocytopeni. Sikkerhetsprofilen til daklatasvir i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin var sammenlignbar med den som er sett med peginterferon alfa og ribavirin alene, også blant pasienter med cirrhose.

Liste over bivirkninger i tabellform
Bivirkninger er listet opp i tabell 4 etter behandlingsregime, organklassesystem og frekvens: Svært vanlige (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100), sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000) og svært sjeldne (<1/10 000). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 4: Bivirkninger i kliniske studier

Organklassesystem	Bivirkninger	
Frekvens	*Daklinza +sofosbuvir + ribavirin N=90*	*Daklinza +sofosbuvir N=273*
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
svært vanlige	anemi	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		
Vanlige	nedsatt appetitt	
Psykiatriske lidelser		
Vanlige	insomnia, irritabilitet	insomnia
Nevrologiske sykdommer		
svært vanlige	hodepine	hodepine
Vanlige	svimmelhet, migrene	svimmelhet, migrene
Karsykdommer		
Vanlige	hetetokter	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		
svært vanlige	hoste	
Vanlige	dyspné, anstrengelsesdyspné, nesetetthet	
Gastrointestinale sykdommer		
svært vanlige	kvalme	
Vanlige	diaré, oppkast, abdominalsmerte, gastroøsofagal reflukssykdom, munntørrhet, flatulens	kvalme, diaré, abdominalsmerte
Hud- og underhudssykdommer		
svært vanlige	pruritus	
Vanlige	utslett, alopeci, tørr hud	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		
Vanlige	artralgi, myalgi	artralgi, myalgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
svært vanlige	fatigue	fatigue

Unormale laboratorieverdier
I kliniske utprøvninger av Daklinza i kombinasjon med sofosbuvir med eller uten ribavirin, fikk en pasient en redusert hemoglobin Grad 3. Denne pasienten var i en ribavirin behandlingsgruppe. Unormale laboratorieverdier hos pasienter behandlet med Daklinza, peginterferon alfa og ribavirin var sammenlignbar med de som ble sett hos pasienter behandlet med placebo, peginterferon og ribavirin.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger
Hjertearytmier
Det er rapportert tilfeller av alvorlig bradykardi og hjerteblokk hos pasienter som tar Daklinza i kombinasjon med sofosbuvir og som samtidig ble behandlet med amiodaron, enten alene eller i kombinasjon med andre legemidler som reduserer hjertefrekvensen (se pkt. 4.4 og 4.5).

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt ved bruk av Daklinza hos barn og ungdom < 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er begrenset erfaring med utilsiktet overdosering av daklatasvir i kliniske studier. I kliniske fase 1-studier fikk friske personer opptil 100 mg én gang daglig i opptil 14 dager eller enkeltdoser opptil 200 mg og disse hadde ingen uventede bivirkninger.

Det finnes ingen kjent antidot ved overdose av daklatasvir. Behandling av overdose med daklatasvir bør bestå av generelle støttende tiltak, inkludert monitorering av vitale tegn og observasjon av pasientens kliniske tilstand. Siden daklatasvir har høy proteinbinding (99 %) og har en molekylvekt > 500 er det usannsynlig at dialyse vil føre til en signifikant reduksjon av plasmakonsentrasjonen av daklatasvir.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Direkte virkende antiviralt middel, ATC-kode: J05AX14

Virkningsmekanisme
Daklatasvir er en hemmer av det ikke-strukturelle proteinet 5A (NS5A), et multifunksjonelt protein som er en viktig komponent av HCV replikasjonskomplekset. Daklatasvir hemmer både viral RNA replikasjon og virion ansamling.

Antiviral aktivitet i cellekultur
Daklatasvir hemmer av HCV genotyper 1a og 1b replikasjon i cellebaserte replikon-assay med effektiv konsentrasjonsverdier (50 % reduksjon, EC_{50}) på henholdsvis 0,003-0,050 og 0,001-0,009 nM, avhengig av assaymetode. Daklatasvir EC_{50}-verdier i replikonsystemet var 0,003-1,25 nM for genotypene 3a, 4a, 5a og 6a, og 0,034-19 nM for genotypene 2a samt 0,020 nM for infeksiøs genotype 2a (JFH-1) virus.
Daklatasvir viste en additive til synergiske interaksjoner med interferon alfa, HCV ikke-strukturert protein 3 (NS3) proteasehemmere, HCV ikke-strukturert 5B (NS5B) ikke-nukleosid-hemmere og HCV NS5B nukleosid-analoger i kombinasjonsstudier ved bruk av det cellebaserte HCV-replikon systemet. Ingen antagonisme av antiviral aktivitet ble observert.
Ingen klinisk relevant antiviral aktivitet ble observert ved en rekke RNA-og DNA-virus, inkludert HIV, hvilket bekrefter at daklatasvir, som hemmer et HCV-spesifikt mål, er svært selektiv for HCV.

Resistens i cellekultur
Substitusjoner som fører til daklatasvir resistens i genotype 1-4 ble observert i den N-terminale 100 aminosyre-regionen av NS5A i et cellebasert replikasjonssystem. L31V og Y93H var hyppig observerte resistenssubstitusjoner i genotype 1b, mens M28T, L31V/M, Q30E/H/R og Y93C/H/N var hyppig observerte resistenssubstitusjoner i genotype 1a. Disse substitusjonene førte til lavt resistensnivå (EC_{20} < 1 nM) for genotype 1b, og høyere resistensnivåer for genotype 1a (EC_{50} opptil 350 nM). De mest resistente variantene ved enkel aminosyresubstitusjon i genotype 2a og genotype 3a var henholdsvis F28S (EC_{50} > 300 nM) og Y93H (EC_{50} > 1000 nM). Polymorfismer observert i genotype 4a syntes ikke å påvirke effekten av daklatasvir (EC_{50} 0,007-0,0013 nM). Residue 30 og 93 var de hyppigste observerte variantene, og resistensnivåene var lave til moderate (EC_{50} 0,9-16 nM).

Kryssresistens
HCV replikoner som uttrykte daklatasvir-assosiert resistenssubstitusjoner forble fullt sensitiv for interferon alfa og andre anti-HCV midler med ulike virkningsmekanismer, slik som NS3-protease og NS5B-polymerase (nukleosid og ikke-nukleosid) hemmere.

Klinisk effekt og sikkerhet
I kliniske studier av Daklinza i kombinasjon med sofosbuvir eller med peginterferon alfa og ribavirin, ble HCV RNA verdiene i plasma målt ved å benytte COBAS TaqMan HCV test (versjon 2.0) med

bruk av High Pure System, for en lavere grense for kvantifisering (LLOQ) enn 25 IE/ml. SVR var det primære endepunktet for å bestemme antallet HCV kurerte, som var definert ved HCV RNA mindre enn LLOQ 12 uker etter behandlingsslutt (SVR12) for studiene AI444040, ALLY-3 (AI444218) og AI444042 og ikke-detekterbart HCV RNA 24 uker etter avsluttet behandling (SVR24) for studie AI444010.

Daklatasvir i kombinasjon med sofosbuvir
Effekt og sikkerhet av Daklinza 60 mg én gang daglig i kombinasjon med sofosbuvir 400 mg én gang daglig ved behandling av pasienter med kronisk HCV-infeksjon ble evaluert i to åpne studier (AI444040 og ALLY-3).
I AI444040-studien fikk 211 pasienter med HCV-infeksjon genotype 1, 2 eller 3 og uten cirrhose daklatasvir og sofosbuvir, med eller uten ribavirin. Blant de 167 pasientene med HCV genotype 1 infeksjon var 126 behandlingsnaive og 41 hadde gjennomgått tidligere behandling med et proteasehemmer-(PI) regime (boceprevir eller telaprevir) uten respons. Alle de 44 pasientene med HCV genotype 2 (n=26) eller 3 (n=18) infeksjon var behandlingsnaive. Behandlingsvarighet var 12 uker for 82 behandlingsnaive HCV genotype 1 pasienter, og 24 uker for alle andre pasienter i studien. Median alder hos de 211 pasientene var 54 år (fra 20 til 70). Åttitre prosent (83 %) var hvite, 12 % var svarte/afrikansk-amerikanske, 2 % var asiatiske, 20 % var spanske eller latinamerikanske. Gjennomsnittsscore på FibroTest (en validert ikke-invasiv diagnostisk test) var 0,460 (fra 0,03 til 0,89). Konvertering av FibroTest score til den korresponderende METAVIR score tyder på at 35 % av alle pasientene (49 % av pasienter med tidligere PI-behandling uten respons, 30 % av pasientene med genotype 2 eller 3) hadde ≥ F3 leverfibrose. De fleste pasientene (71 %, inkludert 98 % med tidligere PI-behandling uten respons) hadde IL-28B rs12979860 ikke-CC genotyper.

SVR12 ble oppnådd hos 99 % av pasientene med HCV genotype 1, 96 % av de med genotype 2 og hos 89 % av de med genotype 3 (se tabell 5 og 6). Responsen var rask (virusmengde ved uke 4 viste at > 97 % av pasientene responderte på behandling), og var ikke påvirket av HCV subtype (1a/1b), IL28B genotype eller bruk av ribavirin. Blant behandlingsnaive pasienter med HCV RNA resultater ved både 12. og 24. oppfølgingsuke, var samsvaret mellom SVR12 og SVR24 på 99,45 % uavhengig av behandlingsvarigheten.
Behandlingsnaive pasienter med HCV genotype 1 som fikk 12 ukers behandling hadde tilsvarende respons som de som fikk behandling i 24 uker (tabell 5).

Tabell 5: Behandlingsresultater, daklatasvir i kombinasjon med sofosbuvir, HCV genotype 1 i AI444040-studien

	Behandlingsnaive			**Tidligere behandling med telaprevir eller boceprevir uten respons**		
	daklatasvir + sofosbuvir N=70	**daklatasvir + sofosbuvir + ribavirin N=56**	**Alle N=126**	**daklatasvir + sofosbuvir N=21**	**daklatasvir + sofosbuvir + ribavirin N=20**	**Alle N=41**
Behandlingsslutt Ikke detekterbar HCV RNA	70 (100 %)	56 (100 %)	126 (100 %)	19 (91 %)	19 (95 %)	38 (93 %)
SVR12 (samlet)*	70 (100 %)	55 (98 %)*	125 (99 %)*	21 (100 %)	20 (100 %)	41 (100 %)
12 uker behandlings-varighet	41/41 (100 %)	40/41 (98 %)	81/82 (99 %)	--	--	--
24 uker behandlings-varighet	29/29 (100 %)	15/15 (100 %)	44/44 (100 %)	21 (100 %)	20 (100 %)	41 (100 %)
≥ F3 lever-fibrose	--	--	41/41 (100 %)	--	--	20/20 (100 %)

* Pasienter som hadde manglende data ved oppfølging i uke 12 ble ansett som respondere hvis deres neste tilgjengelige HCV RNA-verdi var < LLOQ. Én behandlingsnaiv pasient manglet data for både uke 12 og 24 etter behandling.

Tabell 6: Behandlingresultater, daklatasvir i kombinasjon med sofosbuvir i 24 uker, behandlingsnaive pasienter med HCV genotype 2 eller 3 i AI444040-studien

	Genotype 2			Genotype 3		
	daklatasvir + sofosbuvir N=17	**daklatasvir + sofosbuvir + ribavirin N=9**	**Alle Genotype 2 N=26**	**daklatasvir + sofosbuvir N=13**	**daklatasvir + sofosbuvir + ribavirin N=5**	**Alle Genotype 3 N=18**
Behandlingsslutt						
Ikke detetektbar HCV RNA	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 lever fibrose			8/8 (100 %)			5/5 (100 %)
Virologisk svikt						
Virologisk gjennombrudd**	0	0	0	1 (8 %)	0	1 (6 %)
Tilbakefall**	0	0	0	1/11 (9 %)	0	1/16 (6 %)

* Pasienter som hadde manglende data ved oppfølging i uke 12 ble ansett som respondere hvis deres neste tilgjengelige HCV RNA-verdi var < LLOQ. Én pasient med HCV genotype 2-infeksjon manglet data for både uke 12 og 24 etter behandling.

** Pasienten med virologisk gjennombrudd oppfylte den opprinnelige protokolldefinisjonen av bekreftet HCV RNA < LLOQ, påvisbar ved behandling uke 8. Tilbakefall ble definert som HCV RNA ≥ LLOQ under oppfølging etter HCV RNA < LLOQ ved slutten av behandlingen. Tilbakefall omfatter observasjoner gjennom oppfølging uke 24.

I ALLY-3-studien evaluerte man kombinasjonen daklatasvir og sofosbuvir administrert i 12 uker til 152 voksne pasienter med HCV genotype 3. 101 pasienter var behandlings-naive og 51 pasienter hadde ikke hatt effekt av tidligere antiviral behandling. Median alder var 55 år (variasjon: 24 til 73); 90 % av pasientene var hvite; 4 % var svarte/afrikansk-amerikanske; 5 % var asiatiske; 16 % var spanske eller latinamerikanske. Median virusbelastning var 6,42 $\log_{10}$ IE/ml, og 21 % av pasientene hadde kompensert cirrhose. De fleste pasientene (61 %) hadde ikke-CC genotyper IL-28B rs12979860.

90 % av de behandlingsnaive pasientene og 86 % av de behandlingserfarne pasientene oppnådde SVR12. Responsen var hurtig (virusbelastning i uke 4 viste at flere enn 95 % av pasientene responderte på behandlingen), og ble ikke påvirket av IL28B genotype. SVR12-verdiene var lavere hos pasienter med cirrhose (se tabell 7).

Tabell 7: Behandlingsresultater, daklatasvir i kombinasjon med sofosbuvir i 12 uker, pasienter med HCV genotype 3 i ALLY-3-studien

	Behandlingsnaive N=101	**Behandlings-erfarne* N=51**	**Totalt N=152**
Behandlingsslutt Ikke detekterbar HCV RNA	100 (99 %)	51 (100 %)	151 (99 %)
SVR12**	91 (90 %)	44 (86 %)	135 (89 %)

Tabell 7: Behandlingsresultater, daklatasvir i kombinasjon med sofosbuvir i 12 uker, pasienter med HCV genotype 3 i ALLY-3-studien

	Behandlingsnaive N=101	Behandlings-erfarne* N=51	Totalt N=152
Uten cirrhose‡	73/75 (97 %)	32/34 (94 %)	105/109 (96 %)
Med cirrhose‡	11/19 (58 %)	9/13 (69 %)	20/32 (63 %)
Virologisk svikt			
Virologisk gjennombrudd	0	0	0
Detekterbar HCV RNA ved behandlingsslutt	1 (1 %)	0	1 (0,7 %)
Tilbakefall	9/100 (9 %)	7/51 (14 %)	16/151 (11 %)

* De fleste behandlingserfarne pasientene hadde fått interferon-basert behandling. 7 pasienter fikk imidlertid sofosbuvir + ribavirin og 2 pasienter fikk en cyklofilin-inhibitor.

** Pasienter som manglet data ved oppfølging i uke 12 ble ansett som respondere dersom neste tilgjengelige HCV RNA-verdi var <LLOQ. Se Resistens i kliniske studier for SVR-verdier med og uten baseline polymorfisme.

‡ Cirrhose ble bestemt ved leverbiopsi hos 14 pasienter (METAVIR F4), hos 11 pasienter ved FibroScan >14,6 kPa eller FibroTest-score ≥0,75, og hos 7 pasienter ved aspartat aminotransferase (AST): blodplate ratioindeks (APRI) >2. Hos 11 pasienter var cirrhosestatus manglende eller ufullstendig (FibroTest-score >0,48 til <0,75 eller APRI >1 til ≤2).

Compassionate use

Pasienter med HCV-infeksjon (uavhengig av genotyper), med høy risiko for dekompensering eller død innen 12 måneder dersom de ikke fikk behandling, ble behandlet i compassionate use-program. Pasienter med genotype 3-infeksjoner ble behandlet med daklatasvir + sofosbuvir +/- ribavirin i 12 eller 24 uker. En foreløpig analyse viste at lengre behandlingstid var forbundet med en lavere risiko for tilbakefall (5%). Relevansen av å inkludere ribavirin som del av 24-ukers behandlingsregime er uklar. I en kohort ble flertallet av pasientene behandlet med daklatasvir + sofosbuvir + ribavirin i 12 uker.Tilbakefallsfrekvensen var ca. 15 %, med tilsvarende tall for pasienter med Child-Pugh A, B og C. Programmene tillater ikke en direkte sammenligning mellom de12- og 24-ukers behandlingsregimene.

Daklatavir i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin

AI444042 og AI444010 var randomiserte, dobbeltblinde studier som evaluerte effekt og sikkerhet av daklatasvir i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin (pegIFN/RBV) i behandling av kronisk HCV-infeksjon hos behandlingsnaive voksne med kompensert leversykdom (inkludert cirrhose). AI444042 inkluderte pasienter med HCV genotype 4-infeksjon, og AI444010 inkluderte pasienter med enten genotype 1 eller 4. AI444043 var en åpen studie med én arm, med daklatasvir og pegINF/RBV til behandling av behandlingsnaïve voksne med kronisk HCV genotype 1 infeksjon som samtidig hadde HIVinfeksjon.

AI444042: Pasientene fikk daklatasvir 60 mg én gang daglig (n=82) eller placebo (n=42) pluss pegIFN/RBV i 24 uker. Pasienter i daklatasvir behandlingsgruppen som ikke hadde ikke-detekterbar HCV RNA ved både uke 4 og 12, og alle pasientene som fikk placebo, fortsatte med pegIFN/RBV i ytterligere 24 uker. Behandlede pasienter hadde en median alder på 49 år (fra 20 til 71); 77 % av pasientene var hvite; 19 % var svarte/afrikansk-amerikanske; 4 % var spanske eller latinamerikanske. Ti prosent av pasientene hadde kompensert cirrhose, og 75 % av pasientene hadde IL-28B rs12979860 ikke-CC genotyper. Behandlingsresultatene i studien AI444042 presenteres i tabell 8. Responsen var rask (ved uke 4 hadde 91 % av daklatasvir-behandlede pasienter HCV RNA < LLOQ). SVR12 verdiene var høyere for pasienter med IL-28B CC genotype enn for de med ikke-CC genotyper og for pasienter med baseline HCV RNA < 800 000 IE/ml, men gjennomgående høyere hos daklatasvir-behandlede pasienter enn for placebo-behandlede pasienter i alle undergrupper.

AI444010: Pasienter fikk daklatasvir 60 mg én gang daglig (n=158) eller placebo (n=78) pluss pegIFN/RBV ut uke 12. Pasienter inkludert i behandlingsgruppen med daklatasvir 60 mg én gang daglig som hadde HCV RNA < LLOQ ved uke 4 og ikke-detetektbar ved uke 10 ble deretter randomisert til å motta ytterligere 12 ukers behandling med daklatasvir 60 mg + pegIFN/RBV eller placebo + pegIFN/RBV, med en total behandlingsvarighet på 24 uker. Pasienter som opprinnelige fikk placebo og de i daklatasvir-gruppen som ikke oppnådde HCV RNA < LLOQ ved uke 4 og ikke-detekterbart ved uke 10, fortsatte pegIFN/RBV for å fullføre 48 ukers behandling.Behandlede pasienter hadde en median alder på 50 år (fra18 til 67), 79 % av pasientene var hvite, 13 % var svarte/afrikansk-amerikanske, 1 % var asiatiske, 9 % var spanske eller latinamerikanske. Av pasientene hadde 7 % kompensert cirrhose, 92 % hadde HCV genotype 1 (72 % 1a og 20 % 1b) og 8 % hadde HCV genotype 4, 65 % av pasientene hadde IL-28B rs12979860 ikke-CC genotyper.

Behandlingsresultat i studie AI444010 for pasienter med HCV genotype 4 er presentert i tabell 8. For HCV genotype 1 var SVR12-verdier 64 % (54 % for 1a, 84 % for 1b) for pasienter som ble behandlet med daklatasvir + pegIFN/RBVog 36 % for pasienter behandlet med placebo + pegIFN/RBV. For pasienter behandlet med daklatasvir, med HCV RNA-resultater i både oppfølgingsuke 12 og 24, samsvarte SVR12 og SVR24 med 97 % for HCV genotype 1 og 100 % for HCV genotype 4.

Tabell 8: Behandlingsresultater, daklatasvir i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin (pegIFN/RBV), behandlingsnaive pasienter med HCV genotype 4

	Studie AI444042		**Studie AI444010**	
	daklatasvir + pegIFN/RBV	**pegIFN/RBV**	**daklatasvir + pegIFN/RBV**	**pegIFN/RBV**
	N=82	**N=42**	**N=12**	**N=6**
Behandlingsslutt				
Ikke detektbar HCV RNA	74 (90 %)	27 (64 %)	12 (100 %)	4 (67 %)
SVR12*	67 (82 %)	18 (43 %)	12 (100 %)	3 (50 %)
Uten cirrhose	56/69 (81 %)**	17/38 (45 %)	12/12 (100 %)	3/6 (50 %)
Med cirrhose	7/9 (78 %)**	1/4 (25 %)	0	0
Virologisk svikt				
Virologisk svikt på behandling‡	8 (10 %)	15 (36 %)	0	0
Tilbakefall‡	2/74 (3 %)	8/27 (30 %)	0	1/4 (25 %)

* Pasienter som hadde manglende data ved oppfølging i uke 12 ble ansett som respondere dersom deres neste tilgjengelige HCV RNA-verdi var < LLOQ.

** Cirrhosestatus ble ikke rapportert for fire pasienter i daklatasvir + pegIFN/RBV-gruppen.

‡ Virologisk svikt under behandling omfatter virologisk gjennombrudd (bekreftet økning i virusmengde > 1 $\log_{10}$ fra nadir eller annen bekreftet HCV RNA ≥ LLOQ etter bekreftet ikke-detekterbar under behandling), pasienter som oppfylte protokolldefinerte kriterier for inneffektiv behandling, og pasienter med manglende eller detekterbar HCV-RNA ved slutten av behandlingen. Tilbakefall ble definert som bekreftet detekterbar HCV RNA ≥ LLOQ under oppfølging av pasienter med ikke-detekterbar HCV ved slutten av behandlingen.

AI444043: 301 behandlingsnaïve pasienter med HCV genotype 1 infeksjon og samtidig HIV infeksjon (10 % med kompensert chirrose) ble behandlet med daklatasvir i kombinasjon med pegINF/RBV. Daklatrasvirdosen var 60 mg én gang daglig, med dosejustering for samtidig antiretroviral bruk (se pkt. 4.5). Pasienter som fikk virologisk respons [HCV RNA ikke-detekterbar ved uke 4 og 12] fullførte behandlingen etter 24 uker, mens de som ikke fikk virologisk respons fikk ytterligere

24 ukers behandling med pegIFN/RBV for å fullføre totalt 48 ukers behandling i studien. SVR12 ble oppnådd hos 74 % av pasientene i denne studien (genotype 1a: 70 %, genotype 1b: 79 %).

Langtids effektdata
Begrensede data er tilgjengelig fra en pågående oppfølgingsstudie for å vurdere varighet av respons opptil 3 år etter behandling med daklatasvir. Hos pasienter som oppnådde SVR12 med daklatasvir og sofosbuvir (± ribavirin) med en median oppfølgingsvarighet etter SVR12 på 15 måneder, har det ikke vært noen tilbakefall. Hos pasienter som oppnådde SVR12 med daklatasvir + pegIFN/RBV med en median oppfølgingsvarighet etter SVR12 på 22 måneder, fikk 1 % av pasientene tilbakefall.

Resistens i kliniske studier
Daklatasvir i kombinasjon med sofosbuvir
I studie AI444040 var baseline NS5A polymorfismer, kjent for å gi resistens mot daklatasvir *in vitro*, detektert hos 16 % (33/203) av pasientene (9/130 genotype 1a, 4/32 genotype 1b, 14/23 genotype 2 og 6/18 genotype 3). Disse NS5A resistens-assosierte polymorfiene (RAPs) inkluderte M28T, Q30E/H/R, L31M og Y93C/H/N hos genotype 1a pasienter, L31M og Y93H hos genotype 1b pasienter, L31M hos genotype 2 pasienter, og A30K/S, L31M og Y93H hos genotype 3 pasienter.
Med unntak av én pasient, som ble infisert med genotype 3 og som opplevde viralt tilbakefall etter behandling med daklatasvir og sofosbuvir uten ribavirin, oppnådde alle pasientene med pre-eksisterende daklatasvir resistensvarianter SVR. Resistensanalyse av den ene genotype 3-infiserte pasienten med tilbakefall, viste ingen andre resistens-assosierte endringer ved tilbakefall annet enn pre-eksisterende NS5A-A30K S62I/V polymorfisme.

I en analyse av 148 pasienter i ALLY-3 med tilgjengelige resistensdata ved baseline, hadde virus fra 52 % (77/148) av pasientene baseline NS5A polymorfisme i resistens-assosierte posisjoner (enhver endring/forskjell fra referansen i aminosyreposisjon 28, 30, 31, 58, 62, 92 eller 93) som ble identifisert ved populasjonsbasert sekvensering. SVR-verdier ved eller i fravær av cirrhose og NS5A polymorfisme ved baseline er vist i tabell 9. Populasjonsbasert sekvensering av baseline NS5B-sekvenser hos enhver pasient i ALLY-3 avdekket ingen substitusjoner i S282T, som er assosiert med sofosbuvir-resistens.

Tabell 9: SVR12-verdier hos pasienter med HCV genotype 3 med/uten baseline NS5A polymorfisme, i henhold til cirrhosestatus, studie ALLY-3 (Daklinza + sofosbuvir i 12 uker)

NS5A Polymorfismer	SVR12 med NS5A polymorfismer			SVR12 uten NS5A polymorfismer		
	Totalt	Cirrhose	Ikke cirrhose	Totalt	Cirrhose	Ikke cirrhose
Polymorfismer som registrerte NS5A residuer andre enn Y93*	58/64 (91 %)	9/14 (64 %)	49/50 (98 %)	66/71 (93 %)	10/14 (71 %)	56/57 (98 %)
Y93H**	7/13 (54 %)	1/4 (25 %)	6/9 (67 %)	124/135 (92 %)	19/28 (68 %)	105/107 (98 %)

* Polymorfismer som registrerte NS5A aminosyreposisjoner, inkludert M28, A30, L31, P58, S62 og E92. 13 pasienter (4 cirrhotiske og 9 ikke-cirrhotiske) med Y93H ved baseline ble ekskludert fra denne analysen.
** 9 % (13/148) av pasientene hadde NS5A-Y93H ved baseline.

17 av 152 HCV genotype 3-infiserte pasienter som ble behandlet i ALLY-3-studien opplevde virologisk svikt. Post-baseline sekvenseringsdata av NS5A og NS5B var tilgjengelig for virus fra henholdsvis 17/17 og 16/17 pasienter. Virus fra alle 17 pasienter inneholdt én eller flere av de NS5A-resistens-assosierte substitusjonene A30K/S, L31I, S62A/L/P/T, og Y93H ved svikt. Den vanligste substitusjonen ved svikt var Y93H (15 pasienter). Denne substitusjonen ble observert ved baseline hos 6 pasienter, og oppsto senere hos 9 pasienter. Med hensyn til NS5B hadde 1 av 16 pasienter virus med den oppståtte NS5B resistens-assosierte substitusjonen S282T ved svikt.
Det er begrenset data tilgjengelig fra ALLY-3-studien vedrørende varigheten til substitusjoner assosiert med daklatasvir-resistens.

Daklatasvir i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin
NS5A polymorfismer, kjent for å gi resistens mot daklatasvir *in vitro* (genotype 1a: M28T, Q30H/R, L31M/V, Y93H/N; genotype 1b: L31M, Y93C/H; genotype 4: L28M, L30R, M31V) ble observert før behandling hos 9/125 (7 %) genotype 1a, 8/50 (16 %) genotype 1b og 57/94 (61 %) genotype 4 behandlingsnaive pasienter. De fleste av pasientene (5/9 [56 %] genotype 1a 6/8 [75 %] genotype 1b og 52/57 [91 %] genotype 4 pasienter) med disse NS5A RAPs før behandling oppnådde SVR.
Hos 210 (153 genotype 1a og 57 genotype 1b) behandlingsnaive pasienter og tidligere ikke-responderende pasienter som opplevde behandlingssvikt, var det generelt NS5A resistens-assosierte varianter som oppsto (139/153 genotype 1a og 49/57 genotype 1b). De hyppigst detekterte NS5A variantene inkluderte Q30E eller Q30R i kombinasjon med L31M. De fleste pasientene med behandlingssvikt og genotype 1a hadde oppståtte NS5A varianter detektert ved Q30 (127/139 [91 %], og de fleste pasientene med behandlingssvikt og genotype 1b hadde oppståtte NS5A varianter detektert ved L31 (37/49[76 %] og/eller Y93H (34/49[69 %]. Disse NS5A variantene ble detektert samtidig hos 36/49 (74 %) av pasientene ved svikt og enten oppsto de sammen (25/36 [69 %] pasienter med L31M/V-Y93H) eller ved at én oppsto og den andre var pre-eksisterende (11/36 [31 %] pasienter).
Hos 133 (103 genotype 1a and 30 genotype 1b) behandlingsnaive pasienter og tidligere ikke-responderende pasienter som ikke oppnådde SVR24 og var monitorert ved uke 48 etter behandling, vedvarte signatur genotype 1a og genotype 1b NS5A resistens-assosierte varianter generelt. Endring til villtype sekvens var detektert hos 2/133 (2 %; 2/103 genotype 1a and 0/30 genotype 1b pasienter) med virologisk svikt.

Pediatrisk populasjon
Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Daklinza i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av kronisk hepatitt C virus (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til daklatasvir ble evaluert hos friske voksne personer og hos pasienter med kronisk HCV. Etter gjentatte perorale doser med daklatasvir 60 mg én gang daglig i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin hos behandlingsnaive pasienter med genotype 1 kronisk HCV, var det geometriske gjennomsnittet (CV %) for daklatasvir C_{maks} 1534 (58) ng/ml, $AUC_{0\text{-}24timer}$ var 14122 (70) ng•time/ml og C_{min} var 232 (83) ng/ml.

Absorpsjon
Daklatasvir administrert som en tablett ble raskt absorbert ved gjentatt peroral dosering, med maksimale plasmakonsentrasjoner observert etter mellom 1-2 timer.
C_{maks}, AUC og C_{min} for Daklatasvir økte tilnærmet proporsjonalt med dosen. "Steady-state" ble oppnådd etter 4 dager ved administrering én gang daglig. Ved 60 mg dose var eksponeringen av daklatasvir lignende for friske personer og HCV-infiserte pasienter.
In vitro og *in vivo* studier viste at daklatasvir er et P-gp-substrat. Den absolutte biotilgjengeligheten for tablettformuleringen er 67 %.

Effekt av mat på oral absorpsjon
Administrering av 60 mg daklatasvir tabletter etter et fettrikt måltid hos friske personer, reduserte C_{maks} og AUC for daklatasvir med henholdsvis 28 % og 23 %, sammenlignet med administrering på fastende mage. Administrering av 60 mg daklatasvir tablett etter et lett måltid ga ingen reduksjon i eksponering for daklatasvir.

Distribusjon
Proteinbinding av daklatasvir var omtrent 99 % hos HCV-infiserte pasienter ved "steady-state"og var uavhengig av dose i studert doseområde (1 mg-100 mg). Hos pasienter som fikk daklatasvir 60 mg tablett peroralt etterfulgt av 100 µg [^{13}C,^{15}N]-daklatasvir intravenøs dose, var beregnet distribusjonsvolum ved "steady-state" 47 liter. Studier *in vitro* indikerer at daklatasvir transporteres

aktivt og passivt inn i hepatocytter. Den aktive transporten medieres av OCT1 og andre uidentifiserte opptakstransportører, men ikke av organisk aniontransportør (OAT) 2, natriumtaurokolat ko-transporterende polypeptid (NTCP) eller OATPs.
Daklatasvir er en hemmer av P-gp, OATP 1B1 og BCRP. Daklatasvir er *in vitro* en hemmer av renale opptakstransportører, OAT1 og 3 og OCT2, men det forventes ikke at den har en klinisk effekt på farmakokinetikken til substrater av disse transportørene.

Biotransformasjon
In vitro og *in vivo* studier viste at daklatasvir er et substrat for CYP3A, der CYP3A4 er hoved CYP-isoformen som er ansvarlig for metabolismen. Ingen metabolitter i sirkulasjonen nådde verdier høyere enn 5 % av konsentrasjonen til modersubstansen.
Daklatasvir *in vitro* hemmet ikke (IC_{50} > 40 mikroM) CYP enzymene 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, eller 2D6.

Eliminasjon
Etter oral administrering av en enkeltdose av ^{14}C-daklatasvir hos friske personer ble 88 % av den totale radioaktiviteten gjennfunnet i faeces (53 % som uforandret legemiddel) og 6,6 % ble utskilt i urinen (hovedsakelig som uforandret legemiddel). Disse dataene indikerer at leveren er hovedorgan for eliminasjon av daklatasvir hos mennesker. Studier *in vitro* indikerer at daklatasvir transporteres aktivt og passivt inn i hepatocytter. Den aktive transporten medieres av OCT1 og andre uidentifiserte opptakstransportører. Den terminale halveringstiden til daklatasvir varierte fra 12-15 timer ved administrering av gjentatte doser med daklatasvir hos HCV-infiserte pasienter. Hos pasienter som fikk daklatasvir 60 mg tablett peroralt etterfulgt av 100 µikrog [^{13}C,^{15}N]-daklatasvir intravenøs dose,var totalclearance på 4,24 liter/time.

Spesielle populasjoner
Nedsatt nyrefunksjon
Farmakokinetikken til daklatasvir etter en 60 mg dose peroralt ble studert hos pasienter uten HCV med nedsatt nyrefunksjon. AUC for ubundet daklatasvir var estimert til å være henholdsvis 18 %, 39 % og 51 % høyere for pasienter med kreatininclearance (CLcr) verdier på 60, 30, 15 ml/min i forhold til pasienter med normal nyrefunksjon. Pasienter med terminal nyresykdom som krevde hemodialyse hadde en økning i AUC for daklatasvir på 27 % og en økning i ubundet AUC på 20 %.sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon
Farmakokinetikken til daklatasvir etter en enkel 30 mg dose peroralt ble studert hos pasienter uten HCV-infeksjon, men med mild (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) og alvorlig (Child-Pugh C) nedsatt leverfunksjon sammenlignet med pasienter uten nedsatt leverfunksjon. C_{maks} og AUC for samlet daklatasvir (fritt og proteinbundet legemiddel) var lavere hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Nedsatt leverfunksjon hadde imidlertid ingen klinisk signifikant effekt på den frie legemiddelkonsentrasjonen av daklatasvir (se ptk. 4.2).

Eldre
Farmakokinetisk populasjonsanalyse av data fra kliniske studier indikerer at alder tilsynelatende ikke hadde en effekt på farmakokinetikken til daklatasvir. Det er begrensede data fra pasienter ≥ 65 år (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon
Farmakokinetikken til daklatasvir hos pediatriske pasienter er ikke evaluert.

Kjønn
Farmakokinetiske populasjonsanalyser identifiserte kjønn som en statistisk signifikant kovariat på daklatasvir sin orale clearance (CL/F). Kvinnelige pasienter hadde en litt lavere CL/F, men omfanget av effekten på daklatasvireksponering er ikke av klinisk betydning.

Etnisitet
Farmakokinetiske populasjonsanalyser av data fra kliniske studier identifiserte etnisitet (kategorier "andre" [pasienter som ikke er hvite, svarte eller asiatiske] og "svarte") som en statistisk signifikant kovariat på daklatasvir sin orale clearance (CL/F) og tydelig distribusjonsvolum (Vc/F), resulterte i noe høyere eksponering sammenlignet med hvite pasienter. Styrken av denne effekten på eksponering av daklatasvir er ikke av klinisk betydning.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitet
I studier av gjentatt toksisitet hos dyr er det observert effekter på lever (Kupffer-celle hypertrofi/hyperplasi, mononukleære celleinfiltrater og galleganghyperplasi) og effekter på binyre (endringer av vakuoler i cytoplasma og binyrebark hypertrofi/hyperplasi) ved samme eller noe høyere eksponering enn klinisk AUC eksponering. Hos hund ble det observert hypocellulær beinmarg med korrelerte kliniske patologiske endringer ved eksponering 9 ganger klinisk AUC eksponering. Ingen av disse effektene er observert hos mennesker.

Karsinogenese og mutagenese
Daklatasvir viste ingen karsinogenitet hos mus eller hos rotter ved henholdsvis 8 eller 4 ganger klinisk AUC eksponering. Det er ingen bevis for mutagen eller klastogen aktivitet observert i *in vitro* mutagenese (Ames) tester, pattedyrcelle mutasjonstest i ovarieceller fra kinesiske hamstre eller i en *in vivo* oral mikronukleær studie hos rotter.

Fertilitet
Daklatasvir viste ingen effekt på fertilitet i hunnrotter ved noen av de testede dosene. Den høyeste AUC-verdien i hunner uten effekt var 18 ganger klinisk AUC eksponering. Hos hannrotter var effektene på reproduksjonsendepunkter begrenset til redusert vekt av prostata/sædblære og en minimal økning i endret morfologi av sædceller ved 200 mg/kg/dag. Ingen funn viste imidlertid noen negativ påvirkning på fertilitet eller antall levedyktige befruktninger. Hos hanrotter er AUC assosiert med denne dosen 19 ganger klinisk AUC eksponering.

Embryoføtal utvikling
Daklatasvir er embryotoksisk og teratogent hos rotter og kaniner ved eller over 4 ganger (rotte) og 16 ganger (kanin) den kliniske AUC eksponeringen. Utviklingstoksisitet bestod av økt embryoføtal dødelighet, redusert fostervekt og økt forekomst av føtale misdannelser og forandringer. Hos rotte forekom misdannelsene hovedsakelig i hode, skalle, øyne, ører, nese, lepper, gane eller lemmer og hos kanin, ribbein og hjerte/karsystemet. Toksisitet hos hunndyr inkluderte mortalitet, aborter, kliniske bivirkninger, reduksjon i kroppsvekt og matinntak ble sett hos begge arter ved 25 ganger (rotte) og 72 ganger (kanin) klinisk AUC eksponering.

I en studie på pre- og postnatal utvikling hos rotter var det verken maternal- eller utviklingstoksisitet ved doser opptil 50 mg/kg/dag, assosiert med AUC-verdier på 2 ganger klinisk AUC eksponering. Ved høyeste dose (100 mg/kg/dag) inkluderte maternal toksisitet mortalitet og dystoki, utviklingstoksisitet inkluderte en liten reduksjon i levedyktighet av avkom i peri- og neonatale perioder og reduksjoner i fødselsvekt som vedvarte inn i voksenlivet. AUC-verdien assosiert med denne dosen var på 4 ganger klinisk AUC eksponering.

Utskillelse i morsmelk
Daklatasvir ble utskilt i morsmelk hos diegivende rotter med konsentrasjoner på 1,7 til 2 ganger de maternale plasmanivåene.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne
Laktose, vannfri
Cellulose, mikrokrystallinsk
Krysskarmellosenatrium
Silikondioksid (E551)
Magnesiumstearat

Tablett, filmdrasjert
Hypromellose
Titandioksid (E171)
Makrogol 400
Indigokarmin aluminiumlake (E132)
Jernoksid, gul (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Polyvinylklorid/polyklortrifluroetylen (PVC/PCTFE) klar blisterpakning/aluminiumsfolie som dekkfolie.
Pakningsstørrelse på 28 filmdrasjerte tabletter i perforerte endose blisterpakninger.
Pakningsstørrelse på 28 filmdrasjerte tabletter i ikke-perforerte kalenderblisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. august 2014

10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.

VEDLEGG II

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon. Videre skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

TEKST PÅ YTRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Daklinza 30 mg tabletter, filmdrasjerte
daklatasvir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 30 mg daklatasvir (som dihydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter, filmdrasjerte
28 x 1 tablett, filmdrasjert

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/939/001 28 tabletter (kalenderpakninger)
EU/1/14/939/002 28 x 1 tablett

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Daklinza 30 mg

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER) ELLER STRIPS

TEKST PÅ ENDOSE BLISTER (PERFORERTE)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Daklinza 30 mg tabletter
daklatasvir

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BMS

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER) ELLER STRIPS

TEKST PÅ KALENDER BLISTER (IKKE-PERFORERTE)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Daklinza 30 mg tabletter
daklatasvir

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Mandag Tirsdag Onsdag Torsdag Fredag Lørdag Søndag

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

TEKST PÅ YTRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Daklinza 60 mg tabletter, filmdrasjerte
daklatasvir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 60 mg daklatasvir (som dihydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter, filmdrasjerte
28 x 1 tablett, filmdrasjert

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/939/003 28 tabletter (kalenderpakninger)
EU/1/14/939/004 28 x 1 tablett

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Daklinza 60 mg

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER) ELLER STRIPS

TEKST PÅ ENDOSE BLISTER (PERFORERTE)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Daklinza 60 mg tabletter
daklatasvir

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BMS

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER) ELLER STRIPS

TEKST PÅ KALENDER BLISTER (IKKE-PERFORERTE)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Daklinza 60 mg tabletter
daklatasvir

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Mandag Tirsdag Onsdag Torsdag Fredag Lørdag Søndag

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Daklinza 30 mg tabletter, filmdrasjerte

daklatasvir

▼Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:
1. Hva Daklinza er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Daklinza
3. Hvordan du bruker Daklinza
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Daklinza
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Daklinza er og hva det brukes mot

Daklinza inneholder virkestoffet daklatasvir. Det brukes for å behandle voksne pasienter med hepatitt C, en infeksjonssykdom som påvirker leveren og forårsakes av hepatitt C virus.

Dette legemidlet virker ved å hindre hepatitt C virus fra å formere seg og infisere nye celler. Det senker mengden hepatitt C virus i kroppen din og fjerner viruset fra blodet ditt over en tidsperiode.

Daklinza skal alltid brukes sammen med andre legemidler mot hepatitt C infeksjon og må aldri brukes alene.

Det er veldig viktig at du også leser pakningsvedleggene for de andre legemidlene som du skal ta sammen med Daklinza. Rådfør deg med lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om disse legemidlene.

2. Hva du må vite før du bruker Daklinza

Bruk ikke Daklinza
- dersom du er allergisk overfor daklatasvir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6 i dette pakningsvedlegget).
- dersom du bruker noen av de følgende legemidlene (via munnen eller på andre måter som påvirker hele kroppen)
  - fenytoin, karbamazepin, okskarbazepin eller fenobarbital, som brukes mot epileptiske anfall
  - rifampicin, rifabutin eller rifapentin, antibiotika som brukes til behandling av tuberkulose
  - deksametason, et steroid som brukes til behandling av allergi og betennelsessykdommer
  - legemidler som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum,* et naturlegemiddel).

Disse legemidlene reduserer effekten av Daklinza og kan føre til at behandlingen din ikke virker. Informer legen din umiddelbart dersom du tar noen av disse legemidlene.

Siden Daklinza alltid skal brukes i kombinasjon med andre legemidler mot hepatitt C infeksjon, bør du også lese avsnittet "Bruk ikke" i pakningsvedleggene for disse legemidlene. Kontakt lege eller apotek dersom du er usikker på noe av informasjonen i pakningsvedleggene.

Advarsler og forsiktighetsregler
Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Daklinza.

Informer legen din dersom noe av det følgende gjelder deg:
- du for tiden bruker, eller i løpet av de siste månedene har brukt legemidlet amiodaron for å behandle uregelmessig hjerterytme (legen din kan vurdere andre behandlingsalternativer hvis du har brukt dette legemidlet)
- du har en infeksjon med hepatitt B virus
- du har gjennomgått, eller venter på å gjennomgå en levertransplantasjon eller en annen organtransplantasjon
- leveren din er skadet og fungerer ikke som den skal (dekompensert leversykdom)

Informer legen din umiddelbart dersom du bruker et legemiddel mot hjerterytmeproblemer og under behandling opplever følgende:
- Kortpustethet
- Ørhet
- Hjertebank
- Besvimelsesanfall

Barn og ungdom
Daklinza er ikke anbefalt til pasienter under 18 år. Daklinza har ennå ikke blitt undersøkt hos barn og ungdom.

Andre legemidler og Daklinza
Rådfør deg med lege eller apoteket dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er fordi Daklinza kan påvirke måten andre legemidler virker på. I tillegg kan andre legemidler påvirke måten Daklinza virker på. Legen din kan ha behov for å justere Daklinzadosen eller det kan være enkelte legemidler du ikke kan ta sammen med Daklinza.

Bruk ikke Daklinza hvis du tar noen av de følgende legemidlene:
- fenytoin, karbamazepin, okskarbazepin eller fenobarbital, brukes til behandling av epileptiske anfall
- rifampicin, rifabutin eller rifapentin, antibiotika som brukes til behandling av tuberkulose
- deksametason, et steroid som brukes til behandling av allergi og betennelsessykdommer
- legemidler som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum,* et naturlegemiddel)

Disse legemidlene reduserer effekten av Daklinza slik at behandlingen ikke virker. Informer legen umiddelbart dersom du tar noen av disse legemidlene.

Informer legen din dersom du bruker noen av de følgende legemidlene:
- amiodaron eller digoksin, som brukes mot uregelmessig hjerterytme
- atazanavir/ritonavir, atazanavir/kobicistat, elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirdisoproksilfumarat kombinasjonstablett, etravirin, nevirapin eller efavirenz, brukes til behandling av HIV-infeksjon
- boceprevir eller telaprevir, brukes til behandling av hepatitt C-infeksjon
- klaritromycin, telitromycin eller erytromycin, brukes til behandling av bakterieinfeksjon
- dabigatraneteksilat, brukes til forebygging av blodpropp
- ketokonazol, itrakonazol, posakonazol eller vorikonazol, brukes til behandling av soppinfeksjoner
- verapamil, dilitiazem, nifedipin eller amlodipin, brukes til å senke blodtrykket
- rosuvastatin, atorvastatin, fluvastatin, simvastatin, pitavastatin eller pravastatin, brukes til å redusere kolesterol i blodet

- p-piller (orale prevensjonsmidler)

For noen av disse legemidlene kan legen ha behov for å justere dosen din med Daklinza.

Graviditet og prevensjon
Rådfør deg med lege dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Slutt å ta Daklinza dersom du blir gravid og kontakt legen din umiddelbart.

Du må ikke ta Daklinza dersom du er gravid.
Bruk sikker prevensjon under og i 5 uker etter behandling med Daklinza dersom du kan bli gravid.

Daklinza brukes noen ganger sammen med ribavirin. Ribavirin kan skade ditt ufødte barn. Det er derfor veldig viktig at du (eller din partner) ikke blir gravid under denne behandlingen.

Amming
Det er ukjent om Daklinza overføres til morsmelk hos mennesker. Du bør ikke amme under behandling med Daklinza.

Kjøring og bruk av maskiner
Noen pasienter har rapportert svimmelhet, konsentrasjonsproblemer og synsproblemer mens de har tatt Daklinza sammen med andre legemidler mot sin hepatitt C infeksjon. Ikke kjør bil eller bruk maskiner dersom du har noen av disse bivirkningene.

Daklinza inneholder laktose
Rådfør deg med legen din før du bruker Daklinza dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse ovenfor noen sukkerarter (f.eks. laktose).

3. Hvordan du bruker Daklinza

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Anbefalt dose
Den anbefalte dosen for Daklinza er 60 mg én gang daglig. . Svelg tabletten hel. Ikke tygg eller knus tabletten, da den har en svært ubehagelig smak. Daklinza kan tas med eller utenom mat.

Enkelte andre legemidler kan påvirke Daklinza og endre mengden av Daklinza i kroppen din. Dersom du bruker noen av disse legemidlene, kan legen din bestemme at den daglige dosen av Daklinza skal endres. Dette for å sørge for at behandlingen er sikker og effektiv for deg.

Siden Daklinza alltid skal brukes sammen med andre legemidler mot hepatitt C infeksjon, bør du lese pakningsvedleggene for disse legemidlene. Kontakt lege eller apotek dersom du har noen spørsmål.

Hvor lenge du skal bruke Daklinza
Sørg for at du tar Daklinza så lenge som legen din har sagt at du skal ta det.

Varigheten av behandlingen med Daklinza er enten 12 eller 24 uker. Varigheten av behandlingen din vil avhenge av om du tidligere har fått behandling for hepatitt C infeksjon, tilstanden til din lever, og hvilke andre legemidler du skal ta sammen med Daklinza. Du kan trenge å ta de andre legemidlene i ulike tidsperioder.

Dersom du tar for mye av Daklinza
Kontakt legen din umiddelbart eller kontakt nærmeste sykehus for råd dersom du ved et uhell har tatt flere Daklinzatabletter enn det legen din har anbefalt. Behold blisterpakningen slik at du lett kan beskrive hva du har tatt.

Dersom du har glemt å ta Daklinza
Det er viktig at du ikke glemmer en dose av denne medisinen.
Hvis du glemmer en dose:
- og du husker det før det har gått 20 timer fra det tidspunktet du vanligvis tar Daklinza, må du ta dosen så fort som mulig. Ta deretter neste dose til vanlig tid.
- og du husker det etter 20 timer eller mer fra det tidspunktet du vanligvis tar Daklinza, så vent, og ta så den neste dosen til vanlig tid. Du må ikke ta en dobbelt dose (2 doser rett etter hverandre).

Dersom du avbryter behandling med Daklinza
Det er viktig at du fortsetter å ta Daklinza gjennom hele behandlingsperioden.Hvis ikke kan det hende at medisinen ikke virker mot hepatitt C-viruset**. Ikke avbryt behandlingen med Daklinza med mindre legen din har bedt deg om å stoppe.**

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Når Daklinza brukes sammen med sofosbuvir (uten ribavirin), har følgende bivirkninger blitt rapportert.

Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer):
- hodepine, tretthet

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 personer):
- søvnvansker
- svimmelhet
- migrene
- r
- kvalme (uvelhet), diaré, magesmerter,
- leddsmerter, verkende eller ømme muskler som ikke er forårsaket av trening

Når Daklinza blir brukt sammen med sofosbuvir og ribavirin, har følgende bivirkninger blitt rapportert.

Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer):
- hodepine, kvalme (uvelhet), tretthet, kløe, hoste
- redusert antall røde blodlegemer(anemi)

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 personer):
- nedsatt appetitt
- søvnvansker, irritabilitet
- svimmelhet
- migrene
- kortpustethet, tett nese
- hetetokter
- tørr hud, uvanlig hårtap eller tynning av håret, utslett
- diaré, oppkast, magesmerter, forstoppelse, halsbrann, mye luft i magen eller tarmen
- munntørrhet
- leddsmerter, verkende eller ømme muskler som ikke er forårsaket av trening

Når Daklinza blir brukt sammen med peginterferon alfa og ribavirin, er de rapporterte bivirkningene de samme som de som er listet opp i pakningsvedlegget for disse legemidlene. De mest vanlige av disse bivirkningene er listet opp nedenfor.

Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer):
- nedsatt appetitt
- søvnvansker
- hodepine
- kortpustethet
- kvalme
- tretthet
- influensalignende sykdom, feber
- kløe, tørr hud, uvanlig hårtap eller tynning av håret, utslett
- diaré
- hoste
- leddsmerter, verkende eller ømme muskler som ikke er forårsaket av trening, uvanlig svakhet
- irritabilitet
- redusert antall røde blodceller (anemi), redusert antall hvite blodceller

Melding av bivirkninger
Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Daklinza

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter "Utløpsdato" eller "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Daklinza
- Virkestoff er daklatasvir. Hver filmdrasjert tablett inneholder 30 mg daklatasvir (som dihydroklorid)
- Andre innholdsstoffer er
  - *Tablettkjerne:* vannfri laktose (se avsnitt 2), mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, silikondioksid (E551) og magnesiumstearat
  - *Filmdrasjering:* hypromellose, titandioksid (E171), makrogol 400, indigokarmin aluminiumlake (E132), gult jernoksid (E172)

Hvordan Daklinza ser ut og innholdet i pakningen
Daklinza 30 mg: den filmdrasjerte tabletten er en grønn, bikonveks, femkantet tablett preget med “BMS” på den ene siden og “213” på den andre siden.

Daklinza 30 mg filmdrasjerte tabletter er tilgjengelig i pakningsstørrelser på 28 tabletter i ikke-perforerte kalenderblisterpakninger og perforerte endose blisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen **Tilvirker**

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

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

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

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}>.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu/.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Daklinza 60 mg tabletter, filmdrasjerte

daklatasvir

▼Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:
1. Hva Daklinza er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Daklinza
3. Hvordan du bruker Daklinza
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Daklinza
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Daklinza er og hva det brukes mot

Daklinza inneholder virkestoffet daklatasvir. Det brukes for å behandle voksne pasienter med hepatitt C, en infeksjonssykdom som påvirker leveren og forårsakes av hepatitt C virus.

Dette legemidlet virker ved å hindre hepatitt C virus fra å formere seg og infisere nye celler. Det senker mengden hepatitt C virus i kroppen din og fjerner viruset fra blodet ditt over en tidsperiode.

Daklinza skal alltid brukes sammen med andre legemidler mot hepatitt C infeksjon og må aldri brukes alene.

Det er veldig viktig at du også leser pakningsvedleggene for de andre legemidlene som du skal ta sammen med Daklinza. Rådfør deg med lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om disse legemidlene.

2. Hva du må vite før du bruker Daklinza

Bruk ikke Daklinza
- dersom du er allergisk overfor daklatasvir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6 i dette pakningsvedlegget).
- dersom du bruker noen av de følgende legemidlene (via munnen eller på andre måter som påvirker hele kroppen)
  - fenytoin, karbamazepin, okskarbazepin eller fenobarbital, som brukes mot epileptiske anfall
  - rifampicin, rifabutin eller rifapentin, antibiotika som brukes til behandling av tuberkulose
  - deksametason, et steroid som brukes til behandling av allergi og betennelsessykdommer
  - legemidler som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum,* et naturlegemiddel).

Disse legemidlene reduserer effekten av Daklinza og kan føre til at behandlingen din ikke virker. Informer legen din umiddelbart dersom du tar noen av disse legemidlene.

Siden Daklinza alltid skal brukes i kombinasjon med andre legemidler mot hepatitt C infeksjon, bør du også lese avsnittet "Bruk ikke" i pakningsvedleggene for disse legemidlene. Kontakt lege eller apotek dersom du er usikker på noe av informasjonen i pakningsvedleggene.

Advarsler og forsiktighetsregler
Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Daklinza.

Informer legen din dersom noe av det følgende gjelder deg:
- du for tiden bruker, eller i løpet av de siste månedene har brukt legemidlet amiodaron for å behandle uregelmessig hjerterytme (legen din kan vurdere andre behandlingsalternativer hvis du har brukt dette legemidlet)
- du har en infeksjon med hepatitt B-virus
- du har gjennomgått, eller venter på å gjennomgå en levertransplantasjon eller en annen organtransplantasjon
- leveren din er skadet og fungerer ikke som den skal (dekompensert leversykdom)

Informer legen din umiddelbart dersom du bruker et legemiddel mot hjerterytmeproblemer og under behandling opplever følgende:
- Kortpustethet
- Ørhet
- Hjertebank
- Besvimelsesanfall

Barn og ungdom
Daklinza er ikke anbefalt til pasienter under 18 år. Daklinza har ennå ikke blitt undersøkt hos barn og ungdom.

Andre legemidler og Daklinza
Rådfør deg med lege eller apoteket dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er fordi Daklinza kan påvirke måten andre legemidler virker på. I tillegg kan andre legemidler påvirke måten Daklinza virker på. Legen din kan ha behov for å justere Daklinzadosen eller det kan være enkelte legemidler du ikke kan ta sammen med Daklinza.

Bruk ikke Daklinza hvis du tar noen av de følgende legemidlene:
- fenytoin, karbamazepin, okskarbazepin eller fenobarbital, brukes til behandling av epileptiske anfall
- rifampicin, rifabutin eller rifapentin, antibiotika som brukes til behandling av tuberkulose
- deksametason, et steroid som brukes til behandling av allergi og betennelsessykdommer
- legemidler som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum,* et naturlegemiddel)

Disse legemidlene reduserer effekten av Daklinza slik at behandlingen ikke virker. Informer legen umiddelbart dersom du tar noen av disse legemidlene.

Informer legen din dersom du bruker noen av de følgende legemidlene:
- amiodaron eller digoksin, som brukes mot uregelmessig hjerterytme
- atazanavir/ritonavir, atazanavir/kobicistat, elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirdisoproksilfumarat kombinasjonstablett, etravirin, nevirapin eller efavirenz, brukes til behandling av HIV-infeksjon
- boceprevir eller telaprevir, brukes til behandling av hepatitt C-infeksjon
- klaritromycin, telitromycin eller erytromycin, brukes til behandling av bakterieinfeksjon
- dabigatraneteksilat, brukes til forebygging av blodpropp
- ketokonazol, itrakonazol, posakonazol eller vorikonazol, brukes til behandling av soppinfeksjoner
- verapamil, dilitiazem, nifedipin eller amlodipin, brukes til å senke blodtrykket
- rosuvastatin, atorvastatin, fluvastatin, simvastatin, pitavastatin eller pravastatin, brukes til å redusere kolesterol i blodet

- p-piller (orale prevensjonsmidler)

For noen av disse legemidlene kan legen ha behov for å justere dosen din med Daklinza.

Graviditet og prevensjon
Rådfør deg med lege dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Slutt å ta Daklinza dersom du blir gravid og kontakt legen din umiddelbart.

Du må ikke ta Daklinza dersom du er gravid.
Bruk sikker prevensjon under og i 5 uker etter behandling med Daklinza dersom du kan bli gravid.

Daklinza brukes noen ganger sammen med ribavirin. Ribavirin kan skade ditt ufødte barn. Det er derfor veldig viktig at du (eller din partner) ikke blir gravid under denne behandlingen.

Amming
Det er ukjent om Daklinza overføres til morsmelk hos mennesker. Du bør ikke amme under behandling med Daklinza.

Kjøring og bruk av maskiner
Noen pasienter har rapportert svimmelhet, konsentrasjonsproblemer og synsproblemer mens de har tatt Daklinza sammen med andre legemidler mot sin hepatitt C infeksjon. Ikke kjør bil eller bruk maskiner dersom du har noen av disse bivirkningene.

Daklinza inneholder laktose
Rådfør deg med legen din før du bruker Daklinza dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse ovenfor noen sukkerarter (f.eks. laktose).

3. Hvordan du bruker Daklinza

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Anbefalt dose
Den anbefalte dosen for Daklinza er 60 mg én gang daglig. Svelg tabletten hel. Ikke tygg eller knus tabletten, da den har en svært ubehagelig smak. Daklinza kan tas med eller utenom mat.

Enkelte andre legemidler kan påvirke Daklinza og endre mengden av Daklinza i kroppen din. Dersom du bruker noen av disse legemidlene, kan legen din bestemme at den daglige dosen av Daklinza skal endres. Dette for å sørge for at behandlingen er sikker og effektiv for deg.

Siden Daklinza alltid skal brukes sammen med andre legemidler mot hepatitt C infeksjon, bør du lese pakningsvedleggene for disse legemidlene. Kontakt lege eller apotek dersom du har noen spørsmål.

Hvor lenge du skal bruke Daklinza
Sørg for at du tar Daklinza så lenge som legen din har sagt at du skal ta det.

Varigheten av behandlingen med Daklinza er enten 12 eller 24 uker. Varigheten av behandlingen din vil avhenge av om du tidligere har fått behandling for hepatitt C infeksjon, tilstanden til din lever, og hvilke andre legemidler du skal ta sammen med Daklinza. Du kan trenge å ta de andre legemidlene i ulike tidsperioder.

Dersom du tar for mye av Daklinza
Kontakt legen din umiddelbart eller kontakt nærmeste sykehus for råd dersom du ved et uhell har tatt flere Daklinzatabletter enn det legen din har anbefalt. Behold blisterpakningen slik at du lett kan beskrive hva du har tatt.

Dersom du har glemt å ta Daklinza
Det er viktig at du ikke glemmer en dose av denne medisinen.
Hvis du glemmer en dose:
- og du husker det før det har gått 20 timer fra det tidspunktet du vanligvis tar Daklinza, må du ta dosen så fort som mulig. Ta deretter neste dose til vanlig tid.
- og du husker det etter 20 timer eller mer fra det tidspunktet du vanligvis tar Daklinza, så vent, og ta så den neste dosen til vanlig tid. Du må ikke ta en dobbelt dose (2 doser rett etter hverandre).

Dersom du avbryter behandling med Daklinza
Det er viktig at du fortsetter å ta Daklinza gjennom hele behandlingsperioden.Hvis ikke kan det hende at medisinen ikke virker mot hepatitt C-viruset**. Ikke avbryt behandlingen med Daklinza med mindre legen din har bedt deg om å stoppe.**

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Når Daklinza brukes sammen med sofosbuvir (uten ribavirin), har følgende bivirkninger blitt rapportert.

Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer):
- hodepine, tretthet

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 personer):
- søvnvansker
- svimmelhet
- migrene
- kvalme (uvelhet), diaré, magesmerter
- leddsmerter, verkende eller ømme muskler som ikke er forårsaket av trening

Når Daklinza blir brukt sammen med sofosbuvir og ribavirin, har følgende bivirkninger blitt rapportert.

Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer):
- hodepine, kvalme (uvelhet), tretthet, kløe, hoste
- redusert antall røde blodlegemer(anemi)

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 personer):
- nedsatt appetitt
- søvnvansker, irritabilitet
- svimmelhet
- migrene
- kortpustethet, tett nese
- hetetokter
- tørr hud, uvanlig hårtap eller tynning av håret, utslett
- diaré, oppkast, magesmerter, forstoppelse, halsbrann, mye luft i magen eller tarmen
- munntørrhet
- leddsmerter, verkende eller ømme muskler som ikke er forårsaket av trening

Når Daklinza blir brukt sammen med peginterferon alfa og ribavirin, er de rapporterte bivirkningene de samme som de som er listet opp i pakningsvedlegget for disse legemidlene. De mest vanlige av disse bivirkningene er listet opp nedenfor.

Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer):
- nedsatt appetitt
- søvnvansker
- hodepine
- kortpustethet
- kvalme
- tretthet
- influensalignende sykdom, feber
- kløe, tørr hud, uvanlig hårtap eller tynning av håret, utslett
- diaré
- hoste
- leddsmerter, verkende eller ømme muskler som ikke er forårsaket av trening, uvanlig svakhet
- irritabilitet
- redusert antall røde blodceller (anemi), redusert antall hvite blodceller

Melding av bivirkninger
Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Daklinza

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter "Utløpsdato" eller "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Daklinza
- Virkestoff er daklatasvir. Hver filmdrasjert tablett inneholder 60 mg daklatasvir (som dihydroklorid)
- Andre innholdsstoffer er
  - *Tablettkjerne:* vannfri laktose (se avsnitt 2), mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, silikondioksid (E551) og magnesiumstearat
  - *Filmdrasjering:* hypromellose, titandioksid (E171), makrogol 400, indigokarmin aluminiumlake (E132), gult jernoksid (E172)

Hvordan Daklinza ser ut og innholdet i pakningen
Daklinza 60 mg: den filmdrasjerte tabletten er en lysegrønn, bikonveks, femkantet tablett preget med “BMS” på den ene siden og “215” på den andre siden.

Daklinza 60 mg filmdrasjerte tabletter er tilgjengelig i pakningsstørrelser på 28 tabletter i ikke-perforerte kalenderblisterpakninger og perforerte endose blisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen **Tilvirker**

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

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

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

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}>.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu/.