

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Daklinza 30 mg филмирани таблетки
Daklinza 60 mg филмирани таблетки
Daklinza 90 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Daklinza 30 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа даклатасвир дихидрохлорид (daclatasvir dihydrochloride), еквивалентен на 30 mg даклатасвир.

Daklinza 60 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа даклатасвир дихидрохлорид (daclatasvir dihydrochloride), еквивалентен на 60 mg даклатасвир.

Daklinza 90 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа даклатасвир дихидрохлорид (daclatasvir dihydrochloride), еквивалентен на 90 mg даклатасвир.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка 30 mg филмирана таблетка съдържа 58 mg лактоза (безводна).
Всяка 60 mg филмирана таблетка съдържа 116 mg лактоза (безводна).
Всяка 90 mg филмирана таблетка съдържа 173 mg лактоза (безводна).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Daklinza 30 mg филмирани таблетки

Зелена, двойноизпъкнала, петогълна таблетка с размери 7,2 mm x 7,0 mm, с вдлъбнато релефно означение “BMS” от едната страна и „213” от другата страна.

Daklinza 60 mg филмирани таблетки

Светлозелена, двойноизпъкнала, петогълна таблетка с размери 9,1 mm x 8,9 mm, с вдлъбнато релефно означение “BMS” от едната страна и „215” от другата страна.

Daklinza 90 mg филмирани таблетки

Светлозелена, двойноизпъкнала, кръгла таблетка с диаметър 10,16 mm, с изпъкнало релефно означение “BMS” от едната страна и „011” от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Daklinza е показан в комбинация с други лекарствени продукти за лечение на хронична инфекция с хепатит С вирус (HCV) при възрастни (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

За HCV генотипната специфична активност вижте точки 4.4 и 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Daklinza трябва да се провежда под наблюдението на лекар, който има опит при лечението на хроничен хепатит С.

Дозировка

Препоръчителната доза на Daklinza е 60 mg веднъж дневно – приема се перорално със или без храна.

Daklinza трябва да се прилага в комбинация с други лекарствени продукти. Необходимо е да се направи справка и в Кратката характеристика на другите лекарствени продукти в схемата на лечение преди започване на лечението с Daklinza.

Таблица 1: Препоръчителна схема на лечение с Daklinza в комбинирана терапия без интерферон

Популация пациенти*	Схема и продължителност
<i>HCV GT 1 или 4</i>	
Пациенти без цироза	Daklinza + софосбувир за 12 седмици
Пациенти с цироза <i>CP A или B</i>	Daklinza + софосбувир + рибавирин за 12 седмици или Daklinza + софосбувир (без рибавирин) за 24 седмици
<i>CP C</i>	Daklinza + софосбувир +/- рибавирин за 24 седмици (вж. точки 4.4 и 5.1)
<i>HCV GT 3</i>	
Пациенти без цироза	Daklinza + софосбувир за 12 седмици
Пациенти с цироза	Daklinza + софосбувир +/- рибавирин за 24 седмици (вж. точка 5.1)
<i>Рецидивираща HCV инфекция след трансплантация на черен дроб (GT 1, 3 или 4)</i>	
Пациенти без цироза	Daklinza + софосбувир + рибавирин за 12 седмици (вж. точка 5.1)

Таблица 1: Препоръчителна схема на лечение с Daklinza в комбинирана терапия без интерферон

Популация пациенти*	Схема и продължителност
Пациенти с цироза CP A или B GT 1 или 4 GT 3	Daklinza + софосбувир + рибавирин за 12 седмици Daklinza + софосбувир +/- рибавирин за 24 седмици
Пациенти с цироза CP C	Daklinza + софосбувир +/- рибавирин за 24 седмици (вж. точки 4.4 и 5.1)

GT: Генотип; CP: Child Pugh

* Включва пациенти коинфектирани с човешки имунодефицитен вирус (HIV). За препоръки относно прилагането на антивирусни средства за лечение на HIV, вижте точка 4.5.

Daklinza + пегинтерферон алфа + рибавирин

Тази схема на лечение е алтернативно препоръчвана схема за пациенти с генотип 4 инфекция без цироза или с компенсирана цироза. Daklinza се прилага в продължение на 24 седмици, в комбинация с пегинтерферон алфа или рибавирин в продължение на 24-48 седмици:

- Ако HCV РНК е неоткриваема и в двете седмици на лечение 4 и 12, всичките 3 компонента на схемата трябва да продължат да се приемат до общо 24 седмици.
- Ако се постигне неоткриваема HCV РНК, но не и в двете седмици на лечение 4 и 12, приемът на Daklinza трябва да се преустанови на седмица 24 и пегинтерферон алфа и рибавирин да се продължат до общо 48 седмици.

Насоки за дозиране на рибавирин

Дозата на рибавирин, когато се комбинира с Daklinza, се определя въз основа на телесното тегло (1 000 или 1 200 mg съответно при пациенти <75 kg или ≥75 kg). Вижте Кратката характеристика на продукта рибавирин.

При пациенти с Child-Pugh A, B, или C цироза или рецидив на HCV инфекцията след трансплантация на черен дроб, препоръчителната начална доза рибавирин е 600 mg дневно приета с храна. В случай на добра поносимост, началната доза може да бъде увеличена до максимум 1 000-1 200 mg дневно (гранична стойност 75 kg). В случай на недобра поносимост началната доза трябва да бъде намалена, както е клинично показано на база на показателите за хемоглобин и креатининов клирънс (вж. Таблица 2).

Таблица 2: Насоки за дозиране на рибавирин при схема на едновременен прием с Daklinza при пациенти с цироза или след трансплантация

Лабораторна стойност/Клиничен критерий	Насоки за дозиране на рибавирин
Хемоглобин	
>12 g/dl	600 mg дневно
>10 до ≤12 g/dl	400 mg дневно
>8,5 до ≤10 g/dl	200 mg дневно
≤8,5 g/dl	Преустановяване приема на рибавирин
Креатининов клирънс	
>50 ml/min	Следват се насоките дадени по-горе за хемоглобин
>30 до ≤50 ml/min	200 mg всеки следващ ден

Таблица 2: Насоки за дозиране на рибавирин при схема на едновременен прием с Daklinza при пациенти с цироза или след трансплантация

Лабораторна стойност/Клиничен критерий	Насоки за дозиране на рибавирин
≤30 ml/min или хемодиализа	Преустановяване приема на рибавирин

Промяна на дозата, прекъсване и прекратяване на терапията

Не се препоръчва промяна в дозата на Daklinza за овладяване на нежелани реакции.

Ако се налага прекъсване на лечението с някои компоненти от схемата на лечение поради нежелани лекарствени реакции, Daklinza не трябва да се използва като монотерапия.

Няма правила за прекратяване на вирусологичното лечение, които да са приложими за схемата на лечение Daklinza със софосбувир.

Прекратяване на лечението при пациенти с недостатъчен вирусологичен отговор по време на лечението с Daklinza, пегинтерферон алфа и рибавирин

Малко вероятно е пациенти с недостатъчен вирусологичен отговор по време на лечението да постигнат траен вирусологичен отговор (sustained virologic response, SVR); затова при такива пациенти се препоръчва прекратяване на лечението. Праговете на HCV РНК, които налагат прекратяване на лечението (т.е. правилата за прекратяване на лечението) са представени в Таблица 3.

Таблица 3: Правила за прекратяване на лечението при пациенти, лекувани с Daklinza в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин, с недостатъчен вирусологичен отговор по време на лечението

HCV РНК	Действие
Седмица 4 от лечението: >1000 IU/ml	Прекратяване на Daklinza, пегинтерферон алфа и рибавирин
Седмица 12 от лечението: ≥25 IU/ml	Прекратяване на Daklinza, пегинтерферон алфа и рибавирин
Седмица 24 от лечението: ≥25 IU/ml	Прекратяване на пегинтерферон алфа и рибавирин (лечението с Daklinza приключва на седмица 24)

Препоръки за дозировките на едновременно приеманите лекарства

Мощни инхибитори на ензима цитохром P450 3A4 (CYP3A4)

Дозата на Daklinza трябва да бъде намалена на 30 mg веднъж дневно, когато се прилага едновременно с мощни инхибитори на CYP3A4.

Умерени индуктори на CYP3A4

Дозата на Daklinza трябва да бъде увеличена до 90 mg веднъж дневно, когато се прилага едновременно с умерени индуктори на CYP3A4. Вижте точка 4.5.

Пропуснати дози

Пациентите трябва да бъдат инструктирани, ако пропуснат една доза Daklinza, пропуснатата доза да бъде приета възможно най-скоро, ако пациентът си спомни в рамките на 20 часа след планираното време за прием. Ако, обаче, са изминали повече от 20 часа след времето за прием, дозата трябва да бъде пропусната, а следващата доза да бъде приета в определения за прием час.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата на Daklinza при пациенти на възраст ≥ 65 години (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата на Daklinza при пациенти с каквато и да е степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага корекция на дозата на Daklinza при пациенти с чернодробно увреждане в лека (Child-Pugh A, скор 5-6), умерена (Child-Pugh B, скор 7-9) или тежка степен (Child-Pugh C, скор ≥ 10) (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Daklinza при деца и юноши на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Daklinza се приема перорално, със или без храна. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да поглъщат таблетките цели. Филмираната таблетка не трябва да се дъвче или разтрошава поради неприятния вкус на активното вещество.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременното приложение с лекарствени продукти, които силно индуцират цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и транспортния P-гликопротеин (P-gp) може да доведе до понижена експозиция и липса на ефикасност на Daklinza. Тези активни вещества включват, но не се ограничават до фенитоин, карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, рифампицин, рифабутин, рифапентин, системен дексаметазон и растителен продукт с жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Daklinza не трябва да се прилага самостоятелно. Daklinza трябва да се прилага в комбинация с други лекарствени продукти за лечение на хронична HCV инфекция (вж. точки 4.1 и 4.2).

Тежка брадикардия и сърдечен блок

Наблюдавани са случаи на тежка форма на брадикардия и сърдечен блок при употреба на Daklinza в комбинация със софосбувир и едновременно прилаган амиодарон, със или без други лекарства, които понижават сърдечната честота. Механизмът не е установен.

Едновременното приложение на амиодарон е ограничено посредством клиничното разработване на софосбувир плюс директно действащи антивирусни средства (DAA). Случаите са потенциално животозастрашаващи, поради това амиодарон трябва да се използва при пациенти, приемащи Daklinza и софосбувир, само когато имат непоносимост към другите алтернативни антиаритмични лекарства или те са противопоказани.

Ако едновременното приложение на амиодарон се счита за необходимо, се препоръчва внимателно проследяване на пациентите при започване на лечение с Daklinza в комбинация със софосбувир. Пациентите, за които е определено, че са изложени на висок риск от брадиаритмия, трябва да се наблюдават непрекъснато в продължение на 48 часа в подходяща клинична среда.

Поради дългия полуживот на амиодарон трябва да се извърши и подходящо проследяване при пациентите, които са преустановили приема на амиодарон в рамките на предходните няколко

месеца и на които предстои прием на Daklinza в комбинация със софосбувир.

Всички пациенти, приемащи Daklinza и софосбувир в комбинация с амиодарон, със или без други лекарства, които понижават сърдечната честота, трябва също да бъдат предупредени за симптомите на брадикардия и сърдечен блок и да им бъде препоръчано незабавно да потърсят медицинска помощ, ако ги получат.

Генотип-специфична активност

Относно препоръчителните схеми на лечение при различни HCV генотипи, вижте точка 4.2. Относно специфичната вирусологична и клинична активност за даден генотип, вижте точка 5.1. Данните в подкрепа на лечението на генотип 2 инфекция с Daklinza и софосбувир са ограничени.

Данните от проучване ALLY-3 (AI444218) подкрепят 12-седмична продължителност на лечението с Daklinza + софосбувир при пациенти без предходна терапия и лекувани пациенти с генотип 3 инфекция без цироза. При пациенти с цироза е наблюдавана по-ниска степен на SVR (вж. точка 5.1). Данните от програми с милосърдна цел, които включват пациенти с генотип 3 инфекция и цироза, подкрепят употребата на Daklinza + софосбувир в продължение на 24 седмици при тези пациенти. Значението на добавянето на рибавирин към тази схема е неясно (вж. точка 5.1).

Клиничните данни в подкрепа на приложението на Daklinza и софосбувир при пациенти с HCV генотип 4 и 6 инфекция са ограничени. Няма клинични данни при пациенти с генотип 5 (вж. точка 5.1).

Пациенти с Child-Pugh C чернодробно заболяване

Безопасността и ефикасността на Daklinza при лечението на HCV инфекция при пациенти с Child-Pugh C чернодробно заболяване са установени в клинични проучвания ALLY-1 (AI444215, Daklinza + софосбувир + рибавирин, приемани в продължение на 12 седмици); степените на SVR обаче са по-ниски в сравнение с пациенти с Child-Pugh A и B. Поради тази причина при пациенти с Child-Pugh C се предлага консервативна схема на лечение Daklinza + софосбувир +/- рибавирин в продължение на 24 седмици (вж. точки 4.2 и 5.1). Рибавирин може да бъде добавен на база на индивидуалната клинична оценка на пациентите.

Коинфекция HCV/HBV (вирус на хепатит В)

По време на или след лечение с директно действащи антивирусни средства са съобщени случаи на реактивация на вирус на хепатит В (HBV), някои от тях фатални. При всички пациенти трябва да се направи скрининг за HBV преди започване на терапията. При коинфектираните с HCV/HBV пациенти има риск от реактивация на HBV и следва да бъдат наблюдавани и контролирани според актуалните клинични ръководства.

Повторно лечение с даклатасвир

Ефикасността на Daklinza като част от схема на повторно лечение при пациенти с предшестваща експозиция на NS5A инхибитор не е установена.

Изисквания по отношение на бременност и контрацепция

Daklinza не трябва да се използва по време на бременност или при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция. Употребата на високо ефективна контрацепция трябва да продължи 5 седмици след приключване на лечението с Daklinza (вж. точка 4.6).

Когато Daklinza се използва в комбинация с рибавирин, приложими са противопоказанията и предупрежденията за този лекарствен продукт. Наблюдавани са значителни тератогенни и/или ембриоцидни ефекти при всички животински видове с експозиция на рибавирин. По тази причина е необходимо изключително внимание, за да се избегне бременност при пациентките и при партньорките на пациентите (вж. Кратката характеристика на продукта за рибавирин).

Взаимодействия с лекарствени продукти

Едновременното приложение на Daklinza може да промени концентрацията на други лекарствени продукти, както и други лекарствени продукти могат да променят концентрацията

на даклатасвир. Вижте точка 4.3 за списъка на лекарствените продукти, които са противопоказани за употреба в комбинация с Daklinza поради потенциален риск от загуба на терапевтичен ефект. Вижте точка 4.5 относно установените и други потенциално значими лекарствени взаимодействия.

Педиатрична популация

Употребата на Daklinza не се препоръчва при деца и юноши под 18-годишна възраст, тъй като безопасността и ефикасността не са установени при тази популация.

Важна информация относно някои от помощните вещества в Daklinza

Daklinza съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени заболявания като галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Противопоказания за едновременна употреба (вж. точка 4.3)

Приложението на Daklinza е противопоказано в комбинация с лекарствени продукти, които са мощни индуктори на CYP3A4 и P-gp, например фенитоин, карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, рифампицин, рифабутин, рифапентин, дексаметазон за системно приложение и жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), тъй като това може да доведе до по-ниска експозиция и намалена ефикасност на Daklinza.

Потенциално взаимодействие с други лекарствени продукти

Даклатасвир е субстрат на CYP3A4, P-gp и транспортер на органични катиони (Organic cation transporter) (OCT) 1. Мощните или умерени индуктори на CYP3A4 и P-gp могат да намалят плазмените нива и терапевтичния ефект на даклатасвир. Едновременното приложение с мощни индуктори на CYP3A4 и P-gp е противопоказано, а се препоръчва корекция на дозата на Daklinza, когато се прилага едновременно с умерени индуктори на CYP3A4 и P-gp (вж. Таблица 4). Мощни инхибитори на CYP3A4 могат да повишат плазмените нива на даклатасвир. Препоръчва се корекция на дозата на Daklinza при едновременно приложение с мощни инхибитори на CYP3A4 (вж. Таблица 4). Едновременното приложение на лекарства, които инхибират активността на P-gp или OCT1 вероятно ще имат ограничен ефект върху експозицията на даклатасвир.

Даклатасвир е инхибитор на P-gp, органичен анион-транспортиращ полипептид (Organic anion transporting polypeptide, OATP) 1B1, OCT1 и на протеина на резистентност на рак на гърдата (Breast cancer resistance protein, BCRP). Приложението на Daklinza може да повиши системната експозиция на лекарствени продукти, които са субстрати на P-gp, OATP 1B1, OCT1 или BCRP, което може да увеличи или удължи техния терапевтичен ефект и нежелани реакции. Необходимо е повишено внимание, ако лекарственият продукт има тесен терапевтичен прозорец (вж. Таблица 4).

Даклатасвир е много слаб индуктор на CYP3A4 и води до 13% намаление в експозицията на мидазолам. Тъй като този ефект е ограничен, не е необходимо да се коригира дозата на едновременно прилаганите субстрати на CYP3A4.

Консултирайте се с Кратката характеристика на другите лекарствени продукти от схемата на лечение по отношение на лекарствените взаимодействия.

Обобщение на взаимодействията в табличен вид

Таблица 4 предоставя информация от проучвания за лекарствени взаимодействия с даклатасвир, включително клинични препоръки за доказани или потенциално значими лекарствени взаимодействия. Клинично значимото увеличение в концентрацията е обозначено като „↑”, клинично значимото намаление - като „↓”, а липсата на клинично значима промяна – като „↔”. Показани са съотношенията на средните геометрични стойности, с 90% доверителен интервал (Confidence intervals, CI) в скоби. Проучванията, представени в Таблица 4, са

проведени със здрави възрастни индивиди, освен ако не е отбелязано друго. Таблицата не включва всички данни.

Таблица 4: Взаимодействия с други лекарствени продукти и препоръки за дозиране

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие	Препоръки относно едновременно приложение
АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА, HCV		
<i>Нуклеотидни аналози, инхибитори на полимеразата</i>		
<p>Софосбувир 400 mg веднъж дневно (даклатасвир 60 mg веднъж дневно)</p> <p>Проучването е проведено при пациенти с хронична HCV инфекция</p>	<p>↔ Даклатасвир* AUC: 0,95 (0,82, 1,10) C_{max}: 0,88 (0,78, 0,99) C_{min}: 0,91 (0,71, 1,16)</p> <p>↔ 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)</p> <p>*Сравнението за даклатасвир е направено с предишни данни (данни от 3 проучвания с даклатасвир 60 mg веднъж дневно в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин). **GS-331007 е основният метаболит в кръвта на предлекарството софосбувир.</p>	<p>Не е необходима корекция на дозата на Daklinza или софосбувир.</p>
<i>Протеазни инхибитори (PIs)</i>		
Боцепревир	<p>Взаимодействието не е проучено. <i>Очаквано поради инхибиране на CYP3A4 от боцепревир:</i> ↑ Даклатасвир</p>	<p>Дозата на Daklinza трябва да бъде намалена на 30 mg веднъж дневно, когато се прилага едновременно с боцепревир или други силни инхибитори на CYP3A4.</p>
<p>Симепревир 150 mg веднъж дневно (даклатасвир 60 mg веднъж дневно)</p>	<p>↑ Даклатасвир AUC: 1,96 (1,84, 2,10) C_{max}: 1,50 (1,39, 1,62) C_{min}: 2,68 (2,42, 2,98)</p> <p>↑ Симепревир AUC: 1,44 (1,32, 1,56) C_{max}: 1,39 (1,27, 1,52) C_{min}: 1,49 (1,33, 1,67)</p>	<p>Не се налага корекция на дозата на Daklinza или симепревир.</p>

Таблица 4: Взаимодействия с други лекарствени продукти и препоръки за дозиране

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие	Препоръки относно едновременно приложение
<p>Телапревир 500 mg/12 h (даклатасвир 20 mg веднъж дневно)</p> <p>Телапревир 750 mg/8 h (даклатасвир 20 mg веднъж дневно)</p>	<p>↑ Даклатасвир AUC: 2,32 (2,06, 2,62) C_{max}: 1,46 (1,28, 1,66)</p> <p>↔ Телапревир AUC: 0,94 (0,84, 1,04) C_{max}: 1,01 (0,89, 1,14)</p> <p>↑ Даклатасвир AUC: 2,15 (1,87, 2,48) C_{max}: 1,22 (1,04, 1,44)</p> <p>↔ Телапревир AUC: 0,99 (0,95, 1,03) C_{max}: 1,02 (0,95, 1,09)</p> <p>Инхибиране на CYP3A4 от теллапревир</p>	<p>Дозата на Daklinza трябва да бъде намалена на 30 mg веднъж дневно, когато се прилага едновременно с теллапревир или други мощни инхибитори на CYP3A4.</p>
<p><i>Други HCV антивирусни лекарства</i></p>		
<p>Пегинтерферон алфа 180 µg веднъж седмично и рибавирин 1000 mg или 1200 mg/ден разделен в два приема (даклатасвир 60 mg веднъж дневно)</p> <p>Проучването е проведено при пациенти с хронична HCV инфекция</p>	<p>↔ Даклатасвир AUC: ↔* C_{max}: ↔* C_{min}: ↔*</p> <p>↔ Пегинтерферон алфа C_{min}: ↔*</p> <p>↔ Рибавирин AUC: 0,94 (0,80, 1,11) C_{max}: 0,94 (0,79, 1,11) C_{min}: 0,98 (0,82, 1,17)</p> <p>*Фармакокинетичните параметри за даклатасвир в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин в това проучване са сходни с наблюдаваните в проучване при пациенти с HCV инфекция, на които е прилаган даклатасвир самостоятелно в продължение на 14 дни. Най-ниските фармакокинетични стойности за пегинтерферон алфа при пациенти, получавали пегинтерферон алфа, рибавирин и даклатасвир, са сходни с тези при пациенти, получавали пегинтерферон алфа, рибавирин и плацебо.</p>	<p>Не е необходима корекция на дозата на Daklinza, пегинтерферон алфа или рибавирин.</p>

Таблица 4: Взаимодействия с други лекарствени продукти и препоръки за дозиране

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие	Препоръки относно едновременно приложение
АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА ПРИ ИНФЕКЦИЯ С ХИВ или НВУ		
<i>Протеазни инхибитори (PIs)</i>		
Атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно (даклатасвир 20 mg веднъж дневно)	↑ Даклатасвир AUC*: 2,10 (1,95, 2,26) C _{max} *: 1,35 (1,24, 1,47) C _{min} *: 3,65 (3,25, 4,11) Инхибиране на СУР3А4 от ритонавир *резултатите са получени при нормализиране на дозата до 60 mg.	Дозата на Daklinza трябва да се намали на 30 mg веднъж дневно, когато се прилага едновременно с атазанавир/ритонавир, атазанавир/кобицистат или други мощни инхибитори на СУР3А4.
Атазанавир/кобицистат	Взаимодействието не е проучено. <i>Очаквано поради инхибиране на СУР3А4 от атазанавир/кобицистат:</i> ↑ Даклатасвир	
Дарунавир 800 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно (даклатасвир 30 mg веднъж дневно)	↔ Даклатасвир AUC: 1,41 (1,32, 1,50) C _{max} : 0,77 (0,70, 0,85) ↔ Дарунавир AUC: 0,90 (0,73, 1,11) C _{max} : 0,97 (0,80, 1,17) C _{min} : 0,98 (0,67, 1,44)	Не е необходима корекция на дозата Daklinza 60 mg веднъж дневно, дарунавир/ритонавир (800/100 mg веднъж дневно или 600/100 mg два пъти дневно) или дарунавир/кобицистат.
Дарунавир/кобицистат	Взаимодействието не е проучено. <i>Очаквано:</i> ↔ Даклатасвир	
Лопинавир 400 mg/ритонавир 100 mg два пъти дневно (даклатасвир 30 mg веднъж дневно)	↔ Даклатасвир AUC: 1,15 (1,07, 1,24) C _{max} : 0,67 (0,61, 0,74) ↔ Лопинавир* AUC: 1,15 (0,77, 1,72) C _{max} : 1,22 (1,06, 1,41) C _{min} : 1,54 (0,46, 5,07) * ефектът на даклатасвир 60 mg върху лопинавир може да бъде по-голям.	Не е необходима корекция на дозата Daklinza 60 mg веднъж дневно или лопинавир/ритонавир.
<i>Нуклеозидни/нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs)</i>		
Тенофовир дизопроксил фумарат 300 mg веднъж дневно (даклатасвир 60 mg веднъж дневно)	↔ Даклатасвир AUC: 1,10 (1,01, 1,21) C _{max} : 1,06 (0,98, 1,15) C _{min} : 1,15 (1,02, 1,30) ↔ Тенофовир AUC: 1,10 (1,05, 1,15) C _{max} : 0,95 (0,89, 1,02) C _{min} : 1,17 (1,10, 1,24)	Не е необходима корекция на дозата на Daklinza или тенофовир.

Таблица 4: Взаимодействия с други лекарствени продукти и препоръки за дозиране

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие	Препоръки относно едновременно приложение
Ламивудин Зидовудин Емтрицитабин Абакавир Диданозин Ставудин	Взаимодействието не е проучвано. <i>Очаквано:</i> ↔ Даклатасвир ↔ NRTI	Не е необходима корекция в дозировката на Daklinza или NRTI.
<i>Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTIs)</i>		
Ефавиренц 600 mg веднъж дневно (даклатасвир 60 mg веднъж дневно/120 mg веднъж дневно)	↓ Даклатасвир AUC*: 0,68 (0,60, 0,78) C _{max} *: 0,83 (0,76, 0,92) C _{min} *: 0,41 (0,34, 0,50) Индуциране на CYP3A4 от ефавиренц *резултатите са получени при нормализиране на дозата до 60 mg.	Дозата на Daklinza трябва да бъде увеличена до 90 mg веднъж дневно, когато се прилага едновременно с ефавиренц.
Етравирин Невирапин	Взаимодействието не е проучвано. <i>Очаквано поради индукция на CYP3A4 от етравирин или невирапин:</i> ↓ Даклатасвир	Поради липса на данни, едновременното приложение на Daklinza с етравирин или невирапин не се препоръчва.
Рилпивирин	Взаимодействието не е проучвано. <i>Очаквано:</i> ↔ Даклатасвир ↔ Рилпивирин	Не е необходима корекция на дозата на Daklinza или на рилпивирин.
<i>Интегразни инхибитори</i>		
Долутегравир 50 mg веднъж дневно (даклатасвир 60 mg веднъж дневно)	↔ Даклатасвир AUC: 0,98 (0,83, 1,15) C _{max} : 1,03 (0,84, 1,25) C _{min} : 1,06 (0,88, 1,29) ↑ Долутегравир AUC: 1,33 (1,11, 1,59) C _{max} : 1,29 (1,07, 1,57) C _{min} : 1,45 (1,25, 1,68) Инхибиране на P-гр и BCRP от даклатасвир	Не е необходима корекция на дозата на Daklinza или на долутегравир.
Ралтегравир	Взаимодействието не е проучвано. <i>Очаквано:</i> ↔ Даклатасвир ↔ Ралтегравир	Не е необходима корекция на дозата на Daklinza или на ралтегравир.
Елвитегравир, кобицистат, емтрицитабин, тенофовир дизопроксил фумарат	Взаимодействие не е проучвано на таблетка с тази комбинация с фиксирани дози. <i>Очаквано поради инхибиране на CYP3A4 от кобицистат:</i> ↑ Даклатасвир	Дозата на Daklinza трябва да се намали на 30 mg веднъж дневно, когато се прилага едновременно с кобицистат или други мощни инхибитори на CYP3A4.

Таблица 4: Взаимодействия с други лекарствени продукти и препоръки за дозиране

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие	Препоръки относно едновременно приложение
<i>Фузионен инхибитор</i>		
Енфувиртид	Взаимодействието не е проучвано. <i>Очаквано:</i> ↔ Даклатасвир ↔ Енфувиртид	Не е необходима корекция на дозата на Daklinza или на енфувиртид.
<i>CCR5-рецепторни антагонисти</i>		
Маравирик	Взаимодействието не е проучвано. <i>Очаквано:</i> ↔ Даклатасвир ↔ Маравирик	Не е необходима корекция на дозата на Daklinza или на маравирик.
АНТИАЦИДНИ СРЕДСТВА		
<i>H₂-рецепторни антагонисти</i>		
Фамотидин 40 mg единична доза (даклатасвир 60 mg единична доза)	↔ Даклатасвир AUC: 0,82 (0,70, 0,96) C _{max} : 0,56 (0,46, 0,67) C _{min} : 0,89 (0,75, 1,06) Повишаване на стомашното pH	Не е необходима корекция на дозата за Daklinza.
<i>Инхибитори на протонната помпа</i>		
Омепразол 40 mg веднъж дневно (даклатасвир 60 mg единична доза)	↔ Даклатасвир AUC: 0,84 (0,73, 0,96) C _{max} : 0,64 (0,54, 0,77) C _{min} : 0,92 (0,80, 1,05) Повишаване на стомашното pH	Не е необходима корекция на дозата за Daklinza.
АНТИБАКТЕРИАЛНИ СРЕДСТВА		
Кларитромицин Телитромицин	Взаимодействието не е проучвано. <i>Очаквано поради инхибиране на CYP3A4 от антибактериално средство:</i> ↑ Даклатасвир	Дозата на Daklinza трябва да бъде намалена на 30 mg веднъж дневно, когато се прилага едновременно с кларитромицин, телитромицин или други мощни инхибитори на CYP3A4.
Еритромицин	Взаимодействието не е проучвано. <i>Очаквано поради инхибиране на CYP3A4 от антибактериалното средство:</i> ↑ Даклатасвир	Приложението на Daklinza с еритромицин може да доведе до повишени концентрации на даклатасвир. Препоръчва се повишено внимание.
Азитромицин Ципрофлоксацин	Взаимодействието не е проучвано. <i>Очаквано:</i> ↔ Даклатасвир ↔ Азитромицин или ципрофлоксацин	Не е необходима корекция на дозата на Daklinza или азитромицин или на ципрофлоксацин.

Таблица 4: Взаимодействия с други лекарствени продукти и препоръки за дозиране

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие	Препоръки относно едновременно приложение
АНТИКОАГУЛАНТИ		
Дабигатран етексилат	Взаимодействието не е проучвано. <i>Очаквано поради инхибиране на P-гр от даклатасвир:</i> ↑ Дабигатран етексилат	Необходимо е проследяване на безопасността, когато се започва лечение с Daklinza при пациенти, получаващи дабигатран етексилат или други P-гр субстрати, които имат тесен терапевтичен индекс.
Варфарин	Взаимодействието не е проучвано. <i>Очаквано:</i> ↔ Даклатасвир ↔ Варфарин	Не е необходима корекция на дозата на Daklinza или варфарин.
АНТИКОНВУЛСАНТИ		
Карбамазепин Окскарбазепин Фенобарбитал Фенитоин	Взаимодействието не е проучвано. <i>Очаквано поради индуциране на CYP3A4 от антиконвулсант:</i> ↓ Даклатасвир	Едновременното приложение на Daklinza с карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин или други мощни индуктори на CYP3A4 е противопоказано (вж. точка 4.3).
АНТИДЕПРЕСАНТИ		
<i>Селективни инхибитори на обратния захват на серотонина</i>		
Есциталопрам 10 mg веднъж дневно (даклатасвир 60 mg веднъж дневно)	↔ Даклатасвир AUC: 1,12 (1,01, 1,26) C _{max} : 1,14 (0,98, 1,32) C _{min} : 1,23 (1,09, 1,38) ↔ Есциталопрам AUC: 1,05 (1,02, 1,08) C _{max} : 1,00 (0,92, 1,08) C _{min} : 1,10 (1,04, 1,16)	Не е необходима корекция на дозата на Daklinza или есциталопрам.
ПРОТИВОГЪБИЧНИ СРЕДСТВА		
Кетоконазол 400 mg веднъж дневно (даклатасвир 10 mg единична доза)	↑ Даклатасвир AUC: 3,00 (2,62, 3,44) C _{max} : 1,57 (1,31, 1,88) Инхибиране на CYP3A4 от кетоконазол	Дозата на Daklinza трябва да се намали на 30 mg веднъж дневно, когато се прилага едновременно с кетоконазол или други мощни инхибитори на CYP3A4.
Итраконазол Позаконазол Вориконазол	Взаимодействието не е проучвано. <i>Очаквано поради инхибиране на CYP3A4 от противогъбично средство:</i> ↑ Daclatasvir	
Флуконазол	Взаимодействието не е проучвано. <i>Очаквано поради инхибиране на CYP3A4 от противогъбично средство:</i> ↑ Даклатасвор ↔ Флуконазол	Очаква се умерено повишение на концентрациите на даклатасвир, но не се налага корекция на дозата на Daklinza или флуконазол.

Таблица 4: Взаимодействия с други лекарствени продукти и препоръки за дозиране

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие	Препоръки относно едновременно приложение
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ СРЕДСТВА		
Рифампицин 600 mg веднъж дневно (даклатасвир 60 mg единична доза)	↓ Даклатасвир AUC: 0,21 (0,19, 0,23) C _{max} : 0,44 (0,40, 0,48) Индуциране на CYP3A4 от рифампицин	Едновременното приложение на Daklinza с рифампицин, рифабутин, рифапентин или други мощни индуктори на CYP3A4 е противопоказано (вж. точка 4.3).
Рифабутин Рифапентин	Взаимодействието не е проучвано. <i>Очаквано поради индуциране на CYP3A4 от антимикобактериално средство:</i> ↓ Даклатасвир	
СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ СРЕДСТВА		
<i>Антиаритмици</i>		
Дигоксин 0,125 mg веднъж дневно (даклатасвир 60 mg веднъж дневно)	↑ Дигоксин AUC: 1,27 (1,20, 1,34) C _{max} : 1,65 (1,52, 1,80) C _{min} : 1,18 (1,09, 1,28) Инхибиране на P-гр от даклатасвир	Необходимо е повишено внимание, когато дигоксин се прилага едновременно с Daklinza. В началото трябва да се предписва най-ниската доза дигоксин. Необходимо е да се следи серумната концентрация на дигоксин и да се използва при титриране на дозата на дигоксин, за да се постигне желаните клинични ефекти.
Амиодарон	Взаимодействието не е проучвано.	Да се използва, само ако не е налична друга алтернатива. Препоръчва се внимателно проследяване при приложение на този лекарствен продукт с Daklinza в комбинация със софосбувир (вж. точки 4.4 и 4.8)
<i>Калциеви антагонисти</i>		
Дилтиазем Нифедипин Амлодипин	Взаимодействието не е проучвано. <i>Очаквано поради инхибиране на CYP3A4 от калциев антагонист:</i> ↑ Даклатасвир	Приложението на Daklinza с някой от тези калциеви антагонисти може да доведе до повишени концентрации на даклатасвир. Необходимо е повишено внимание.
Верапамил	Взаимодействието не е проучвано. <i>Очаквано поради инхибиране на CYP3A4 и P-гр от верапамил:</i> ↑ Даклатасвир	Приложението на Daklinza с верапамил може да доведе до повишени концентрации на даклатасвир. Необходимо е повишено внимание.

Таблица 4: Взаимодействия с други лекарствени продукти и препоръки за дозиране

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие	Препоръки относно едновременно приложение
КОРТИКОСТЕРОИДИ		
Системен дексаметазон	Взаимодействието не е проучвано. <i>Очаквано поради индуциране на CYP3A4 от дексаметазон:</i> ↓ Даклатасвир	Едновременното приложение на Daklinza със системен дексаметазон или други мощни индуктори на CYP3A4 е противопоказано (вж. точка 4.3).
БИЛКОВИ ДОБАВКИ		
Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)	Взаимодействието не е проучвано. <i>Очаквано поради индуциране на CYP3A4 от жълт кантарион:</i> ↓ Даклатасвир	Едновременното приложение на Daklinza с жълт кантарион или други мощни индуктори на CYP3A4 е противопоказано (вж. точка 4.3).
ХОРМОНАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Етинилестрадиол 35 µg веднъж дневно в продължение на 21 дни + норгестимат 0,180/0,215/0,250 mg веднъж дневно за 7/7/7 дни (даклатасвир 60 mg веднъж дневно)	↔ Етинилестрадиол AUC: 1,01 (0,95, 1,07) C _{max} : 1,11 (1,02, 1,20) ↔ Норелгестромин AUC: 1,12 (1,06, 1,17) C _{max} : 1,06 (0,99, 1,14) ↔ Норгестрел AUC: 1,12 (1,02, 1,23) C _{max} : 1,07 (0,99, 1,16)	Препоръчително е едновременното приложение на Daklinza с перорален контрацептив съдържащ етинилестрадиол 35 µg и норгестимат 0,180/0,215/0,250 mg. Други перорални контрацептиви не са проучвани.
ИМУНОСУПРЕСОРИ		
Циклоспорин 400 mg единична доза (даклатасвир 60 mg веднъж дневно)	↔ Даклатасвир AUC: 1,40 (1,29, 1,53) C _{max} : 1,04 (0,94, 1,15) C _{min} : 1,56 (1,41, 1,71) ↔ Циклоспорин AUC: 1,03 (0,97, 1,09) C _{max} : 0,96 (0,91, 1,02)	Не е необходима корекция на дозата на нито един от лекарствените продукти, когато Daklinza се прилага едновременно с циклоспорин, такролимус, сиролимус или микофенолат мофетил.
Такролимус 5 mg единична доза (даклатасвир 60 mg веднъж дневно)	↔ Даклатасвир AUC: 1,05 (1,03, 1,07) C _{max} : 1,07 (1,02, 1,12) C _{min} : 1,10 (1,03, 1,19) ↔ Такролимус AUC: 1,00 (0,88, 1,13) C _{max} : 1,05 (0,90, 1,23)	
Сиролимус Микофенолат мофетил	Взаимодействието не е проучвано. <i>Очаквано:</i> ↔ Даклатасвир ↔ Имуносупресант	

Таблица 4: Взаимодействия с други лекарствени продукти и препоръки за дозиране

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие	Препоръки относно едновременно приложение
ЛИПИДОПОНИЖАВАЩИ СРЕДСТВА		
<i>Инхибитори на HMG CoA редуктазата</i>		
Розувастатин 10 mg единична доза (даклатасвир 60 mg веднъж дневно)	↑ Розувастатин AUC: 1,58 (1,44, 1,74) C _{max} : 2,04 (1,83, 2,26) Инхибиране на OATP 1B1, и BCRP от даклатасвир	Необходимо е повишено внимание, когато Daklinza се прилага едновременно с розувастатин или други субстрати на OATP 1B1 или BCRP.
Аторвастатин Флувастатин Симвастатин Питавастатин Правастатин	Взаимодействието не е проучвано. <i>Очаквано поради инхибиране на OATP 1B1 и/или BCRP от даклатасвир:</i> ↑ Концентрация на статин	
НАРКОТИЧНИ АНАЛГЕТИЦИ		
Бупренорфин/налуксон, 8/2 mg до 24/6 mg веднъж дневно индивидуализирана доза* (даклатасвир 60 mg веднъж дневно) *Оценката е направена при опиоид-зависими възрастни на стабилна поддържаща терапия с бупренорфин/налуксон.	↔ Даклатасвир AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↔* ↑ Бупренорфин AUC: 1,37 (1,24, 1,52) C _{max} : 1,30 (1,03, 1,64) C _{min} : 1,17 (1,03, 1,32) ↑ Норбупренорфин AUC: 1,62 1,30, 2,02 C _{max} : 1,65 (1,38, 1,99) C _{min} : 1,46 1,12, 1,89 *Сравнение с исторически данни.	Може да не е необходима корекция на дозата на Daklinza или бупренорфин, но е препоръчително проследяването за признаци на опиоидна токсичност.
Метадон, 40-120 mg веднъж дневно индивидуализирана доза* (даклатасвир 60 mg веднъж дневно) *Оценката е направена при опиоид-зависими възрастни на стабилна поддържаща терапия с метадон	↔ Даклатасвир AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↔* ↔ R-метадон AUC: 1,08 (0,94, 1,24) C _{max} : 1,07 (0,97, 1,18) C _{min} : 1,08 (0,93, 1,26) *Сравнение с исторически данни.	Не е необходима корекция на дозата на Daklinza или метадон.
СЕДАТИВИ		
<i>Бензодиазепини</i>		
Мидазолам 5 mg единична доза (даклатасвир 60 mg веднъж дневно)	↔ Мидазолам AUC: 0,87 (0,83, 0,92) C _{max} : 0,95 (0,88, 1,04)	Не е необходима корекция на дозата за мидазолам, други бензодиазепини или други субстрати на CYP3A4 при

Таблица 4: Взаимодействия с други лекарствени продукти и препоръки за дозиране

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие	Препоръки относно едновременно приложение
Триазолам Алпразолам	Взаимодействието не е проучвано. <i>Очаквано:</i> ↔ Триазолам ↔ Алпразолам	едновременно приложение с Daklinza.

Не се очакват клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на лекарствени продукти, когато даклатасвир се прилага едновременно с: PDE-5 инхибитори, лекарствени продукти от класа на ACE-инхибиторите (напр. еналаприл), лекарствени продукти от класа на ангиотензин II рецепторните антагонисти (напр. лосартан, ирбесартан, олмесартан, кандесартан, валсартан), дизопирамид, пропafenон, флекаинид, мексилитин, хинидин или антиациди.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни относно употребата на даклатасвир при бременни жени.

Проучванията за приложението на даклатасвир при животни показват ембриотоксични и тератогенни ефекти (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хора не е известен.

Daklinza не трябва да се прилага по време на бременност или при жени с детороден потенциал, които не използват контрацепция (вж. точка 4.4). Употребата на високо ефективна контрацепция трябва да продължи 5 седмици след приключване на терапията с Daklinza (вж. точка 4.5).

Тъй като Daklinza се използва в комбинация с други средства, приложими са противопоказанията и предупрежденията за тези лекарствени продукти.

За по-подробни препоръки относно бременност и контрацепция, вижте Кратката характеристика на продуктите рибавирин и пегинтерферон алфа.

Кърмене

Не е известно дали даклатасвир се екскретира в кърмата. Наличните фармакокинетични и токсикологични данни при животни показват, че даклатасвир и метаболитите му се екскретират в млякото (вж. точка 5.3). Рискът за новороденото/кърмачето не може да бъде изключен. Майките трябва да бъдат инструктирани да не кърмят, ако приемат Daklinza.

Фертилитет

Няма данни за ефектите на даклатасвир върху фертилитета при хора.

При плъхове не са наблюдавани ефекти върху размножаването или фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Има съобщения за замайване по време на лечение с Daklinza в комбинация със софосбувир, както и за замайване, нарушено внимание, замъглено виждане и намалена зрителна острота по време на лечение с Daklinza в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Цялостният профил на безопасност на даклатасвир се основава на данни от 2 215 пациенти с хронична HCV инфекция, лекувани с Daklinza веднъж дневно в комбинация със софосбувир със

или без рибавирин (n=679, сборни данни), или в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин (n=1 536, сборни данни), от общо 14 клинични проучвания.

Daklinza в комбинация със софосбувир

Най-често съобщаваните нежелани реакции са умора, главоболие и гадене. Съобщава се за нежелани реакции степен 3 при по-малко от 1% от пациентите. Нито един от пациентите не е изпитал нежелани реакции от степен 4. Четирима пациенти са прекратили лечението с Daklinza поради настъпване на нежелани реакции, като само при един от тях се смята, че са свързани с проучваната терапия.

Daklinza в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин

Най-често съобщаваните нежелани реакции са умора, главоболие, пруритус, анемия, грипоподобно заболяване, гадене, безсъние, неутропения, астения, обрив, намален апетит, суха кожа, алоpecia, пирексия, миалгия, раздразнителност, кашлица, диария, диспнея и артралгия. Най-често съобщаваните нежелани реакции с тежест най-малко степен 3 (честота 1% или повече) са неутропения, анемия, лимфопения и тромбоцитопения. Профилът на безопасност на даклатасвир в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин е сходен с този на пегинтерферон алфа и рибавирин, прилагани самостоятелно, включително при пациенти с цирроза.

Таблица на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите реакции са описани в Таблица 5 по схема, системно-органен клас и честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$) и много редки ($< 1/10,000$). При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 5: Нежелани реакции в клинични проучвания

Системо-органен клас	Нежелани реакции	
Честота	<i>Daklinza +софосбувир + рибавирин</i> N=203	<i>Daklinza +софосбувир</i> N=476
Нарушения на кръвта и лимфната система		
много чести	анемия	
Нарушения на метаболизма и храненето		
чести	намален апетит	
Психични нарушения		
чести	инсомния, раздразнителност	инсомния
Нарушения на нервната система		
много чести	главоболие	главоболие
чести	замаяност, мигрена	замаяност, мигрена
Съдови нарушения		
чести	горещи вълни	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		
чести	диспнея, диспнея при натоварване, кашлица, назална конгестия	
Стомашно-чревни нарушения		
много чести	гадене	
чести	диария, повръщане, абдоминална болка, гастроезофагеална рефлуксна болест, запек, сухота в устата, флатуленция	гадене, диария, абдоминална болка

Таблица 5: Нежелани реакции в клинични проучвания

Системо-органен клас	Нежелани реакции	
Честота	<i>Daklinza +софосбувир + рибавирин</i> N=203	<i>Daklinza +софосбувир</i> N=476
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		
чести	обрив, алопеция, пруритус, суха кожа	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		
чести	артралгия, миалгия	артралгия, миалгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
много чести	умора	умора

Абнормни лабораторни находки

В клинични проучвания за Daklinza в комбинация със софосбувир със или без рибавирин, 2% от пациентите са получили степен 3 понижение на хемоглобина; всички пациенти са в групата на лечение с Daklinza + софосбувир + рибавирин. Наблюдавано е увеличение на общия билирубин от степен 3/4 при 5% от пациентите (всички при пациенти с HIV коинфекция, получавали едновременно и атазанавир, с Child-Pugh A, B или C цирроза или след трансплантация на черен дроб).

Описание на избрани нежелани реакции

Сърдечни аритмии

Наблюдавани са случаи на тежка форма на брадикардия и сърдечен блок, когато Daklinza се използва в комбинация със софосбувир и едновременно прилаган амиодарон и/или други лекарства, които понижават сърдечната честота (вж. точки 4.4 и 4.5).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Daklinza при деца и юноши на възраст <18 години все още не са установени. Липсват данни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

В клиничните проучвания опитът с неволно предозиране на даклатасвир е ограничен. При клинични проучвания фаза 1, здрави индивиди, получавали до 100 mg веднъж дневно в продължение на 14 дни или еднократни дози до 200 mg, не са имали неочаквани нежелани лекарствени реакции.

Няма известен антидот за предозиране с даклатасвир. Лечението при предозиране с даклатасвир трябва да включва няколко поддържащи мерки, включително следене на жизнените показатели и наблюдение на клиничния статус на пациента. Тъй като даклатасвир се свързва в голяма степен с протеините (99%) и има молекулно тегло >500, малко вероятно е диализата да намали значително плазмените концентрации на даклатасвир.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Директно действащо антивирусно средство, АТС код: J05AX14

Механизъм на действие

Даклатасвир е инхибитор на неструктурния протеин 5A (NS5A) – мултифункционален протеин, който е основен компонент от комплекса за репликация на HCV. Даклатасвир инхибира както вирусната РНК репликация, така и струпването на вириони.

Антивирусна активност в клетъчна култура

Даклатасвир е инхибитор на репликацията на HCV генотипи 1a и 1b при анализ на репликацията с ефективна концентрация (50% редукция, EC₅₀) и стойности 0,003-0,050 и 0,001-0,009 nM, съответно в зависимост от метода на анализ. Стойностите на даклатасвир EC₅₀ в системата на репликацията са 0,003-1,25 nM за генотип 3a, 4a, 5a, и 6a, и 0,034-19 nM за генотип 2a, както и 0,020 nM за инфекциозния генотип 2a (JFH-1) вирус.

Даклатасвир показва адитивен ефект към синергичните взаимодействия с интерферон алфа, неструктурния протеин 3 (NS3) PIs, HCV неструктурен протеин 5B (NS5B) нуклеозидни инхибитори и HCV NS5B нуклеозидни аналози в комбинирани проучвания, които използват системата на HCV репликацията. Не е наблюдаван антагонизъм на антивирусната активност. Не е наблюдавана клинично значима антивирусна активност срещу различни РНК и ДНК вируси, включително ХИВ, което потвърждава, че даклатасвир, който инхибира HCV-специфичната цел, е високо селективен по отношение на HCV.

Резистентност в клетъчна култура

Наблюдават се аминокиселинни субституции в N-терминалния край 100 в NS5A на репликационната система, които придават резистентност към даклатасвир при генотипи 1-4. Наблюдавани са често субституциите L31V и Y93H, при резистентност, при генотип 1b, докато M28T, L31V/M, Q30E/H/R и Y93C/H/N са често наблюдавани субституции при резистентност при генотип 1a. Тези субституции придават ниско ниво на резистентност (EC₅₀ < 1 nM) за генотип 1b и по-високо ниво на резистентност за генотип 1a (EC₅₀ до 350 nM). Най-резистентните варианти на единични аминокиселинни субституции при генотип 2a и генотип 3a са съответно F28S (EC₅₀ > 300 nM) и Y93H (EC₅₀ > 1,000 nM). Често са селектирани аминокиселинни субституции на 30 и 93 (EC₅₀ < 16 nM) при генотип 4.

Кръстосана резистентност

HCV репликационите, които демонстрират даклатасвир-свързани резистентни субституции, остават напълно чувствителни на интерферон алфа и други анти-HCV средства с различни механизми на действие, като NS3 протеазни и NS5B полимеразни (нуклеозидни и нуклеозидни) инхибитори.

Клинична ефикасност и безопасност

В клинични проучвания на даклатасвир в комбинация със софосбувир или с пегинтерферон алфа и рибавирин, плазмените стойности на HCV РНК са измерени чрез COBAS TaqMan HCV (версия 2.0) тест, който се използва със Система за висока степен на чистота, с по-ниска граница на количествено определяне (lower limit of quantification, LLOQ) 25 IU/ml. Първичният критерий за изчисляване процента на HCV излекувани пациенти е SVR, който се определя като HCV РНК по-малко от LLOQ на 12-та седмица след края на лечението (SVR12) за проучвания AI444040, ALLY-1 (AI444215), ALLY-2 (AI444216), ALLY-3 (AI444218), AI444042 и AI444043 и като HCV РНК неоткриваема на 24-та седмица след края на лечението (SVR24) при проучване AI444010.

Даклатасвир в комбинация със софосбувир

Ефикасността и безопасността на даклатасвир 60 mg, приет веднъж дневно в комбинация със софосбувир 400 mg веднъж дневно, при лечението на пациенти с хронична HCV инфекция, са оценени в четири отворени проучвания (AI444040, ALLY-1, ALLY-2 и ALLY-3). В проучване AI444040, 211 възрастни пациенти с HCV генотип 1, 2 или 3 инфекция и без цироза са получили даклатасвир и софосбувир, със или без рибавирин. От 167 пациенти с HCV генотип 1 инфекция, 126 са нелекувани, а 41 са имали неуспешна предходна терапия с PI в схемата на лечение (боцепревивр или телапревивр). Всички 44 пациенти с HCV генотип 2 (n=26) или 3 (n=18) инфекция са нелекувани преди това. Продължителността на лечението е

12 седмици за 82 нелекувани пациенти с HCV генотип 1 и 24 седмици за всички други пациенти от проучването. 211 пациенти са били на средна възраст 54 години (от 20 до 70); 83% са от бялата раса; 12% - чернокожи/афроамериканци; 2% - азиатци и 20% - латиноамериканци. Средният скор по FibroTest (валидиран неинвазивен диагностичен тест) е 0,460 (граница: 0,03 до 0,89). Конвертирането на скор по FibroTest в съответния скор по METAVIR показва, че 35% от всички пациенти (49% от пациентите с предишна неуспешна терапия с протеазен инхибитор, 30% от пациентите с генотип 2 или 3) са имали фиброза на черния дроб \geq F3. Повечето пациенти (71%, включително 98% с неуспешна терапия с протеазен инхибитор) са имали IL-28B rs12979860 non-CC генотипи.

SVR12 е постигнат от 99% от пациентите с HCV генотип 1, 96% от тези с генотип 2 и 89% от тези с генотип 3 (вж. Таблици 6 и 7). Терапевтичният отговор е постигнат бързо (вирусният товар на 4-та седмица показва, че повече от 97% от пациентите отговарят на терапията), и той не се влияе от подтипа на HCV (1a/1b), IL28B генотип или от употребата на рибавирин. При пациенти без предшестваща терапия с резултати за HCV РНК на 12-та и 24-та седмица, съответствието между SVR12 и SVR24 е било 99,5% независимо от продължителността на лечението.

Нелекуваните пациенти с HCV генотип 1, които са преминали 12-седмично лечение, са показали сходен терапевтичен отговор като лекуваните в продължение на 24 седмици (Таблица 6).

Таблица 6: Резултати от лечение с даклатасвир в комбинация със софосбувир, HCV генотип 1 в проучване A1444040

	Нелекувани пациенти			Предшестваща неуспешна терапия с телапревир или боцепревир		
	даклатасви р + софосбувир N=70	даклатасви р + софосбувир + рибавирин N=56	Всички N=126	даклатасви р + софосбувир N=21	даклатасви р + софосбувир + рибавирин N=20	Всички N=41
Неоткриваема HCV РНК в края на лечението	70 (100%)	56 (100%)	126 (100%)	19 (91%)	19 (95%)	38 (93%)
SVR12 (общо)*	70 (100%)	55 (98%)*	125 (99%)*	21 (100%)	20 (100%)	41 (100%)
12 седмици продължителност на лечението	41/41 (100%)	40/41 (98%)	81/82 (99%)	--	--	--
24 седмици продълж. на лечението	29/29 (100%)	15/15 (100%)	44/44 (100%)	21 (100%)	20 (100%)	41 (100%)
\geq F3 фиброза на черния дроб	--	--	41/41 (100%)	--	--	20/20 (100%)

* Пациенти, при които липсват данни от проследяването на седмица 12, се считат с отговор към терапията, ако следващата измерена стойност HCV РНК е <LLOQ. При един нелекуван пациент липсват данни относно седмица 12 и 24 след края на лечението.

Таблица 7: Резултати от лечение с даклатасвир в комбинация със софосбувир в продължение на 24 седмици при нелекувани пациенти с HCV генотип 2 или 3 в проучване A1444040

	Генотип 2			Генотип 3		
	даклатасви p +софосбуви p N=17	даклатасви p + софосбувир + рибавирин N=9	Всички Генотип 2 N=26	даклатасви p + софосбувир N=13	даклатасви p + софосбувир + рибавирин N=5	Всички Генотип 3 N=18
Неоткриваема HCV РНК в края на лечението	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 фиброза на черния дроб			8/8 (100%)			5/5 (100%)
Вирусологичен неуспех						
Вирусологичен пробив**	0	0	0	1 (8%)	0	1 (6%)
Рецидив**	0	0	0	1/11 (9%)	0	1/16 (6%)

* Пациенти, при които липсват данни от проследяването на седмица 12, се считат с отговор към терапията, ако следващата измерена стойност HCV РНК е била <LLOQ. При един пациент с HCV генотип 2 липсват данни относно седмица 12 и 24 след края на лечението.

** Пациентът с вирусологичен пробив е отговорил на дефиницията от оригиналния протокол за потвърдена HCV RNA <LLOQ, откриваема на седмица 8 от лечението. Рецидивът се определя като HCV РНК ≥LLOQ по време на проследяване след HCV РНК <LLOQ в края на лечението. Рецидивът включва наблюдения през седмица на проследяване 24.

Напреднала цироза и след трансплантация на черен дроб (ALLY-1)

В проучване ALLY-1, схемата на даклатасвир, софосбувир и рибавирин, прилагани в продължение на 12 седмици е оценявана при 113 възрастни с хроничен хепатит С и цироза по Child-Pugh A, B или C (n=60) или рецидивираща инфекция от HCV след трансплантация на черен дроб (n=53). Подходящи за включване са пациенти с HCV инфекция генотип 1, 2, 3, 4, 5 или 6. Пациентите са получавали даклатасвир 60 mg веднъж дневно, софосбувир 400 mg веднъж дневно и рибавирин (начална доза 600 mg) в продължение на 12 седмици и са проследявани за 24 седмици след лечението. Демографските характеристики на пациентите, както и основните характеристики на заболяването са обобщени в Таблица 8.

Таблица 8: Демографски характеристика и основни характеристики на заболяването в проучване ALLY-1

	Кохорта с цироза N = 60	След трансплантация на черен дроб N = 53
Възраст (години): медиана (диапазон)	58 (19-75)	59 (22-82)
Раса: Бяла	57 (95%)	51 (96%)
Чернокожи/Афроамериканци	3 (5%)	1 (2%)
Друга	0	1 (2%)
HCV генотип:		
1a	34 (57%)	31 (58%)
1b	11 (18%)	10 (19%)
2	5 (8%)	0
3	6 (10%)	11 (21%)

Таблица 8: Демографски характеристика и основни характеристики на заболяването в проучване ALLY-1

	Кохорта с цироза N = 60	След трансплантация на черен дроб N = 53
4	4 (7%)	0
6	0	1 (2%)
Стадий на фиброза		
F0	0	6 (11%)
F1	1 (2%)	10 (19%)
F2	3 (5%)	7 (13%)
F3	8 (13%)	13 (25%)
F4	48 (80%)	16 (30%)
Несъобщени	0	1 (2%)
Класове по CP		ND
CP A	12 (20%)	
CP B	32 (53%)	
CP C	16 (27%)	
MELD скор		ND
среден	13,3	
медиана	13,0	
Q1, Q3	10,16	
Min, Max	8,27	

ND: Неопределен

SVR12 е достигнат при 83% (50/60) от пациентите в кохортата с цироза, със значителна разлика между пациентите с Child-Pugh A или B (92-94%) в сравнение с тези с Child-Pugh C и 94% от пациентите в кохортата след трансплантация на черен дроб (Таблица 9). Нивата на SVR са съпоставими независимо от възрастта, расата, пола, IL28B алелния статус или изходните нива на HCV РНК. 4-ма пациенти с хепатоцелуларен карцином от кохортата с цироза са претърпели трансплантация на черен дроб след 1–71 дни след лечението; 3-ма от тях са получавали допълнително лечение в продължение на 12 седмици след трансплантацията на черен дроб, а 1 пациент лекуван в продължение на 23 дни преди трансплантацията не е получил допълнително удължаване на лечението. SVR12 е постигнат и при 4-мата пациенти.

Таблица 9: Резултати от лечението с даклатасвир в комбинация със софосбувир и рибавирин в продължение на 12 седмици при пациенти с цироза или рецидивираща HCV инфекция след трансплантация на черен дроб, в проучване ALLY-1

	Кохорта с цироза N=60		След трансплантация на черен дроб N=53	
	SVR12	Рецидив	SVR12	Рецидив
Край на лечението				
Неоткриваема HCV РНК	58/60 (97%)		53/53 (100%)	
Всички пациенти	50/60 (83%)	9/58* (16%)	50/53 (94%)	3/53 (6%)
Цироза			ND	ND
CP A	11/12 (92%)	1/12 (8%)		
CP B	30/32 (94%)	2/32 (6%)		

Таблица 9: Резултати от лечението с даклатасвир в комбинация със софосбувир и рибавирин в продължение на 12 седмици при пациенти с цироза или рецидивираща HCV инфекция след трансплантация на черен дроб, в проучване ALLY-1

	Кохорта с цироза N=60		След трансплантация на черен дроб N=53	
CRP	9/16 (56%)	6/14 (43%)		
Генотип 1	37/45 (82%)	7/45 (16%)	39/41 (95%)	2/41 (5%)
1a	26/34 (77%)	7/33 (21%)	30/31 (97%)	1/31 (3%)
1b	11/11 (100%)	0%	9/10 (90%)	1/10 (10%)
Генотип 2	4/5 (80%)	1/5 (20%)	--	--
Генотип 3	5/6 (83%)	1/6 (17%)	10/11 (91%)	1/11 (9%)
Генотип 4	4/4 (100%)	0%	--	--
Генотип 6	--	--	1/1 (100%)	0%

ND: Неопределен

* 2 пациенти са имали откриваема HCV РНК в края на лечението; при 1 от тези пациенти е постигнат SVR.

HCV/HIV коинфекция (ALLY-2)

В проучването ALLY-2 е оценявана комбинацията даклатасвир и софосбувир, прилагана в продължение на 12 седмици при 153 възрастни с хроничен хепатит С и HIV коинфекция; 101 пациенти са без предходно лечение на HCV инфекцията и 52-ма пациенти са имали неуспешно предходно HCV лечение. Подходящи за включване в проучването са пациенти с HCV инфекция генотип 1, 2, 3, 4, 5, или 6, включително и пациенти с компенсирана цироза (Child-Pugh A). Дозата на даклатасвир е коригирана спрямо съпътстващо антиретровирусно лечение. Демографските характеристики на пациентите, както и основните характеристики на заболяването са обобщени в Таблица 10.

Таблица 10: Демографски и основни характеристики в проучване ALLY-2

Диспозиция на пациента	даклатасвир + софосбувир 12 седмици N = 153
Възраст (години): медиана (диапазон)	53 (24-71)
Раса:	
Бяла	97 (63%)
Чернокожи/Афроамериканци	50 (33%)
Друга	6 (4%)
HCV генотип:	
1a	104 (68%)
1b	23 (15%)
2	13 (8%)
3	10 (7%)
4	3 (2%)
Компенсирана цироза	24 (16%)
Съпътстващо HIV лечение:	
PI-базирано	70 (46%)
NNRTI-базирано	40 (26%)

Таблица 10: Демографски и основни характеристики в проучване ALLY-2

Диспозиция на пациента	даклатасвир + софосбувир 12 седмици N = 153
Друго	41 (27%)
Без съпътстващо лечение	2 (1%)

Общо, SVR12 е постигнат при 97% (149/153) от пациентите приемали даклатасвир и софосбувир в продължение на 12 седмици в ALLY-2. SVR нива са постигнати при >94% при схемите на комбинирана антиретровирусна терапия (сART), включително такива на базата на усилен PI, NNRTI и интегразен инхибитор (INSTI).

Нивата на SVR са съпоставими независимо от HIV схемата на лечение, възраст, раса, пол, IL28B алелен статус или изходното ниво на HCV РНК. Резултатите на база предходно лечение са представени в Таблица 11.

Третата група на лечение в проучването ALLY-2 включва 50 пациента с HIV коинфекция без предходно лечение на HCV инфекцията, които са получавали даклатасвир и софосбувир в продължение на 8 седмици. Демографските и основните характеристики на тези 50 пациента са като цяло съпоставими с тези на пациентите получавали проучваното лечение в продължение на 12 седмици. Нивата на SVR при пациентите лекувани за 8 седмици са по-ниски при тази продължителност на лечение, както е обобщено в Таблица 11.

Таблица 11: Резултати от лечението с даклатасвир в комбинация със софосбувир при пациенти с HCV/HIV коинфекция в проучване ALLY-2

	8 седмично лечение	12 седмично лечение	
	Без предходно HCV лечение	Без предходно HCV лечение	С предходно HCV лечение*
	N=50	N=101	N=52
Край на лечението			
Неоткриваема HCV РНК	50/50 (100%)	100/101 (99%)	52/52 (100%)
SVR12	38/50 (76%)	98/101 (97%)	51/52 (98%)
Без цироза**	34/44 (77%)	88/90 (98%)	34/34 (100%)
С цироза**	3/5 (60%)	8/9 (89%)	14/15 (93%)
Генотип 1	31/41 (76%)	80/83 (96%)	43/44 (98%)
1a	28/35 (80%)	68/71 (96%)	32/33 (97%)
1b	3/6 (50%)	12/12 (100%)	11/11 (100%)
Генотип 2	5/6 (83%)	11/11 (100%)	2/2 (100%)
Генотип 3	2/3 (67%)	6/6 (100%)	4/4 (100%)
Генотип 4	0	1/1 (100%)	2/2 (100%)
Вирусологичен неуспех			
Откриваема HCV РНК в края на лечението	0	1/101 (1%)	0
Рецидив	10/50 (20%)	1/100 (1%)	1/52 (2%)
Липсващи данни след края на лечението	2/50 (4%)	1/101 (1%)	0

- * Основно интерферон-базирана терапия +/-NS3/4 PI.
 ** Цирозата е определена чрез биопсия на черен дроб, FibroScan >14,6 kPa, или скор по FibroTest $\geq 0,75$ и аспартат аминотрансфераза (AST): индекс на съотношението на тромбоцитите (APRI) >2. При 5 пациенти статусът на цирозата е неопределен.

HCV генотип 3 (ALLY-3)

В проучване ALLY-3 комбинацията на даклатасвир и софосбувир, прилагана в продължение на 12 седмици, е оценена при 152 възрастни пациенти, инфектирани с HCV генотип 3; 101 пациенти са без предходна терапия и 51 пациенти са имали предходна неуспешна антивирусна терапия. Медианата на възрастта е 55 години (граница: 24 до 73); 90% от пациентите са от бялата раса; 4% са чернокожи/афроамериканци; 5% са азиатци; 16% са латиноамериканци. Средният вирусен товар е 6,42 log₁₀ IU/ml и 21% от пациентите са имали компенсирана цироза. Повечето пациенти (61%) са имали IL-28B rs12979860 non-CC генотипи.

SVR12 е постигнат при 90% от пациентите без предходна терапия и при 86% от лекуваните преди това пациенти. Отговорът към лечението е бърз (вирусният товар на седмица 4 показва, че повече от 95% от пациентите имат отговор към терапията) и не се повлиява от IL28B генотипа. Степента на SVR12 е по-ниска при пациентите с цироза (вж. Таблица 12).

Таблица 12: Резултати от лечение с даклатасвир в комбинация със софосбувир в продължение на 12 седмици при пациенти с HCV генотип 3 в проучване ALLY-3

	Нелекувани пациенти N=101	Лекувани пациенти* N=51	Общо N=152
Край на лечението			
HCV РНК неоткриваема	100 (99%)	51 (100%)	151 (99%)
SVR12	91 (90%)	44 (86%)	135 (89%)
Без цироза**	73/75 (97%)	32/34 (94%)	105/109 (96%)
С цироза**	11/19 (58%)	9/13 (69%)	20/32 (63%)
Вирусологичен неуспех			
Вирусологичен пробив	0	0	0
Откриваема HCV РНК в края на лечението	1 (1%)	0	1 (0,7%)
Рецидив	9/100 (9%)	7/51 (14%)	16/151 (11%)

* Основно интерферон-базирана терапия, но 7 пациенти са получили софосбувир + рибавирин и 2 пациенти са получили инхибитор на циклофилин.

** Цироза е установена чрез биопсия на черния дроб при 14 пациенти (METAVIR F4), FibroScan >14,6 kPa при 11 пациенти или скор по FibroTest $\geq 0,75$ и аспартат аминотрансфераза (AST): индекс на съотношението на тромбоцитите (APRI) >2 при 7 пациенти. При 11 пациенти, статусът по отношение на цироза липсва или е неопределен (скор по FibroTest >0,48 до <0,75 или APRI >1 до ≤ 2).

Програми с милосърдна цел

Пациенти с HCV инфекция (всички генотипове), с висок риск от декомпенсация или смърт в рамките на 12 месеца, ако останат без лечение, са лекувани по програми с милосърдна цел. Пациентите с генотип 3 инфекция са лекувани с даклатасвир + софосбувир +/- рибавирин в продължение на 12 или 24 седмици като при предварителен анализ продължителността на лечение е свързана с по-нисък риск от рецидив (около 5%). Значението на включването на рибавирин като част от 24-седмичната схема е неясно. В една кохорта, по-голямата част от пациентите са лекувани с даклатасвир + софосбувир + рибавирин в продължение на 12 седмици. Честотата на поява на рецидив е около 15% и е подобна при пациенти с Child-Pugh A, B и C. Програмите не позволяват да се сравнява директно ефикасността между 12- и 24- седмичните схеми.

Даклатасвир в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин

В рандомизираните, двойнослепи проучвания AI444042 и AI444010, се оценява ефикасността и безопасността на даклатасвир в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин (pegIFN/RBV) за лечение на хронична HCV инфекция при нелекувани преди това възрастни пациенти с компенсирано чернодробно заболяване (включително цироза). В проучване AI444042 са включени пациенти с HCV генотип 4 инфекция, а в проучване AI444010 - пациенти с генотип 1 или 4. AI444043 е отворено, проучване с едно рамо на даклатасвир с pegIFN/RBV проведено при нелекувани досега пациенти с хронична HCV генотип 1 инфекция, които са коинфектирани с HIV.

AI444042: Пациентите са получавали даклатасвир 60 mg веднъж дневно (n=82) или плацебо (n=42) плюс pegIFN/RBV в продължение на 24 седмици. Пациентите в групата на лечение с даклатасвир, които не са показали неоткриваема HCV РНК на седмица 4 и на 12, както и всички пациенти на плацебо, са продължили лечението с pegIFN/RBV още 24 седмици. Лекуваните пациенти са на средна възраст 49 години (граница от 20 до 71); 77% от пациентите са от бялата раса; 19% са чернокожи/афроамериканци; 4% са латиноамериканци. Десет процента от пациентите са имали компенсирана цироза, а 75% от пациентите са имали IL-28B rs12979860 non-CC генотип. Резултатите от лечението в проучване AI444042 са представени в Таблица 13. Отговорът към лечението е бърз (91% от лекуваните с даклатасвир пациенти са имали HCV РНК <LLOQ на седмица 4). Степента на SVR12 е по-висока при пациенти с IL-28B CC генотип отколкото при пациенти с non-CC генотипи и при пациенти с изходна HCV РНК по-малко от 800 000 IU/ml, но винаги по-високи при лекуваните с даклатасвир пациенти, отколкото при пациентите на плацебо във всички подгрупи.

AI444010: Пациентите са получавали даклатасвир 60 mg веднъж дневно (n=158) или плацебо (n=78) плюс pegIFN/RBV до края на седмица 12. Пациентите от групата на лечение, разпределена да получава даклатасвир 60 mg веднъж дневно, които са имали HCV РНК <LLOQ на седмица 4 и неоткриваема на седмица 10, след това са рандомизирани да получават даклатасвир 60 mg за още 12 седмици плюс pegIFN/RBV или плацебо плюс pegIFN/RBV в продължение общо на 24 седмици. Пациентите, първоначално разпределени на плацебо и тези в групата на даклатасвир, които не са постигнали HCV РНК <LLOQ на седмица 4 и неоткриваема на седмица 10, са продължили с pegIFN/RBV до приключване на 48-седмичното лечение. Лекуваните пациенти са на средна възраст 50 години (граница от 18 до 67); 79% от пациентите са от бялата раса; 13% са чернокожи/афроамериканци; 1% са азиатци, 9% са латиноамериканци. Седем процента от пациентите са имали компенсирана цироза, 92% от пациентите са с HCV генотип 1 (72% 1a и 20% 1b), а 8% са с HCV генотип 4; 65% от пациентите в това проучване са имали IL-28B rs12979860 non-CC генотипи.

Резултатите от лечението в проучване AI444010 при пациенти с HCV генотип 4 са представени в Таблица 13. За HCV генотип 1, SVR12 стойностите са 64% (54% за 1a; 84% за 1b) при пациенти лекувани с даклатасвир + pegIFN/RBV и 36% при пациенти лекувани с плацебо + pegIFN/RBV. За лекуваните с даклатасвир пациенти с резултати за HCV РНК на седмици на проследяване 12 и 24, съответствието между SVR12 и SVR24 е 97% за HCV генотип 1 и 100% за HCV генотип 4.

Таблица 13: Резултати от лечение с даклатасвир в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин (pegIFN/RBV) при нелекувани пациенти с HCV генотип 4

	Проучване AI444042		Проучване AI444010	
	даклатасвир + pegIFN/RBV N=82	pegIFN/RB V N=42	даклатасвир + pegIFN/RBV N=12	pegIFN/RB V N=6
Край на лечението				
HCV РНК	74 (90%)	27 (64%)	12 (100%)	4 (67%)

Таблица 13: Резултати от лечение с даклатасвир в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин (pegIFN/RBV) при нелекувани пациенти с HCV генотип 4

	Проучване AI444042		Проучване AI444010	
неоткриваема				
SVR12*	67 (82%)	18 (43%)	12 (100%)	3 (50%)
Без цироза	56/69 (81%)**	17/38 (45%)	12/12 (100%)	3/6 (50%)
С цироза	7/9 (78%)**	1/4 (25%)	0	0
Вирусологичен неуспех				
Вирусологичен неуспех по време на лечение	8 (10%)	15 (36%)	0	0
Рецидив	2/74 (3%)	8/27 (30%)	0	1/4 (25%)

* Пациенти с липсващи данни на седмица на проследяване 12 се считат с отговор към терапията, ако следващата измерена стойност на HCV RNA е <LLOQ.

** Статус по отношение на цироза не се съобщава при четири пациенти в групата на даклатасвир + pegIFN/RBV.

AI444043: 301 нелекувани досега пациенти с HCV генотип 1 инфекция и HIV коинфекция (10% с компенсирана цироза) са лекувани с даклатасвир в комбинация с pegIFN/RBV. Дозата на даклатасвир е 60 mg веднъж дневно, с коригиране на дозата при едновременна употреба на антиретровирусни средства (вж. точка 4.5). Пациенти, получаващи вирусологичен отговор [HCV РНК неоткриваема на седмици 4 и 12] са завършили терапията след 24 седмици докато тези, които не са получили вирусологичен отговор са лекувани допълнително 24 седмици с pegIFN/RBV, за да бъде завършен пълният курс от 48 седмици на терапията от проучването. SVR12 е постигнат при 74% от пациентите в това проучване (генотип 1a: 70%, генотип 1b: 79%).

Данни за дългосрочна ефикасност

Има ограничени данни от провеждащо се проследяващо проучване за оценка на продължителността на терапевтичния отговор до 3 години след лечение с даклатасвир. От пациентите, които са постигнали SVR12 с даклатасвир и софосбувир (± рибавирин) с медиана на продължителност на проследяване 15 месеца след SVR12, не са наблюдавани рецидиви. От пациентите, постигнали SVR12 с даклатасвир + pegIFN/RBV с медиана на продължителност на проследяване 22 месеца след SVR12, 1% от пациентите са получили рецидиви.

Резистентност в клинични проучвания

Честота на NS5A варианти, свързани с резистентността (RAVs), на изходно ниво

Често са наблюдавани NS5A RAVs на изходно ниво в клинични проучвания на даклатасвир. При 9 проучвания фаза 2/3 на даклатасвир в комбинация с пегинтерферон алфа + рибавирин или в комбинация със софосбувир +/- рибавирин са наблюдавани следните честоти на такива RAVs: 7% при генотип 1a инфекция (M28T, Q30, L31, и/или Y93), 11% при генотип 1b инфекция (L31 и/или Y93H), 51% при генотип 2 инфекция (L31M), 8% при генотип 3 (Y93H) и 64% генотип 4 инфекция (L28 и/или L30).

Даклатасвир в комбинация със софосбувир

Въздействие на NS5A RAVs на изходно ниво върху резултата от лечение

Описаните по-горе NS5A RAVs на изходно ниво нямат голямо отражение върху степента на резултата от лечението при пациенти лекувани със софосбувир + даклатасвир +/- рибавирин, с изключение на Y93H RAV при генотип 3 инфекция (наблюдавана при 16/192 [8%] от пациентите). Степента на SVR12 при пациенти с генотип 3 инфекция и този RAV е намалена (на практика като рецидив след отговора в края на лечението), особено при пациенти с цироза. Общо излекуваните пациенти с генотип 3 инфекция, приемали софосбувир + даклатасвир (без

рибавирин) в продължение на 12 седмици при наличие или отсъствие на Y93H RAV е 7/13 (54%) и съответно 134/145 (92%). Резултатите по отношение на SVR не могат да бъдат оценени поради липсата на Y93H RAV, на изходно ниво, при инфектирани пациенти с генотип 3 приемали софосбувир + даклатасвир + рибавирин в продължение на 12 седмици.

Възникване на резистентност

В сборен анализ на 629 пациенти, получавали даклатасвир и софосбувир със или без рибавирин в продължение на 12 или 24 седмици в проучвания фаза 2 и 3, 34 пациенти са определени за анализ на резистентността, поради вирусологичен неуспех или ранно прекъсване на участието в проучването и наличие на HCV РНК по-висока от 1 000 IU/ml. Наблюдаваните новопоявили се варианти на NS5A, свързани с резистентността, са представени в Таблица 14.

Таблица 14: Обобщение на новоразвиващи се HCV NS5A субституции по време на лечение или в периода на проследяване след лечение при лекувани пациенти с HCV генотип 1 до 3 инфекция и непостигнат SVR12

Категория/ Субституция, n (%)	Генотип 1a N=301	Генотип 1b N=79	Генотип 2 N=44	Генотип 3 N=197
Неотговорили (без SVR12)	14*	1	2*	21**
с секвенция на изходно и след изходно ниво	12	1	1	20
с развиваща се NS5A RAVs***	10 (83%)	1 (100%)	0	16 (80%)
M28: T	2 (17%)	--	--	0
Q30: H, K, R	9 (75%)	--	--	--
L31: I, M, V	2 (17%)	0	0	1 (5%)
P32-делеция	0	1 (100%)	0	0
H58: D, P	2 (17%)	--	--	--
S62: L	--	--	--	2 (10%)
Y93: C, H, N	2 (17%)	0	0	11 (55%)

* Пациенти, загубени за проследяване

** Един пациент е отбелязан като неуспех в протокола (без-SVR) е постигнал SVR

*** NS5A RAVs проследявани на аминокиселинни позиции са 28, 29, 30, 31, 32, 58, 62, 92 и 93

Субституцията S282T, свързана с резистентността към софосбувир, се появява само при 1 пациент с генотип 3 инфекция без SVR12.

Липсват данни за наличието на субституции, свързани с резистентността към даклатасвир за период от 6 месеца след края на лечението при пациенти приемали даклатасвир и софосбувир със или без рибавирин. При пациенти, лекувани с други схеми, основаващи се на даклатасвир, се доказва появата на резистентни субституции, свързани с даклатасвир, които персистерат 2 години след края на лечението, както и след това.

Даклатасвир в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин

NS5A RAVs (при M28T, Q30, L31 и Y93 за генотип 1a; при L31 и Y93 за генотип 1b) на изходно ниво повишават риска от липса на отговор при нелекувани пациенти, инфектирани с генотип 1a и генотип 1b инфекция. Не се наблюдава въздействие на NS5A RAVs на изходно ниво върху процента на излекувани пациенти с генотип 4 инфекция.

В случай на липса на отговор към терапията с даклатасвир + пегинтерферон алфа + рибавирин, NS5A RAVs обикновено се появяват при неуспех (139/153 генотип 1a и 49/57 генотип 1b). Най-често откриваните NS5A RAVs включват Q30E или Q30R в комбинация с L31M. При повечето неуспешни терапии при генотип 1a са възниквали NS5A варианти, откривани в Q30 (127/139 [91%]), а при повечето неуспешни терапии при генотип 1b са възниквали NS5A варианти, откривани в L31 (37/49 [76%]) и/или Y93H (34/49 [69%]). При ограничен брой пациенти с генотип 4 инфекция, с липса на отговор, са наблюдавани субституции L28M и L30H/S.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с даклатасвир в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на хроничен хепатит С (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на даклатасвир са оценени при здрави възрастни индивиди и при пациенти с хроничен хепатит С (HCV). След многократен перорален прием на дози от 60 mg даклатасвир веднъж дневно в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин при пациенти без предходна терапия с генотип 1 хронична HCV, средната геометрична (CV%) C_{max} на даклатасвир е 1534 (58) ng/ml, AUC_{0-24h} е 14122 (70) ng•h/ml, а C_{min} е 232 (83) ng/ml.

Абсорбция

Прилаган като таблетка, даклатасвир се абсорбира бързо след многократен прием на перорални дози, като максималните плазмени концентрации настъпват след 1 и 2 часа.

C_{max} , AUC, и C_{min} на даклатасвир се повишават почти пропорционално на дозата.

Стационарното състояние се постига след 4 дни на приложение веднъж дневно. При доза от 60 mg, експозицията на даклатасвир е сходна между здрави индивиди и пациенти, инфектирани с HCV.

In vitro и *in vivo* проучвания показват, че даклатасвир е субстрат на P-гр. Абсолютната бионаличност на таблетната форма е 67%.

Ефект на храната върху пероралната абсорбция

При здрави индивиди приложението на даклатасвир 60 mg таблетки след прием на храна с високо съдържание на мазнини понижава C_{max} и AUC на даклатасвир съответно с 28% и 23% в сравнение с приложението на гладно. Приложението на даклатасвир 60 mg таблетки след прием на лека храна не води до намалена експозиция на даклатасвир.

Разпределение

В стационарно състояние даклатасвир се свързва с плазмените протеини при инфектирани с HCV пациенти приблизително 99% независимо от дозата в проучваните дозови граници (1 mg до 100 mg). При пациенти, които получават даклатасвир 60 mg таблетки перорално, последван от интравенозна доза даклатасвир 100 µg [^{13}C , ^{15}N], приблизителният обем на разпределение в стационарно състояние е 47 l. *In vitro* проучвания показват, че даклатасвир се транспортира активно или пасивно в хепатоцитите. Активният транспорт е медиран от OAT1 и от други неопределени ъптейк транспортери, но не и от транспортера на органични аниони (OAT) 2, натриево-зависимия таурохолат ко-транспортен полипептид (NTCP) или органичните анион-транспортиращи полипептиди (OATPs).

Даклатасвир е инхибитор на P-гр, OATP 1B1 и BCRP. *In vitro* даклатасвир е инхибитор на бъбречните ъптейк транспортери, OAT1 и 3 и OAT2, но не се очаква да има клиничен ефект върху фармакокинетиката на субстратите на тези транспортери.

Биотрансформация

In vitro и *in vivo* проучвания показват, че даклатасвир е субстрат на CYP3A, като CYP3A4 е основната изоформа на CYP, която отговоря за метаболизма. Няма циркулиращи метаболити при нива повече от 5% на изходната концентрация. Даклатасвир *in vitro* не инхибира ($IC_{50} > 40 \mu M$) CYP ензимите 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 или 2D6.

Елиминиране

След перорално приложение на единична доза ^{14}C даклатасвир при здрави индивиди, 88% от общата радиоактивност се открива във фекалите (53% като непроменено лекарство), а 6,6% се екскретира в урината (главно като непроменено лекарство). Тези данни показват, че черният дроб е основният орган за почистване на даклатасвир при хората. *In vitro* проучвания показват, че даклатасвир се транспортира активно или пасивно в хепатоцитите. Активният транспорт се медира от OAT1 и други неопределени ъптейк транспортери. След многократно приложение

на даклатасвир при инфектирани с HCV пациенти, терминалният елиминационен полуживот на даклатасвир варира от 12 до 15 часа. При пациенти, които получават даклатасвир 60 mg таблетки перорално, последван от интравенозна доза даклатасвир 100 µg [¹³C, ¹⁵N], общият клирънс е 4,24 l/h.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на даклатасвир след приложение на единична перорална доза от 60 mg, е проучена при пациенти с бъбречно увреждане, които нямат HCV инфекция. AUC на несвързания даклатасвир е 18%, 39% и 51% по-високо при пациенти със стойности на креатининовия клирънс (CLcr) 60, 30 и 15 ml/min съответно, в сравнение с индивиди с нормална бъбречна функция. Пациенти с бъбречно заболяване в краен стадий, които се нуждаят от хемодиализа, са имали 27% увеличение на AUC на даклатасвир и 20% увеличение на AUC на несвързания даклатасвир в сравнение с индивиди с нормална бъбречна функция (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на даклатасвир след приложение на единична перорална доза от 30 mg е проучвана при пациенти без HCV инфекция с чернодробно увреждане в лека (Child-Pugh A), умерена (Child-Pugh B) и тежка степен (Child-Pugh C) в сравнение с индивиди без увреждане. C_{max} и AUC на общия даклатасвир (свободно и протеинно-свързано лекарство) са по-ниски при пациенти с чернодробно увреждане; все пак, чернодробното увреждане няма клинично значим ефект върху лекарствените концентрации на свободния даклатасвир (вж. точка 4.2).

Старческа възраст

Популационният фармакокинетичен анализ на данните от клинични проучвания показва, че възрастта няма забележим ефект върху фармакокинетиката на даклатасвир.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на даклатасвир при педиатрични пациенти не е оценявана.

Пол

Популационният фармакокинетичен анализ идентифицира пола като статистически значима ковариата за явния перорален клирънс на даклатасвир (CL/F), като пациентките са имали малко по-нисък CL/F, но ефекта върху експозицията на даклатасвир няма клинична значимост.

Раса

Популационният фармакокинетичен анализ на данни от клинични проучвания идентифицира расата (категории „други“ [пациенти, които не са бели, чернокожи или азиатци] и „чернокожи“) като статистически значима ковариата върху привидния перорален клирънс (CL/F) и явния обем на разпределение (V_s/F), което води до малко по-висока експозиция в сравнение с пациенти от бялата раса, но този ефект няма клинична значимост за експозицията на даклатасвир.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикология

При токсикологични проучвания с многократно прилагане при животни при нива на експозиция сходни или малко по-високи от нивата на клинична AUC експозиция, са наблюдавани чернодробни нарушения (хипертрофия/хиперплазия на клетките на Kupffer, мононуклеарни клетъчни инфилтрати и хиперплазия на жлъчните пътища) и нарушения на надбъбречната жлеза (промени в цитоплазмената вакуолизация и адренортикалната хипертрофия/хиперплазия). Наблюдавани са при кучета, хипоцелуларен костен мозък със съответни клинични патологични промени при експозиции 9 пъти по-високи от клиничната AUC експозиция. Тези ефекти не са наблюдавани при хора.

Карциногенеза и мутагенеза

Даклатасвир не е карциногенен при мишки или плъхове при експозиции 8 пъти или съответно 4 пъти по-високи от клиничната AUC експозиция. Няма данни за мутагенна или кластогенна активност в *in vitro* тест за мутагенност (Ames), бозайнически мутационни тестове, проведени в клетки от яйчници на китайски хамстери, или при *in vivo* микронуклеус тест при перорално приложение на плъхове.

Фертилитет

При всички проучвани дози даклатасвир не оказва ефект върху фертилитета при женски плъхове. Най-високата стойност на AUC при незасегнати женски плъхове е била 18 пъти по-висока от клиничната AUC експозиция. При мъжки плъхове ефектите върху показателите за репродуктивност се изразяват в намалено тегло на простатата/семенната торбичка и минимално повишение на дисморфичната сперма при 200 mg/kg/ден; все пак тези находки не повлияват негативно фертилитета или броя на жизнените ембриони. Стойността на AUC, свързана с тази доза при мъжки плъхове, е 19 пъти по-висока от клиничната AUC експозиция.

Ембрио-фетално развитие

Даклатасвир е ембриотоксичен и тератогенен при плъхове и зайци при експозиции от или повече от 4 пъти (плъхове) и 16 пъти (зайци) по-високи от клиничната AUC експозиция. Токсичността по отношение развитието на плода се изразява в повишена ембриофетална смъртност, намалено телесно тегло на плода и повишен брой фетални малформации и вариации. При плъхове малформациите засягат главно мозъка, черепа, очите, ушите, носа, устната, небцето или крайниците, а при зайци – ребрата и сърдечно-съдовата област. Токсичността за майката, включително смъртност, аборти, нежелани клинични симптоми, понижено телесно тегло и консумация на храна, се отбелязва и при двата животински вида при експозиции 25 пъти (плъхове) и 72 пъти (зайци) по-високи от клиничната AUC експозиция.

В едно проучване на пренаталното и постнатално развитие на плъховете не са отбелязани токсични ефекти нито за майката, нито за развитието на плода при дози до 50 mg/kg/ден, свързани с AUC стойности 2 пъти по-високи от клиничната AUC експозиция. При най-високата доза (100 mg/kg/ден) токсичността за майката включва смъртност и дистокия; токсичният ефект върху развитието на плода включва леко намалена жизненост на малките в перинаталния и неонаталния период и понижено тегло при раждане, което се задържа и в по-късна възраст. Стойността на AUC, свързана с тази доза, е 4 пъти по-висока от клиничната AUC експозиция.

Екскреция в кърмата

Даклатасвир се екскретира в млякото на лактиращи плъхове с концентрации 1,7 до 2 пъти по-високи от нивата в плазмата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Безводна лактоза
Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натрий
Силициев диоксид (E551)
Магнезиев стеарат

Филмово покритие на таблетката

Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 400
Индиго кармин алуминиев лак (E132)
Жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Daklinza 30 mg и 60 mg филмирани таблетки
30 месеца

Daklinza 90 mg филмирани таблетки
2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Поливинил хлорид/поли-хлоро-три-флуоро-етилен (PVC/PCTFE) прозрачен блистер с покритие от алуминиево фолио.

Опаковка с 28 филмирани таблетки в перфорирани еднодозови блистери.

Опаковка с 28 филмирани таблетки в неперфорирани календарни блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/939/001

EU/1/14/939/002

EU/1/14/939/003

EU/1/14/939/004

EU/1/14/939/005

EU/1/14/939/006

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 22 август 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
 - винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
За да оцени повторната поява на хепатоцелуларен карцином свързан с Daklinza, ПРУ ще проведе и представи резултатите от проспективно проучване за безопасност, като използва данните от кохорта от добре дефинирана група от пациенти, на основата на одобрен протокол. Крайният доклад от проучването ще бъде представен до:	Q2 2021 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Daklinza 30 mg филмирани таблетки
даклатасвир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 30 mg даклатасвир (като дихидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 филмирани таблетки
28 x 1 филмирана таблетка

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/939/001 28 таблетки (календарна опаковка)
EU/1/14/939/002 28 x 1 таблетка

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Daklinza 30 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ТЕКСТ ВЪРХУ ЕДНОДОЗОВ (ПЕРФОРИРАН) БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Daklinza 30 mg таблетки
даклатасвир

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BMS

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ТЕКСТ ВЪРХУ КАЛЕНДАРЕН (НЕПЕРФОРИРАН) БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Daklinza 30 mg таблетки
даклатасвир

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Понеделник Вторник Сряда Четвъртък Петък Събота Неделя

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Daklinza 60 mg филмирани таблетки
даклатасвир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 60 mg даклатасвир (като дихидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 филмирани таблетки
28 x 1 филмирана таблетка

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/939/003 28 таблетки (календарна опаковка)
EU/1/14/939/004 28 x 1 таблетка

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Daklinza 60 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ТЕКСТ ВЪРХУ ЕДНОДОЗОВ (ПЕРФОРИРАН) БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Daklinza 60 mg таблетки
даклатасвир

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BMS

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ТЕКСТ ВЪРХУ КАЛЕНДАРЕН (НЕПЕРФОРИРАН) БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Daklinza 60 mg таблетки
даклатасвир

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Понеделник Вторник Сряда Четвъртък Петък Събота Неделя

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Daklinza 90 mg филмирани таблетки
даклатасвир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 90 mg даклатасвир (като дихидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 филмирани таблетки
28 x 1 филмирана таблетка

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/939/005 28 таблетки (календарна опаковка)
EU/1/14/939/006 28 x 1 таблетка

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Daklinza 90 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ТЕКСТ ВЪРХУ ЕДНОДОЗОВ (ПЕРФОРИРАН) БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Daklinza 90 mg таблетки
даклатасвир

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BMS

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ТЕКСТ ВЪРХУ КАЛЕНДАРЕН (НЕПЕРФОРИРАН) БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Daklinza 90 mg таблетки
даклатасвир

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Понеделник Вторник Сряда Четвъртък Петък Събота Неделя

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Daklinza 30 mg филмирани таблетки

Daklinza 60 mg филмирани таблетки

Daklinza 90 mg филмирани таблетки

Даклатасвир (Daclatasvir)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Daklinza и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Daklinza
3. Как да приемате Daklinza
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Daklinza
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Daklinza и за какво се използва

Daklinza съдържа активната съставка даклатасвир. Тя се прилага за лечението на възрастни с хепатит С инфекция, която засяга черния дроб и се причинява от вируса на хепатит С.

Това лекарство действа като спира размножаването на вируса на хепатит С и заразяването на нови клетки с него. Това намалява количеството на вируса на хепатит С в организма и отстранява вируса от кръвта за определен период от време.

Daklinza трябва да се прилага винаги заедно с други лекарства, които се използват за лечение на хепатит С инфекция и не трябва да се използва самостоятелно.

Много е важно да прочетете листовките и на другите лекарства, които ще приемате заедно с Daklinza. Ако имате въпроси относно Вашите лекарства, консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Daklinza

Не приемайте Daklinza

- ако сте алергични към даклатасвир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6 от тази листовка)
- ако приемате (през устата или други начини, които засягат цялото Ви тяло) някои от следните лекарства
 - фенитоин, карбамазепин, окскарбазепин или фенобарбитал, използвани при лечение на епилептични пристъпи

- рифампицин, рифабутин или рифапентин - антибиотици, използвани при лечението на туберкулоза
- дексаметазон – стероид, използван при лечението на алергични и възпалителни заболявания
- лекарства, които съдържат жълт кантарион (*Hypericum perforatum*, билков препарат).

Тези лекарства намаляват ефекта на Daklinza, и в резултат на това Вашето лечение няма да действа. Ако приемате някои от тези лекарства, уведомете незабавно Вашия лекар.

Тъй като Daklinza трябва винаги да се прилага в комбинация с други лекарства при хепатит С инфекция, уверете се, че сте прочели раздела „Не приемайте” от листовките на другите лекарства. Ако не сте сигурни за някаква информация в листовките, обърнете се към Вашия лекар или фармацевт.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Daklinza.

Говорете с Вашия лекар преди да приемете това лекарство, ако:

- понастоящем приемате или през последните няколко месеца сте приемали лекарството амиодарон за лечение на неравномерен сърдечен ритъм (Вашият лекар може да обмисли алтернативни лечения, ако сте приемали това лекарство)
- имате настояща или предишна инфекция с вируса на хепатит В, тъй като Вашият лекар може да реши, че Ви е необходимо допълнително наблюдение
- Вашият черен дроб е увреден и не функционира правилно (декомпенсирано чернодробно заболяване)

Незабавно кажете на Вашия лекар, ако сте приемали някакви лекарства за сърдечни проблеми, както и по време на лечението, ако получите:

- Задух
- Прималвяване
- Сърцебиене
- Припадък

Деца и юноши

Daklinza не се препоръчва за пациенти под 18-годишна възраст. Daklinza все още не е проучена при деца и юноши.

Други лекарства и Daklinza

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това се налага, тъй като Daklinza може да има въздействие върху начина по който някои лекарства действат. Освен това някои лекарства могат да окажат влияние върху действието на Daklinza. Вашият лекар може да промени дозата на Daklinza или Вие може да не трябва да приемате Daklinza с определени лекарства.

Не приемайте Daklinza, ако приемате някои от следните лекарства:

- фенитоин, карбамазепин, окскарбазепин или фенобарбитал, използвани при лечение на епилептични пристъпи
- рифампицин, рифабутин или рифапентин – антибиотици, използвани за лечение на туберкулоза
- дексаметазон – стероид, използван за лечение на алергични и възпалителни заболявания
- лекарства, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*, билков препарат).

Тези лекарства намаляват ефекта на Daklinza, така че Вашето лечение няма да действа. Ако приемате някои от тези лекарства, уведомете незабавно Вашия лекар.

Уведомете Вашия лекар, ако приемате някое от следните лекарства:

- амиодарон или дигоксин, използвани за лечение на неравномерен сърдечен ритъм
- атазанавир/ритонавир, атазанавир/кобицистат, комбинирана таблетка елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат, етравирин, невирапин или ефавиренц, използвани при лечението на ХИВ инфекция
- боцепревир или телапревир, използвани за лечение на инфекция с хепатит С
- кларитромицин, телитромицин или еритромицин, използвани за лечение на бактериални инфекции
- дабигатран етексилат, използван за предотвратяване образуването на кръвни съсиреци
- кетоконазол, итраконазол, позаконазол или вориконазол, използвани за лечение на гъбични инфекции
- верапамил, дилтиазем, нифедипин или амлодипин, използвани за понижаване на кръвното налягане
- розувастатин, аторвастатин, флувастатин, симвастатин, питавастатин или правастатин, използвани за понижаване на нивото на холестерол в кръвта.
- перорални контрацептиви

При употреба на някои от тези лекарства може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата на Daklinza.

Бременност и контрацепция

Информирайте Вашия лекар, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност. Ако забременеете, спрете приема на Daklinza и незабавно информирайте Вашия лекар.

Ако сте бременна, не трябва да приемате Daklinza.

Ако е възможно да забременеете, използвайте ефективна контрацепция по време на лечението с Daklinza и 5 седмици след приключване на лечението.

Daklinza се използва понякога заедно с рибавирин. Рибавирин може да увреди Вашето неродено бебе. Затова е много важно Вие (или вашата партньорка) да не забременеете по време на това лечение.

Кърмене

Не е известно дали Daklinza преминава в кърмата. Не трябва да кърмите по време на лечение с Daklinza.

Шофиране и работа с машини

Някои пациенти съобщават за появата на замаяване, затруднения с концентрацията и проблеми със зрението по време на лечението на инфекцията с хепатит С с Daklinza заедно с други лекарства.

Ако забележите някои от тези нежелани реакции, не трябва да шофирате и работите с машини.

Daklinza съдържа лактоза

Ако лекарят Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари (напр. лактоза), посъветвайте се с Вашия лекар преди приема на Daklinza.

3. Как да приемате Daklinza

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителна доза

Препоръчителната доза Daklinza е **60 mg веднъж на ден**. Приемайте таблетката цяла. Не я дъвчете или счуквайте, тъй като има много неприятен вкус. Daklinza може да се приема със или без храна.

Някои други лекарства могат да взаимодействат с Daklinza, като оказват ефект върху нивата на Daklinza в организма Ви. Ако приемате някои от тези лекарства, Вашият лекар може да реши да промени дневната Ви доза Daklinza, за да осигури безопасността и ефикасността на лечението.

Тъй като Daklinza трябва винаги да се прилага с други лекарства за хепатит С инфекция, необходимо е да прочетете листовките на тези лекарствени продукти. Ако имате някакви въпроси, обърнете се към Вашия лекар или фармацевт.

Колко време да приемате Daklinza

Уверете се, че приемът на Daklinza продължава толкова, колкото Вашият лекар е предписал.

Продължителността на Вашето лечение с Daklinza ще бъде 12 или 24 седмици.

Продължителността на лечението Ви ще зависи от това дали преди това сте лекувани за хепатит С инфекция, какво е състоянието на черния Ви дроб и какви други лекарства ще приемате с Daklinza. Възможно е да приемате другите Ваши лекарства за различна продължителност от време.

Ако сте приели повече от необходимата доза Daklinza

Ако неволно сте приели повече от препоръчителната доза таблетки Daklinza, незабавно се свържете с Вашия лекар или с най-близката болница за консултация. Носете със себе си блистер с таблетки, за да можете лесно да опишете какво сте приели.

Ако сте пропуснали да приемете Daklinza

Важно е да не пропускате доза от това лекарство.

Ако сте пропуснали приема на една доза:

- и се сетите за това в рамките на 20 часа от определения час за прием на Daklinza, вземете дозата възможно най-скоро. След това приемете следващата доза в обичайното време.
- Ако са изминали повече от 20 часа след обичайното време за прием на Daklinza, изчакайте и вземете следващата доза в обичайното време. Не приемайте двойна доза (две дози в близки по време приеми).

Ако сте спрели приема на Daklinza

Важно е да продължавате приема на Daklinza през целия период на лечение. В противен случай е възможно лекарството да няма ефект срещу вируса на хепатит С. **Не спирайте приема на Daklinza, освен ако Вашият лекар не Ви каже да го направите.**

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

При употреба на Daklinza заедно със софосбувир (без рибавирин), са съобщени следните нежелани реакции.

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 потребители):

- главоболие, умора

Чести (могат да засегнат 1 на 10 потребители):

- нарушение на съня
- замаяване
- мигрена
- гадене, диария, болка в корема

- болки в ставите, болезнени или чувствителни на допир мускули, което не е предизвикано от физическо натоварване

При употреба на Daklinza заедно със софосбувир и рибавирин, са съобщени следните нежелани реакции.

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 потребители):

- главоболие, гадене, умора
- намаляване на червените кръвни клетки (анемия)

Чести (могат да засегнат 1 на 10 потребители):

- намален апетит
- безсъние, раздразнителност
- замайване
- мигрена
- задух, кашлица, назална конгестия (запушен нос)
- горещи вълни
- суха кожа, необичаен косопад или изтъняване на косата, обрив, сърбеж
- диария, повръщане, болка в корема, запек, стомашни киселини, газове в стомаха или червата
- сухота в устата
- ставни болки, болка в мускулите, която не се дължи на натоварване

Когато Daklinza се използва заедно с пегинтерферон алфа и рибавирин, докладваните нежелани реакции са същите като описаните в листовките на тези лекарства. Най-често срещаните нежелани реакции са описани по-долу.

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 потребители):

- намален апетит
- нарушение на съня
- главоболие
- задух
- гадене
- умора
- грипоподобно заболяване, повишена температура
- сърбеж, суха кожа, необичаен косопад или изтъняване на косата, обрив
- диария
- кашлица
- ставни болки, болезнени или чувствителни на допир мускули, което не се дължи на натоварване, необичайна слабост
- раздразнителност
- намаление на червените кръвни клетки (анемия), намаление на белите кръвни клетки

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Daklinza

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Daklinza

- Активното вещество е даклатасвир. Всяка филмирана таблетка съдържа 30 mg, 60 mg или 90 mg (като дихидрохлорид)
- Другите съставки са:
 - *Ядро на таблетката*: безводна лактоза (вж. точка 2), микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, силициев диоксид (E551) и магнезиев стеарат
 - *Филмово покритие*: хипромелоза, титанов диоксид (E171), макрогол 400, индиго кармин алуминиев лак (E132), жълт железен оксид (E172)

Как изглежда Daklinza и какво съдържа опаковката

Daklinza 30 mg: филмираната таблетка е зелена, двойноизпъкнала, с петогълна форма, с вдлъбнато релефно означение “BMS” от едната страна и „213” от другата страна.

Daklinza 60 mg: филмираната таблетка е светлозелена, двойноизпъкнала, с петогълна форма, с вдлъбнато релефно означение “BMS” от едната страна и „215” от другата страна.

Daklinza 90 mg: филмираната таблетка е светлозелена, двойноизпъкнала, с кръгла форма, с изпъкнало релефно означение “BMS” от едната страна и „011” от другата страна.

Daklinza 30 mg, 60 mg и 90 mg филмирани таблетки се предлагат в опаковки по 28 таблетки в неперфорирани календарни блистери и перфорирани едnodозови блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: +370 52 369140

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Deutschland

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

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tel: +372 640 1030 Tlf: + 47 67 55 53 50

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)1 58 83 84 96

Hrvatska

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

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. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: +371 67708347 Tel: + 44 (0800) 731 1736

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката <{MM /ГГГГ}>.

Подобна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.