BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Daklinza 30 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller daklatasvirdihydroklorid motsvarande 30 mg daklatasvir.

Hjälpämne(n) med känd effekt:
Varje 30 mg filmdragerad tablett innehåller 58 mg laktos (vattenfri).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Grön bikonvex pentagonal tablett med dimensionerna 7,2 mm x 7,0 mm präglad med ”BMS” på den ena sidan och ”213” på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Daklinza är avsett att användas i kombination med andra läkemedel för behandling av kronisk hepatit C-virus (HCV)-infektion hos vuxna (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

Se avsnitt 4.4 och 5.1 för genotyp-specifik aktivitet mot HCV.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Daklinza ska inledas och ske under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandling av kronisk hepatit C.

Dosering
Rekommenderad dosering av Daklinza är 60 mg en gång dagligen, tagen oralt med eller utan måltid.

Daklinza måste användas i kombination med andra läkemedel. Produktresuméerna för de läkemedel som används i kombination med Daklinza bör konsulteras innan behandling med Daklinza inleds.

Rekommenderade behandlingsregimer och behandlingstider anges i tabell 1 nedan (se avsnitt 4.4 och 5.1):

Tabell 1: Rekommenderade behandlingsregimer och behandlingstider för kombinationsbehandling med Daklinza

HCV-genotyp och patientpopulation*	Behandling	Behandlingstid
Genotyp 1 eller 4 utan cirros	Daklinza + sofosbuvir	12 veckor Överväg förlängd behandlingstid till 24 veckor för patienter som tidigare behandlats med en NS3/4A-proteashämmare (se avsnitt 4.4 och 5.1).
Genotyp 1 eller 4 med kompenserad cirros	Daklinza + sofosbuvir	24 veckor Förkortad behandlingstid till 12 veckor kan övervägas för behandlingsnaiva patienter med cirros och positiva prognostiska faktorer såsom IL28B CC-genotyp och/eller låg virusmängd vid baseline. Överväg tillägg av ribavirin för patienter med mycket svår leversjukdom eller med andra negativa prognostiska faktorer såsom tidigare behandling.
Genotyp 3 utan cirros	Daklinza + sofosbuvir	12 veckor
Genotyp 3 med cirros	Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirin	24 veckor Ribavirin kan läggas till baserat på klinisk utvärdering av den enskilda patienten.
Genotyp 4	Daklinza + peginterferon alfa + ribavirin	24 veckor med Daklinza i kombination med peginterferon alfa och ribavirin i 24-48 veckor. Om patienten har odetekterbar HCV-RNA vid både behandlingsvecka 4 och 12, ska behandling med alla 3 läkemedlen i regimen pågå i totalt 24 veckor. Om patienten uppnår odetekterbar HCV-RNA, men inte vid både behandlingsvecka 4 och 12, ska behandlingen med Daklinza avslutas efter 24 veckor och behandling med peginterferon alfa och ribavirin forsätta till totalt 48 veckors behandlingstid.

* Inkluderar patienter som är samtidigt infekterade med humant immunbristvirus (hiv). För doseringsrekommendationer med hiv-antivirala läkemedel, se avsnitt 4.5.

Dosen av ribavirin i kombination med Daklinza, är viktbaserad (1000 respektive 1200 mg, för patienter < 75 kg respektive ≥ 75 kg).

Dosjustering, avbrott och utsättande
Dosjustering av Daklinza för att hantera biverkningar rekommenderas inte. Om behandlingsavbrott krävs för övriga läkemedel i regimen på grund av biverkningar, får inte Daklinza ges som monoterapi. Det finns inga virologiska riktlinjer för utsättande av behandling som är applicerbara för kombinationen Daklinza med sofosbuvir.

Behandlingsutsättande för patienter med otillräckligt virologiskt svar under pågående behandling med Daklinza, peginterferon alfa och ribavirin
Det är osannolikt att patienter med ett otillräckligt virologiskt svar under pågående behandling uppnår ett kvarstående virologiskt svar (SVR). Därför rekommenderas utsättande av behandlingen för dessa patienter. Gränsvärdena för HCV-RNA som triggar behandlingsutsättande (dvs riktlinjer för utsättande av behandling) listas i tabell 2.

Tabell 2: Riktlinjer för utsättande av behandling för patienter som ges Daklinza i kombination med peginterferon alfa och ribavirin med otillräckligt virologiskt svar under pågående behandling

HCV-RNA	**Åtgärd**
Behandlingsvecka 4: > 1000 IE/ml	Sätt ut Daklinza, peginterferon alfa och ribavirin
Behandlingsvecka 12: ≥ 25 IE/ml	Sätt ut Daklinza, peginterferon alfa och ribavirin
Behandlingsvecka 24: ≥ 25 IE/ml	Sätt ut peginterferon alfa och ribavirin (behandling med Daklinza är klar i vecka 24)

Dosrekommendation för samtidig medicinering
Starka hämmare av cytokrom P450-enzym 3A4 (CYP3A4)
Dosen av Daklinza ska reduceras till 30 mg en gång dagligen vid samtidig administering med starka hämmare av CYP3A4.

Måttliga inducerare av CYP3A4
Dosen av Daklinza ska ökas till 90 mg en gång dagligen vid samtidig administrering med måttliga inducerare av CYP3A4. Se avsnitt 4.5.

Missad dos
Patienterna ska instrueras att om de missar att ta en dos av Daklinza ska dosen tas så snabbt som möjligt om de upptäcker det inom 20 timmar från schemalagd dosering. Om patienten upptäcker att de missat en dos senare än 20 timmar efter schemalagd dosering ska dosen hoppas över och nästa dos tas vid rätt tillfälle.

Särskilda populationer
Äldre
Ingen dosjustering av Daklinza krävs för äldre patienter ≥ 65 år (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion
Ingen dosjustering av Daklinza krävs för patienter med nedsatt njurfunktion oavsett grad (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion
Ingen dosjustering av Daklinza krävs för patienter med lätt (Child-Pugh A, 5-6 poäng), måttligt (Child-Pugh B, 7-9 poäng) eller gravt (Child-Pugh C, ≥10 poäng) nedsatt leverfunktion. Daklinza har inte studerats hos patienter med dekompenserad cirros (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för Daklinza för barn och ungdomar under 18 års ålder har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt
Daklinza ska tas oralt med eller utan måltid. Patienten ska instrueras att svälja tabletten hel. Den filmdragerade tabletten ska inte tuggas eller krossas på grund av den aktiva substansens bittra smak.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig administrering med läkemedel som är starka inducerare av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) och P-glykoproteintransportör (P-gp) och därför kan leda till lägre exponering samt förlorad effekt av Daklinza. Dessa aktiva substanser inkluderar, men är inte begränsade till, fenytoin, karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital, rifampicin, rifabutin, rifapentin, systemisk dexametason och det (traditionellt) växtbaserade läkemedlet johannesört (*Hypericum perforatum*).

4.4 Varningar och försiktighet

Daklinza ska inte ges som monoterapi. Daklinza ska administreras i kombination med andra läkemedel för behandling av kronisk HCV-infektion (se avsnitt 4.1 och 4.2).

Generellt
Säkerheten och effekten för kombinationen med Daklinza och sofosbuvir har utvärderats hos ett begränsat antal patienter med cirros i kliniska studier. Ytterligare kliniska studier med kombinationen pågår.

Allvarlig bradykardi och hjärtblock
Fall av allvarlig bradykardi och hjärtblock har setts när Daklinza används i kombination med sofosbuvir vid samtidig användning av amiodaron, med eller utan andra läkemedel som sänker hjärtfrekvensen. Mekanismen är inte fastställd.

Samtidig användning av amiodaron begränsades genom den kliniska utvecklingen av sofosbuvir plus direktverkande antivirusmedel (DAA, "direct-acting antivirals"). Fallen är potentiellt livshotande, och amiodaron får därför bara ges till patienter som får Daklinza och sofosbuvir när andra alternativa antiarytmibehandlingar inte tolereras eller är kontraindicerade.

Om samtidig användning av amiodaron anses nödvändig rekommenderas det att patienterna noga övervakas vid insättningen av Daklinza i kombination med sofosbuvir. Patienter som fastställs löpa hög risk för bradyarytmi ska noga övervakas under 48 timmar i en lämplig sjukhusmiljö.

Till följd av den långa halveringstiden för amiodaron ska lämplig övervakning även genomföras för patienter som har avbrutit sin behandling med amiodaron de senaste månaderns och ska sättas in på Daklinza i kombination med sofosbuvir.

Alla patienter som får Daklinza och sofosbuvir i kombination med amiodaron med eller utan andra läkemedel som sänker hjärtfrekvensen ska även varnas för symptomen på bradykardi och hjärtblock och ska uppmanas att genast uppsöka läkare om de får dessa symtom.

Genotyp-specifik aktivitet

För rekommenderade behandlingsregimer vid olika HCV-genotyper, se avsnitt 4.2. För genotyp-specifik virologisk och klinisk aktivitet, se avsnitt 5.1.
På grund av begränsad erfarenhet med användning av sofosbuvir i kombination med Daklinza hos patienter med genotyp 1-infektion och kompenserad cirros, finns oklarheter kring det mest lämpliga sättet att använda Daklinza (behandlingstid, ribavirins roll) för dessa patienter.
Data som stödjer behandling av genotyp 2-infektion med Daklinza och sofosbuvir är begränsad.
Data från ALLY 3 (AI444218) stödjer 12 veckors behandlingslängd av Daklinza + sofosbuvir för behandlingsnaiva och erfarna patienter med genotyp 3-infektion utan cirros. Lägre SVR sågs hos patienter med cirros (se avsnitt 5.1). Data från pågående compassionate use-program som inkluderar patienter med genotyp 3-infektion och cirros stödjer 24 veckors behandlingslängd av Daklinza + sofosbuvir hos dessa patienter. Betydelsen av att lägga till ribavirin till denna behandlingsregim är oklar (se avsnitt 5.1).

Trots att den inte studerats vid genotyp 4-infektion, förväntas kombinationen av Daklinza och sofosbuvir uppnå liknande aktivitet för genotyp 4 som den som observerats för genotyp 1. Det baseras på antiviral aktivitet *in vitro* och tillgängliga kliniska data för Daklinza i kombination med peginterferon och ribavirin (se avsnitt 5.1).
Daklinza har inte studerats hos patienter med HCV-genotyp 5 och 6 och därför kan ingen behandlingsrekommendation ges.

Dekompenserad leversjukdom
Säkerhet och effekt av Daklinza vid behandling av HCV-infektion hos patienter med dekompenserad leversjukdom har inte fastställts i kliniska studier (se Genotyp-specifik aktivitet ovan).

Återbehandling med daklatasvir
Effekten av Daklinza som del av en återbehandlingsregim hos patienter som tidigare exponerats för NS5A-hämmare har inte fastställts.

Graviditet och behov av preventivmedel
Daklinza ska inte användas under graviditet eller av fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Användning av effektiv preventivmetod ska fortgå i 5 veckor efter avslutad Daklinza-behandling (se avsnitt 4.6).
När Daklinza används i kombination med ribavarin, gäller kontraindikationerna samt varningarna för ribavirin. Signifikant teratogena och/eller embryocidala effekter har påvisats hos alla djurarter som har exponerats för ribavirin, därför måste extrem försiktighet vidtas för att undvika graviditet hos kvinnliga patienter och kvinnliga partners till manliga patienter (se produktresumén för ribavirin).

Patienter som genomgått organtransplantation
Säkerhet och effekt av Daklinza vid behandling av HCV-infektion hos patienter som ska genomgå, genomgår eller har genomgått transplantation av lever eller andra organ har inte fastställts.

Samtidig infektion med HCV/HBV (hepatit B-virus)
Säkerhet och effekt av Daklinza vid behandling av HCV-infektion hos patienter med samtidig HBV-infektion har inte studerats.

Äldre
Kliniska data hos patienter i åldern ≥65 år är begränsad. I kliniska studier med Daklinza i kombination med sofosbuvir eller med peginterferon alfa och ribavirin, sågs inga skillnader i behandlingssvar mellan äldre och yngre patienter.

Interaktioner med läkemedel
Samtidig administrering med Daklinza kan påverka koncentrationen av andra läkemedel och andra läkemedel kan påverka koncentrationen av daklatasvir. Se avsnitt 4.3 för en lista över läkemedel som är kontraindicerade för användning med Daklinza på grund av potentiell utebliven terapeutisk effekt. Se avsnitt 4.5 för fastställda och andra potentiella signifikanta läkemedelsinteraktioner.

Pediatrisk population
Daklinza rekommenderas inte för barn och ungdomar under 18 års ålder eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts hos denna population.

Viktig information om vissa innehållsämnen i Daklinza
Daklinza innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kontraindikationer vid samtidig användning (se avsnitt 4.3)
Daklinza är kontraindicerat i kombination med läkemedel som är starka inducerare av CYP3A4 och P-gp, t ex fenytoin, karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital, rimampicin, rifabutin, rifapentin, systemisk dexametason och johannesört *(Hypericum perforatum),* och som därmed kan leda till lägre exponering och utebliven effekt av Daklinza.

Potentiell interaktion med andra läkemedel
Daklatasvir är ett substrat för CYP3A4, P-gp och organisk katjontransportör (OCT) 1. Starka eller måttliga inducerare av CYP3A4 och P-gp kan sänka plasmakoncentrationen och den terapeutiska effekten av daklatasvir. Samtidig administrering med starka inducerare av CYP3A4 och P-gp är kontraindicerat. Dosjustering av Daklinza rekommenderas vid samtidig administrering med måttliga inducerare av CYP3A4 och P-gp (se tabell 3). Starka hämmare av CYP3A4 kan öka plasmanivåerna av daklatasvir. Dosjustering av Daklinza rekommenderas vid samtidig administrering med starka hämmare av CYP3A4 (se tabell 3). Samtidig administrering av läkemedel som hämmar P-gp eller OCT1-aktivitet har sannolikt en begränsad effekt på daklatasvir-exponeringen.

Daklatasvir är en hämmare av P-gp, organisk anjontransporterande polypeptid (OATP) 1B1, OCT1 och bröstcancerresistensprotein (BCRP). Administrering av Daklinza kan öka den systemiska exponeringen av läkemedel som är substrat för P-gp, OATP 1B1 eller BCRP, vilket kan öka eller förlänga deras terapeutisk effekt och biverkningar. Försiktighet bör vidtas om läkemedlet har ett snävt terapeutiskt intervall (se tabell 3).

Daklatasvir är en mycket svag inducerare av CYP3A4 och orsakade en 13 % sänkning av midazolam-exponering. Eftersom detta är en begränsad effekt krävs ingen dosjustering av samtidigt administrerade CYP3A4-substrat.

Se respektive produktresumé för andra läkemedel som används i kombination med Daklinza för information om läkemedelsinteraktioner.

Interaktionstabell
Tabell 3 visar information från läkemedelsinteraktionsstudier med daklatasvir inklusive kliniska rekommendationer för fastställda eller potentiellt signifikanta läkemedelsinteraktioner. Kliniskt relevant ökning av koncentration visas med ”↑”, kliniskt relevant sänkning visas med ”↓”, ingen kliniskt relevant skillnad visas med ”↔”. När tillgängligt, visas kvoten av de geometriska medelvärdena, med 90 % konfidensintervall (KI) inom parantes. Studierna som presenteras i tabell 3 utfördes med friska vuxna människor om inget annat noterats. Tabellen är inte heltäckande.

Tabell 3: Interaktioner och doseringsrekommendationer med andra läkemedel

Läkemedel efter terapeutiskt område	**Interaktion**	**Rekommendationer vid samtidig administrering**
ANTIVIRALA MEDEL, HCV		
Nukleotidanalogpolymerashämmare		

Tabell 3: Interaktioner och doseringsrekommendationer med andra läkemedel

Läkemedel efter terapeutiskt område	**Interaktion**	**Rekommendationer vid samtidig administrering**
Sofosbuvir 400 mg en gång dagligen (daklatasvir 60 mg en gång dagligen) Studie genomförd på patienter med kronisk HCV-infektion.	↔ daklatasvir* AUC: 0,95 (0,82; 1,10) C_{max}: 0,88 (0,78; 0,99) C_{min}: 0,91 (0,71; 1,16) ↔ GS-331007** AUC: 1,0 (0,95; 1,08) C_{max}: 0,8 (0,77; 0,90) C_{min}: 1,4 (1,35; 1,53) *Jämförelsen för daklatasvir gjordes mot en historisk referens (data från 3 studier med daklatasvir 60 mg en gång dagligen tillsammans med peginterferon alfa och ribavirin). **GS-331007 är den främsta cirkulerande metaboliten av prodrugen sofosbuvir.	Ingen dosjustering av Daklinza eller sofosbuvir krävs.
Proteashämmare		
Boceprevir	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas på grund av CYP3A4-hämning av boceprevir:* ↑ daklatasvir	Dosen av Daklinza ska reduceras till 30 mg en gång dagligen vid samtidig administrering med boceprevir eller andra starka hämmare av CYP3A4.
Simeprevir 150 mg en gång dagligen (daklatasvir 60 mg en gång dagligen)	↑ daklatasvir AUC: 1,96 (1,84; 2,10) C_{max}: 1,50 (1,39; 1,62) C_{min}: 2,68 (2,42; 2,98) ↑ simeprevir AUC: 1,44 (1,32; 1,56) C_{max}: 1,39 (1,27; 1,52) C_{min}: 1,49 (1,33; 1,67)	Ingen dosjustering av Daklinza eller simeprevir krävs.
Telaprevir 500 mg q12h (daklatasvir 20 mg en gång dagligen) **Telaprevir 750 mg q8h** (daklatasvir 20 mg en gång dagligen)	↑ daklatasvir AUC: 2,32 (2,06; 2,62) C_{max}: 1,46 (1,28; 1,66) ↔ telaprevir AUC: 0,94 (0,84; 1,04) C_{max}: 1,01 (0,89; 1,14) ↑ daklatasvir AUC: 2,15 (1,87; 2,48) C_{max}: 1,22 (1,04; 1,44) ↔ telaprevir AUC: 0,99 (0,95; 1,03) C_{max}: 1,02 (0,95; 1,09) CYP3A4-hämning av telaprevir	Dosen av Daklinza ska reduceras till 30 mg en gång dagligen vid samtidig administrering med telaprevir eller andra starka hämmare av CYP3A4.

Tabell 3: Interaktioner och doseringsrekommendationer med andra läkemedel

Läkemedel efter terapeutiskt område	**Interaktion**	**Rekommendationer vid samtidig administrering**
Övriga HCV-antivirala medel		
Peginterferon alfa 180 µg en gång i veckan och ribavirin 1000 mg eller 1200 mg/dag, taget i två doser (daklatasvir 60 mg en gång dagligen) Studien utfördes på patienter med kronisk HCV-infektion	↔ daklatasvir AUC: ↔* C_{max}: ↔* C_{min}: ↔* ↔ peginterferon alfa C_{min}: ↔* ↔ ribavirin AUC: 0,94 (0,80; 1,11) C_{max}: 0,94 (0,79; 1,11) C_{min}: 0,98 (0,82; 1,17) *De farmakokinetiska parameterarna för daklatasvir vid administrering med peginterferon alfa och ribavirin i denna studie var liknande de som observerades i en studie där patienter med HCV-infektion tog daklatasvir som monoterapi i 14 dagar. Farmakokinetiskt dalvärde för peginterferon alfa hos patienter som tog peginterferon alfa, ribavirin och daklatasvir var liknande som hos patienter som tog peginterferon alfa, ribavirin och placebo.	Ingen dosjustering av Daklinza, peginterferon alfa, eller ribavirin krävs.
ANTIVIRALA MEDEL, HIV eller HBV		
Proteashämmare		
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg en gång dagligen (daklatasvir 20 mg en gång dagligen)	↑ daklatasvir AUC*: 2,10 (1,95; 2,26) C_{max}*: 1,35 (1,24; 1,47) C_{min}*: 3,65 (3,25; 4,11) CYP3A4-hämning av ritonavir *resultaten är dosnormaliserade för en 60 mg dos.	Dosen av Daklinza bör reduceras till 30 mg en gång dagligen vid samtidig administrering med atazanavir/ritonavir, atazanavir/kobicistat eller andra starka hämmare av CYP3A4.
Atazanavir/kobicistat	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas på grund av CYP3A4-hämning av atazanavir/kobicistat:* ↑ daklatasvir	
Darunavir 800 mg/**ritonavir 100 mg en gång dagligen** (daklatasvir 30 mg en gång dagligen)	↔ daklatasvir AUC: 1,41 (1,32, 1,50) C_{max}: 0,77 (0,70, 0,85) ↔ darunavir AUC: 0,90 (0,73, 1,11) C_{max}: 0,97 (0,80, 1,17) C_{min}: 0,98 (0,67, 1,44)	Ingen dosjustering krävs av Daklinza 60 mg en gång dagligen, darunavir/ritonavir (800/100 mg en gång dagligen eller 600/100 mg två gånger dagligen) eller darunavir/kobicistat.

Tabell 3: Interaktioner och doseringsrekommendationer med andra läkemedel

Läkemedel efter terapeutiskt område	**Interaktion**	**Rekommendationer vid samtidig administrering**
Darunavir/kobicistat	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas:* ↔ daklatasvir	
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg två gånger dagligen. (daklatasvir 30 mg en gång dagligen)	↔ daklatasvir AUC: 1,15 (1,07, 1,24) C_{max}: 0,67 (0,61, 0,74) ↔ lopinavir* AUC: 1,15 (0,77, 1,72) C_{max}: 1,22 (1,06, 1,41) C_{min}: 1,54 (0,46, 5,07) * effekten av 60 mg daklatasvir på lopinavir kan vara högre.	Ingen dosjustering krävs av Daklinza 60 mg en gång dagligen eller lopinavir/ritonavir.
Nukleosid/nukleotid-hämmare av omvänt transkriptas (Nucleoside/nukleotid Reverse Transcriptase Inhibitors, NRTI)		
Tenofovir disoproxil fumarat 300 mg en gång dagligen (daklatasvir 60 mg en gång dagligen)	↔ daklatasvir AUC: 1,10 (1,01; 1,21) C_{max}: 1,06 (0,98; 1,15) C_{min}: 1,15 (1,02; 1,30) ↔ tenofovir AUC: 1,10 (1,05; 1,15) C_{max}: 0,95 (0,89; 1,02) C_{min}: 1,17 (1,10; 1,24)	Ingen dosjustering av Daklinza eller tenofovir krävs.
Lamivudin **Zidovudin** **Emtricitabin** **Abakavir** **Didanosin** **Stavudin**	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas:* ↔ daklatasvir ↔ NRTI	Ingen dosjustering av Daklinza eller NRTI krävs.
Icke-nukleosid-hämmare av omvänt transkriptas (Non-nucleoside Reverese Transcriptas Inhibitors, NNRTI)		
Efavirenz 600 mg en gång dagligen (daklatasvir 60 mg en gång dagligen/120 mg en gång dagligen)	↓ daklatasvir AUC*: 0,68 (0,60; 0,78) C_{max}*: 0,83 (0,76; 0,92) C_{min}*: 0,41 (0,34; 0,50) Induktion av CYP3A4 av efavirenz *resultaten är dosnormaliserade för en 60 mg dos.	Dosen av Daklinza bör ökas till 90 mg dagligen vid samtidig administrering med efavirenz.
Etravirin **Nevirapin**	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas på grund av CYP3A4-induktion av etravirin eller nevirapin:* ↓ daklatasvir	På grund av att data saknas rekommenderas inte samtidig administrering med Daklinza och etravirin eller nevirapin.
Rilpivirin	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas:* ↔ daklatasvir ↔ rilpivirin	Ingen dosjustering av Daklinza eller rilpivirin krävs.

Tabell 3: Interaktioner och doseringsrekommendationer med andra läkemedel

Läkemedel efter terapeutiskt område	**Interaktion**	**Rekommendationer vid samtidig administrering**
Integrashämmare		
Dolutegravir 50 mg en gång dagligen (daklatasvir 60 mg en gång dagligen)	↔ 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) Hämning av P-gp och BCRP av daklatasvir	Ingen dosjustering av Daklinza eller dolutegravir krävs.
Raltegravir	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas:* ↔ daklatasvir ↔ raltegravir	Ingen dosjustering av Daklinza eller raltegravir krävs.
Elvitegravir, kobicistat, emtricitabin, tenofovir disoproxilfumarat	Interaktionen har inte studerats för denna fasta doskombination. *Förväntas på grund av CYP3A4-hämning av kobicistat:* ↑ daklatasvir	Dosen av Daklinza ska reduceras till 30 mg en gång dagligen vid samtidig administrering med kobicistat eller andra starka hämmare av CYP3A4.
Fusionshämmare		
Enfuvirtid	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas:* ↔ daklatasvir ↔ enfuvirtid	Ingen dosjustering av Daklinza eller enfuvirtid krävs.
CCR5-receptorantagonist		
Maravirok	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas:* ↔ daklatasvir ↔ maravirok	Ingen dosjustering av Daklinza eller maravirok krävs.
SYRAREDUCERANDE LÄKEMEDEL		
H_2-receptorantagonister		
Famotidin 40 mg engångsdos (daklatasvir 60 mg engångsdos)	↔ daklatasvir AUC: 0,82 (0,70; 0,96) C_{max}: 0,56 (0,46; 0,67) C_{min}: 0,89 (0,75; 1,06) Ökat gastriskt pH	Ingen dosjustering av Daklinza krävs.
Protonpumpshämmare		
Omeprazol 40 mg en gång dagligen (daklatasvir 60 mg engångsdos)	↔ daklatasvir AUC: 0,84 (0,73; 0,96) C_{max}: 0,64 (0,54; 0,77) C_{min}: 0,92 (0,80; 1,05) Ökat gastriskt pH	Ingen dosjustering av Daklinza krävs.

Tabell 3: Interaktioner och doseringsrekommendationer med andra läkemedel

Läkemedel efter terapeutiskt område	**Interaktion**	**Rekommendationer vid samtidig administrering**
ANTIBAKTERIELLA LÄKEMEDEL		
Klaritromycin **Telitromycin**	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas på grund av CYP3A4-hämning av det antibakteriella läkemedlet:* ↑ daklatasvir	Dosen av Daklinza bör reduceras till 30 mg en gång dagligen vid samtidig administrering med klaritromycin, telitromycin eller andra starka hämmare av CYP3A4.
Erytromycin	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas på grund av CYP3A4-hämning av det antibakteriella läkemedlet:* ↑ daklatasvir	Administrering av Daklinza med erytromycin kan resultera i ökade koncentrationer av daklatasvir. Försiktighet rekommenderas.
Azitromycin **Ciprofloxacin**	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas:* ↔ daklatasvir ↔ azitromycin eller ciprofloxacin	Ingen dosjustering av Daklinza eller azitromycin eller ciprofloxacin krävs.
ANTIKOAGULANTIA		
Dabigatranetexilate	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas på grund av P-gp-hämning av daklatasvir:* ↑ dabigatranetexilat	Monitorering av säkerheten rekommederas när behandling med Daklinza inleds hos patienter som får dabigatranetexilat eller andra intestinala P-gp-substrat som har ett snävt terapeutiskt intervall.
Warfarin	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas:* ↔ daklatasvir ↔ warfarin	Ingen dosjustering av Daklinza eller warfarin krävs.
ANTIEPILEPTIKA		
Karbamazepin **Oxkarbazepin** **Fenobarbital** **Fenytoin**	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas på grund av CYP3A4-induktion av antiepileptiska läkemedlet:* ↓ daklatasvir	Samtidig administrering av Daklinza med karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin eller andra starka inducerare av CYP3A4 är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
ANTIDEPRESSIVA LÄKEMEDEL		
Selektiva serotoninåterupptagshämmare		
Escitalopram 10 mg en gång dagligen (daklatasvir 60 mg en gång dagligen)	↔ daklatasvir AUC: 1,12 (1,01; 1,26) C_{max}: 1,14 (0,98; 1,32) C_{min}: 1,23 (1,09; 1,38) ↔ escitalopram AUC: 1,05 (1,02; 1,08) C_{max}: 1,00 (0,92; 1,08) C_{min}: 1,10 (1,04; 1,16)	Ingen dosjustering av Daklinza eller escitalopram krävs.

Tabell 3: Interaktioner och doseringsrekommendationer med andra läkemedel

Läkemedel efter terapeutiskt område	Interaktion	Rekommendationer vid samtidig administrering
SVAMPMEDEL		
Ketokonazol 400 mg en gång dagligen (daklatasvir 10 mg engångsdos)	↑ daklatasvir AUC: 3,00 (2,62; 3,44) C_{max}: 1,57 (1,31; 1,88) CYP3A4-hämning av ketokonazol	Dosen av Daklinza bör reduceras till 30 mg dagligen vid samtidig administrering med ketokonazol eller andra starka hämmare av CYP3A4.
Itrakonazol **Posakonazol** **Vorikonazol**	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas på grund av CYP3A4-hämning av svampmedlet:* ↑ daklatasvir	
Flukonazol	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas på grund av CYP3A4-hämning av svampmedlet:* ↑ daklatasvir ↔ flukonazol	Måttlig ökning i koncentrationerna av daklatasvir förväntas, med ingen dosjustering av Daklinza eller flukonazol krävs.
ANTIMYKOBAKTERIELLA MEDEL		
Rifampicin 600 mg en gång dagligen (daklatasvir 60 mg engångsdos)	↓ daklatasvir AUC: 0,21 (0,19; 0,23) C_{max}: 0,44 (0,40; 0,48) CYP3A4 och P-gp induktion av rifampicin	Samtidig administrering av Daklinza med rifampicin, rifabutin, rifapentin eller andra starka inducerare av CYP3A4 är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
Rifabutin **Rifapentin**	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas på grund av CYP3A4-induktion av det antimykobakteriella läkemedlet:* ↓ daklatasvir	
MEDEL VID HJÄRT-KÄRLSJUKDOM		
Antiarytmika		
Digoxin 0,125 mg en gång dagligen (daklatasvir 60 mg en gång dagligen)	↑ digoxin AUC: 1,27 (1,20; 1,34) C_{max}: 1,65 (1,52; 1,80) C_{min}: 1,18 (1,09; 1,28) P-gp-hämning av daklatasvir	Försiktighet bör vidtas vid samtidig administrering av digoxin och Daklinza. Den lägsta dosen av digoxin bör ordineras initialt. Serumnivåerna av digoxin bör moniteras och användas för titrering av digoxin för att få den önskade kliniska effekten.
Amiodaron	Interaktionen är inte studerad.	Använd endast om inga andra alternativ finns. Noga övervakning rekommenderas om detta läkemedel administreras med Daklinza i kombination med sofosbuvir (se avsnitt 4.4 och 4.8).
Kalciumkanalblockerare		
Diltiazem **Nifedipin** **Amlodipin**	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas på grund av CYP3A4-hämning av kalciumkanalblockeraren:* ↑ daklatasvir	Administrering av Daklinza med någon av dessa kalciumkanalblockerare kan resultera i ökade koncentrationer av daklatasvir. Försiktighet rekommenderas.

Tabell 3: Interaktioner och doseringsrekommendationer med andra läkemedel

Läkemedel efter terapeutiskt område	**Interaktion**	**Rekommendationer vid samtidig administrering**
Verapamil	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas på grund av CYP3A4-hämning och P-gp-hämning av verapamil:* ↑ daklatasvir	Administrering av Daklinza med verapamil kan resultera i ökade koncentrationer av daklatasvir. Försiktighet rekommenderas.
KORTIKOSTEROIDER		
Systemisk dexametason	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas på grund av CYP3A4-induktion av dexametason:* ↓ daklatasvir	Samtidig administrering av Daklinza med systemisk dexametason eller andra starka inducerare av CYP3A4 är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
(TRADITIONELLA) VÄXTBASERADE LÄKEMEDEL		
Johannesört (*Hypericum perforatum)*	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas på grund av CYP3A4-induktion av johannesört:* ↓ daklatasvir	Samtidig administrering av Daklinza med johannesört eller andra starka inducerare av CYP3A4 är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
HORMONELLA PREVENTIVMEDEL		
Etinylestradiol 35 µg en gång dagligen i 21 dagar + norgestimat 0,180/0,215/0,250 mg en gång dagligen i 7/7/7 dagar (daklatasvir 60 mg en gång dagligen)	↔ etinylestradiol AUC: 1,01 (0,95; 1,07) C_{max}: 1,11 (1,02; 1,20) ↔ norelgestromin AUC: 1,12 (1,06; 1,17) C_{max}: 1,06 (0,99; 1,14) ↔ norgestrel AUC: 1,12 (1,02; 1,23) C_{max}: 1,07 (0,99; 1,16)	Orala preventivmedel som innehåller etinylestradiol 35 µg och norgestimat 0,180/0,215/0,250 mg rekommenderas med Daklinza. Andra orala preventivmedel har inte studerats.
IMMUNSUPPRESSIVA MEDEL		
Cyklosporin 400 mg enkel dos (daklatasvir 60 mg en gång dagligen)	↔ daklatasvir AUC: 1,40 (1,29; 1,53) C_{max}: 1,04 (0,94; 1,15) C_{min}: 1,56 (1,41; 1,71) ↔ cyklosporin AUC: 1,03 (0,97; 1,09) C_{max}: 0,96 (0,91; 1,02)	Ingen dosjustering av något läkemedel krävs när Daklinza administreras samtidigt med cyklosporin, tacrolimus, sirolimus eller mykofenolatmofetil.
Tacrolimus 5 mg enkel dos (daklatasvir 60 mg en gång dagligen)	↔ daklatasvir AUC: 1,05 (1,03; 1,07) C_{max}: 1,07 (1,02; 1,12) C_{min}: 1,10 (1,03; 1,19) ↔ takrolimus AUC: 1,00 (0,88; 1,13) C_{max}: 1,05 (0,90; 1,23)	
Sirolimus **Mykofenolatmofetil**	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas:* ↔ daklatasvir ↔ immunosuppressivt läkemedel	

Tabell 3: Interaktioner och doseringsrekommendationer med andra läkemedel

Läkemedel efter terapeutiskt område	**Interaktion**	**Rekommendationer vid samtidig administrering**
LIPIDSÄNKANDE MEDEL		
HMG-CoA-reduktashämmare		
Rosuvastatin 10 mg engångsdos (daklatasvir 60 mg en gång dagligen)	↑ rosuvastatin AUC: 1,58 (1,44; 1,74) C_{max}: 2,04 (1,83; 2,26) Hämning av OATP 1B1 och BCRP av daklatasvir	Försiktighet bör vidtas vid samtidig administrering av Daklinza med rosuvastatin eller OATP1B1- eller BCRP-substrat.
Atorvastatin **Fluvastatin** **Simvastatin** **Pitavastatin** **Pravastatin**	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas på grund av hämning av OATP 1B1 och/eller BCRP av daklatasvir:* ↑ koncentrationen av statin	
NARKOTISKA ANALGETIKA		
Buprenorfin/naloxon, 8/2 mg till 24/6 mg en gång dagligen individuell dosering* (daklatasvir 60 mg en gång dagligen) * Utvärderat hos opioid-beroende vuxna på stabil buprenorfin/naloxon-underhållsbehandling.	↔ daklatasvir AUC: ↔* C_{max}: ↔* C_{min}: ↔* ↔ buprenorfin AUC: 1,31 (1,15; 1,48) C_{max}: 1,30 (1,03; 1,64) C_{min}: 1,20 (1,15; 1,48) ↔ norbuprenorfin AUC: 1,62 (1,33; 1,96) C_{max}: 1,65 (1,38; 1,99) C_{min}: 1,46 (1,16; 1,83) *Jämfört med historisk data.	Ingen dosjustering av Daklinza eller buprenorfin krävs.
Metadon, 40-120 mg en gång dagligen individuell dosering* (daklatasvir 60 mg en gång dagligen) * Utvärderat hos opioid-beroende vuxna på stabil metadon-underhållsbehandling.	↔ daklatasvir AUC: ↔* C_{max}: ↔* 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) *Jämfört med historiska data.	Ingen dosjustering av Daklinza eller metadon krävs.
SEDATIVA MEDEL		
Benzodiazepiner		
Midazolam 5 mg engångsdos (daklatasvir 60 mg en gång dagligen)	↔ midazolam AUC: 0,87 (0,83; 0,92) C_{max}: 0,95 (0,88; 1,04)	Ingen dosjustering av midazolam, andra benzodiazepiner eller andra

Tabell 3: Interaktioner och doseringsrekommendationer med andra läkemedel

Läkemedel efter terapeutiskt område	Interaktion	Rekommendationer vid samtidig administrering
Triazolam **Alprazolam**	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas:* ↔ triazolam ↔ alprazolam	CYP3A4-substrat krävs vid samtidig administering med Daklinza.

Inga kliniskt relevanta effekter på farmakokinetiken för något av läkemedlen förväntas när daklatasvir administeras samtidigt med något av följande: PDE-5-hämmare, ACE-hämmare (såsom enalapril), angiotensin II-receptorantagonister (såsom losartan, irbesartan, olmesartan, candesartan, valsartan), disopyramid, propafenon, flekainid, mexilitin, kinidin eller antacida.

Pediatrisk population
Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Det finns inga data från användning av daklatasvir i gravida kvinnor.
Djurstudier med daklatasvir har visat embryotoxicitet och teratogena effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människor är inte känd.
Daklinza ska inte användas under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel (se avsnitt 4.4). Användning av effektiv preventivmetod ska fortgå i 5 veckor efter avslutad Daklinza-behandling (se avsnitt 4.5).

Eftersom Daklinza används i kombination med andra läkemedel, gäller kontraindikationerna samt varningarna för dessa läkemedel.
För detaljerade rekommendationer gällande graviditet och preventivmedel, se produktresuméerna för ribavirin och peginterferon-alfa.

Amning
Det är okänt om daklatasvir utsöndras i bröstmjölk. Tillgängliga farmakodynamiska och toxikologiska djurdata har visat att daklatasvir och dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk (se avsnitt 5.3). Risker för nyfödda/spädbarn kan därför inte uteslutas. Mödrar ska instrueras att inte amma om de tar Daklinza.

Fertilitet
Det finns inga data tillgängliga på daklatasvirs effekt på fertilitet.
Hos råtta sågs inga effekter på parningsförmåga eller fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Yrsel har rapporterats vid behandling med Daklinza i kombination med sofosbuvir, och yrsel, störd uppmärksamhet, dimsyn och nedsatt synskärpa har rapporterats under behandling med Daklinza i kombination med peginterferon alfa och ribavirin.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av biverkningsprofilen
Den övergripande biverkningsprofilen av daklatasvir baseras på data från 1899 patienter med kronisk HCV-infektion som fick Daklinza en gång dagligen antingen i kombination med sofosbuvir med eller utan ribavirin (n=363, poolad data) eller i kombination med peginterferon alfa och ribavirin (n=1536, poolad data), från totalt 12 kliniska studier.

Daklinza i kombination med sofosbuvir
De mest frekvent rapporterade biverkningarna var trötthet, huvudvärk och illamående. Ingen biverkning av grad 3 eller grad 4 rapporterades. Två patienter avbröt på grund av biverkningar, vilka inte kunde relateras till studiebehandlingen.

Daklinza i kombination med peginterferon alfa och ribavirin
De mest frekvent rapporterade biverkningarna var trötthet, huvudvärk, pruritus, anemi, influensaliknande symtom, illamående, insomnia, neutropeni, asteni, hudutslag, minskad aptit, torr hud, alopeci, feber, myalgi, irritabilitet, hosta, diarré, dyspné och artralgi. De mest frekvent rapporterade biverkningarna av svårighetsgrad 3 eller högre (frekvens 1 % eller högre) var neutropeni, anemi, lymfopeni och trombocytopeni. Säkerhetsprofilen för daklatasvir i kombination med peginterferon alfa och ribavirin liknade den som sågs med enbart peginterferon alfa och ribavirn, det gäller även hos patienter med cirros.

Biverkningstabell
Biverkningarna listas i tabell 4 efter behandlingsregim, organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1000) och mycket sällsynta (< 1/10 000). Inom varje frekvensgrupp är biverkningarna listade i minskande allvarlighetsgrad.

Tabell 4: Biverkningar i kliniska studier

Organsystem	**Biverkningar**	
Frekvens	*Daklinza +sofosbuvir + ribavirin N=90*	*Daklinza +sofosbuvir N=273*
Blodet och lymfsystemet		
mycket vanliga	anemi	
Metabolism och nutrition		
vanliga	minskad aptit	
Psykiatriska sjukdomar		
vanliga	insomnia, irritabilitet	insomnia
Centrala och perifera nervsystemet		
mycket vanliga	huvudvärk	huvudvärk
vanliga	yrsel, migrän	yrsel, migrän
Blodkärl		
vanliga	värmevallning	
Bröstkorg, andningsvägar och mediastinum		
mycket vanliga	hosta	
vanliga	dyspné, dyspné vid ansträngning, nästäppa	
Magtarmkanalen		
mycket vanliga	illamående	
vanliga	diarré, kräkningar, buksmärta, gastroesofagal refluxsjukdom, förstoppning, muntorrhet, gaser	illamående, diarré, buksmärta
Hud och subkutan vävnad		
mycket vanliga	pruritus	
vanliga	utslag, alopeci, torr hud	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
vanliga	artralgi, myalgi	artralgi, myalgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringstillfället		
mycket vanliga	trötthet	trötthet

Avvikande laboratorievärden
I kliniska studier med Daklinza i kombination med sofosbuvir med eller utan ribavirin fick en patient en grad 3-hemoglobinminskning, denna patient tillhörde ribavirinbehandlingsgruppen. Avvikande laboratorievärden hos patienter behandlade med Daklinza, peginterferon alfa och ribavirin liknade de som sågs hos patienter behandlade med placebo, peginterferon och ribavirin.

Beskrivning av utvalda biverkningar
Hjärtarytmier
Fall av allvarlig bradykardi och hjärtblock har setts när Daklinza används i kombination med sofosbuvir vid samtidig användning med amiodaron och/eller andra läkemedel som sänker hjärtfrekvensen (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt av Daklinza för barn och ungdomar under 18 års ålder har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V*.

4.9 Överdosering

Det finns begränsad erfarenhet av oavsiktlig överdosering av daklatasvir i kliniska studier. I kliniska studier fas I där friska försökspersoner fick upp till 100 mg en gång dagligen i 14 dagar eller engångsdoser upp till 200 mg, rapporterades inga oväntade biverkningar.

Det finns ingen känd specifik antidot för överdosering av daklatasvir. Behandling av överdosering av daklatasvir bör bestå av allmänna understödjande åtgärder, däribland monitorering av vitala funktioner liksom observation av patientens kliniska status. Då daklatasvir är starkt proteinbundet (99 %) och har en molekylvikt > 500, så är det inte troligt att dialys signifikant kan minska plasmanivåerna av daklatasvir.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel, direkt verkande, ATC-kod: J05AX14

Verkningsmekanism
Daklatasvir är en hämmare av det ickestrukturella proteinet 5A (NS5A), ett multifunktionellt protein som är en essentiell komponent av HCVs replikationskomplex. Daklatasvir hämmar både viral RNA-replikation och virionbildning.

Antiviral aktivitet i cellkulturer
Daklatasvir är i cellbaserade test en hämmare av replikation av HCV genotyp 1a och 1b med en effektiv koncentration (50 % minskning, EC_{50}) på 0,003-0,050 respektive 0,001-0,009 nM, beroende på testmetod. EC_{50}-värden för daklatasvir i replikonsystemet var 0,003-1,25 nM för genotyp 3a, 4a, 5a och 6a, 0,034-19 nM för genotyp 2a samt 0,020 nM för infektionsgenotyp 2a (JFH-1)-virus. Daklatasvir har visat additiv till synergistisk interaktion med interferon alfa, HCV non-structural protein 3 (NS3)-proteashämmare, HCV non-structural protein 5B (NS5B)-icke-nukleosid-hämmare och HCV NS5 nukleosidanaloger i kombinationsstudier med cellbaserad HCV-replikationssystem. Ingen antiviral antagonism har påvisats.
Ingen klinisk relevant antiviral aktivitet sågs mot en rad olika RNA- och DNA-virus, inklusive HIV, vilket bekräftar att daklatasvir, som hämmar ett HCV-specifikt mål, är högselektiv mot HCV.

Resistens i cellkulturer
Substitution som ger daklatasvir-resistens i genotyp 1-4 observerades i N-terminala 100-aminosyreregionen av NS5A i ett cellbaserat replikationssystem. L31V och Y93H var frekvent observerade resistenssubstitutioner i genotyp 1b, medan M28T, L31V/M, Q30E/H/R och Y93C/H/N var frekvent observerade resistenssubstitutioner i genotyp 1a. Dessa substitutioner medförde låg resistensnivå (EC_{50}<1 nM) i genotyp 1b och högre nivåer av resistens i genotyp 1a (EC_{50} upp till 350 nM). De mest resistenta varianterna med enkel aminosyresubstitution i genotyp 2a och genotyp 3a var F28S (EC_{50}>300 nM) respektive Y93H (EC_{50}>1000 nM). Polymorfism som observerats i genotyp 4a verkade inte påverka potens hos daklatasvir (EC_{50} 0,007-0,0013 nM); rest 30 och 93 var de vanligaste observerade varianterna och resistensnivån var låg till måttlig (EC_{50} 0,19-16 nM).

Korsresistens
HCV-replikoner som uttryckte daklatasvir-associerad resistenssubstitution förblev fullt känsliga för interferon alfa och andra anti-HCV-substrat med olika verkningsmekanismer, som till exempel NS3-proteas- och NS5B-polymeras (nukleosid och icke-nukleosid)-hämmare.

Klinisk effekt och säkerhet
I kliniska studier med Daklinza i kombination med sofosbuvir eller med peginterferon alfa och ribavirin, mättes plasmanivåerna av HCV-RNA med COBAS TaqMan HCV-testet (version 2.0), för användning med High Pure System, med en nedre gräns för kvantifiering (LLOQ) på 25 IE/ml. SVR var det primära effektmåttet för att bestämma graden av utläkning av HCV, vilket definierades som HCV-RNA lägre än LLOQ vid vecka 12 efter avslutad behandling (SVR12) för studierna AI444040, ALLY-3 (AI444218) och AI444042 och som odetekterbar HCV-RNA vid vecka 24 efter avslutad behandling (SVR24) för studie AI444010.

Daklatasvir i kombination med sofosbuvir
Effekt och säkerhet av daklatasvir 60 mg en gång dagligen i kombination med sofosbuvir 400 mg en gång dagligen för behandling av patienter med kronisk HCV-infektion utvärderades i två öppna studier (AI444040 och ALLY-3).
I studie AI444040 fick 211 vuxna med HCV-genotyp 1, 2 och 3-infektion och utan cirros, daklatasvir och sofosbuvir, med eller utan ribavirin. Av de 167 patienterna med HCV genotyp 1-infektion, var 126 behandlingsnaiva och 41 hade misslyckats med tidigare behandling med en proteashämmare (PI) (boceprevir eller telaprevir). Alla 44 patienter med genotyp 2- (n=26) eller 3-infektion (n=18) var behandlingsnaiva. Behandlingen pågick i 12 veckor för 82 behandlingsnaiva HCV genotyp 1-patienter och i 24 veckor för alla andra patienter i studien. De 211 patienterna hade en medianålder på 54 år (intervall 20 till 70), 83 % var vita, 12 % var svarta/afroamerikaner, 2 % var asiater, 20 % var spanjorer eller latinamerikaner. Medelresultatet av FibroTestet (ett validerat icke-invasivt diagnostiktest) var 0,460 (intervall 0,03 – 0,89). Omvandling av FibroTest-resultatet till motsvarande METAVIR-resultat tyder på att 35 % av samtliga patienter (49 % av patienterna med tidigare misslyckad PI-behandling, 30 % av patienter med genotyp 2 eller 3) hade ≥ F3 leverfibros. De flesta patienterna (71 %, inkluderat 98 % av tidigare misslyckad PI-behandling) hade IL-28Brs12979860 non-CC genotyper.

SVR12 uppnåddes av 99 % av patienterna med HCV genotyp 1, 96 % av de med genotyp 2 och 89 % av de med genotyp 3 (se tabell 5 och 6). Responsen var snabb (virusmängd vecka 4 visade att mer än 97 % av patienterna svarat på behandlingen) och påverkades inte av HCV-subtyp (1a/1b), IL28B-genotyp eller användning av ribavirin. Bland de behandlingsnaiva patienterna med HCV-RNA-resultat både vid uppföljning vecka 12 och 24, var överensstämmelsen mellan SVR12 och SVR24 99,5 % oberoende av behandlingens längd.
Behandlingsnaiva patienter med HCV genotyp 1 som fick 12 veckors behandling hade liknande respons som de patienter som behandlades i 24 veckor (tabell 5).

Tabell 5: Behandlingsresultat, daklatasvir i kombination med sofosbuvir, HCV genotyp 1 i studie AI444040

	Behandlingsnaiva	Tidigare misslyckad behandling med telaprevir eller boceprevir

Tabell 5: Behandlingsresultat, daklatasvir i kombination med sofosbuvir, HCV genotyp 1 i studie AI444040

	daklatasvir + sofosbuvir N=70	daklatasvir + sofosbuvir + ribavirin N=56	Totalt N=126	daklatasvir + sofosbuvir N=21	daklatasvir + sofosbuvir + ribavirin N=20	Totalt N=41
Vid behandlingens slut Odetekterbar HCV-RNA	70 (100 %)	56 (100 %)	126 (100 %)	19 (91 %)	19 (95 %)	38 (93 %)
SVR12 (totalt)*	70 (100 %)	55 (98 %)*	125 (99 %)*	21 (100 %)	20 (100 %)	41 (100 %)
12 veckors behandlingstid	41/41 (100 %)	40/41 (98 %)	81/82 (99 %)	--	--	--
24 veckors behandlingstid	29/29 (100 %)	15/15 (100 %)	44/44 (100 %)	21 (100 %)	20 (100 %)	41 (100 %)
≥ F3 leverfibros	--	--	41/41 (100 %)	--	--	20/20 (100 %)

* Patienter som saknade data vid uppföljning vecka 12 ansågs svara på behandling om deras nästa tillgängliga HCV-RNA-värde var <LLOQ. En behandlingsnaiv patient saknade data både vecka 12 och 24 efter avslutad behandling.

Tabell 6: Behandlingsresultat, daklatasvir i kombination med sofosbuvir i 24 veckor, behandlingsnaiva patienter med HCV genotyp 2 eller 3 i studie AI444040

	Genotyp 2			Genotyp 3		
	daklatasvir + sofosbuvir N=17	daklatasvir + sofosbuvir + ribavirin N=9	Totalt Genotyp 2 N=26	daklatasvir + sofosbuvir N=13	daklatasvir + sofosbuvir + ribavirin N=5	Totalt Genotyp 3 N=18
Vid behandlingens slut Odetekterbar 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 leverfibros			8/8 (100 %)			5/5 (100 %)
Virologisk svikt						
Virologiskt genombrott**	0	0	0	1 (8 %)	0	1 (6 %)
Återfall**	0	0	0	1/11 (9 %)	0	1/16 (6 %)

* Patienter som saknade data vid uppföljning vecka 12 ansågs svara på behandling om deras nästa tillgängliga HCV-RNA-värde var <LLOQ. En patient med HCV-genotyp 2-infektion saknade data både vecka 12 och 24 efter behandlingen.

** Patienten med virologiskt genombrott uppnådde definitionen enligt originalprotokollet, bekräftad HCV-RNA < LLOQ, detekterbar vid behandlingsvecka 8. Återfall definierades som HCV-RNA ≥ LLOQ under uppföljningen efter HCV-RNA < LLOQ vid behandlings slut. Återfall inkluderar observationer gjorda till uppföljning vecka 24.

I studien ALLY-3 utvärderades kombinationen daklatasvir och sofosbuvir givet i 12 veckor, hos 152 vuxna infekterade med HCV-genotyp 3. 101 patienter var behandlingsnaiva och 51 patienter hade misslyckats med tidigare antiviral behandling. Medianåldern var 55 år (intervall: 24 till 73), 90 % av patienterna var vita, 4 % var svarta/afroamerikaner, 5 % var asiater, 16 % var spanjorer eller

latinamerikaner. Median virusmängd var 6,42 log_{10} IE/ml och 21 % av patienterna hade kompenserad cirros. De flesta patienterna (61 %) hade IL-28B rs12979860 non-CC-genotyper.

SVR12 nåddes hos 90 % av de behandlingsnaiva patienterna och 86 % av de behandlingserfarna patienterna. Svaret var snabbt (virusmängd vid vecka 4 visade att mer än 95 % av patienterna svarade på behandlingen) och påverkades inte av IL28B-genotyp. SVR12 var lägre hos patienter med cirros (se tabell 7).

Tabell 7: Behandlingsresultat, daklatasvir i kombination med sofosbuvir i 12 veckor, patienter med HCV genotyp 3 i studie ALLY-3

	Behandlingsnaiva N=101	**Behandlings-erfarna* N=51**	**Totalt N=152**
Vid behandlingens slut Odetekterbar HCV-RNA	100 (99 %)	51 (100 %)	151 (99 %)
SVR12**	91 (90 %)	44 (86 %)	135 (89 %)
Utan cirros‡	73/75 (97 %)	32/34 (94 %)	105/109 (96 %)
Med cirros‡	11/19 (58 %)	9/13 (69 %)	20/32 (63 %)
Virologisk svikt			
Virologiskt genombrott	0	0	0
Detekterbar HCV-RNA vid behandlingens slut	1 (1 %)	0	1 (0.7 %)
Återfall	9/100 (9 %)	7/51 (14 %)	16/151 (11 %)

* De flesta behandlingserfarna patienterna hade fått interferonbaserad behandling, men 7 patienter hade fått sofosbuvir + ribavirin och 2 patienter hade fått en cyklofilinhämmare.

** Patienter som saknade data vid uppföljningsvecka 12 ansågs svara om deras nästa tillgängliga HCV-RNA-värde var <LLOQ. Se Resistens i kliniska studier för SVR vid närvaro och frånvaro av baslinjepolymorfismer.

‡ Cirros bestämdes med leverbiopsi (METAVIR F4) för 14 patienter, FibroScan >14,6 kPa för 11 patienter eller FibroTest-poäng ≥0,75 och aspartataminotransferas (AST): platelet ratio index (APRI) >2 för 7 patienter. För 11 patienter saknades cirrosstatus eller kunde inte bestämmas (FibroTest-poäng >0,48 till <0,75 eller APRI >1 till ≤2).

Compassionate Use

Patienter med HCV-infektion (alla genotyper) med hög risk att dekompensera eller avlida inom 12 månader om de inte behandlades, fick behandling i compassionate use-program. Patienter med genotyp 3-infektion behandlades med daklatasvir+sofosbuvir +/- ribavirin under 12 eller 24 veckor där den längre behandlingsperioden var kopplad till en lägre risk för återfall (cirka 5%) i en preliminär analys. Betydelsen av att inkludera ribavirin som en del av 24-veckorsbehandlingen är oklar. I en grupp behandlades majoriteten av patienterna med daklatasvir + sofosbuvir + ribavirin under 12 veckor. Återfallsfrekvensen var cirka 15 %, och liknande för patienter med Child-Pugh A, B och C. Programmen tillåter inte en direkt jämförelse av effekt mellan 12- och 24-veckorsbehandlingen.

Daklatasvir i kombination med peginterferon alfa och ribavirin

AI444042 och AI444010 var randomiserade, dubbel-blinda studier som utvärderade effekt och säkerhet hos daklatasvir i kombination med peginterferon alfa och ribavirin (pegIFN/RBV) vid behandling av kronisk HCV-infektion hos behandlingsnaiva vuxna med kompenserad leversjukdom (inklusive cirros). AI444042 inkluderade patienter med HCV-genotyp 4-infektion och AI444010 enrollerade patienter med antingen genotyp 1 eller 4. AI444043 var en öppen, singelarmad studie på daklatasvir med pegIFN/RBV hos behandlingsnaiva vuxna med kronisk HCV genotyp 1-infektion som samtidigt var infekterade med hiv.

AI444042: Patienter fick daklatasvir 60 mg en gång dagligen (n=82) eller placebo (n=42) plus pegIFN/RBV i 24 veckor. Patienter i daklatasvir-behandlingsgruppen som inte hade odetekterbar

HCV-RNA vid både vecka 4 och 12 samt alla placebobehandlade patienter fortsatta pegIFN/RBV-behandlingen i ytterligare 24 veckor. Behandlade patienter hade en medianålder på 49 år (intervall: 20 till 71); 77 % av patienterna var vita, 19 % var svarta/afroamerikaner, 4 % var spanjorer eller latinamerikaner. Tio procent av patienterna hade kompenserad cirros och 75 % av patienterna hade IL-28B rs12979860 non-CC-genotyper. Behandlingsresultaten i studie AI444042 presenteras i tabell 8. Responsen var snabb (vid vecka 4 hade 91 % av daklatasvirbehandlade patienter HCV-RNA <LLOQ). SVR 12-andelen var högre för patienter med IL-28B CC-genotypen än för de med non-CC-genotyper och för patienter med baslinje-HCV-RNA lägre än 800 000 IE/ml, men konsekvent högre hos daklatasvir-behandlade patienter än för placebo-behandlade patienter i alla undergrupper.

AI444010: Patienter fick 60 mg daklatasvir en gång dagligen (n=158) eller placebo (n=78) plus pegIFN/RBV till vecka 12. Patienter i gruppen som behandlades med daklatasvir 60 mg en gång dagligen, som hade HCV-RNA < LLOQ vid vecka 4 och odetekterbar vid vecka 10, randomiserades sedan till antingen ytterligare 12 veckor med daklatasvir 60 mg + pegIFN/RBV eller placebo + pegIFN/RBV till en total behandlingstid på 24 veckor. Patienter i placebogruppen och de i daklatasvirgruppen som inte uppnådde HCV-RNA < LLOQ vid vecka 4 och odetekterbar HCV-RNA vecka 10 fortsatte pegIFN/RBV till totalt 48 veckors behandling. Behandlade patienter hade en medianålder på 50 år (intervall: 18 till 67); 79 % av patienterna var vita, 13 % var svarta/afroamerikaner, 1 % var asiater, 9 % var spanjorer eller latinamerikaner. Sju procent av patienterna hade kompenserad cirros; 92 % var av HCV genotyp 1 (72 % 1a och 20 % 1b) och 8 % var av HCV genotyp 4, 65 % av patienter hade IL-28B rs12979860 non-CC genotyper.

Behandlingsresultat i studie AI444010 för patienter med HCV genotyp 4 presenteras i tabell 8. För HCV genotyp 1 var SVR 12 64 % (54 % för 1a; 84 % för 1b) för patienter som behandlades med daklatasvir + pegIFN/RBV och 36 % för patienterna behandlade med placebo + pegIFN/RBV. För daklatasvirbehandlade patienter med HCV-RNA-resultat vid både uppföljningsbesök vecka 12 och 24, var överenstämmelsen mellan SVR12 och SVR24 97 % för HCV genotyp 1 och 100 % för HCV genotyp 4.

Tabell 8: Behandlingsresultat, daklatasvir i kombination med peginterferon alfa och ribavirin (pegIFN/RBV), behandlingsnaiva patienter med HCV genotype 4

	Studie AI444042		**Studie AI444010**	
	daklatasvir + pegIFN/RBV N=82	**pegIFN/RBV N=42**	**daklatasvir + pegIFN/RBV N=12**	**pegIFN/RBV N=6**
Vid behandlingens slut				
Odetekterbar HCV-RNA	74 (90 %)	27 (64 %)	12 (100 %)	4 (67 %)
SVR12*	67 (82 %)	18 (43 %)	12 (100 %)	3 (50 %)
Utan cirros	56/69 (81 %)**	17/38 (45 %)	12/12 (100 %)	3/6 (50 %)
Med cirros	7/9 (78 %)**	1/4 (25 %)	0	0
Virologisk svikt				
Virologisk svikt under behandlingen‡	8 (10 %)	15 (36 %)	0	0
Återfall‡	2/74 (3 %)	8/27 (30 %)	0	1/4 (25 %)

* Patienter som saknade data vid uppföljning vecka 12 ansågs svara på behandlingen om deras nästa tillgängliga HCV-RNA-värde var < LLOQ.

** Cirrosstatus rapporterades inte för fyra patienter i daklatasvir + pegIFN/RBV-gruppen.

‡ Behandlingssvikt under behandlingen inkluderar virologiskt genombrott (bekräftad ökning i virusmängd >1 $\log_{10}$ från nadir eller någon bekräftad HCV-RNA ≥LLOQ efter bekräftad odetekterbar under behandlingen), patienter som inte uppnådde fullgod behandling enligt kriteriernai protokollet och

patienter med avsaknad av eller detekterbar HCV-RNA vid behandlingens slut. Återfall definierades som bekräftad detekterbar HCV-RNA ≥ LLOQ under uppföljning bland patienter med odetekterbar HCV vid behandlingens slut.

AI444043: 301 behandlingsnaiva patienter med HCV genotyp 1-infektion och samtidig hiv-infektion (10% med kompenserad cirros) behandlades med daklatasvir i kombination med pegIFN/RBV. Dosen av daklatasvir var 60 mg en gång dagligen, med dosjustering vid samtidig antiretroviral behandling (se avsnitt 4.5). Patienter som uppnådde virologiskt svar [HCV-RNA odetekterbar vid vecka 4 och 12] avslutade behandlingen efter 24 veckor medan de som inte uppnådde virologiskt svar fick ytterligare 24 veckors behandling med pegIFN/RBV, till en total studiebehandling på 48 veckor. SVR12 uppnåddes av 74% av patienterna i denna studie (genotyp 1a: 70%, genotyp 1b: 79%).

Långtidsdata på effekt

Begränsad data finns från en pågående uppföljningsstudie för att utvärdera varaktigheten av responsen upp till tre år efter behandling med daklatasvir. Bland patienter som erhöll SVR12 med daklatasvir och sofosbuvir (± ribavirin) med en median varaktighet av efterföljande SVR12-uppföljning på 15 månader, skedde inga återfall. Bland patienter som erhöll SVR12 med daklatasvir + pegIFN/RBV med en medianvaraktighet av efterföljande SVR12-uppföljning på 22 månader, drabbades 1 % av patienterna av återfall.

Resistens i kliniska studier

Daklatasvir i kombination med sofosbuvir

I studie AI444040 detekterades baslinje-NS5A-polymorfismer kända för att reducera känsligheten för inhibering av daklatasvir *in vitro*, hos 16 % (33/203) av patienterna (9/130 genotyp 1a, 4/32 genotyp 1b, 14/23 genotyp 2 och 6/18 genotyp 3). Dessa NS5A-resistensassocierade polymorfismer (RAP) inkluderade M28T, Q30E/H/R, L31M och Y93C/H/N hos genotyp 1a-patienter; L31M och Y93H hos genotyp 1b-patienter; L31M hos genotyp 2-patienter samt A30K/S, L31M och Y93H hos genotyp 3-patienter.

Förutom en patient, infekterad med genotyp 3, som upplevde ett viralt återfall efter behandling med daklatasvir och sofosbuvir utan ribavirin, nådde alla patienter med daklatasvir-resistenta varianter SVR. Resistensanalys av patienten infekterad med genotyp 3 som fick ett återfall avslöjade ingen annan resistensassocierad förändring utöver de existerande NS5A-A30K-S62I/V-polymorfismerna.

I en analys av 148 patienter med tillgänglig baslinje-resistensdata i ALLY-3, hade virus från 52 % (77/148) av patienterna NS5A-polymorfismer vid baslinjen vid resistensassocierade positioner (någon förändring från referensprov vid NS5A-aminosyrapositionerna 28, 30, 31, 58, 62, 92 eller 93), identifierade genom populationsbaserad sekvensiering. SVR-andel i närvaro eller frånvaro av cirros och baslinje-NS5A-polymorfismer visas i tabell 9. Sofosbuvirs resistens-associerade substitution S282T detekterades inte i baslinje-NS5B-sekvensen hos någon av patienterna i ALLY-3 genom populationsbaserad sekvensiering.

Tabell 9: SVR12 hos patienter med HCV-genotype 3 med/utan baslinje-NS5A-polymorfismer, per cirrosstatus, ALLY-3 studie (Daklinza + sofosbuvir i 12 veckor)

NS5A-polymorfismer	SVR12 med NS5A Polymorfismer			SVR12 utan NS5A Polymorfismer		
	Totalt	Cirros	Icke-Cirros	Totalt	Cirros	Icke-Cirros
Polymorfismer vid kända NS5A-rester, andra än 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 vid kända NS5A-aminosyrapositioner inkluderade M28, A30, L31, P58, S62 och E92; 13 patienter (4 cirrotiker och 9 icke-cirrotiker) med Y93H vid baslinjen exkluderades från denna analys.

** 9 % (13/148) av patienterna hade NS5A-Y93H vid baslinjen.

Av 152 patienter med HCV genotyp 3-infektion som behandlades i ALLY-3-studien hade 17 virologisk svikt. NS5A- respektive NS5B-sekvensieringsdata (post-basline) var tillgänglig för virus från 17/17 respektive 16/17 av dessa patienter. Virus från alla 17 patienter visade på en eller flera av de NS5A-resistensassocierade substitutionerna A30K/S, L31I, S62A/L/P/T och Y93H vid svikt. Den

vanligaste substitutionen vid svikt var Y93H (15 patienter), som observerades vid baslinjen hos 6 patienter och framträdde hos 9 patienter. För NS5B hade 1 av 16 patienter virus med den framträdande NS5B resistensassocierade substitutionen S282T vid svikt.
Begränsad data på omfattningen av de daklatasvir-associerade substitutionerna är tillgänglig från ALLY-3-studien.

Daklatasvir i kombination med peginterferon alfa och ribavirin
NS5A-polymorfismer kända för att framkalla förlorad dataclasvir-känslighet *in vitro* (genotyp 1a: M28T, Q30H/R, L31M/V, Y93H/N; genotyp 1b: L31M, Y93C/H; genotyp 4: L28M, L30R, M31V)) observerades före behandling hos 9/125 (7 %) av behandlingsnaiva patienter med genotyp 1a, hos 8/50 (16 %) av behandlingsnaiva patienter med genotyp 1b och 57/94 (61 %) av behandlingsnaiva patienter med genotyp 4. Majoriteten av patienterna (5/9 [56 %] genotyp 1a, 6/8 [75 %] genotyp 1b och 52/57 [91 %] genotyp 4-patienter) med dessa NS5A RAP-er före behandling nådde SVR.
Hos 210 (153 genotyp 1a och 57 genotyp 1b) behandlingsnaiva patienter och patienter som tidigare inte svarat på behandling, som inte lyckades med sin behandling, uppstod det vanligtvis NS5A-resistensassocierade varianter (139/153 genotyp 1a och 49/57 genotyp 1b). De vanligaste detekterade NS5A-varianterna inkluderade Q30E eller Q30R i kombination med L31M. Majoriteten av de sviktande fallen med genotyp 1a hade framväxande NS5A-varianter som detekterades vid Q30 (127/139 [91 %],) och majoriteten av sviktande med genotyp 1B hade framväxande NS5A-varianter som detekterades vid L31 (37/49 [76 %]) och/eller Y93H (34/49 [69 %]). Dessa NS5A-varianter detekterades gemensamt hos 36/49 (74 %) av patienterna vid svikt, varianterna hade antingen uppstått tillsammans (25/36 [69 %] av patienterna med L31M/V-Y93H) eller om en variant uppstod, så var den andra redan existerande (11/36 [31 %] patienter).
Hos 133 (103 genotyp 1a och 30 genotyp 1b) behandlingsnaiva patienter och patienter som tidigare inte svarat på behandling, som inte nådde SVR24 och följdes upp 48 veckor efter behandlingens avslut, kvarstod generellt genotyp 1a och genotyp 1b specifika NS5A-resistensassocierade varianter. Utbyte av vildtypsekvenser detekterades hos 2/133 (2 %; 2/103 genotyp 1a och 0/30 genotyp 1b patienter) patienter med virologisk svikt.

Pediatrisk population
Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Daklinza för en eller flera grupper av den pediatriska populationen för behandling av kronisk hepatit C (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska egenskaperna för daklatasvir utvärderades hos friska vuxna försökspersoner och hos patienter med kronisk HCV. Efter flera orala doser av daklatasvir 60 mg en gång dagligen i kombination med peginterferon alfa och ribavirin hos behandlingsnaiva patienter med genotyp 1 kronisk HCV var det geometriska medelvärdet (CV %) av daklatasvir C_{max} 1534 (58) ng/ml, AUC_{0-24h} var 14 122 (70) ng•h/ml, och C_{min} var 232 (83) ng/ml.

Absorption
Daklatasvir administrerat som tablett absorberades lätt efter flera orala doser och högsta plasmakoncentrationerna inträffade efter 1-2 timmar.
C_{max}, AUC och C_{min} för daklatasvir ökade i princip proportionellt mot dosen. Steady-state uppnåddes efter 4 dagar vid dosering en gång dagligen. Vid 60 mg dosering var exponeringen för daklatasvir likartad mellan friska försökspersoner och HCV-infekterade patienter.
In vitro- och *in vivo*-studier visade att daklatasvir är ett substrat för P-gp. Den absoluta biotillgängligheten för tablettformuleringen är 67 %.

Effekt av födointag på oral absorption
Administrering av daklatasvir 60 mg tablett till friska försökspersoner efter intag av en fettrik måltid minskade C_{max} och AUC för daklatasvir med 28 % respektive 23 %, jämfört med administrering på fastande mage. Administrering av daklatasvir 60 mg tablett efter en lätt måltid resulterade inte i någon minskad exponering av daklatasvir.

Distribution
Vid steady-state var proteinbindingen av daklatasvir hos HCV-infekterade patienter cirka 99 % oberoende av dos vid samtliga doser som studerades (1 mg till 100 mg). Hos patienter som fick daklatasvir 60 mg tablett oralt följt av 100 µg [^{13}C,^{15}N]-daklatasvir intravenös dos, var den uppskattade distributionsvolymen vid steady-state (Vss) 47 l. *In vitro*-studier tyder på att daklatasvir aktivt och passivt transporteras in i hepatocyter. Den aktiva transporten medieras av OCT1 och andra oidentifierade upptagstransportörer, men inte av organisk anjontransportör (OAT) 2, natriumtaurokolat cotransporterande polypeptid (NTCP) eller OATPs.

Daklatasvir är en hämmare av P-gp, OATP 1B1 och BCRP. *In vitro* är daklatasvir en hämmare av renala upptagstransportörer, OAT 1 och 3 och organiska katjontransportörer (OCT) 2, men förväntas inte ha en klinisk effekt på farmakokinetiken för substrat för dessa transportörer.

Metabolism
In vitro- och *in vivo*-studier visar att daklatasvir är ett substrat för CYP3A, där CYP3A4 är den främsta CYP-isoformen som står för metabolismen. Inga metaboliter cirkulerade vid nivåer högre än 5 % av koncentrationen av modersubstansen. *In vitro* hämmade daklatasvir inte (IC_{50} > 40 µM) CYP enzymerna 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 eller 2D6.

Eliminering
Efter oral administrering av enkeldos ^{14}C-daklatasvir hos friska försökspersoner, återfanns 88 % av den totala radioaktiviteten i feces (53 % i oförändrad form) och 6,6 % utsöndrades i urinen (främst i oförändrad form). Dessa data tyder på att levern är det huvudsakliga organet för clearance av daklatasvir hos människor. *In vitro*-studier tyder på att daklatasvir aktivt och passivt transporteras in i hepatocyter. Den aktiva transporten medieras av OCT1 och andra oidentifierade upptagstransportörer. Efter administrering av flera doser daklatasvir till HCV-infekterade patienter, var den terminala elimineringshalveringstiden inom intervallet 12-15 timmar. Hos patienter som fick daklatasvir 60 mg tablett per oralt följt av 100 µg [^{13}C,^{15}N]-daklatasvir intravenös dos, var total clearance 4,24 l/h.

Särskilda populationer
Nedsatt njurfunktion
Farmakokinetiken för daklatasvir efter en oral engångsdos på 60 mg studerades i icke-HCV-infekterade försökspersoner med renal sjukdom. AUC för obunden daklatasvir uppskattades till 18 %, 39 % och 51 % högre för försökspersoner med kreatininclearance (CLcr)-värden 60, 30 respektive 15 ml/min, jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion. Försökspersoner med end-stage njursjukdom som krävde hemodialys hade en 27 %-ig ökning i daklatasvir-AUC och en 20 %-ig ökning i obunden AUC jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion
Farmakokinetiken för en oral engångsdos på 30 mg daklatasvir studerades hos icke-HCV-infekterade försökspersoner med lätt (Child-Pugh A), måttligt (Child-Pugh B) och gravt (Child-Pugh C) nedsatt leverfunktion jämfört med friska försökspersoner. C_{max} och AUC för totalt daklatasvir (fritt och proteinbundet) var lägre hos försökspersoner med nedsatt leverfunktion, men nedsatt leverfunktion hade ingen kliniskt signifikant effekt på den fria koncentrationen av daklatasvir (se avsnitt 4.2).

Äldre
Populationsfarmakokinetisk analys av data från kliniska studier indikerar att ålder inte har någon effekt på farmakokinetiken för daklatasvir. Data på patienter ≥ 65 år är begränsad (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population
Farmakokinetiken för daklatasvir hos pediatriska försökspersoner har ännu inte utvärderats.

Kön
Populationsfarmakokinetisk analys identifierade kön som en statistiskt signifikant kovariant av apparent oral clearence (CL/F) för daklatasvir, där kvinnliga patienter erhöll något lägre CL/F, men omfattningen av effekten på exponeringen för daklatasvir är inte kliniskt relevant.

Etnicitet
Populationsfarmakokinetisk analys av data från kliniska studier identifierar etnicitet (kategorier "övriga" [patienter som inte är vita, svarta eller asiater] och "svarta") som en statistiskt signifikant kovariat för apparent oral clearance (CL/F) och distributionsvolym (Vc/F) för daklatasvir, vilket resulterar i en något högre exponering jämfört med vita patienter, men omfattningen av effekten på exponeringen av daklatasvir är inte kliniskt viktig.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologi
I toxicitetsstudier med upprepad dosering hos djur observerades hepatiska effekter (Kupffer-cellhypertrofi/hyperplasi, mononukleära cellinfiltrat och gallgångshyperplasi) och binjureeffekter (förändringar i cytoplasmatisk vakuolering och binjurebarkshypertrofi/hyperplasi) vid exponeringsnivåer motsvarande eller något högre än klinisk AUC-exponering. Hos hundar observerades benmärgshypocellularitet med relaterade kliniska patologiska förändringar vid exponeringsnivåer 9 gånger högre än klinisk AUC-exponering. Ingen av dessa effekter har observerats hos människa.

Karcinogenicitet och mutagenes
Daklatasvir var inte karcinogent hos möss eller hos råttor vid exponeringsnivåer 8 respektive 4 gånger klinisk AUC-exponering. Inga tecken på mutagen eller klastogen aktivitet observerades vid *in vitro* mutagenestest (Ames), mutationstest för däggdjur i äggstocksceller hos kinesisk hamster, eller i *in vivo* oralt mikrokärntest hos råttor.

Fertilitet
Daklatasvir hade ingen effekt på fertilitet hos honråttor vid samtliga testade doser. Det högsta AUC-värdet hos opåverkade honor var 18 gånger klinisk AUC-exponering. Hos hanråttor var effekten på endpoint för reproduktion begränsad till reducerad prostata/vikt på sädesblåsan och en minimal ökning av dysmorf sperma vid 200 mg/kg/dag. Dessa fynd påverkade dock inte fertiliteten negativt eller antalet livsdugliga embryon. AUC som associeras med denna dos är hos hanråttor 19 gånger klinisk AUC-exponering.

Embryofetal utveckling
Daklatasvir är embryotoxisk och teratogen hos råttor och kaniner vid exponering vid eller över 4 gånger (råtta) och 16 gånger (kanin) klinisk AUC-exponering. Utvecklingstoxicitet bestod av ökad embryofetal dödlighet, minskad fostervikt och ökad incidens av fostermissbildningar samt andra missbildningar. Hos råttor påverkade missbildningarna främst hjärnan, skallen, ögon, öron, näsa, läppar, gom eller lemmar och hos kaniner främst revben och kardiovaskulära området. Maternell toxicitet inklusive dödlighet, missfall, kliniska biverkningar, minskad kroppsvikt och minskat födointag, noterades hos båda arterna vid exponering 25 gånger (råtta) och 72 gånger (kanin) klinsk AUC-exponering.

I en studie på pre- och postnatal utveckling hos råttor, sågs varken moder- eller utvecklingstoxicitet vid doser upp till 50 mg/kg/dag, dosen är associerad med AUC-värden som är 2 gånger klinisk AUC-exponering. Vid den högsta dosen (100 mg/kg/dag) var mortalitet och dystoci inkluderat i modertoxiciteten. Utvecklingstoxiciteten inkluderade en liten minskning i avkommans livsduglighet i peri- och neonatalperioden samt en minskad i födelsevikt som varade till vuxen ålder. AUC-värdet som är förknippat med denna dos är 4 gånger klinisk AUC-exponering.

Utsöndring i bröstmjölk
Daklatasvir utsöndrades i mjölken hos ammande råttor med en koncentration på 1,7-2 gånger plasmanivån hos modern.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna
Vattenfri laktos
Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Silikondioxid (E551)
Magnesiumstearat

Filmdragering
Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol 400
Indigokarmin aluminiumlake (E132)
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Polyvinylklorid/polyklorotrifluoroetylen (PVC/PCTFE) genomskinligt blister/aluminiumförsegling.
Förpackningsstorlek 28 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister
Förpackningsstorlek 28 filmdragerade tabletter i icke-perforerade kalenderblister

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Raod
Uxbridge UD8 1DH
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 augusti 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Daklinza 60 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller daklatasvirdihydroklorid motsvarande 60 mg daklatasvir.

Hjälpämne(n) med känd effekt:
Varje 60 mg filmdragerad tablett innehåller 116 mg laktos (vattenfri).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Ljusgrön bikonvex pentagonal tablett med dimensionerna 9,1 mm x 8,9 mm präglad med ”BMS” på den ena sidan och ”215” på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Daklinza är avsett att användas i kombination med andra läkemedel för behandling av kronisk hepatit C-virus (HCV)-infektion hos vuxna (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

Se avsnitt 4.4 och 5.1 för genotyp-specifik aktivitet mot HCV.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Daklinza ska inledas och ske under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandling av kronisk hepatit C.

Dosering
Rekommenderad dosering av Daklinza är 60 mg en gång dagligen, tagen oralt med eller utan måltid.

Daklinza måste användas i kombination med andra läkemedel. Produktresuméerna för de läkemedel som används i kombination med Daklinza bör konsulteras innan behandling med Daklinza inleds.

Rekommenderade behandlingsregimer och behandlingstider anges i tabell 1 nedan (se avsnitt 4.4 och 5.1):

Tabell 1: Rekommenderade behandlingsregimer och behandlingstider för kombinationsbehandling med Daklinza

HCV-genotyp och patientpopulation*	Behandling	Behandlingstid
Genotyp 1 eller 4 utan cirros	Daklinza + sofosbuvir	12 veckor Överväg förlängd behandlingstid till 24 veckor för patienter som tidigare behandlats med en NS3/4A-proteashämmare (se avsnitt 4.4 och 5.1).
Genotyp 1 eller 4 med kompenserad cirros	Daklinza + sofosbuvir	24 veckor Förkortad behandlingstid till 12 veckor kan övervägas för behandlingsnaiva patienter med cirros och positiva prognostiska faktorer såsom IL28B CC-genotyp och/eller låg virusmängd vid baseline. Överväg tillägg av ribavirin för patienter med mycket svår leversjukdom eller med andra negativa prognostiska faktorer såsom tidigare behandling.
Genotyp 3 utan cirros	Daklinza + sofosbuvir	12 veckor
Genotyp 3 med cirros	Daklinza + sofosbuvir + /- ribavirin	24 veckor Ribavirin kan läggas till baserat på klinisk utvärdering av den enskilda patienten.
Genotyp 4	Daklinza + peginterferon alfa + ribavirin	24 veckor med Daklinza i kombination med peginterferon alfa och ribavirin i 24-48 veckor. Om patienten har odetekterbar HCV-RNA vid både behandlingsvecka 4 och 12, ska behandling med alla 3 läkemedlen i regimen pågå i totalt 24 veckor. Om patienten uppnår odetekterbar HCV-RNA, men inte vid både behandlingsvecka 4 och 12, ska behandlingen med Daklinza avslutas efter 24 veckor och behandling med peginterferon alfa och ribavirin forsätta till totalt 48 veckors behandlingstid.

* Inkluderar patienter som är samtidigt infekterade med humant immunbristvirus (hiv). För doseringsrekommendationer med hiv-antivirala läkemedel, se avsnitt 4.5.

Dosen av ribavirin i kombination med Daklinza, är viktbaserad (1000 respektive 1200 mg, för patienter < 75 kg respektive ≥ 75 kg).

Dosjustering, avbrott och utsättande
Dosjustering av Daklinza för att hantera biverkningar rekommenderas inte. Om behandlingsavbrott krävs för övriga läkemedel i regimen på grund av biverkningar, får inte Daklinza ges som monoterapi. Det finns inga virologiska riktlinjer för utsättande av behandling som är applicerbara för kombinationen Daklinza med sofosbuvir.

Behandlingsutsättande för patienter med otillräckligt virologiskt svar under pågående behandling med Daklinza, peginterferon alfa och ribavirin
Det är osannolikt att patienter med ett otillräckligt virologiskt svar under pågående behandling uppnår ett kvarstående virologiskt svar (SVR). Därför rekommenderas utsättande av behandlingen för dessa patienter. Gränsvärdena för HCV-RNA som triggar behandlingsutsättande (dvs riktlinjer för utsättande av behandling) listas i tabell 2.

Tabell 2: Riktlinjer för utsättande av behandling för patienter som ges Daklinza i kombination med peginterferon alfa och ribavirin med otillräckligt virologiskt svar under pågående behandling

HCV-RNA	**Åtgärd**
Behandlingsvecka 4: >1000 IE/ml	Sätt ut Daklinza, peginterferon alfa och ribavirin
Behandlingsvecka 12: ≥25 IE/ml	Sätt ut Daklinza, peginterferon alfa och ribavirin
Behandlingsvecka 24: ≥25 IE/ml	Sätt ut peginterferon alfa och ribavirin (behandling med Daklinza är klar i vecka 24)

Dosrekommendation för samtidig medicinering
Starka hämmare av cytokrom P450-enzym 3A4 (CYP3A4)
Dosen av Daklinza ska reduceras till 30 mg en gång dagligen vid samtidig administering med starka hämmare av CYP3A4.

Måttliga inducerare av CYP3A4
Dosen av Daklinza ska ökas till 90 mg en gång dagligen vid samtidig administrering med måttliga inducerare av CYP3A4. Se avsnitt 4.5.

Missad dos
Patienterna ska instrueras att om de missar att ta en dos av Daklinza ska dosen tas så snabbt som möjligt om de upptäcker det inom 20 timmar från schemalagd dosering. Om patienten upptäcker att de missat en dos senare än 20 timmar efter schemalagd dosering ska dosen hoppas över och nästa dos tas vid rätt tillfälle.

Särskilda populationer
Äldre
Ingen dosjustering av Daklinza krävs för äldre patienter ≥ 65 år (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion
Ingen dosjustering av Daklinza krävs för patienter med nedsatt njurfunktion oavsett grad (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion
Ingen dosjustering av Daklinza krävs för patienter med lätt (Child-Pugh A, 5-6 poäng), måttligt (Child-Pugh B, 7-9 poäng) eller gravt (Child-Pugh C, ≥10 poäng) nedsatt leverfunktion. Daklinza har inte studerats hos patienter med dekompenserad cirros (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för Daklinza för barn och ungdomar under 18 års ålder har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt
Daklinza ska tas oralt med eller utan måltid. Patienten ska instrueras att svälja tabletten hel. Den filmdragerade tabletten ska inte tuggas eller krossas på grund av den aktiva substansens bittra smak.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig administrering med läkemedel som är starka inducerare av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) och P-glykoproteintransportör (P-gp) och därför kan leda till lägre exponering samt förlorad effekt av Daklinza. Dessa aktiva substanser inkluderar, men är inte begränsade till, fenytoin, karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital, rifampicin, rifabutin, rifapentin, systemisk dexametason och det (traditionellt) växtbaserade läkemedlet johannesört (*Hypericum perforatum*).

4.4 Varningar och försiktighet

Daklinza ska inte ges som monoterapi. Daklinza ska administreras i kombination med andra läkemedel för behandling av kronisk HCV-infektion (se avsnitt 4.1 och 4.2).

Generellt
Säkerheten och effekten för kombinationen med Daklinza och sofosbuvir har utvärderats hos ett begränsat antal patienter med cirros i kliniska studier. Ytterligare kliniska studier med kombinationen pågår.

Allvarlig bradykardi och hjärtblock
Fall av allvarlig bradykardi och hjärtblock har setts när Daklinza används i kombination med sofosbuvir vid samtidig användning av amiodaron, med eller utan andra läkemedel som sänker hjärtfrekvensen. Mekanismen är inte fastställd.

Samtidig användning av amiodaron begränsades genom den kliniska utvecklingen av sofosbuvir plus direktverkande antivirusmedel (DAA, "direct-acting antivirals"). Fallen är potentiellt livshotande, och amiodaron får därför bara ges till patienter som får Daklinza och sofosbuvir när andra alternativa antiarytmibehandlingar inte tolereras eller är kontraindicerade.

Om samtidig användning av amiodaron anses nödvändig rekommenderas det att patienterna noga övervakas vid insättningen av Daklinza i kombination med sofosbuvir. Patienter som fastställs löpa hög risk för bradyarytmi ska noga övervakas under 48 timmar i en lämplig sjukhusmiljö.

Till följd av den långa halveringstiden för amiodaron ska lämplig övervakning även genomföras för patienter som har avbrutit sin behandling med amiodaron de senaste månaderns och ska sättas in på Daklinza i kombination med sofosbuvir.

Alla patienter som får Daklinza och sofosbuvir i kombination med amiodaron med eller utan andra läkemedel som sänker hjärtfrekvensen ska även varnas för symptomen på bradykardi och hjärtblock och ska uppmanas att genast uppsöka läkare om de får dessa symtom.

Genotyp-specifik aktivitet

För rekommenderade behandlingsregimer vid olika HCV-genotyper, se avsnitt 4.2. För genotyp-specifik virologisk och klinisk aktivitet, se avsnitt 5.1.
På grund av begränsad erfarenhet med användning av sofosbuvir i kombination med Daklinza hos patienter med genotyp 1-infektion och kompenserad cirros, finns oklarheter kring det mest lämpliga sättet att använda Daklinza (behandlingstid, ribavirins roll) för dessa patienter.
Data som stödjer behandling av genotyp 2-infektion med Daklinza och sofosbuvir är begränsad.

Data från ALLY 3 (AI444218) stödjer 12 veckors behandlingslängd av Daklinza + sofosbuvir för behandlingsnaiva och erfarna patienter med genotyp 3-infektion utan cirros. Lägre SVR sågs hos patienter med cirros (se avsnitt 5.1). Data från pågående compassionate use-program som inkluderar patienter med genotyp 3-infektion och cirros stödjer 24 veckors behandlingslängd av Daklinza + sofosbuvir hos dessa patienter. Betydelsen av att lägga till ribavirin till denna behandlingsregim är oklar (se avsnitt 5.1).

Trots att den inte studerats vid genotyp 4-infektion, förväntas kombinationen av Daklinza och sofosbuvir uppnå liknande aktivitet för genotyp 4 som den som observerats för genotyp 1. Det baseras på antiviral aktivitet *in vitro* och tillgängliga kliniska data för Daklinza i kombination med peginterferon och ribavirin (se avsnitt 5.1).
Daklinza har inte studerats hos patienter med HCV-genotyp 5 och 6 och därför kan ingen behandlingsrekommendation ges.

Dekompenserad leversjukdom
Säkerhet och effekt av Daklinza vid behandling av HCV-infektion hos patienter med dekompenserad leversjukdom har inte fastställts i kliniska studier (se Genotyp-specifik aktivitet ovan).

Återbehandling med daklatasvir
Effekten av Daklinza som del av en återbehandlingsregim hos patienter som tidigare exponerats för NS5A-hämmare har inte fastställts.

Graviditet och behov av preventivmedel
Daklinza ska inte användas under graviditet eller av fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Användning av effektiv preventivmetod ska fortgå i 5 veckor efter avslutad Daklinza-behandling (se avsnitt 4.6).
När Daklinza används i kombination med ribavarin, gäller kontraindikationerna samt varningarna för ribavirin. Signifikant teratogena och/eller embryocidala effekter har påvisats hos alla djurarter som har exponerats för ribavirin, därför måste extrem försiktighet vidtas för att undvika graviditet hos kvinnliga patienter och kvinnliga partners till manliga patienter (se produktresumén för ribavirin).

Patienter som genomgått organtransplantation
Säkerhet och effekt av Daklinza vid behandling av HCV-infektion hos patienter som ska genomgå, genomgår eller har genomgått transplantation av lever eller andra organ har inte fastställts.

Samtidig infektion med HCV/HBV (hepatit B-virus)
Säkerhet och effekt av Daklinza vid behandling av HCV-infektion hos patienter med samtidig HBV-infektion har inte studerats.

Äldre
Kliniska data hos patienter i åldern ≥65 år är begränsad. I kliniska studier med Daklinza i kombination med sofosbuvir eller med peginterferon alfa och ribavirin, sågs inga skillnader i behandlingssvar mellan äldre och yngre patienter.

Interaktioner med läkemedel
Samtidig administrering med Daklinza kan påverka koncentrationen av andra läkemedel och andra läkemedel kan påverka koncentrationen av daklatasvir. Se avsnitt 4.3 för en lista över läkemedel som är kontraindicerade för användning med Daklinza på grund av potentiell utebliven terapeutisk effekt. Se avsnitt 4.5 för fastställda och andra potentiella signifikanta läkemedelsinteraktioner.

Pediatrisk population
Daklinza rekommenderas inte för barn och ungdomar under 18 års ålder eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts hos denna population.

Viktig information om vissa innehållsämnen i Daklinza
Daklinza innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kontraindikationer vid samtidig användning (se avsnitt 4.3)
Daklinza är kontraindicerat i kombination med läkemedel som är starka inducerare av CYP3A4 och P-gp, t ex fenytoin, karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital, rimampicin, rifabutin, rifapentin, systemisk dexametason och johannesört *(Hypericum perforatum),* och som därmed kan leda till lägre exponering och utebliven effekt av Daklinza.

Potentiell interaktion med andra läkemedel
Daklatasvir är ett substrat för CYP3A4, P-gp och organisk katjontransportör (OCT) 1. Starka eller måttliga inducerare av CYP3A4 och P-gp kan sänka plasmakoncentrationen och den terapeutiska effekten av daklatasvir. Samtidig administrering med starka inducerare av CYP3A4 och P-gp är kontraindicerat. Dosjustering av Daklinza rekommenderas vid samtidig administrering med måttliga inducerare av CYP3A4 och P-gp (se tabell 3). Starka hämmare av CYP3A4 kan öka plasmanivåerna av daklatasvir. Dosjustering av Daklinza rekommenderas vid samtidig administrering med starka hämmare av CYP3A4 (se tabell 3). Samtidig administrering av läkemedel som hämmar P-gp eller OCT1-aktivitet har sannolikt en begränsad effekt på daklatasvir-exponeringen.

Daklatasvir är en hämmare av P-gp, organisk anjontransporterande polypeptid (OATP) 1B1, OCT1 och bröstcancerresistensprotein (BCRP). Administrering av Daklinza kan öka den systemiska exponeringen av läkemedel som är substrat för P-gp, OATP 1B1 eller BCRP, vilket kan öka eller förlänga deras terapeutisk effekt och biverkningar. Försiktighet bör vidtas om läkemedlet har ett snävt terapeutiskt intervall (se tabell 3).

Daklatasvir är en mycket svag inducerare av CYP3A4 och orsakade en 13 % sänkning av midazolam-exponering. Eftersom detta är en begränsad effekt krävs ingen dosjustering av samtidigt administrerade CYP3A4-substrat.

Se respektive produktresumé för andra läkemedel som används i kombination med Daklinza för information om läkemedelsinteraktioner.

Interaktionstabell
Tabell 3 visar information från läkemedelsinteraktionsstudier med daklatasvir inklusive kliniska rekommendationer för fastställda eller potentiellt signifikanta läkemedelsinteraktioner. Kliniskt relevant ökning av koncentration visas med ”↑”, kliniskt relevant sänkning visas med ”↓”, ingen kliniskt relevant skillnad visas med ”↔”. När tillgängligt, visas kvoten av de geometriska medelvärdena, med 90 % konfidensintervall (KI) inom parantes. Studierna som presenteras i tabell 3 utfördes med friska vuxna människor om inget annat noterats. Tabellen är inte heltäckande.

Tabell 3: Interaktioner och doseringsrekommendationer med andra läkemedel

Läkemedel efter terapeutiskt område	**Interaktion**	**Rekommendationer vid samtidig administrering**
ANTIVIRALA MEDEL, HCV		
Nukleotidanalogpolymerashämmare		

Tabell 3: Interaktioner och doseringsrekommendationer med andra läkemedel

Läkemedel efter terapeutiskt område	**Interaktion**	**Rekommendationer vid samtidig administrering**
Sofosbuvir 400 mg en gång dagligen (daklatasvir 60 mg en gång dagligen) Studie genomförd på patienter med kronisk HCV-infektion.	↔ daklatasvir* AUC: 0,95 (0,82; 1,10) C_{max}: 0,88 (0,78; 0,99) C_{min}: 0,91 (0,71; 1,16) ↔ GS-331007** AUC: 1,0 (0,95; 1,08) C_{max}: 0,8 (0,77; 0,90) C_{min}: 1,4 (1,35; 1,53) *Jämförelsen för daklatasvir gjordes mot en historisk referens (data från 3 studier med daklatasvir 60 mg en gång dagligen tillsammans med peginterferon alfa och ribavirin). **GS-331007 är den främsta cirkulerande metaboliten av prodrugen sofosbuvir.	Ingen dosjustering av Daklinza eller sofosbuvir krävs.
Proteashämmare		
Boceprevir	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas på grund av CYP3A4-hämning av boceprevir:* ↑ daklatasvir	Dosen av Daklinza ska reduceras till 30 mg en gång dagligen vid samtidig administrering med boceprevir eller andra starka hämmare av CYP3A4.
Simeprevir 150 mg en gång dagligen (daklatasvir 60 mg en gång dagligen)	↑ daklatasvir AUC: 1,96 (1,84; 2,10) C_{max}: 1,50 (1,39; 1,62) C_{min}: 2,68 (2,42; 2,98) ↑ simeprevir AUC: 1,44 (1,32; 1,56) C_{max}: 1,39 (1,27; 1,52) C_{min}: 1,49 (1,33; 1,67)	Ingen dosjustering av Daklinza eller simeprevir krävs.
Telaprevir 500 mg q12h (daklatasvir 20 mg en gång dagligen) **Telaprevir 750 mg q8h** (daklatasvir 20 mg en gång dagligen)	↑ daklatasvir AUC: 2,32 (2,06; 2,62) C_{max}: 1,46 (1,28; 1,66) ↔ telaprevir AUC: 0,94 (0,84; 1,04) C_{max}: 1,01 (0,89; 1,14) ↑ daklatasvir AUC: 2,15 (1,87; 2,48) C_{max}: 1,22 (1,04; 1,44) ↔ telaprevir AUC: 0,99 (0,95; 1,03) C_{max}: 1,02 (0,95; 1,09) CYP3A4-hämning av telaprevir	Dosen av Daklinza ska reduceras till 30 mg en gång dagligen vid samtidig administrering med telaprevir eller andra starka hämmare av CYP3A4.

Tabell 3: Interaktioner och doseringsrekommendationer med andra läkemedel

Läkemedel efter terapeutiskt område	**Interaktion**	**Rekommendationer vid samtidig administrering**
Övriga HCV-antivirala medel		
Peginterferon alfa 180 µg en gång i veckan och ribavirin 1000 mg eller 1200 mg/dag, taget i två doser (daklatasvir 60 mg en gång dagligen) Studien utfördes på patienter med kronisk HCV-infektion	↔ daklatasvir AUC: ↔* C_{max}: ↔* C_{min}: ↔* ↔ peginterferon alfa C_{min}: ↔* ↔ ribavirin AUC: 0,94 (0,80; 1,11) C_{max}: 0,94 (0,79; 1,11) C_{min}: 0,98 (0,82; 1,17) *De farmakokinetiska parameterarna för daklatasvir vid administrering med peginterferon alfa och ribavirin i denna studie var liknande de som observerades i en studie där patienter med HCV-infektion tog daklatasvir som monoterapi i 14 dagar. Farmakokinetiskt dalvärde för peginterferon alfa hos patienter som tog peginterferon alfa, ribavirin och daklatasvir var liknande som hos patienter som tog peginterferon alfa, ribavirin och placebo.	Ingen dosjustering av Daklinza, peginterferon alfa, eller ribavirin krävs.
ANTIVIRALA MEDEL, HIV eller HBV		
Proteashämmare		
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg en gång dagligen (daklatasvir 20 mg en gång dagligen)	↑ daklatasvir AUC*: 2,10 (1,95; 2,26) C_{max}*: 1,35 (1,24; 1,47) C_{min}*: 3,65 (3,25; 4,11) CYP3A4-hämning av ritonavir *resultaten är dosnormaliserade för en 60 mg dos.	Dosen av Daklinza bör reduceras till 30 mg en gång dagligen vid samtidig administrering med atazanavir/ritonavir, atazanavir/kobicistat eller andra starka hämmare av CYP3A4.
Atazanavir/kobicistat	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas på grund av CYP3A4-hämning av atazanavir/kobicistat:* ↑ daklatasvir	
Darunavir 800 mg/ritonavir 100 mg en gång dagligen (daklatasvir 30 mg en gång dagligen)	↔ daklatasvir AUC: 1,41 (1,32, 1,50) C_{max}: 0,77 (0,70, 0,85) ↔ darunavir AUC: 0,90 (0,73, 1,11) C_{max}: 0,97 (0,80, 1,17) C_{min}: 0,98 (0,67, 1,44)	Ingen dosjustering krävs av Daklinza 60 mg en gång dagligen, darunavir/ritonavir (800/100 mg en gång dagligen eller 600/100 mg två gånger dagligen) eller darunavir/kobicistat.

Tabell 3: Interaktioner och doseringsrekommendationer med andra läkemedel

Läkemedel efter terapeutiskt område	**Interaktion**	**Rekommendationer vid samtidig administrering**
Darunavir/kobicistat	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas:* ↔ daklatasvir	
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg två gånger dagligen (daklatasvir 30 mg en gång dagligen)	↔ daklatasvir AUC: 1,15 (1,07, 1,24) C_{max}: 0,67 (0,61, 0,74) ↔ lopinavir* AUC: 1,15 (0,77, 1,72) C_{max}: 1,22 (1,06, 1,41) C_{min}: 1,54 (0,46, 5,07) * effekten av 60 mg daklatasvir på lopinavir kan vara högre.	Ingen dosjustering krävs av Daklinza 60 mg en gång dagligen eller lopinavir/ritonavir.
Nukleosid/nukleotid-hämmare av omvänt transkriptas (Nucleoside/nukleotid Reverse Transcriptase Inhibitors, NRTI)		
Tenofovir disoproxil fumarat 300 mg en gång dagligen (daklatasvir 60 mg en gång dagligen)	↔ daklatasvir AUC: 1,10 (1,01; 1,21) C_{max}: 1,06 (0,98; 1,15) C_{min}: 1,15 (1,02; 1,30) ↔ tenofovir AUC: 1,10 (1,05; 1,15) C_{max}: 0,95 (0,89; 1,02) C_{min}: 1,17 (1,10; 1,24)	Ingen dosjustering av Daklinza eller tenofovir krävs.
Lamivudin **Zidovudin** **Emtricitabin** **Abakavir** **Didanosin** **Stavudin**	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas:* ↔ daklatasvir ↔ NRTI	Ingen dosjustering av Daklinza eller NRTI krävs.
Icke-nukleosid-hämmare av omvänt transkriptas (Non-nucleoside Reverese Transcriptas Inhibitors, NNRTI)		
Efavirenz 600 mg en gång dagligen (daklatasvir 60 mg en gång dagligen/120 mg en gång dagligen)	↓ daklatasvir AUC*: 0,68 (0,60; 0,78) C_{max}*: 0,83 (0,76; 0,92) C_{min}*: 0,41 (0,34; 0,50) Induktion av CYP3A4 av efavirenz *resultaten är dosnormaliserade för en 60 mg dos.	Dosen av Daklinza bör ökas till 90 mg dagligen vid samtidig administrering med efavirenz.
Etravirin **Nevirapin**	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas på grund av CYP3A4-induktion av etravirin eller nevirapin:* ↓ daklatasvir	På grund av att data saknas rekommenderas inte samtidig administrering med Daklinza och etravirin eller nevirapin.
Rilpivirin	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas:* ↔ daklatasvir ↔ rilpivirin	Ingen dosjustering av Daklinza eller rilpivirin krävs.

Tabell 3: Interaktioner och doseringsrekommendationer med andra läkemedel

Läkemedel efter terapeutiskt område	**Interaktion**	**Rekommendationer vid samtidig administrering**
Integrashämmare		
Dolutegravir 50 mg en gång dagligen (daklatasvir 60 mg en gång dagligen)	↔ 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) Hämning av P-gp och BCRP av daklatasvir	Ingen dosjustering av Daklinza eller dolutegravir krävs.
Raltegravir	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas:* ↔ daklatasvir ↔ raltegravir	Ingen dosjustering av Daklinza eller raltegravir krävs.
Elvitegravir, kobicistat, emtricitabin, tenofovirdisoproxilfumarat	Interaktionen har inte studerats för denna fasta doskombinationstablett. *Förväntas på grund av CYP3A4-hämning av kobicistat:* ↑ daklatasvir	Dosen av Daklinza ska sänkas till 30 mg en gång dagligen vid samtidig administrering med kobicistat eller andra starka hämmare av CYP3A4.
Fusionshämmare		
Enfuvirtid	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas:* ↔ daklatasvir ↔ enfuvirtid	Ingen dosjustering av Daklinza eller enfuvirtid krävs.
CCR5-receptorantagonist		
Maravirok	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas:* ↔ daklatasvir ↔ maravirok	Ingen dosjustering av Daklinza eller maravirok krävs.
SYRAREDUCERANDE LÄKEMEDEL		
H_2-receptorantagonister		
Famotidin 40 mg engångsdos (daklatasvir 60 mg engångsdos)	↔ daklatasvir AUC: 0,82 (0,70; 0,96) C_{max}: 0,56 (0,46; 0,67) C_{min}: 0,89 (0,75; 1,06) Ökat gastriskt pH	Ingen dosjustering av Daklinza krävs.
Protonpumpshämmare		
Omeprazol 40 mg en gång dagligen (daklatasvir 60 mg engångsdos)	↔ daklatasvir AUC: 0,84 (0,73; 0,96) C_{max}: 0,64 (0,54; 0,77) C_{min}: 0,92 (0,80; 1,05) Ökat gastriskt pH	Ingen dosjustering av Daklinza krävs.

Tabell 3: Interaktioner och doseringsrekommendationer med andra läkemedel

Läkemedel efter terapeutiskt område	Interaktion	Rekommendationer vid samtidig administrering
ANTIBAKTERIELLA LÄKEMEDEL		
Klaritromycin **Telitromycin**	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas på grund av CYP3A4-hämning av det antibakteriella läkemedlet:* ↑ daklatasvir	Dosen av Daklinza bör reduceras till 30 mg en gång dagligen vid samtidig administrering med klaritromycin, telitromycin eller andra starka hämmare av CYP3A4.
Erytromycin	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas på grund av CYP3A4-hämning av det antibakteriella läkemedlet:* ↑ daklatasvir	Administrering av Daklinza med erytromycin kan resultera i ökade koncentrationer av daklatasvir. Försiktighet rekommenderas.
Azitromycin **Ciprofloxacin**	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas:* ↔ daklatasvir ↔ azitromycin eller ciprofloxacin	Ingen dosjustering av Daklinza eller azitromycin eller ciprofloxacin krävs.
ANTIKOAGULANTIA		
Dabigatranetexilate	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas på grund av P-gp-hämning av daklatasvir:* ↑ dabigatranetexilat	Monitorering av säkerheten rekommederas när behandling med Daklinza inleds hos patienter som får dabigatranetexilat eller andra intestinala P-gp-substrat som har ett snävt terapeutiskt intervall.
Warfarin	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas:* ↔ daklatasvir ↔ warfarin	Ingen dosjustering av Daklinza eller warfarin krävs.
ANTIEPILEPTIKA		
Karbamazepin **Oxkarbazepin** **Fenobarbital** **Fenytoin**	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas på grund av CYP3A4-induktion av antiepileptiska läkemedlet:* ↓ daklatasvir	Samtidig administrering av Daklinza med karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin eller andra starka inducerare av CYP3A4 är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
ANTIDEPRESSIVA LÄKEMEDEL		
Selektiva serotoninåterupptagshämmare		
Escitalopram 10 mg en gång dagligen (daklatasvir 60 mg en gång dagligen)	↔ daklatasvir AUC: 1,12 (1,01; 1,26) C_{max}: 1,14 (0,98; 1,32) C_{min}: 1,23 (1,09; 1,38) ↔ escitalopram AUC: 1,05 (1,02; 1,08) C_{max}: 1,00 (0,92; 1,08) C_{min}: 1,10 (1,04; 1,16)	Ingen dosjustering av Daklinza eller escitalopram krävs.

Tabell 3: Interaktioner och doseringsrekommendationer med andra läkemedel

Läkemedel efter terapeutiskt område	Interaktion	Rekommendationer vid samtidig administrering
SVAMPMEDEL		
Ketokonazol 400 mg en gång dagligen (daklatasvir 10 mg engångsdos)	↑ daklatasvir AUC: 3,00 (2,62; 3,44) C_{max}: 1,57 (1,31; 1,88) CYP3A4-hämning av ketokonazol	Dosen av Daklinza bör reduceras till 30 mg dagligen vid samtidig administrering med ketokonazol eller andra starka hämmare av CYP3A4.
Itrakonazol **Posakonazol** **Vorikonazol**	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas på grund av CYP3A4-hämning av svampmedlet:* ↑ daklatasvir	
Flukonazol	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas på grund av CYP3A4-hämning av svampmedlet:* ↑ daklatasvir ↔ flukonazol	Måttlig ökning i koncentrationerna av daklatasvir förväntas, med ingen dosjustering av Daklinza eller flukonazol krävs.
ANTIMYKOBAKTERIELLA MEDEL		
Rifampicin 600 mg en gång dagligen (daklatasvir 60 mg engångsdos)	↓ daklatasvir AUC: 0,21 (0,19; 0,23) C_{max}: 0,44 (0,40; 0,48) CYP3A4 och P-gp induktion av rifampicin	Samtidig administrering av Daklinza med rifampicin, rifabutin, rifapentin eller andra starka inducerare av CYP3A4 är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
Rifabutin **Rifapentin**	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas på grund av CYP3A4-induktion av det antimykobakteriella läkemedlet:* ↓ daklatasvir	
MEDEL VID HJÄRT-KÄRLSJUKDOM		
Antiarytmika		
Digoxin 0,125 mg en gång dagligen (daklatasvir 60 mg en gång dagligen)	↑ digoxin AUC: 1,27 (1,20; 1,34) C_{max}: 1,65 (1,52; 1,80) C_{min}: 1,18 (1,09; 1,28) P-gp-hämning av daklatasvir	Försiktighet bör vidtas vid samtidig administrering av digoxin och Daklinza. Den lägsta dosen av digoxin bör ordineras initialt. Serumnivåerna av digoxin bör moniteras och användas för titrering av digoxin för att få den önskade kliniska effekten.
Amiodaron	Interaktionen är inte studerad.	Använd endast om inga andra alternativ finns. Noga övervakning rekommenderas om detta läkemedel administreras med Daklinza i kombination med sofosbuvir (se avsnitt 4.4 och 4.8).
Kalciumkanalblockerare		
Diltiazem **Nifedipin** **Amlodipin**	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas på grund av CYP3A4-hämning av kalciumkanalblockeraren:* ↑ daklatasvir	Administrering av Daklinza med någon av dessa kalciumkanalblockerare kan resultera i ökade koncentrationer av daklatasvir. Försiktighet rekommenderas.

Tabell 3: Interaktioner och doseringsrekommendationer med andra läkemedel

Läkemedel efter terapeutiskt område	**Interaktion**	**Rekommendationer vid samtidig administrering**
Verapamil	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas på grund av CYP3A4-hämning och P-gp-hämning av verapamil:* ↑ daklatasvir	Administrering av Daklinza med verapamil kan resultera i ökade koncentrationer av daklatasvir. Försiktighet rekommenderas.
KORTIKOSTEROIDER		
Systemisk dexametason	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas på grund av CYP3A4-induktion av dexametason:* ↓ daklatasvir	Samtidig administrering av Daklinza med systemisk dexametason eller andra starka inducerare av CYP3A4 är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
(TRADITIONELLA) VÄXTBASERADE LÄKEMEDEL		
Johannesört (*Hypericum perforatum)*	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas på grund av CYP3A4-induktion av johannesört:* ↓ daklatasvir	Samtidig administrering av Daklinza med johannesört eller andra starka inducerare av CYP3A4 är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
HORMONELLA PREVENTIVMEDEL		
Etinylestradiol 35 µg en gång dagligen i 21 dagar + norgestimat 0,180/0,215/0,250 mg en gång dagligen i 7/7/7 dagar (daklatasvir 60 mg en gång dagligen)	↔ etinylestradiol AUC: 1,01 (0,95; 1,07) C_{max}: 1,11 (1,02; 1,20) ↔ norelgestromin AUC: 1,12 (1,06; 1,17) C_{max}: 1,06 (0,99; 1,14) ↔ norgestrel AUC: 1,12 (1,02; 1,23) C_{max}: 1,07 (0,99; 1,16)	Orala preventivmedel som innehåller etinylestradiol 35 µg och norgestimat 0,180/0,215/0,250 mg rekommenderas med Daklinza. Andra orala preventivmedel har inte studerats.
IMMUNSUPPRESSIVA MEDEL		
Cyklosporin 400 mg enkel dos (daklatasvir 60 mg en gång dagligen)	↔ daklatasvir AUC: 1,40 (1,29; 1,53) C_{max}: 1,04 (0,94; 1,15) C_{min}: 1,56 (1,41; 1,71) ↔ cyklosporin AUC: 1,03 (0,97; 1,09) C_{max}: 0,96 (0,91; 1,02)	Ingen dosjustering av något läkemedel krävs när Daklinza administreras samtidigt med cyklosporin, tacrolimus, sirolimus eller mykofenolatmofetil.
Tacrolimus 5 mg enkel dos (daklatasvir 60 mg en gång dagligen)	↔ daklatasvir AUC: 1,05 (1,03; 1,07) C_{max}: 1,07 (1,02; 1,12) C_{min}: 1,10 (1,03; 1,19) ↔ takrolimus AUC: 1,00 (0,88; 1,13) C_{max}: 1,05 (0,90; 1,23)	
Sirolimus **Mykofenolatmofetil**	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas:* ↔ daklatasvir ↔ immunosuppressivt läkemedel	

Tabell 3: Interaktioner och doseringsrekommendationer med andra läkemedel

Läkemedel efter terapeutiskt område	**Interaktion**	**Rekommendationer vid samtidig administrering**
LIPIDSÄNKANDE MEDEL		
HMG-CoA-reduktashämmare		
Rosuvastatin 10 mg engångsdos (daklatasvir 60 mg en gång dagligen)	↑ rosuvastatin AUC: 1,58 (1,44; 1,74) C_{max}: 2,04 (1,83; 2,26) Hämning av OATP 1B1 och BCRP av daklatasvir	Försiktighet bör vidtas vid samtidig administrering av Daklinza med rosuvastatin eller OATP1B1- eller BCRP-substrat.
Atorvastatin **Fluvastatin** **Simvastatin** **Pitavastatin** **Pravastatin**	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas på grund av hämning av OATP 1B1 och/eller BCRP av daklatasvir:* ↑ koncentrationen av statin	
NARKOTISKA ANALGETIKA		
Buprenorfin/naloxon, 8/2 mg till 24/6 mg en gång dagligen individuell dosering* (daklatasvir 60 mg en gång dagligen) * Utvärderat hos opioid-beroende vuxna på stabil buprenorfin/naloxon-underhållsbehandling.	↔ daklatasvir AUC: ↔* C_{max}: ↔* C_{min}: ↔* ↔ buprenorfin AUC: 1,31 (1,15; 1,48) C_{max}: 1,30 (1,03; 1,64) C_{min}: 1,20 (1,15; 1,48) ↔ norbuprenorfin AUC: 1,62 (1,33; 1,96) C_{max}: 1,65 (1,38; 1,99) C_{min}: 1,46 (1,16; 1,83) *Jämfört med historisk data.	Ingen dosjustering av Daklinza eller buprenorfin krävs.
Metadon, 40-120 mg en gång dagligen individuell dosering* (daklatasvir 60 mg en gång dagligen) * Utvärderat hos opioid-beroende vuxna på stabil metadon-underhållsbehandling.	↔ daklatasvir AUC: ↔* C_{max}: ↔* 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) *Jämfört med historiska data.	Ingen dosjustering av Daklinza eller metadon krävs.
SEDATIVA MEDEL		
Benzodiazepiner		
Midazolam 5 mg engångsdos (daklatasvir 60 mg en gång dagligen)	↔ midazolam AUC: 0,87 (0,83; 0,92) C_{max}: 0,95 (0,88; 1,04)	Ingen dosjustering av midazolam, andra benzodiazepiner eller andra

Tabell 3: Interaktioner och doseringsrekommendationer med andra läkemedel

Läkemedel efter terapeutiskt område	Interaktion	Rekommendationer vid samtidig administrering
Triazolam **Alprazolam**	Interaktionen har inte studerats. *Förväntas:* ↔ triazolam ↔ alprazolam	CYP3A4-substrat krävs vid samtidig administering med Daklinza.

Inga kliniskt relevanta effekter på farmakokinetiken för något av läkemedlen förväntas när daklatasvir administeras samtidigt med något av följande: PDE-5-hämmare, ACE-hämmare (såsom enalapril), angiotensin II-receptorantagonister (såsom losartan, irbesartan, olmesartan, candesartan, valsartan), disopyramid, propafenon, flekainid, mexilitin, kinidin eller antacida.

Pediatrisk population
Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Det finns inga data från användning av daklatasvir i gravida kvinnor.
Djurstudier med daklatasvir har visat embryotoxicitet och teratogena effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människor är inte känd.
Daklinza ska inte användas under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel (se avsnitt 4.4). Användning av effektiv preventivmetod ska fortgå i 5 veckor efter avslutad Daklinza-behandling (se avsnitt 4.5).

Eftersom Daklinza används i kombination med andra läkemedel, gäller kontraindikationerna samt varningarna för dessa läkemedel.
För detaljerade rekommendationer gällande graviditet och preventivmedel, se produktresuméerna för ribavirin och peginterferon-alfa.

Amning
Det är okänt om daklatasvir utsöndras i bröstmjölk. Tillgängliga farmakodynamiska och toxikologiska djurdata har visat att daklatasvir och dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk (se avsnitt 5.3). Risker för nyfödda/spädbarn kan därför inte uteslutas. Mödrar ska instrueras att inte amma om de tar Daklinza.

Fertilitet
Det finns inga data tillgängliga på daklatasvirs effekt på fertilitet.
råtta sågs inga effekter på parningsförmåga eller fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Yrsel har rapporterats vid behandling med Daklinza i kombination med sofosbuvir, och yrsel, störd uppmärksamhet, dimsyn och nedsatt synskärpa har rapporterats under behandling med Daklinza i kombination med peginterferon alfa och ribavirin.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av biverkningsprofilen
Den övergripande biverkningsprofilen av daklatasvir baseras på data från 1899 patienter med kronisk HCV-infektion som fick Daklinza en gång dagligen antingen i kombination med sofosbuvir med eller utan ribavirin (n=363, poolad data) eller i kombination med peginterferon alfa och ribavirin (n=1536, poolad data), från totalt 12 kliniska studier.

Daklinza i kombination med sofosbuvir
De mest frekvent rapporterade biverkningarna var trötthet, huvudvärk och illamående. Ingen biverkning av grad 3 eller grad 4 rapporterades. Två patienter avbröt på grund av biverkningar, vilka inte kunde relateras till studiebehandlingen.

Daklinza i kombination med peginterferon alfa och ribavirin
De mest frekvent rapporterade biverkningarna var trötthet, huvudvärk, pruritus, anemi, influensaliknande symtom, illamående, insomnia, neutropeni, asteni, hudutslag, minskad aptit, torr hud, alopeci, feber, myalgi, irritabilitet, hosta, diarré, dyspné och artralgi. De mest frekvent rapporterade biverkningarna av svårighetsgrad 3 eller högre (frekvens 1 % eller högre) var neutropeni, anemi, lymfopeni och trombocytopeni. Säkerhetsprofilen för daklatasvir i kombination med peginterferon alfa och ribavirin liknade den som sågs med enbart peginterferon alfa och ribavirn, det gäller även hos patienter med cirros.

Biverkningstabell
Biverkningarna listas i tabell 4 efter behandlingsregim, organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1000) och mycket sällsynta (< 1/10 000). Inom varje frekvensgrupp är biverkningarna listade i minskande allvarlighetsgrad.

Tabell 4: Biverkningar i kliniska studier

Organsystem	**Biverkningar**	
Frekvens	*Daklinza +sofosbuvir + ribavirin N=90*	*Daklinza +sofosbuvir N=273*
Blodet och lymfsystemet		
mycket vanliga	anemi	
Metabolism och nutrition		
vanliga	minskad aptit	
Psykiatriska sjukdomar		
vanliga	insomnia, irritabilitet	insomnia
Centrala och perifera nervsystemet		
mycket vanliga	huvudvärk	huvudvärk
vanliga	yrsel, migrän	yrsel, migrän
Blodkärl		
vanliga	värmevallning	
Bröstkorg, andningsvägar och mediastinum		
mycket vanliga	hosta	
vanliga	dyspné, dyspné vid ansträngning, nästäppa	
Magtarmkanalen		
mycket vanliga	illamående	
vanliga	diarré, kräkningar, buksmärta, gastroesofagal refluxsjukdom, förstoppning, muntorrhet, gaser	illamående, diarré, buksmärta
Hud och subkutan vävnad		
mycket vanliga	pruritus	
vanliga	utslag, alopeci, torr hud	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
vanliga	artralgi, myalgi	artralgi, myalgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringstillfället		
mycket vanliga	trötthet	trötthet

Avvikande laboratorievärden
I kliniska studier med Daklinza i kombination med sofosbuvir med eller utan ribavirin fick en patient en grad 3-hemoglobinminskning, denna patient tillhörde ribavirinbehandlingsgruppen. Avvikande laboratorievärden hos patienter behandlade med Daklinza, peginterferon alfa och ribavirin liknade de som sågs hos patienter behandlade med placebo, peginterferon och ribavirin.

Beskrivning av utvalda biverkningar
Hjärtarytmier
Fall av allvarlig bradykardi och hjärtblock har setts när Daklinza används i kombination med sofosbuvir vid samtidig användning med amiodaron och/eller andra läkemedel som sänker hjärtfrekvensen (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt av Daklinza för barn och ungdomar under 18 års ålder har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V*.

4.9 Överdosering

Det finns begränsad erfarenhet av oavsiktlig överdosering av daklatasvir i kliniska studier. I kliniska studier fas I där friska försökspersoner fick upp till 100 mg en gång dagligen i 14 dagar eller engångsdoser upp till 200 mg, rapporterades inga oväntade biverkningar.

Det finns ingen känd specifik antidot för överdosering av daklatasvir. Behandling av överdosering av daklatasvir bör bestå av allmänna understödjande åtgärder, däribland monitorering av vitala funktioner liksom observation av patientens kliniska status. Då daklatasvir är starkt proteinbundet (99 %) och har en molekylvikt > 500, så är det inte troligt att dialys signifikant kan minska plasmanivåerna av daklatasvir.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel, direkt verkande, ATC-kod: J05AX14

Verkningsmekanism
Daklatasvir är en hämmare av det ickestrukturella proteinet 5A (NS5A), ett multifunktionellt protein som är en essentiell komponent av HCVs replikationskomplex. Daklatasvir hämmar både viral RNA-replikation och virionbildning.

Antiviral aktivitet i cellkulturer
Daklatasvir är i cellbaserade test en hämmare av replikation av HCV genotyp 1a och 1b med en effektiv koncentration (50 % minskning, EC_{50}) på 0,003-0,050 respektive 0,001-0,009 nM, beroende på testmetod. EC_{50}-värden för daklatasvir i replikonsystemet var 0,003-1,25 nM för genotyp 3a, 4a, 5a och 6a, 0,034-19 nM för genotyp 2a samt 0,020 nM för infektionsgenotyp 2a (JFH-1)-virus. Daklatasvir har visat additiv till synergistisk interaktion med interferon alfa, HCV non-structural protein 3 (NS3)-proteashämmare, HCV non-structural protein 5B (NS5B)-icke-nukleosid-hämmare och HCV NS5 nukleosidanaloger i kombinationsstudier med cellbaserad HCV-replikationssystem. Ingen antiviral antagonism har påvisats.
Ingen klinisk relevant antiviral aktivitet sågs mot en rad olika RNA- och DNA-virus, inklusive HIV, vilket bekräftar att daklatasvir, som hämmar ett HCV-specifikt mål, är högselektiv mot HCV.

Resistens i cellkulturer
Substitution som ger daklatasvir-resistens i genotyp 1-4 observerades i N-terminala 100-aminosyreregionen av NS5A i ett cellbaserat replikationssystem. L31V och Y93H var frekvent observerade resistenssubstitutioner i genotyp 1b, medan M28T, L31V/M, Q30E/H/R och Y93C/H/N var frekvent observerade resistenssubstitutioner i genotyp 1a. Dessa substitutioner medförde låg resistensnivå (EC_{50}<1 nM) i genotyp 1b och högre nivåer av resistens i genotyp 1a (EC_{50} upp till 350 nM). De mest resistenta varianterna med enkel aminosyresubstitution i genotyp 2a och genotyp 3a var F28S (EC_{50}>300 nM) respektive Y93H (EC_{50}>1000 nM). Polymorfism som observerats i genotyp 4a verkade inte påverka potens hos daklatasvir (EC_{50} 0,007-0,0013 nM); rest 30 och 93 var de vanligaste observerade varianterna och resistensnivån var låg till måttlig (EC_{50} 0,19-16 nM).

Korsresistens
HCV-replikoner som uttryckte daklatasvir-associerad resistenssubstitution förblev fullt känsliga för interferon alfa och andra anti-HCV-substrat med olika verkningsmekanismer, som till exempel NS3-proteas- och NS5B-polymeras (nukleosid och icke-nukleosid)-hämmare.

Klinisk effekt och säkerhet
I kliniska studier med Daklinza i kombination med sofosbuvir eller med peginterferon alfa och ribavirin, mättes plasmanivåerna av HCV-RNA med COBAS TaqMan HCV-testet (version 2.0), för användning med High Pure System, med en nedre gräns för kvantifiering (LLOQ) på 25 IE/ml. SVR var det primära effektmåttet för att bestämma graden av utläkning av HCV, vilket definierades som HCV-RNA lägre än LLOQ vid vecka 12 efter avslutad behandling (SVR12) för studierna AI444040, ALLY-3 (AI444218) och AI444042 och som odetekterbar HCV-RNA vid vecka 24 efter avslutad behandling (SVR24) för studie AI444010.

Daklatasvir i kombination med sofosbuvir
Effekt och säkerhet av daklatasvir 60 mg en gång dagligen i kombination med sofosbuvir 400 mg en gång dagligen för behandling av patienter med kronisk HCV-infektion utvärderades i två öppna studier (AI444040 och ALLY-3).
I studie AI444040 fick 211 vuxna med HCV-genotyp 1, 2 och 3-infektion och utan cirros, daklatasvir och sofosbuvir, med eller utan ribavirin. Av de 167 patienterna med HCV genotyp 1-infektion, var 126 behandlingsnaiva och 41 hade misslyckats med tidigare behandling med en proteashämmare (PI) (boceprevir eller telaprevir). Alla 44 patienter med genotyp 2- (n=26) eller 3-infektion (n=18) var behandlingsnaiva. Behandlingen pågick i 12 veckor för 82 behandlingsnaiva HCV genotyp 1-patienter och i 24 veckor för alla andra patienter i studien. De 211 patienterna hade en medianålder på 54 år (intervall 20 till 70), 83 % var vita, 12 % var svarta/afroamerikaner, 2 % var asiater, 20 % var spanjorer eller latinamerikaner. Medelresultatet av FibroTestet (ett validerat icke-invasivt diagnostiktest) var 0,460 (intervall 0,03 – 0,89). Omvandling av FibroTest-resultatet till motsvarande METAVIR-resultat tyder på att 35 % av samtliga patienter (49 % av patienterna med tidigare misslyckad PI-behandling, 30 % av patienter med genotyp 2 eller 3) hade ≥ F3 leverfibros. De flesta patienterna (71 %, inkluderat 98 % av tidigare misslyckad PI-behandling) hade IL-28Brs12979860 non-CC genotyper.

SVR12 uppnåddes av 99 % av patienterna med HCV genotyp 1, 96 % av de med genotyp 2 och 89 % av de med genotyp 3 (se tabell 5 och 6). Responsen var snabb (virusmängd vecka 4 visade att mer än 97 % av patienterna svarat på behandlingen) och påverkades inte av HCV-subtyp (1a/1b), IL28B-genotyp eller användning av ribavirin. Bland de behandlingsnaiva patienterna med HCV-RNA-resultat både vid uppföljning vecka 12 och 24, var överensstämmelsen mellan SVR12 och SVR24 99,5 % oberoende av behandlingens längd.
Behandlingsnaiva patienter med HCV genotyp 1 som fick 12 veckors behandling hade liknande respons som de patienter som behandlades i 24 veckor (tabell 5).

Tabell 5: Behandlingsresultat, daklatasvir i kombination med sofosbuvir, HCV genotyp 1 i studie AI444040

	Behandlingsnaiva	Tidigare misslyckad behandling med telaprevir eller boceprevir

Tabell 5: Behandlingsresultat, daklatasvir i kombination med sofosbuvir, HCV genotyp 1 i studie AI444040

	daklatasvir + sofosbuvir N=70	daklatasvir + sofosbuvir + ribavirin N=56	Totalt N=126	daklatasvir + sofosbuvir N=21	daklatasvir + sofosbuvir + ribavirin N=20	Totalt N=41
Vid behandlingens slut Odetekterbar HCV-RNA	70 (100 %)	56 (100 %)	126 (100 %)	19 (91 %)	19 (95 %)	38 (93 %)
SVR12 (totalt)*	70 (100 %)	55 (98 %)*	125 (99 %)*	21 (100 %)	20 (100 %)	41 (100 %)
12 veckors behandlingstid	41/41 (100 %)	40/41 (98 %)	81/82 (99 %)	--	--	--
24 veckors behandlingstid	29/29 (100 %)	15/15 (100 %)	44/44 (100 %)	21 (100 %)	20 (100 %)	41 (100 %)
≥ F3 leverfibros	--	--	41/41 (100 %)	--	--	20/20 (100 %)

* Patienter som saknade data vid uppföljning vecka 12 ansågs svara på behandling om deras nästa tillgängliga HCV-RNA-värde var <LLOQ. En behandlingsnaiv patient saknade data både vecka 12 och 24 efter avslutad behandling.

Tabell 6: Behandlingsresultat, daklatasvir i kombination med sofosbuvir i 24 veckor, behandlingsnaiva patienter med HCV genotyp 2 eller 3 i studie AI444040

	Genotyp 2			Genotyp 3		
	daklatasvir + sofosbuvir N=17	daklatasvir + sofosbuvir + ribavirin N=9	Totalt Genotyp 2 N=26	daklatasvir + sofosbuvir N=13	daklatasvir + sofosbuvir + ribavirin N=5	Totalt Genotyp 3 N=18
Vid behandlingens slut Odetekterbar 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 leverfibros			8/8 (100 %)			5/5 (100 %)
Virologisk svikt						
Virologiskt genombrott**	0	0	0	1 (8 %)	0	1 (6 %)
Återfall**	0	0	0	1/11 (9 %)	0	1/16 (6 %)

* Patienter som saknade data vid uppföljning vecka 12 ansågs svara på behandling om deras nästa tillgängliga HCV-RNA-värde var <LLOQ. En patient med HCV-genotyp 2-infektion saknade data både vecka 12 och 24 efter behandlingen.

** Patienten med virologiskt genombrott uppnådde definitionen enligt originalprotokollet, bekräftad HCV-RNA < LLOQ, detekterbar vid behandlingsvecka 8. Återfall definierades som HCV-RNA ≥ LLOQ under uppföljningen efter HCV-RNA < LLOQ vid behandlings slut. Återfall inkluderar observationer gjorda till uppföljning vecka 24.

I studien ALLY-3 utvärderades kombinationen daklatasvir och sofosbuvir givet i 12 veckor, hos 152 vuxna infekterade med HCV-genotyp 3. 101 patienter var behandlingsnaiva och 51 patienter hade misslyckats med tidigare antiviral behandling. Medianåldern var 55 år (intervall: 24 till 73), 90 % av patienterna var vita, 4 % var svarta/afroamerikaner, 5 % var asiater, 16 % var spanjorer eller

latinamerikaner. Median virusmängd var 6,42 log_{10} IE/ml och 21 % av patienterna hade kompenserad cirros. De flesta patienterna (61 %) hade IL-28B rs12979860 non-CC-genotyper.

SVR12 nåddes hos 90 % av de behandlingsnaiva patienterna och 86 % av de behandlingserfarna patienterna. Svaret var snabbt (virusmängd vid vecka 4 visade att mer än 95 % av patienterna svarade på behandlingen) och påverkades inte av IL28B-genotyp. SVR12 var lägre hos patienter med cirros (se tabell 7).

Tabell 7: Behandlingsresultat, daklatasvir i kombination med sofosbuvir i 12 veckor, patienter med HCV genotyp 3 i studie ALLY-3

	Behandlingsnaiva N=101	**Behandlings-erfarna* N=51**	**Totalt N=152**
Vid behandlingens slut Odetekterbar HCV-RNA	100 (99 %)	51 (100 %)	151 (99 %)
SVR12**	91 (90 %)	44 (86 %)	135 (89 %)
Utan cirros‡	73/75 (97 %)	32/34 (94 %)	105/109 (96 %)
Med cirros‡	11/19 (58 %)	9/13 (69 %)	20/32 (63 %)
Virologisk svikt			
Virologiskt genombrott	0	0	0
Detekterbar HCV-RNA vid behandlingens slut	1 (1 %)	0	1 (0,7 %)
Återfall	9/100 (9 %)	7/51 (14 %)	16/151 (11 %)

* De flesta behandlingserfarna patienterna hade fått interferonbaserad behandling, men 7 patienter hade fått sofosbuvir + ribavirin och 2 patienter hade fått en cyklofilinhämmare.

** Patienter som saknade data vid uppföljningsvecka 12 ansågs svara om deras nästa tillgängliga HCV-RNA-värde var <LLOQ. Se Resistens i kliniska studier för SVR vid närvaro och frånvaro av baslinjepolymorfismer.

‡ Cirros bestämdes med leverbiopsi (METAVIR F4) för 14 patienter, FibroScan >14,6 kPa för 11 patienter eller FibroTest-poäng ≥0,75 och aspartataminotransferas (AST): platelet ratio index (APRI) >2 för 7 patienter. För 11 patienter saknades cirrosstatus eller kunde inte bestämmas (FibroTest-poäng >0,48 till <0,75 eller APRI >1 till ≤2).

Compassionate Use

Patienter med HCV-infektion (alla genotyper) med hög risk att dekompensera eller avlida inom 12 månader om de inte behandlades, fick behandling i compassionate use-program. Patienter med genotyp 3-infektion behandlades med daklatasvir+sofosbuvir +/- ribavirin under 12 eller 24 veckor där den längre behandlingsperioden var kopplad till en lägre risk för återfall (cirka 5%) i en preliminär analys. Betydelsen av att inkludera ribavirin som en del av 24-veckorsbehandlingen är oklar. I en grupp behandlades majoriteten av patienterna med daklatasvir + sofosbuvir + ribavirin under 12 veckor. Återfallsfrekvensen var cirka 15 %, och liknande för patienter med Child-Pugh A, B och C. Programmen tillåter inte en direkt jämförelse av effekt mellan 12- och 24-veckorsbehandlingen.

Daklatasvir i kombination med peginterferon alfa och ribavirin

AI444042 och AI444010 var randomiserade, dubbel-blinda studier som utvärderade effekt och säkerhet hos daklatasvir i kombination med peginterferon alfa och ribavirin (pegIFN/RBV) vid behandling av kronisk HCV-infektion hos behandlingsnaiva vuxna med kompenserad leversjukdom (inklusive cirros). AI444042 inkluderade patienter med HCV-genotyp 4-infektion och AI444010 enrollerade patienter med antingen genotyp 1 eller 4. AI444043 var en öppen, singelarmad studie på daklatasvir med pegIFN/RBV hos behandlingsnaiva vuxna med kronisk HCV genotyp 1-infektion som samtidigt var infekterade med hiv.

AI444042: Patienter fick daklatasvir 60 mg en gång dagligen (n=82) eller placebo (n=42) plus pegIFN/RBV i 24 veckor. Patienter i daklatasvir-behandlingsgruppen som inte hade odetekterbar HCV-RNA vid både vecka 4 och 12 samt alla placebobehandlade patienter fortsatta pegIFN/RBV-behandlingen i ytterligare 24 veckor. Behandlade patienter hade en medianålder på 49 år (intervall: 20 till 71); 77 % av patienterna var vita, 19 % var svarta/afroamerikaner, 4 % var spanjorer eller latinamerikaner. Tio procent av patienterna hade kompenserad cirros och 75 % av patienterna hade IL-28B rs12979860 non-CC-genotyper. Behandlingsresultaten i studie AI444042 presenteras i tabell 8. Responsen var snabb (vid vecka 4 hade 91 % av daklatasvirbehandlade patienter HCV-RNA <LLOQ). SVR 12-andelen var högre för patienter med IL-28B CC-genotypen än för de med non-CC-genotyper och för patienter med baslinje-HCV-RNA lägre än 800 000 IE/ml, men konsekvent högre hos daklatasvir-behandlade patienter än för placebo-behandlade patienter i alla undergrupper.

AI444010: Patienter fick 60 mg daklatasvir en gång dagligen (n=158) eller placebo (n=78) plus pegIFN/RBV till vecka 12. Patienter i gruppen som behandlades med daklatasvir 60 mg en gång dagligen, som hade HCV-RNA < LLOQ vid vecka 4 och odetekterbar vid vecka 10, randomiserades sedan till antingen ytterligare 12 veckor med daklatasvir 60 mg + pegIFN/RBV eller placebo + pegIFN/RBV till en total behandlingstid på 24 veckor. Patienter i placebogruppen och de i daklatasvirgruppen som inte uppnådde HCV-RNA < LLOQ vid vecka 4 och odetekterbar HCV-RNA vecka 10 fortsatte pegIFN/RBV till totalt 48 veckors behandling. Behandlade patienter hade en medianålder på 50 år (intervall: 18 till 67); 79 % av patienterna var vita, 13 % var svarta/afroamerikaner, 1 % var asiater, 9 % var spanjorer eller latinamerikaner. Sju procent av patienterna hade kompenserad cirros; 92 % var av HCV genotyp 1 (72 % 1a och 20 % 1b) och 8 % var av HCV genotyp 4, 65 % av patienter hade IL-28B rs12979860 non-CC genotyper.

Behandlingsresultat i studie AI444010 för patienter med HCV genotyp 4 presenteras i tabell 8. För HCV genotyp 1 var SVR 12 64 % (54 % för 1a; 84 % för 1b) för patienter som behandlades med daklatasvir + pegIFN/RBV och 36 % för patienterna behandlade med placebo + pegIFN/RBV. För daklatasvirbehandlade patienter med HCV-RNA-resultat vid både uppföljningsbesök vecka 12 och 24, var överenstämmelsen mellan SVR12 och SVR24 97 % för HCV genotyp 1 och 100 % för HCV genotyp 4.

Tabell 8: Behandlingsresultat, daklatasvir i kombination med peginterferon alfa och ribavirin (pegIFN/RBV), behandlingsnaiva patienter med HCV genotype 4

	Studie AI444042		**Studie AI444010**	
	daklatasvir + pegIFN/RBV N=82	**pegIFN/RBV N=42**	**daklatasvir + pegIFN/RBV N=12**	**pegIFN/RBV N=6**
Vid behandlingens slut				
Odetekterbar HCV-RNA	74 (90 %)	27 (64 %)	12 (100 %)	4 (67 %)
SVR12*	67 (82 %)	18 (43 %)	12 (100 %)	3 (50 %)
Utan cirros	56/69 (81 %)**	17/38 (45 %)	12/12 (100 %)	3/6 (50 %)
Med cirros	7/9 (78 %)**	1/4 (25 %)	0	0
Virologisk svikt				
Virologisk svikt under behandlingen‡	8 (10 %)	15 (36 %)	0	0
Återfall‡	2/74 (3 %)	8/27 (30 %)	0	1/4 (25 %)

* Patienter som saknade data vid uppföljning vecka 12 ansågs svara på behandlingen om deras nästa tillgängliga HCV-RNA-värde var < LLOQ.

** Cirrosstatus rapporterades inte för fyra patienter i daklatasvir + pegIFN/RBV-gruppen.

‡ Behandlingssvikt under behandlingen inkluderar virologiskt genombrott (bekräftad ökning i virusmängd >1 log_{10} från nadir eller någon bekräftad HCV-RNA ≥LLOQ efter bekräftad odetekterbar under behandlingen), patienter som inte uppnådde fullgod behandling enligt kriteriernai protokollet och patienter med avsaknad av eller detekterbar HCV-RNA vid behandlingens slut. Återfall definierades som bekräftad detekterbar HCV-RNA ≥ LLOQ under uppföljning bland patienter med odetekterbar HCV vid behandlingens slut.

AI444043: 301 behandlingsnaiva patienter med HCV genotyp 1-infektion och samtidig hiv-infektion (10% med kompenserad cirros) behandlades med daklatasvir i kombination med pegIFN/RBV. Dosen av daklatasvir var 60 mg en gång dagligen, med dosjustering vid samtidig antiretroviral behandling (se avsnitt 4.5). Patienter som uppnådde virologiskt svar [HCV-RNA odetekterbar vid vecka 4 och 12] avslutade behandlingen efter 24 veckor medan de som inte uppnådde virologiskt svar fick ytterligare 24 veckors behandling med pegIFN/RBV, till en total studiebehandling på 48 veckor. SVR12 uppnåddes av 74% av patienterna i denna studie (genotyp 1a: 70%, genotyp 1b: 79%).

Långtidsdata på effekt

Begränsad data finns från en pågående uppföljningsstudie för att utvärdera varaktigheten av responsen upp till tre år efter behandling med daklatasvir. Bland patienter som erhöll SVR12 med daklatasvir och sofosbuvir (± ribavirin) med en median varaktighet av efterföljande SVR12-uppföljning på 15 månader, skedde inga återfall. Bland patienter som erhöll SVR12 med daklatasvir + pegIFN/RBV med en medianvaraktighet av efterföljande SVR12-uppföljning på 22 månader, drabbades 1 % av patienterna av återfall.

Resistens i kliniska studier

Daklatasvir i kombination med sofosbuvir

I studie AI444040 detekterades baslinje-NS5A-polymorfismer kända för att reducera känsligheten för inhibering av daklatasvir *in vitro*, hos 16 % (33/203) av patienterna (9/130 genotyp 1a, 4/32 genotyp 1b, 14/23 genotyp 2 och 6/18 genotyp 3). Dessa NS5A-resistensassocierade polymorfismer (RAP) inkluderade M28T, Q30E/H/R, L31M och Y93C/H/N hos genotyp 1a-patienter; L31M och Y93H hos genotyp 1b-patienter; L31M hos genotyp 2-patienter samt A30K/S, L31M och Y93H hos genotyp 3-patienter.

Förutom en patient, infekterad med genotyp 3, som upplevde ett viralt återfall efter behandling med daklatasvir och sofosbuvir utan ribavirin, nådde alla patienter med daklatasvir-resistenta varianter SVR. Resistensanalys av patienten infekterad med genotyp 3 som fick ett återfall avslöjade ingen annan resistensassocierad förändring utöver de existerande NS5A-A30K-S62I/V-polymorfismerna.

I en analys av 148 patienter med tillgänglig baslinje-resistensdata i ALLY-3, hade virus från 52 % (77/148) av patienterna NS5A-polymorfismer vid baslinjen vid resistensassocierade positioner (någon förändring från referensprov vid NS5A-aminosyrapositionerna 28, 30, 31, 58, 62, 92 eller 93), identifierade genom populationsbaserad sekvensiering. SVR-andel i närvaro eller frånvaro av cirros och baslinje-NS5A-polymorfismer visas i tabell 9. Sofosbuvirs resistens-associerade substitution S282T detekterades inte i baslinje-NS5B-sekvensen hos någon av patienterna i ALLY-3 genom populationsbaserad sekvensiering.

Tabell 9: SVR12 hos patienter med HCV-genotype 3 med/utan baslinje-NS5A-polymorfismer, per cirrosstatus, ALLY-3 studie (Daklinza + sofosbuvir i 12 veckor)

NS5A-polymorfismer	SVR12 med NS5A Polymorfismer			SVR12 utan NS5A Polymorfismer		
	Totalt	Cirros	Icke-Cirros	Totalt	Cirros	Icke-Cirros
Polymorfismer vid kända NS5A-rester, andra än 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 vid kända NS5A-aminosyrapositioner inkluderade M28, A30, L31, P58, S62 och E92; 13 patienter (4 cirrotiker och 9 icke-cirrotiker) med Y93H vid baslinjen exkluderades från denna analys.

** 9 % (13/148) av patienterna hade NS5A-Y93H vid baslinjen.

Av 152 patienter med HCV genotyp 3-infektion som behandlades i ALLY-3-studien hade 17 virologisk svikt. NS5A- respektive NS5B-sekvensieringsdata (post-basline) var tillgänglig för virus från 17/17 respektive 16/17 av dessa patienter. Virus från alla 17 patienter visade på en eller flera av de NS5A-resistensassocierade substitutionerna A30K/S, L31I, S62A/L/P/T och Y93H vid svikt. Den vanligaste substitutionen vid svikt var Y93H (15 patienter), som observerades vid baslinjen hos 6 patienter och framträdde hos 9 patienter. För NS5B hade 1 av 16 patienter virus med den framträdande NS5B resistensassocierade substitutionen S282T vid svikt.
Begränsad data på omfattningen av de daklatasvir-associerade substitutionerna är tillgänglig från ALLY-3-studien.

Daklatasvir i kombination med peginterferon alfa och ribavirin
NS5A-polymorfismer kända för att framkalla förlorad dataclasvir-känslighet *in vitro* (genotyp 1a: M28T, Q30H/R, L31M/V, Y93H/N; genotyp 1b: L31M, Y93C/H; genotyp 4: L28M, L30R, M31V)) observerades före behandling hos 9/125 (7 %) av behandlingsnaiva patienter med genotyp 1a, hos 8/50 (16 %) av behandlingsnaiva patienter med genotyp 1b och 57/94 (61 %) av behandlingsnaiva patienter med genotyp 4. Majoriteten av patienterna (5/9 [56 %] genotyp 1a, 6/8 [75 %] genotyp 1b och 52/57 [91 %] genotyp 4-patienter) med dessa NS5A RAP-er före behandling nådde SVR.
Hos 210 (153 genotyp 1a och 57 genotyp 1b) behandlingsnaiva patienter och patienter som tidigare inte svarat på behandling, som inte lyckades med sin behandling, uppstod det vanligtvis NS5A-resistensassocierade varianter (139/153 genotyp 1a och 49/57 genotyp 1b). De vanligaste detekterade NS5A-varianterna inkluderade Q30E eller Q30R i kombination med L31M. Majoriteten av de sviktande fallen med genotyp 1a hade framväxande NS5A-varianter som detekterades vid Q30 (127/139 [91 %],) och majoriteten av sviktande med genotyp 1B hade framväxande NS5A-varianter som detekterades vid L31 (37/49 [76 %]) och/eller Y93H (34/49 [69 %]). Dessa NS5A-varianter detekterades gemensamt hos 36/49 (74 %) av patienterna vid svikt, varianterna hade antingen uppstått tillsammans (25/36 [69 %] av patienterna med L31M/V-Y93H) eller om en variant uppstod, så var den andra redan existerande (11/36 [31 %] patienter).
Hos 133 (103 genotyp 1a och 30 genotyp 1b) behandlingsnaiva patienter och patienter som tidigare inte svarat på behandling, som inte nådde SVR24 och följdes upp 48 veckor efter behandlingens avslut, kvarstod generellt genotyp 1a och genotyp 1b specifika NS5A-resistensassocierade varianter. Utbyte av vildtypsekvenser detekterades hos 2/133 (2 %; 2/103 genotyp 1a och 0/30 genotyp 1b patienter) patienter med virologisk svikt.

Pediatrisk population
Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Daklinza för en eller flera grupper av den pediatriska populationen för behandling av kronisk hepatit C (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska egenskaperna för daklatasvir utvärderades hos friska vuxna försökspersoner och hos patienter med kronisk HCV. Efter flera orala doser av daklatasvir 60 mg en gång dagligen i kombination med peginterferon alfa och ribavirin hos behandlingsnaiva patienter med genotyp 1 kronisk HCV var det geometriska medelvärdet (CV %) av daklatasvir C_{max} 1534 (58) ng/ml, AUC_{0-24h} var 14 122 (70) ng•h/ml, och C_{min} var 232 (83) ng/ml.

Absorption
Daklatasvir administrerat som tablett absorberades lätt efter flera orala doser och högsta plasmakoncentrationerna inträffade efter 1-2 timmar.
C_{max}, AUC och C_{min} för daklatasvir ökade i princip proportionellt mot dosen. Steady-state uppnåddes efter 4 dagar vid dosering en gång dagligen. Vid 60 mg dosering var exponeringen för daklatasvir likartad mellan friska försökspersoner och HCV-infekterade patienter.
In vitro- och *in vivo*-studier visade att daklatasvir är ett substrat för P-gp. Den absoluta biotillgängligheten för tablettformuleringen är 67 %.

Effekt av födointag på oral absorption
Administrering av daklatasvir 60 mg tablett till friska försökspersoner efter intag av en fettrik måltid minskade C_{max} och AUC för daklatasvir med 28 % respektive 23 %, jämfört med administrering på fastande mage. Administrering av daklatasvir 60 mg tablett efter en lätt måltid resulterade inte i någon minskad exponering av daklatasvir.

Distribution
Vid steady-state var proteinbindingen av daklatasvir hos HCV-infekterade patienter cirka 99 % oberoende av dos vid samtliga doser som studerades (1 mg till 100 mg). Hos patienter som fick daklatasvir 60 mg tablett oralt följt av 100 µg [^{13}C, ^{15}N]-daklatasvir intravenös dos, var den uppskattade distributionsvolymen vid steady-state (Vss) 47 l. *In vitro*-studier tyder på att daklatasvir aktivt och passivt transporteras in i hepatocyter. Den aktiva transporten medieras av OCT1 och andra oidentifierade upptagstransportörer, men inte genom organisk anjontransportör (OAT) 2, natriumtaurokolat cotransporterande polypeptid (NTCP) eller OATPs.

Daklatasvir är en hämmare av P-gp, OATP 1B1 och BCRP. *In vitro* är daklatasvir en hämmare av renala upptagstransportörer, OAT 1 och 3 och organiska katjontransportörer (OCT) 2, men förväntas inte ha en klinisk effekt på farmakokinetiken för substrat för dessa transportörer.

Metabolism
In vitro- och *in vivo*-studier visar att daklatasvir är ett substrat för CYP3A, där CYP3A4 är den främsta CYP-isoformen som står för metabolismen. Inga metaboliter cirkulerade vid nivåer högre än 5 % av koncentrationen av modersubstansen.
In vitro hämmade daklatasvir inte (IC_{50} > 40 µM) CYP enzymerna 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 eller 2D6.

Eliminering
Efter oral administrering av enkeldos ^{14}C-daklatasvir hos friska försökspersoner, återfanns 88 % av den totala radioaktiviteten i feces (53 % i oförändrad form) och 6,6 % utsöndrades i urinen (främst i oförändrad form). Dessa data tyder på att levern är det huvudsakliga organet för clearance av daklatasvir hos människor. *In vitro*-studier tyder på att daklatasvir aktivt och passivt transporteras in i hepatocyter. Den aktiva transporten medieras av OCT1 och andra oidentifierade upptagstransportörer. Efter administrering av flera doser daklatasvir till HCV-infekterade patienter, var den terminala elimineringshalveringstiden inom intervallet 12-15 timmar. Hos patienter som fick daklatasvir 60 mg tablett per oralt följt av 100 µg [^{13}C, ^{15}N]-daklatasvir intravenös dos, var total clearance 4,24 l/h.

Särskilda populationer
Nedsatt njurfunktion
Farmakokinetiken för daklatasvir efter en oral engångsdos på 60 mg studerades i icke-HCV-infekterade försökspersoner med renal sjukdom. AUC för obunden daklatasvir uppskattades till 18 %, 39 % och 51 % högre för försökspersoner med kreatininclearance (CLcr)-värden 60, 30 respektive 15 ml/min, jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion. Försökspersoner med end-stage njursjukdom som krävde hemodialys hade en 27 %-ig ökning i daklatasvir-AUC och en 20 %-ig ökning i obunden AUC jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion
Farmakokinetiken för en oral engångsdos på 30 mg daklatasvir studerades hos icke-HCV-infekterade försökspersoner med lätt (Child-Pugh A), måttligt (Child-Pugh B) och gravt (Child-Pugh C) nedsatt leverfunktion jämfört med friska försökspersoner. C_{max} och AUC för totalt daklatasvir (fritt och proteinbundet) var lägre hos försökspersoner med nedsatt leverfunktion, men nedsatt leverfunktion hade ingen kliniskt signifikant effekt på den fria koncentrationen av daklatasvir (se avsnitt 4.2).

Äldre
Populationsfarmakokinetisk analys av data från kliniska studier indikerar att ålder inte har någon effekt på farmakokinetiken för daklatasvir. Data på patienter ≥ 65 år är begränsad (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population
Farmakokinetiken för daklatasvir hos pediatriska försökspersoner har ännu inte utvärderats.

Kön
Populationsfarmakokinetisk analys identifierade kön som en statistiskt signifikant kovariant av apparent oral clearence (CL/F) för daklatasvir, där kvinnliga patienter erhöll något lägre CL/F, men omfattningen av effekten på exponeringen för daklatasvir är inte kliniskt relevant.

Etnicitet
Populationsfarmakokinetisk analys av data från kliniska studier identifierar etnicitet (kategorier "övriga" [patienter som inte är vita, svarta eller asiater] och "svarta") som en statistiskt signifikant kovariat för apparent oral clearance (CL/F) och distributionsvolym (Vc/F) för daklatasvir, vilket resulterar i en något högre exponering jämfört med vita patienter, men omfattningen av effekten på exponeringen av daklatasvir är inte kliniskt viktig.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologi
I toxicitetsstudier med upprepad dosering hos djur observerades hepatiska effekter (Kupffer-cellhypertrofi/hyperplasi, mononukleära cellinfiltrat och gallgångshyperplasi) och binjureeffekter (förändringar i cytoplasmatisk vakuolering och binjurebarkshypertrofi/hyperplasi) vid exponeringsnivåer motsvarande eller något högre än klinisk AUC-exponering. Hos hundar observerades benmärgshypocellularitet med relaterade kliniska patologiska förändringar vid exponeringsnivåer 9 gånger högre än klinisk AUC-exponering. Ingen av dessa effekter har observerats hos människa.

Karcinogenicitet och mutagenes
Daklatasvir var inte karcinogent hos möss eller hos råttor vid exponeringsnivåer 8 respektive 4 gånger klinisk AUC-exponering. Inga tecken på mutagen eller klastogen aktivitet observerades vid *in vitro* mutagenestest (Ames), mutationstest för däggdjur i äggstocksceller hos kinesisk hamster, eller i *in vivo* oralt mikrokärntest hos råttor.

Fertilitet
Daklatasvir hade ingen effekt på fertilitet hos honråttor vid samtliga testade doser.
Det högsta AUC-värdet hos opåverkade honor var 18 gånger klinisk AUC-exponering. Hos hanråttor var effekten på endpoint för reproduktion begränsad till reducerad prostata/vikt på sädesblåsan och en minimal ökning av dysmorf sperma vid 200 mg/kg/dag. Dessa fynd påverkade dock inte fertiliteten negativt eller antalet livsdugliga embryon. AUC som associeras med denna dos är hos hanråttor 19 gånger klinisk AUC-exponering.

Embryofetal utveckling
Daklatasvir är embryotoxisk och teratogen hos råttor och kaniner vid exponering vid eller över 4 gånger (råtta) och 16 gånger (kanin) klinisk AUC-exponering. Utvecklingstoxicitet bestod av ökad embryofetal dödlighet, minskad fostervikt och ökad incidens av fostermissbildningar samt andra missbildningar. Hos råttor påverkade missbildningarna främst hjärnan och skallen, ögon, öron, näsa, läppar, gom eller lemmar och hos kaniner främst revben och kardiovaskulära området. Maternell toxicitet inklusive dödlighet, missfall, kliniska biverkningar, minskad kroppsvikt och minskat födointag, noterades hos båda arterna vid exponering 25 gånger (råtta) och 72 gånger (kanin) klinsk AUC-exponering.

I en studie på pre- och postnatal utveckling hos råttor, sågs varken moder- eller utvecklingstoxicitet vid doser upp till 50 mg/kg/dag, dosen är associerad med AUC-värden som är 2 gånger klinisk AUC-exponering. Vid den högsta dosen (100 mg/kg/dag) var mortalitet och dystoci inkluderat i modertoxiciteten. Utvecklingstoxiciteten inkluderade en liten minskning i avkommans livsduglighet i peri- och neonatalperioden samt en minskad i födelsevikt som varade till vuxen ålder. AUC-värdet som är förknippat med denna dos är 4 gånger klinisk AUC-exponering.

Utsöndring i bröstmjölk
Daklatasvir utsöndrades i mjölken hos ammande råttor med en koncentration på 1,7-2 gånger plasmanivån hos modern.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

60 mg tablett
Tablettkärna
Vattenfri laktos
Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Silikondioxid (E551)
Magnesiumstearat

Filmdragering
Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol 400
Indigokarmin aluminiumlake (E132)
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Polyvinylklorid/polyklorotrifluoroetylen (PVC/PCTFE) genomskinligt blister/aluminiumförsegling.
Förpackningsstorlek 28 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister
Förpackningsstorlek 28 filmdragerade tabletter i icke-perforerade kalenderblister

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Raod
Uxbridge UD8 1DH
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 augusti 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet. Sedan ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Daklinza 30 mg filmdragerade tabletter
daklatasvir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 30 mg daklatasvir (som dihydroklorid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

28 filmdragerade tabletter
28 x 1 filmdragerad tablett

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Daklinza 30 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

ENDOSBLISTER (PERFORERAD)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Daklinza 30 mg tabletter
daklatasvir

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

BMS

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

KALENDERBLISTER (EJ PERFORERAD)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Daklinza 30 mg tabletter
daklatasvir

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Måndag Tisdag Onsdag Torsdag Fredag Lördag Söndag

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Daklinza 60 mg filmdragerade tabletter
daklatasvir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 60 mg daklatasvir (som dihydroklorid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

28 filmdragerade tabletter
28 x 1 filmdragerade tablett

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Daklinza 60 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

ENDOSBLISTER (PERFORERAD)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Daklinza 60 mg tabletter
daklatasvir

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

BMS

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

KALENDERBLISTER (EJ PERFORERAD)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Daklinza 60 mg tabletter
daklatasvir

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Måndag Tisdag Onsdag Torsdag Fredag Lördag Söndag

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Daklinza 30 mg filmdragerade tabletter
daklatasvir

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Daklinza är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Daklinza
3. Hur du tar Daklinza
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Daklinza ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Daklinza är och vad det används för

Daklinza innehåller den aktiva substansen daklatasvir. Det används för att behandla vuxna med hepatit C, en infektionssjukdom som påverkar levern, som orsakas av hepatit-C-viruset.

Detta läkemedel verkar genom hindra hepatit C-virusets från att föröka sig och infektera nya celler. Detta sänker nivåerna av hepatit C-virus i din kropp och så småningom avlägsnas viruset från ditt blod.

Daklinza ska alltid användas tillsammans med andra läkemedel mot hepatit C-infektion och ska aldrig användas ensamt.

Det är mycket viktigt att du även läser bipacksedlarna för de andra läkemedlen som du använder tillsammans med Daklinza. Tala med läkare eller apotekspersonal om du har några frågor om dina läkemedel.

2. Vad du behöver veta innan du tar Daklinza

Ta inte Daklinza
- om du är allergisk mot daklatasvir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6 i denna bipacksedel)
- om du tar något av följande läkemedel (via munnen eller på andra sätt som påverkar hela kroppen)
  - fenytoin, karbamazepin, oxkarbazepin eller fenobarbital, som används för att behandla epileptiska krampanfall
  - rifampicin, rifabutin eller rifapentin, antibiotika som används för att behandla tuberkulos
  - dexametason, en steroid som används för att behandla allergiska och inflammatoriska sjukdomar
  - läkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*, ett (traditionellt) växtbaserat läkemedel).

Dessa läkemedel minskar effekten av Daklinza och kan göra att din behandling inte fungerar. Tala omedelbart om för din läkare om du tar något av dessa läkemedel.

Daklinza ska alltid användas i kombination med andra läkemedel mot hepatit C-infektion. Se därför till att läsa avsnittet ”Ta inte” i bipacksedeln för dessa läkemedel. Kontakta läkare eller apotekspersonal om du är osäker på någon information i bipacksedlarna.

Varningar och försiktighet
Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Daklinza.

Tala om för din läkare om något av följande gäller dig:
- du just nu tar, eller de senaste månaderna har tagit läkemedlet amiodaron för behandling av oregelbundna hjärtslag (läkaren kan komma att överväga alternativa behandlingar om du har tagit detta läkemedel)
- du har en hepatit B-infektion
- du har haft eller väntar på en levertransplantation eller annan organtransplantation
- din lever är skadad och fungerar inte som den ska (dekompenserad leversjukdom)

Tala omedelbart om för din läkare om du tar något läkemedel för hjärtproblem och du under behandlingen upplever:
- andnöd
- yrsel
- palpitationer (hjärtklappning)
- svimningsanfall

Barn och ungdomar
Daklinza rekommenderas inte till patienter under 18 år. Daklinza har ännu inte studerats hos barn och ungdomar.

Andra läkemedel och Daklinza
Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan komma att ta andra läkemedel. Daklinza kan påverka hur vissa läkemedel fungerar. Dessutom kan vissa läkemedel påverka hur Daklinza fungerar. Din läkare kan behöva justera dosen av Daklinza, eller så kan du kanske inte ta Daklinza tillsammans med vissa läkemedel.

Ta inte Daklinza om du tar något av följande läkemedel:
- fenytoin, karbamazepin, oxkarbazepin eller fenobarbital, som används för att behandla epileptiska krampanfall
- rifampicin, rifabutin eller rifapentin, antibiotika som används för att behandla tuberkulos
- dexametason, en steriod som används för att behandla allergiska och inflammatoriska sjukdomar
- läkemedel som innehåller johannesört *(Hypericum perforatum*, ett (traditionellt) växtbaserat läkemedel).

Dessa läkemedel minskar effekten av Daklinza så att din behandling inte fungerar. Tala omedelbart om för din läkare om du tar något av dessa läkemedel.

Tala om för din läkare om du tar något av följande läkemedel:
- amiodaron eller digoxin, som används för behandling av oregelbundna hjärtslag
- atazanavir/ritonavir, atazanavir/kobicistat, elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir disoproxilfumarat kombinationstablett, etravirin, nevirapin eller efavirenz, som används för att behandla HIV-infektion
- boceprevir eller telaprevir, som används för att behandla hepatit C-infektion
- klaritromycin, telitromycin eller erytromycin, som används för att behandla bakterieinfektioner
- dabigatranetexilat, som används för att förebygga blodproppar
- ketokonazol, itraconazol, posaconazol eller vorikonazol, som används för att behandla svampinfektioner
- verapamil, diltiazem, nifedipin eller amlodipin, som används för att sänka blodtrycket

- rosuvastatin, atorvastatin, fluvastatin, simvastatin, pitavastatin eller pravastatin, som används för att sänka kolesterolnivåerna i blodet
- orala preventivmedel

För några av dessa läkemedel kan din läkare behöva justera dosen av Daklinza.

Graviditet och preventivmedel
Tala om för din läkare om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn. Om du blir gravid ska du sluta ta Daklinza och omedelbart tala med din läkare.

Du ska inte ta Daklinza om du är gravid.
Om du kan bli gravid, använd effektivt preventivmedel under behandlingen och i 5 veckor efter avslutad behandling med Daklinza.

Daklinza används ibland tillsammans med ribavirin. Ribavirin kan skada fostret. Det är därför mycket viktigt att du (eller din partner) inte blir gravid under denna behandling.

Amning
Det är inte känt om Daklinza passerar över i bröstmjölk. Du ska inte amma under behandlingen med Daklinza.

Körförmåga och användning av maskiner
Vissa patienter har rapporterat yrsel, koncentrationssvårigheter och synproblem när Daklinza används tillsammans med andra läkemedel mot hepatit C-infektion. Kör inte bil eller använd maskiner om du drabbas av dessa biverkningar.

Daklinza innehåller laktos
Tala med din läkare innan du tar Daklinza om du inte tål vissa sockerarter (t.ex. laktos).

3. Hur du tar Daklinza

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dosering
Rekommenderad dos av Daklinza är 60 mg **en gång per dag**. Svälj tabletten hel. Tabletten ska inte tuggas eller krossas, eftersom den har en mycket bitter smak. Daklinza kan tas med eller utan måltid.

Vissa andra läkmedel kan interagera med Daklinza och påverka nivåerna av Daklinza i kroppen. Om du tar någon av dessa läkemedel kan din läkare besluta att ändra din dagliga dos Daklinza för att säkerställa att behandlingen är säker och effektiv.

Eftersom Daklinza alltid måste användas tillsammans med andra läkemedel mot hepatit C-infektion måste du läsa bipacksedlarna för dessa läkemedel. Tala med läkare eller apotekspersonal om du har några frågor.

Hur länge du ska ta Daklinza
Försäkra dig om att ta Daklinza så länge som din läkare har sagt att du ska.

Längden på din behandling med Daklinza kommer antigen att vara 12 eller 24 veckor. Längden på din behandling beror på om du tidigare fått behandling för din hepatit C-infektion, tillståndet på din lever och vilka andra läkemedel du kommer att ta tillsammans med Daklinza. Du kan behöva ta dina andra läkemedel under längre tid.

Om du har tagit för stor mängd av Daklinza

Om du oavsiktligt tagit fler tabletter av Daklinza än vad din läkare har rekommenderat ska du omedelbart kontakta läkare eller kontakta närmaste sjukhus för rådgivning. Ta blisterkartan med dig så du enkelt kan beskriva vad du har tagit.

Om du har glömt att ta Dakinza
Det är viktigt att inte missa någon dos av detta läkemedel.
Om du missar en dos:
- och kommer på detta inom 20 timmar efter tiden då du vanligtvis tar Daklinza, ska du ta tabletten så snart som möjligt. Ta sedan nästa dos vid den vanliga tidpunkten.
- och du upptäcker det 20 timmar eller senare efter tiden då du vanligtvis tar Daklinza, vänta och ta nästa dos vid den vanliga tidpunkten. Ta inte dubbel dos (två doser nära varandra).

Om du slutar att ta Daklinza
Det är viktigt att du fortsätter att ta Daklinza under hela behandlingsperioden. Annars kanske inte läkemedlet verkar mot hepatit C-viruset. **Sluta inte att ta Daklinza om inte din läkare sagt till dig att sluta.**

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Följande biverkningar har rapporterats när Daklinza används tillsammans med sofosbuvir (utan ribavirin).

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):
- huvudvärk, trötthet

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):
- sömnsvårigheter
- yrsel
- migrän
- illamående, diarré, smärta i buken
- ledsmärta, värkande eller ömma muskler som inte orsakats av träning

Följande biverkningar har rapporterats när Daklinza används tillsammans med sofosbuvir och ribavirin.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):
- huvudvärk, illamående, trötthet, klåda, hosta
- minskat antal röda blodkroppar (anemi)

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):
- minskad aptit
- sömnsvårigheter, irritation
- yrsel
- migrän
- andnöd, nästäppa
- värmevallningar
- torr hud, onormalt håravfall, hudutslag
- diarré, kräkningar, smärta i buken, förstoppning, halsbränna, ökad gasbildning i magen eller tarmen
- muntorrhet
- ledsmärta, värkande eller ömma muskler som inte orsakats av träning

När Daklinza används tillsammans med peginterferon alfa och ribavirin har samma biverkningar rapporterats som anges i bipacksedlarna för dessa läkemedel. De mest vanliga av dessa biverkningar listas nedan.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):
- minskad aptit
- sömnsvårigheter
- huvudvärk
- andnöd
- illamående
- trötthet
- influensaliknande symptom, feber
- klåda, torr hud, onormalt håravfall eller hårförtunning, hudutslag
- diarré
- hosta
- ledsmärta, värkande eller ömma muskler som inte orsakats av träning, ovanlig svaghet
- irritation
- minskning av röda blodkroppar (anemi), minskning av vita blodkroppar

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Daklinza ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistret efter "EXP". Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel har inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
- Den aktiva substansen är daklatasvir. Varje filmdragerad tablett innehåller 30 mg daklatasvir (som dihydroklorid)
- Övriga innehållsämnen är
  - *Tablettkärna:* vattenfri laktos (se avsnitt 2), mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, silikondioxid (E551) och magnesiumstearat
  - *Filmdragering:* hypromellos, titandioxid (E171), makrogol 400, indigokarmin aluminiumlake (E132), gul järnoxid (E172)

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Daklinza 30 mg: den filmdragerade tabletten är grön, bikonvex, femkantig och präglad med ”BMS” på den ena sidan och ”213” på den andra sidan.

Daklinza 30 mg filmdragerade tabletter tillhandahålls i förpackningar med 28 tabletter i icke-perforerade kalenderblister och perforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Storbritannien

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/ÅÅÅÅ}>.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu/.

Bipacksedel: Information till patienten

Daklinza 60 mg filmdragerade tabletter
daklatasvir

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Daklinza är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Daklinza
3. Hur du tar Daklinza
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Daklinza ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Daklinza är och vad det används för

Daklinza innehåller den aktiva substansen daklatasvir. Det används för att behandla vuxna med hepatit C, en infektionssjukdom som påverkar levern, som orsakas av hepatit-C-viruset.

Detta läkemedel verkar genom hindra hepatit C-virusets från att föröka sig och infektera nya celler. Detta sänker nivåerna av hepatit C-virus i din kropp och så småningom avlägsnas viruset från ditt blod.

Daklinza ska alltid användas tillsammans med andra läkemedel mot hepatit C-infektion och ska aldrig användas ensamt.

Det är mycket viktigt att du även läser bipacksedlarna för de andra läkemedlen som du använder tillsammans med Daklinza. Tala med läkare eller apotekspersonal om du har några frågor om dina läkemedel.

2. Vad du behöver veta innan du tar Daklinza

Ta inte Daklinza
- om du är allergisk mot daklatasvir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6 i denna bipacksedel)
- om du tar något av följande läkemedel (via munnen eller på andra sätt som påverkar hela kroppen)
  - fenytoin, karbamazepin, oxkarbazepin eller fenobarbital, som används för att behandla epileptiska krampanfall
  - rifampicin, rifabutin eller rifapentin, antibiotika som används för att behandla tuberkulos
  - dexametason, en steroid som används för att behandla allergiska och inflammatoriska sjukdomar
  - läkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*, ett (traditionellt) växtbaserat läkemedel).

Dessa läkemedel minskar effekten av Daklinza och kan göra att din behandling inte fungerar. Tala omedelbart om för din läkare om du tar något av dessa läkemedel.

Daklinza ska alltid användas i kombination med andra läkemedel mot hepatit C-infektion. Se därför till att läsa avsnittet ”Ta inte” i bipacksedeln för dessa läkemedel. Kontakta läkare eller apotekspersonal om du är osäker på någon information i bipacksedlarna.

Varningar och försiktighet
Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Daklinza.

Tala om för din läkare om något av följande gäller dig:
- du just nu tar, eller de senaste månaderna har tagit läkemedlet amiodaron för behandling av oregelbundna hjärtslag (läkaren kan komma att överväga alternativa behandlingar om du har tagit detta läkemedel)
- du har en hepatit B-infektion
- du har haft eller väntar på en levertransplantation eller annan organtransplantation
- din lever är skadad och fungerar inte som den ska (dekompenserad leversjukdom)

Tala omedelbart om för din läkare om du tar något läkemedel för hjärtproblem och upplever under behandlingen:
- andfåddhet
- yrsel
- palpitationer (hjärtklappning)
- svimningsanfall

Barn och ungdomar
Daklinza rekommenderas inte till patienter under 18 år. Daklinza har ännu inte studerats hos barn och ungdomar.

Andra läkemedel och Daklinza
Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan komma att ta andra läkemedel. Daklinza kan påverka hur vissa läkemedel fungerar. Dessutom kan vissa läkemedel påverka hur Daklinza fungerar. Din läkare kan behöva justera dosen av Daklinza, eller så kan du kanske inte ta Daklinza tillsammans med vissa läkemedel.

Ta inte Daklinza om du tar något av följande läkemedel:
- fenytoin, karbamazepin, oxkarbazepin eller fenobarbital, som används för att behandla epileptiska krampanfall
- rifampicin, rifabutin eller rifapentin, antibiotika som används för att behandla tuberkulos
- dexametason, en steriod som används för att behandla allergiska och inflammatoriska sjukdomar
- läkemedel som innehåller johannesört *(Hypericum perforatum*, ett (traditionellt) växtbaserat läkemedel).

Dessa läkemedel minskar effekten av Daklinza så att din behandling inte fungerar. Tala omedelbart om för din läkare om du tar något av dessa läkemedel.

Tala om för din läkare om du tar något av följande läkemedel:
- amiodaron eller digoxin, som används för att behandla oregelbundna hjärtslag
- atazanavir/ritonavir, atazanavir/kobicistat, elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat kombinationstablett, etravirin, nevirapin eller efavirenz, som används för att behandla HIV-infektion
- boceprevir eller telaprevir, som används för att behandla hepatit C-infektion
- klaritromycin, telitromycin eller erytromycin, som används för att behandla bakterieinfektioner
- dabigatranetexilat, som används för att förebygga blodproppar
- ketokonazol, itraconazol, posaconazol eller vorikonazol, som används för att behandla svampinfektioner
- verapamil, diltiazem, nifedipin eller amlodipin, som används för att sänka blodtrycket

- rosuvastatin, atorvastatin, fluvastatin, simvastatin, pitavastatin eller pravastatin, som används för att sänka kolesterolnivåerna i blodet
- orala preventivmedel

För några av dessa läkemedel kan din läkare behöva justera dosen av Daklinza.

Graviditet och preventivmedel
Tala om för din läkare om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn. Om du blir gravid ska du sluta ta Daklinza och omedelbart tala med din läkare.

Du ska inte ta Daklinza om du är gravid.
Om du kan bli gravid, använd effektivt preventivmedel under behandlingen och i 5 veckor efter avslutad behandling med Daklinza.

Daklinza används ibland tillsammans med ribavirin. Ribavirin kan skada fostret. Det är därför mycket viktigt att du (eller din partner) inte blir gravid under denna behandling.

Amning
Det är inte känt om Daklinza passerar över i bröstmjölk. Du ska inte amma under behandlingen med Daklinza.

Körförmåga och användning av maskiner
Vissa patienter har rapporterat yrsel, koncentrationssvårigheter och synproblem när Daklinza används tillsammans med andra läkemedel mot hepatit C-infektion. Kör inte bil eller använd maskiner om du drabbas av dessa biverkningar.

Daklinza innehåller laktos
Tala med din läkare innan du tar Daklinza om du inte tål vissa sockerarter (t.ex. laktos).

3. Hur du tar Daklinza

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dosering
Rekommenderad dos av Daklinza är 60 mg **en gång per dag**. Svälj tabletten hel. Tabletten ska inte tuggas eller krossas, eftersom den har en mycket bitter smak. Daklinza kan tas med eller utan måltid.

Vissa andra läkmedel kan interagera med Daklinza och påverka nivåerna av Daklinza i kroppen. Om du tar någon av dessa läkemedel kan din läkare besluta att ändra din dagliga dos Daklinza för att säkerställa att behandlingen är säker och effektiv.

Eftersom Daklinza alltid måste användas tillsammans med andra läkemedel mot hepatit C-infektion måste du läsa bipacksedlarna för dessa läkemedel. Tala med läkare eller apotekspersonal om du har några frågor.

Hur länge du ska ta Daklinza
Försäkra dig om att ta Daklinza så länge som din läkare har sagt att du ska ta Daklinza.

Längden på din behandling med Daklinza kommer antigen att vara 12 eller 24 veckor. Längden på din behandling beror på om du tidigare fått behandling för din hepatit C-infektion, tillståndet på din lever och vilka andra läkemedel du kommer att ta tillsammans med Daklinza. Du kan behöva ta dina andra läkemedel under längre tid.

Om du har tagit för stor mängd av Daklinza

Om du oavsiktligt tagit fler tabletter av Daklinza än vad din läkare har rekommenderat ska du omedelbart kontakta läkare eller kontakta närmaste sjukhus för rådgivning. Ta blisterkartan med dig så du enkelt kan beskriva vad du har tagit.

Om du har glömt att ta Dakinza
Det är viktigt att inte missa någon dos av detta läkemedel.
Om du missar en dos:
- och kommer på detta inom 20 timmar efter tiden då du vanligtvis tar Daklinza, ska du ta tabletten så snart som möjligt. Ta sedan nästa dos vid den vanliga tidpunkten.
- och du upptäcker det 20 timmar eller senare efter tiden då du vanligtvis tar Daklinza, vänta och ta nästa dos vid den vanliga tidpunkten. Ta inte dubbel dos (två doser nära varandra).

Om du slutar att ta Daklinza
Det är viktigt att du fortsätter att ta Daklinza under hela behandlingsperioden. Annars kanske inte läkemedlet verkar mot hepatit C-viruset. **Sluta inte att ta Daklinza om inte din läkare sagt till dig att sluta.**

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Följande biverkningar har rapporterats när Daklinza används tillsammans med sofosbuvir (utan ribavirin).

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):
- huvudvärk, trötthet

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):
- sömnsvårigheter
- yrsel
- migrän
- illamående, diarré, smärta i buken
- ledsmärta, värkande eller ömma muskler som inte orsakats av träning

Följande biverkningar har rapporterats när Daklinza används tillsammans med sofosbuvir och ribavirin.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):
- huvudvärk, illamående, trötthet, klåda, hosta
- minskat antal röda blodkroppar (anemi)

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):
- minskad aptit
- sömnsvårigheter, irritation
- yrsel
- migrän
- andnöd, nästäppa
- värmevallningar
- torr hud, onormalt håravfall, hudutslag
- diarré, kräkningar, smärta i buken, förstoppning, halsbränna, ökad gasbildning i magen eller tarmen
- muntorrhet
- ledsmärta, värkande eller ömma muskler som inte orsakats av träning

När Daklinza används tillsammans med peginterferon alfa och ribavirin har samma biverkningar rapporterats som anges i bipacksedlarna för dessa läkemedel. De mest vanliga av dessa biverkningar listas nedan.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):
- minskad aptit
- sömnsvårigheter
- huvudvärk
- andnöd
- illamående
- trötthet
- influensaliknande symptom, feber
- klåda, torr hud, onormalt håravfall eller hårförtunning, hudutslag
- diarré
- hosta
- ledsmärta, värkande eller ömma muskler som inte orsakats av träning, ovanlig svaghet
- irritation
- minskning av röda blodkroppar (anemi), minskning av vita blodkroppar

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Daklinza ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistret efter "EXP". Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel har inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
- Den aktiva substansen är daklatasvir. Varje filmdragerad tablett innehåller 60 mg daklatasvir (som dihydroklorid)
- Övriga innehållsämnen är
  - *Tablettkärna:* vattenfri laktos (se avsnitt 2), mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, silikondioxid (E551) och magnesiumstearat
  - *Filmdragering:* hypromellos, titandioxid (E171), makrogol 400, indigokarmin aluminiumlake (E132), gul järnoxid (E172)

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Daklinza 60 mg: den filmdragerade tabletten är ljusgrön, bikonvex, femkantig och präglad med ”BMS” på den ena sidan och ”215” på den andra sidan.

Daklinza 60 mg filmdragerade tabletter tillhandahålls i förpackningar med 28 tabletter i icke-perforerade kalenderblister och perforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Storbritannien

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/ÅÅÅÅ}>.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu/.