

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Daklinza 30 mg filmovertrukne tabletter  
Daklinza 60 mg filmovertrukne tabletter  
Daklinza 90 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### Daklinza 30 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder daclatasviridihydrochlorid svarende til 30 mg daclatasvir.

### Daklinza 60 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder daclatasviridihydrochlorid svarende til 60 mg daclatasvir.

### Daklinza 90 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder daclatasviridihydrochlorid svarende til 90 mg daclatasvir.

### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver 30 mg filmovertrukket tablet indeholder 58 mg lactose (vandfri).  
Hver 60 mg filmovertrukket tablet indeholder 116 mg lactose (vandfri).  
Hver 90 mg filmovertrukket tablet indeholder 173 mg lactose (vandfri).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

### Daklinza 30 mg filmovertrukne tabletter

Grøn bikonveks pentagonal tablet, der måler 7,2 mm x 7,0 mm og er mærket med "BMS" på den ene side og "213" på den anden side.

### Daklinza 60 mg filmovertrukne tabletter

Lysegrøn bikonveks pentagonal tablet, der måler 9,1 mm x 8,9 mm og er mærket med "BMS" på den ene side og "215" på den anden side.

### Daklinza 90 mg filmovertrukne tabletter

Lysegrøn bikonveks rund tablet, der måler 10,16 mm i diameter og er mærket med "BMS" på den ene side og "011" på den anden side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Daklinza er indiceret i kombination med andre lægemidler til behandling af kronisk hepatitis C-virusinfektion (HCV) hos voksne (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

For HCV-genotypespecifik aktivitet se pkt. 4.4 og 5.1.

### 4.2 Dosering og administration

Behandling med Daklinza skal initieres og monitoreres af en læge med erfaring i behandling af kronisk hepatitis C.

#### Dosering

Den anbefalede dosis af Daklinza er 60 mg en gang dagligt og indtages oralt med eller uden et måltid.

Daklinza skal administreres i kombination med andre lægemidler. Produktresuméerne for de andre lægemidler i behandlingen bør ligeledes konsulteres, før behandling med Daklinza initieres.

**Tabel 1: Anbefalinger for Daklinza-kombinationsbehandling uden interferon**

Patientpopulation*	Regime og behandlingsvarighed
<i>HCV-GT 1 eller 4</i>	
Patienter uden cirrose	Daklinza + sofosbuvir i 12 uger
Patienter med cirrose <i>CP A eller B</i>	Daklinza + sofosbuvir + ribavirin i 12 uger eller Daklinza + sofosbuvir (uden ribavirin) i 24 uger
<i>CP C</i>	Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirin i 24 uger (se pkt. 4.4 og 5.1)
<i>HCV-GT 3</i>	
Patienter uden cirrose	Daklinza + sofosbuvir i 12 uger
Patienter med cirrose	Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirin i 24 uger (se pkt. 5.1)
<i>Recidiv af HCV-infektion efter levertransplantation (GT 1, 3 eller 4)</i>	
Patienter uden cirrose	Daklinza + sofosbuvir + ribavirin i 12 uger (se pkt. 5.1)
Patienter med CP A eller B cirrose GT 1 eller 4	Daklinza + sofosbuvir + ribavirin i 12 uger Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirin i 24 uger
GT 3	
Patienter med CP C cirrose	Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirin i 24 uger (se pkt. 4.4 og 5.1)

GT: Genotype; CP: Child Pugh

\* Inkluderer patienter, som samtidig er inficeret med humant immundefektvirus (hiv). Se pkt. 4.5 for dosisanbefalinger sammen med antivirale hiv-midler.

#### Daklinza + peginterferon alfa + ribavirin

Dette regime anbefales som et alternativ hos patienter med genotype 4-infektion uden cirrose eller med kompenseret cirrose. Daklinza administreres i 24 uger i kombination med 24-48 ugers behandling med peginterferon alfa og ribavirin:

- Hvis HCV-RNA er ikke-detekterbart ved både behandlingsuge 4 og 12, bør alle 3 komponenter i regimet fortsætte i i alt 24 uger.

- Hvis der opnås ikke-detekterbart HCV-RNA, men ikke både ved behandlingsuge 4 og 12, bør Daklinza seponeres ved uge 24, og peginterferon alfa og ribavirin bør fortsætte i i alt 48 uger.

#### *Doseringsvejledning for ribavirin*

Dosis af ribavirin er vægtbaseret ved kombination med Daklinza (1.000 eller 1.200 mg hos patienter på henholdsvis <75 kg eller ≥75 kg). Se produktresuméet for ribavirin.

Hos patienter med Child-Pugh A, B eller C cirrose eller recidiv af HCV-infektion efter levertransplantation er den anbefalede startdosis af ribavirin 600 mg dagligt sammen med mad. Hvis startdosis tolereres godt, kan dosis titreres op til maksimalt 1.000 mg (patienter <75 kg) til 1.200 mg (patienter ≥75 kg) dagligt. Hvis startdosis ikke tolereres godt, bør dosis reduceres som klinisk indiceret, baseret på måling af hæmoglobin og kreatininclearance (se tabel 2).

**Tabel 2: Doseringvejledning for ribavirin ved samtidig administration af Daklinza-regime hos patienter med cirrose eller efter levertransplantation**

Laboratorieværdi/kliniske kriterier	Doseringsvejledning for ribavirin
Hæmoglobin	
>12 g/dl	600 mg dagligt
>10 til ≤12 g/dl	400 mg dagligt
>8,5 til ≤10 g/dl	200 mg dagligt
≤8,5 g/dl	Ribavirin seponeres
Kreatininclearance	
>50 ml/min	Ovenstående doseringsvejledning for hæmoglobin følges
>30 til ≤50 ml/min	200 mg hver anden dag
≤30 ml/min eller hæmodialyse	Ribavirin seponeres

#### *Dosisjustering, afbrydelse og seponering af behandlingen*

Dosisjustering anbefales ikke til håndtering af bivirkninger. Hvis det er nødvendigt at afbryde behandlingen med andre behandlingskomponenter på grund af bivirkninger, må Daklinza ikke gives som monoterapi.

Der er ingen virologiske seponeringsregler, der gælder for kombinationen Daklinza og sofosbuvir.

#### *Seponering af behandling hos patienter med utilstrækkelig virologisk respons under behandlingen med Daklinza, peginterferon alfa og ribavirin*

Det er usandsynligt, at patienter med utilstrækkelig virologisk respons under behandlingen vil opnå vedvarende virologisk respons (SVR); derfor anbefales seponering af behandlingen hos disse patienter. Grænseværdierne for HCV-RNA, som udløser seponering af behandlingen (dvs. regler for seponering), er vist i tabel 3.

**Tabel 3: Regler for seponering hos patienter, der får Daklinza i kombination med peginterferon alfa og ribavirin med utilstrækkelig virologisk respons under behandling**

HCV-RNA	Handling
Behandlingsuge 4: >1000 IE/ml	Seponering af Daklinza, peginterferon alfa og ribavirin

**Tabel 3: Regler for seponering hos patienter, der får Daklinza i kombination med peginterferon alfa og ribavirin med utilstrækkelig virologisk respons under behandling**

HCV-RNA	Handling
Behandlingsuge 12: $\geq 25$ IE/ml	Seponering af Daklinza, peginterferon alfa og ribavirin
Behandlingsuge 24: $\geq 25$ IE/ml	Seponering af peginterferon alfa og ribavirin (behandling med Daklinza er komplet ved uge 24)

*Dosisanbefaling til samtidig medicinering*

Potente CYP3A4-hæmmere

Dosis af Daklinza bør reduceres til 30 mg en gang dagligt ved samtidig administration af potente CYP3A4-hæmmere.

Moderate CYP3A4-induktorer

Dosis af Daklinza bør øges til 90 mg en gang dagligt ved samtidig administration af moderate CYP3A4-induktorer. Se pkt. 4.5.

*Glemte doser*

Patienterne bør informeres om at, hvis de glemmer at tage en dosis af Daklinza, skal de tage den så snart de kommer i tanke om det inden for 20 timer fra det planlagte tidspunkt. Hvis de imidlertid først kommer i tanke om den glemte dosis mere end 20 timer efter det planlagte tidspunkt, skal de springe den over og tage den næste dosis på det planlagte tidspunkt.

Særlige populationer

*Ældre*

Dosisjustering af Daklinza er ikke nødvendig hos ældre patienter  $\geq 65$  år (se pkt. 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering af Daklinza er ikke nødvendig hos patienter med hvilken som helst grad af nyreinsufficiens (se pkt. 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering af Daklinza er ikke nødvendig hos patienter med let (Child-Pugh A, score 5-6), moderat (Child-Pugh B, score 7-9) eller alvorligt (Child-Pugh, score  $\geq 10$ ) nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Pædiatrisk population*

Daklinzas sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data.

Administration

Til oral anvendelse, med eller uden et måltid. Patienten skal instrueres i at sluge tabletten hel. Den filmovertrukne tablet må ikke tygges eller knuses på grund af det aktive stofs ubehagelige smag.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig administration af lægemidler, som er potente induktorer af cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) og P-glycoprotein transporter (P-gp), da det kan medføre nedsat eksponering og nedsat virkning af Daklinza. Disse aktive stoffer omfatter, men er ikke begrænset til phenytoin, carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital, rifampicin, rifabutin, rifapentin, systemisk dexamethason og naturlægemidlet perikon (*Hypericum perforatum*).

#### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Daklinza må ikke administreres som monoterapi. Daklinza skal administreres i kombination med andre lægemidler til behandling af kronisk HCV-infektion (se pkt. 4.1 og 4.2).

##### Svær bradykardi og hjerteblø

Der er iagttaget tilfælde af svær bradykardi og hjerteblø ved anvendelse af Daklinza i kombination med sofosbuvir samtidig med amiodaron med eller uden andre hjertefrekvenssænkende lægemidler. Mekanismen er ikke fastlagt.

Samtidig anvendelse af amiodaron blev begrænset ved den kliniske udvikling af sofosbuvir plus direkte virkende antivirale midler. Da disse tilfælde er potentielt livstruende, bør amiodaron kun anvendes hos patienter i behandling med Daklinza og sofosbuvir, når andre antiarytmika ikke tolereres eller er kontraindiceret.

Hvis samtidig brug af amiodaron findes nødvendig, anbefales tæt overvågning af patienterne ved initiering af behandlingen med Daklinza i kombination med sofosbuvir. Patienter med kendt høj risiko for bradyarytmi bør overvåges kontinuerligt i 48 timer i passende kliniske omgivelser.

På grund af amiodarons lange halveringstid skal der desuden foretages passende overvågning af patienter, som inden for de seneste måneder har fået seponeret amiodaron og skal sættes i behandling med Daklinza i kombination med sofosbuvir.

Alle patienter, som får Daklinza og sofosbuvir i kombination med amiodaron med eller uden andre hjertefrekvenssænkende lægemidler, skal ligeledes advares om symptomerne på bradykardi og hjerteblø og tilrådes at søge øjeblikkelig lægehjælp, hvis de kommer ud for dem.

##### Genotype-specifik aktivitet

Se pkt. 4.2 for anbefalede behandlinger med forskellige HCV-genotyper. Se pkt. 5.1 for genotype-specifik virologisk og klinisk aktivitet.

Der foreligger kun begrænsede data til at understøtte behandling af genotype 2-infektion med Daklinza og sofosbuvir.

Data fra studiet ALLY-3 (AI444218) understøtter en 12 ugers behandlingsperiode med Daklinza + sofosbuvir til behandlingsnaive og -erfarne patienter med genotype 3-infektion uden cirrose. Der blev observeret en lavere forekomst af SVR hos patienter med cirrose (se pkt. 5.1). Data fra *compassionate use* programmer, som inkluderer patienter med genotype 3-infektion og cirrose, understøtter anvendelse af Daklinza + sofosbuvir i 24 uger til disse patienter. Relevansen af at tilføje ribavirin til behandlingen er ukendt (se pkt. 5.1).

De kliniske data, der understøtter anvendelse af Daklinza og sofosbuvir hos patienter med HCV-genotype 4- og 6-infektion, er begrænsede. Der foreligger ingen kliniske data for patienter med genotype 5 (se pkt. 5.1).

##### Patienter med Child-Pugh C leversygdom

Daklinzas sikkerhed og virkning til behandling af HCV-infektion hos patienter med Child-Pugh C leversygdom er fastlagt i det kliniske studie ALLY-1 (AI444215, Daklinza + sofosbuvir + ribavirin i 12 uger); SVR-raterne var imidlertid lavere end hos patienter med Child-Pugh A og B. Derfor foreslås et konservativt behandlingsregime med Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirin i 24 uger til patienter med Child-Pugh C (se pkt. 4.2 og 5.1). Baseret på klinisk vurdering af den enkelte patient kan ribavirin tilføjes.

##### Samtidig infektion med HCV/HBV (hepatitis B-virus)

Der er rapporteret om tilfælde af reaktivering af hepatitis B-virus (HBV), herunder dødelige tilfælde, under eller efter behandling med direkte virkende antivirale lægemidler. HBV-screening bør udføres på alle patienter før behandlingsstart. HBV/HCV co-inficerede patienter har risiko for reaktivering af HBV og bør derfor monitoreres og behandles i henhold til gældende kliniske vejledninger.

### Genbehandling med daclatasvir

Daklinzas virkning som del af et genbehandlingsforløb hos patienter med tidligere eksponering for en NS5A-hæmmer er ikke klarlagt.

### Graviditet og påkrævet kontraception

Daklinza bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception. Anvendelse af yderst sikker kontraception bør fortsætte i 5 uger efter ophør med behandling med Daklinza (se pkt. 4.6).

Når Daklinza anvendes i kombination med ribavirin gælder kontraindikationerne og advarslerne for ribavirin. Der er vist signifikant teratogen og/eller embryocid effekt i alle dyrearter, som har været eksponeret for ribavirin. Den yderste forsigtighed skal derfor udvises for at undgå graviditet hos kvindelige patienter eller hos mandlige patienters kvindelige partnere (se produktresuméet for ribavirin).

### Interaktioner med lægemidler

Samtidig administration af Daklinza kan ændre koncentrationen af andre lægemidler, og andre lægemidler kan ændre koncentrationen af daclatasvir. Se pkt. 4.3 for en liste over lægemidler, der er kontraindiceret sammen med Daklinza på grund af det potentielle tab af terapeutisk virkning. Se pkt. 4.5 for kendte og andre potentielt signifikante lægemiddelinteraktioner.

### Pædiatrisk population

Daklinza anbefales ikke til børn og unge under 18 år, da sikkerhed og virkning ikke er blevet undersøgt i denne population.

### Vigtige oplysninger om nogle af indholdsstofferne i Daklinza

Daklinza indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

### Kontraindikationer ved samtidig anvendelse (se pkt. 4.3)

Daklinza er kontraindiceret i kombination med lægemidler, som er potente CYP3A4- og P-gp-induktorer, f.eks. phenytoin, carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital, rifampicin, rifabutin, rifapentin, systemisk dexamethason og naturlægemidlet perikon (*Hypericum perforatum*), og dermed kan føre til nedsat eksponering og nedsat virkning af Daklinza.

### Potentielle interaktioner med andre lægemidler

Daclatasvir er substrat for CYP3A4, P-gp og organisk kationtransporter (OCT) 1. Potente og moderate CYP3A4- og P-gp-induktorer kan reducere daclatasvirs plasmaniveauer og terapeutiske virkning. Samtidig administration af potente CYP3A4- og P-gp-induktorer er kontraindiceret, mens dosisjustering af Daklinza anbefales, når det administreres samtidig med moderate induktorer af CYP3A4 og P-gp (se tabel 4). Potente CYP3A4-hæmmere kan øge plasmakoncentrationen af daclatasvir. Dosisjustering af Daklinza anbefales, når det administreres sammen med potente CYP3A4-hæmmere (se tabel 4). Samtidig administration af lægemidler, der hæmmer P-gp- eller OCT1-aktivitet, har sandsynligvis kun en ringe virkning på eksponeringen af daclatasvir.

Daclatasvir hæmmer P-gp, organisk anion-transporterende polypeptid (OATP) 1B1, OCT1 og brystcancer-resistent protein (BCRP). Administration af Daklinza kan øge den systemiske eksponering for lægemidler, der er substrater for P-gp, OATP 1B1, OCT1 eller BCRP, hvilket kan øge eller forlænge deres terapeutiske virkning og bivirkninger. Der skal udvises forsigtighed, hvis lægemidlet har et snævert terapeutisk virkningsområde (se tabel 4).

Daclatasvir er en meget svag CYP3A4-hæmmer og medførte en nedsættelse af midazolam eksponering på 13%. Da dette imidlertid er en begrænset effekt, er dosisjustering af samtidigt administrerede CYP3A4-substrater ikke nødvendig.

Se de respektive produktresuméer for de øvrige lægemidler i behandlingen for oplysninger om lægemiddelinteraktion.

#### Tabel over interaktioner

Tabel 4 indeholder oplysninger fra interaktionsundersøgelser med daclatasvir, herunder kliniske anbefalinger for påviste eller potentielt signifikante lægemiddelinteraktioner. Klinisk relevant koncentrationsstigning er angivet med “↑”, og klinisk relevant fald er angivet med “↓”, ingen klinisk relevant ændring er angivet med “↔”. Forholdet mellem de geometriske middelværdier er vist med 90% konfidensinterval (KI) i parenteser, hvor det er muligt. Studierne, der refereres til i tabel 4, er udført med raske voksne forsøgspersoner medmindre andet er angivet. Tabellen er ikke altomfattende.

**Tabel 4: Interaktioner og dosisbefalinger ved samtidige lægemidler**

Lægemidler angivet efter terapeutisk område	Interaktion	Anbefalinger ved samtidig administration
<b>ANTIVIRALE MIDLER, HCV</b>		
<i>Nukleotidanaloge polymerasehæmmere</i>		
<b>Sofosbuvir 400 mg en gang dagligt</b> (daclatasvir 60 mg en gang dagligt)	↔ Daclatasvir* AUC: 0,95 (0,82; 1,10) C <sub>max</sub> : 0,88 (0,78; 0,99) C <sub>min</sub> : 0,91 (0,71; 1,16)	Dosisjustering er ikke nødvendig for Daklinza eller sofosbuvir.
Studie udført med patienter med kronisk HCV-infektion	↔ GS-331007** AUC: 1,0 (0,95; 1,08) C <sub>max</sub> : 0,8 (0,77; 0,90) C <sub>min</sub> : 1,4 (1,35; 1,53)  *Sammenligning for daclatasvir var til en historisk reference (data fra 3 studier med daclatasvir 60 mg en gang dagligt sammen med peginterferon alfa og ribavirin). **GS-331007 er den væsentligste cirkulerende metabolit af produget sofosbuvir.	
<i>Proteasehæmmere (PI'ere)</i>		
<b>Boceprevir</b>	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventes på grund af boceprevirs hæmning af CYP3A4:</i> ↑ Daclatasvir	Dosis af Daklinza bør reduceres til 30 mg en gang dagligt ved samtidig administration med boceprevir eller andre potente CYP3A4-hæmmere.
<b>Simeprevir 150 mg en gang dagligt</b> (daclatasvir 60 mg en gang dagligt)	↑ Daclatasvir AUC: 1,96 (1,84 ; 2,10) C <sub>max</sub> : 1,50 (1,39 ; 1,62) C <sub>min</sub> : 2,68 (2,42 ; 2,98)  ↑ Simeprevir AUC: 1,44 (1,32 ; 1,56) C <sub>max</sub> : 1,39 (1,27; 1,52) C <sub>min</sub> : 1,49 (1,33; 1,67)	Dosisjustering er ikke nødvendig for Daklinza eller simeprevir.



**Tabel 4: Interaktioner og dosisanbefalinger ved samtidige lægemidler**

Lægemidler angivet efter terapeutisk område	Interaktion	Anbefalinger ved samtidig administration
<p><b>Telaprevir 500 mg hver 12. time</b> (daclatasvir 20 mg en gang dagligt)</p> <p><b>Telaprevir 750 mg hver 8. time</b> (daclatasvir 20 mg en gang dagligt)</p>	<p>↑ Daclatasvir AUC: 2,32 (2,06 ; 2,62) C<sub>max</sub>: 1,46 (1,28 ; 1,66)</p> <p>↔ Telaprevir AUC: 0,94 (0,84 ; 1,04) C<sub>max</sub>: 1,01 (0,89 ; 1,14)</p> <p>↑ Daclatasvir AUC: 2,15 (1,87 ; 2,48) C<sub>max</sub>: 1,22 (1,04 ; 1,44)</p> <p>↔ Telaprevir AUC: 0,99 (0,95 ; 1,03) C<sub>max</sub>: 1,02 (0,95 ; 1,09)</p> <p>Telaprevir hæmmer CYP3A4</p>	<p>Dosis af Daklinza bør reduceres til 30 mg en gang dagligt ved samtidig administration af telaprevir eller andre potente CYP3A4-hæmmere.</p>
<i>Andre HCV antivirale midler</i>		
<p><b>Peginterferon alfa 180 µg en gang ugentligt og ribavirin 1000 mg eller 1200 mg/dag i to delte doser</b> (daclatasvir 60 mg en gang dagligt)</p> <p>Studie udført hos patienter med kronisk HCV-infektion</p>	<p>↔ Daclatasvir AUC: ↔* C<sub>max</sub>: ↔* C<sub>min</sub>: ↔*</p> <p>↔ Peginterferon alfa C<sub>min</sub>: ↔*</p> <p>↔ Ribavirin AUC: 0,94 (0,80; 1,11) C<sub>max</sub>: 0,94 (0,79; 1,11) C<sub>min</sub>: 0,98 (0,82; 1,17)</p> <p>*PK-parametre for daclatasvir, når det blev administreret med peginterferon alfa og ribavirin i dette studie var svarende til de PK-parametre, der blev observeret i et studie med HCV-inficerede forsøgspersoner, der fik daclatasvir som monoterapi i 14 dage. Dalkoncentrationerne for PK for peginterferon alfa hos patienter, som fik peginterferon alfa, ribavirin og daclatasvir var de samme som hos patienter, som fik peginterferon alfa, ribavirin og placebo.</p>	<p>Dosisjustering er ikke nødvendig for Daklinza, peginterferon alfa eller ribavirin.</p>

**Tabel 4: Interaktioner og dosisanbefalinger ved samtidige lægemidler**

Lægemidler angivet efter terapeutisk område	Interaktion	Anbefalinger ved samtidig administration
<b>ANTIVIRALE MIDLER, hiv eller HBV</b>		
<i>Proteasehæmmere (PI'er)</i>		
<b>Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg en gang dagligt</b> (daclatasvir 20 mg en gang dagligt)	<p>↑ Daclatasvir AUC*: 2,10 (1,95; 2,26) C<sub>max</sub>*: 1,35 (1,24; 1,47) C<sub>min</sub>*: 3,65 (3,25; 4,11)</p> <p>Ritonavirs hæmning af CYP3A4</p> <p>*resultater er dosisnormaliseret til 60 mg dosis.</p>	Dosis af Daklinza bør reduceres til 30 mg en gang dagligt, når det administreres samtidigt med atazanavir/ritonavir, atazanavir/cobicistat eller andre potente CYP3A4-hæmmere.
<b>Atazanavir/cobicistat</b>	<p>Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventes på grund af atazanavirs/cobicistats hæmning af CYP3A4:</i></p> <p>↑ Daclatasvir</p>	
<b>Darunavir 800 mg/ritonavir 100 mg en gang dagligt</b> (daclatasvir 30 mg en gang dagligt)	<p>↔ Daclatasvir AUC: 1,41 (1,32; 1,50) C<sub>max</sub>: 0,77 (0,70; 0,85)</p> <p>↔ Darunavir AUC: 0,90 (0,73; 1,11) C<sub>max</sub>: 0,97 (0,80; 1,17) C<sub>min</sub>: 0,98 (0,67; 1,44)</p>	Dosisjustering er ikke nødvendig for Daklinza 60 mg en gang dagligt, darunavir/ritonavir (800/100 mg en gang dagligt eller 600/100 mg to gange dagligt) eller darunavir/cobicistat.
<b>Darunavir/cobicistat</b>	<p>Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventes:</i></p> <p>↔ Daclatasvir</p>	
<b>Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg to gange dagligt</b> (daclatasvir 30 mg en gang dagligt)	<p>↔ Daclatasvir AUC: 1,15 (1,07; 1,24) C<sub>max</sub>: 0,67 (0,61; 0,74)</p> <p>↔ Lopinavir* AUC: 1,15 (0,77; 1,72) C<sub>max</sub>: 1,22 (1,06; 1,41) C<sub>min</sub>: 1,54 (0,46; 5,07)</p> <p>* effekten af 60 mg daclatasvir på lopinavir kan være højere.</p>	Dosisjustering er ikke nødvendig for Daklinza 60 mg en gang dagligt eller lopinavir/ritonavir.
<i>Nukleosid/nukleotid revers transkriptasehæmmere (NRTI'er)</i>		
<b>Tenofovir disoproxilfumarat 300 mg en gang dagligt</b> (daclatasvir 60 mg en gang dagligt)	<p>↔ Daclatasvir AUC: 1,10 (1,01; 1,21) C<sub>max</sub>: 1,06 (0,98; 1,15) C<sub>min</sub>: 1,15 (1,02; 1,30)</p> <p>↔ Tenofovir AUC: 1,10 (1,05; 1,15) C<sub>max</sub>: 0,95 (0,89; 1,02) C<sub>min</sub>: 1,17 (1,10; 1,24)</p>	Dosisjustering er ikke nødvendig for Daklinza eller tenofovir.

**Tabel 4: Interaktioner og dosisbefalinger ved samtidige lægemidler**

Lægemidler angivet efter terapeutisk område	Interaktion	Anbefalinger ved samtidig administration
<b>Lamivudin</b> <b>Zidovudin</b> <b>Emtricitabin</b> <b>Abacavir</b> <b>Didanosin</b> <b>Stavudin</b>	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventes:</i> ↔ Daclatasvir ↔ NRTI	Dosisjustering er ikke nødvendig for Daklinza eller NRTI.
<i>Non-nukleosid revers transkriptasehæmmere (NNRTI'er)</i>		
<b>Efavirenz 600 mg en gang dagligt</b> (daclatasvir 60 mg en gang dagligt/120 mg en gang dagligt)	↓ Daclatasvir AUC*: 0,68 (0,60; 0,78) C <sub>max</sub> *: 0,83 (0,76; 0,92) C <sub>min</sub> *: 0,41 (0,34; 0,50)  Efavirenz induktion af CYP3A4  *resultater er dosisnormaliseret til 60 mg dosis.	Dosis af Daklinza bør øges til 90 mg en gang dagligt, når det administreres sammen med efavirenz.
<b>Etravirin</b> <b>Nevirapin</b>	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventes på grund af etravirins eller nevirapins hæmning af CYP3A4:</i> ↓ Daclatasvir	På grund af manglende data frarådes samtidig administration af Daklinza og etravirin eller nevirapin.
<b>Rilpivirin</b>	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventes:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Rilpivirin	Dosisjustering er ikke nødvendig for Daklinza eller rilpivirin.
<i>Integrasehæmmere</i>		
<b>Dolutegravir 50 mg en gang dagligt</b> (daclatasvir 60 mg en gang dagligt)	↔ Daclatasvir AUC: 0,98 (0,83; 1,15) C <sub>max</sub> : 1,03 (0,84; 1,25) C <sub>min</sub> : 1,06 (0,88; 1,29)  ↑ Dolutegravir AUC: 1,33 (1,11; 1,59) C <sub>max</sub> : 1,29 (1,07; 1,57) C <sub>min</sub> : 1,45 (1,25; 1,68)  Daclatasvirs hæmning af P-gp og BCRP	Dosisjustering er ikke nødvendig for Daklinza eller dolutegravir.
<b>Raltegravir</b>	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventes:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Raltegravir	Dosisjustering er ikke nødvendig for Daklinza eller raltegravir.
<b>Elvitegravir, cobicistat, emtricitabin, tenofovir disoproxilfumarat</b>	Interaktion ikke undersøgt for denne fastdosis-kombinationstablet. <i>Forventes på grund af cobicistats hæmning af CYP3A4:</i> ↑ Daclatasvir	Dosis af Daklinza bør reduceres til 30 mg en gang dagligt, når det administreres sammen med cobicistat eller andre potente CYP3A4-hæmmere.
<i>Fusionshæmmer</i>		
<b>Enfuvirtid</b>	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventes:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Enfuvirtid	Dosisjustering er ikke nødvendig for Daklinza eller enfuvirtid.

**Tabel 4: Interaktioner og dosisanbefalinger ved samtidige lægemidler**

Lægemidler angivet efter terapeutisk område	Interaktion	Anbefalinger ved samtidig administration
<i>CCR5-receptorantagonist</i>		
<b>Maraviroc</b>	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventes:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Maraviroc	Dosisjustering er ikke nødvendig for Daklinza eller maraviroc.
<b>SYREHÆMMENDE MIDLER</b>		
<i>H<sub>2</sub>-receptorantagonister</i>		
<b>Famotidin 40 mg enkeltdosis</b> (daclatasvir 60 mg enkeltdosis)	↔ Daclatasvir AUC: 0,82 (0,70; 0,96) C <sub>max</sub> : 0,56 (0,46; 0,67) C <sub>min</sub> : 0,89 (0,75; 1,06)  Intragastrisk pH-stigning	Dosisjustering er ikke nødvendig for Daklinza.
<i>Protonpump hæmmere</i>		
<b>Omeprazol 40 mg en gang dagligt</b> (daclatasvir 60 mg enkeltdosis)	↔ Daclatasvir AUC: 0,84 (0,73; 0,96) C <sub>max</sub> : 0,64 (0,54; 0,77) C <sub>min</sub> : 0,92 (0,80; 1,05)  Intragastrisk pH-stigning	Dosisjustering er ikke nødvendig for Daklinza.
<b>ANTIBAKTERIELLE MIDLER</b>		
<b>Clarithromycin</b> <b>Telithromycin</b>	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventes på grund af det antibakterielle middels hæmning af CYP3A4:</i> ↑ Daclatasvir	Dosis af Daklinza bør reduceres til 30 mg en gang dagligt, når det administreres sammen med clarithromycin, telithromycin eller andre potente CYP3A4-hæmmere.
<b>Erythromycin</b>	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventes på grund af det antibakterielle middels hæmning af CYP3A4:</i> ↑ Daclatasvir	Administration af Daklinza sammen med erythromycin kan medføre øget koncentration af daclatasvir. Forsigtighed anbefales.
<b>Azithromycin</b> <b>Ciprofloxacin</b>	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventes:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Azithromycin eller ciprofloxacin	Dosisjustering er ikke nødvendig for Daklinza eller azithromycin eller ciprofloxacin.
<b>ANTIKOAGULANTIA</b>		
<b>Dabigatranetexilat</b>	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventes på grund af daclatasvirs hæmning af P-gp:</i> ↑ Dabigatranetexilat	Sikkerhedsmonitorering tilrådes, når behandling med Daklinza initieres hos patienter, der får dabigatranetexilat eller andre intestinale P-gp substrater med et snævert terapeutisk virkningsområde.
<b>Warfarin</b>	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventes:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Warfarin	Dosisjustering er ikke nødvendig for Daklinza eller warfarin.

**Tabel 4: Interaktioner og dosisbefalinger ved samtidige lægemidler**

Lægemidler angivet efter terapeutisk område	Interaktion	Anbefalinger ved samtidig administration
<b>ANTIEPILEPTIKA</b>		
<b>Carbamazepin</b> <b>Oxcarbazepin</b> <b>Phenobarbital</b> <b>Phenytoin</b>	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventes på grund af antiepileptikas induktion af CYP3A4:</i> ↓ Daclatasvir	Samtidig administration af Daklinza og carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital, phenytoin eller andre potente CYP3A4-induktorer er kontraindiceret (se pkt.4.3).
<b>ANTIDEPRESSIVA</b>		
<i>Selektive serotoningenoptagshæmmere</i>		
<b>Escitalopram 10 mg en gang dagligt</b> (daclatasvir 60 mg en gang dagligt)	↔ Daclatasvir AUC: 1,12 (1,01; 1,26) C <sub>max</sub> : 1,14 (0,98; 1,32) C <sub>min</sub> : 1,23 (1,09; 1,38)  ↔ Escitalopram AUC: 1,05 (1,02; 1,08) C <sub>max</sub> : 1,00 (0,92; 1,08) C <sub>min</sub> : 1,10 (1,04; 1,16)	Dosisjustering er ikke nødvendig for Daklinza eller escitalopram.
<b>ANTIMYKOTIKA</b>		
<b>Ketoconazol 400 mg en gang dagligt</b> (daclatasvir 10 mg enkeltdosis)	↑ Daclatasvir AUC: 3,00 (2,62; 3,44) C <sub>max</sub> : 1,57 (1,31; 1,88)  Ketoconazols hæmning af CYP3A4	Dosis af Daklinza bør reduceres til 30 mg en gang dagligt, når det administreres sammen med ketoconazol eller andre potente CYP3A4-hæmmere.
<b>Itraconazol</b> <b>Posaconazol</b> <b>Voriconazol</b>	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventes på grund af antimykotikas hæmning af CYP3A4:</i> ↑ Daclatasvir	
<b>Fluconazol</b>	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventes på grund af antimykotikas hæmning af CYP3A4:</i> ↑ Daclatasvir ↔ Fluconazol	Beskedne stigninger i koncentrationen af daclatasvir forventes, men dosisjustering er ikke nødvendig for Daklinza eller fluconazol.
<b>ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER</b>		
<b>Rifampicin 600 mg en gang dagligt</b> (daclatasvir 60 mg enkeltdosis)	↓ Daclatasvir AUC: 0,21 (0,19; 0,23) C <sub>max</sub> : 0,44 (0,40; 0,48)  Rifampicins induktion af CYP3A4	Samtidig administration af Daklinza og rifampicin, rifabutin, rifapentin eller andre potente induktorer af CYP3A4 er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
<b>Rifabutin</b> <b>Rifapentin</b>	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventes på grund af antimykobakterielle midlers induktion af CYP3A4:</i> ↓ Daclatasvir	

**Tabel 4: Interaktioner og dosisbefalinger ved samtidige lægemidler**

Lægemidler angivet efter terapeutisk område	Interaktion	Anbefalinger ved samtidig administration
<b>KARDIOVASKULÆRE MIDLER</b>		
<i>Antiarytmika</i>		
<b>Digoxin 0,125 mg en gang dagligt</b> (daclatasvir 60 mg en gang dagligt)	↑ Digoxin AUC: 1,27 (1,20; 1,34) C <sub>max</sub> : 1,65 (1,52; 1,80) C <sub>min</sub> : 1,18 (1,09; 1,28)  Daclatasvirs hæmning af P-gp	Digoxin bør anvendes med forsigtighed ved samtidig administration med Daklinza. Den laveste dosis af digoxin bør indledningsvis ordineres. Serumkoncentrationen af digoxin bør monitoreres og anvendes ved titrering af digoxin-dosis for at opnå den ønskede kliniske effekt..
<b>Amiodaron</b>	Interaktion ikke undersøgt.	Anvendes kun, hvis der ikke er andre behandlingsmuligheder. Tæt overvågning anbefales, hvis dette lægemiddel administreres med Daklinza i kombination med sofosbuvir (se pkt. 4.4 og 4.8).
<i>Calciumantagonister</i>		
<b>Diltiazem</b> <b>Nifedipin</b> <b>Amlodipin</b>	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventes på grund af calciumantagonistens hæmning af CYP3A4:</i> ↑ Daclatasvir	Administration af Daklinza med en hvilken som helst af disse calciumantagonister kan medføre øgede koncentrationer af daclatasvir. Forsigtighed anbefales.
<b>Verapamil</b>	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventes på grund af verapamils hæmning af CYP3A4 og P-gp:</i> ↑ Daclatasvir	Administration af Daklinza med verapamil kan medføre øgede koncentrationer af daclatasvir. Forsigtighed anbefales.
<b>KORTIKOSTEROIDER</b>		
<b>Systemisk dexamethason</b>	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventes på grund af dexamethasons induktion af CYP3A4:</i> ↓ Daclatasvir	Samtidig administration af Daklinza og systemisk dexamethason eller andre potente CYP3A4-induktorer er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
<b>NATURLÆGEMIDLER</b>		
<b>Perikon (<i>Hypericum perforatum</i>)</b>	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventes på grund af perikons induktion af CYP3A4:</i> ↓ Daclatasvir	Samtidig administration af Daklinza og perikon eller andre potente CYP3A4-induktorer er kontraindiceret (se pkt.4.3).

**Tabel 4: Interaktioner og dosisanbefalinger ved samtidige lægemidler**

Lægemidler angivet efter terapeutisk område	Interaktion	Anbefalinger ved samtidig administration
<b>HORMONELLE KONTRACEPTIONSMIDLER</b>		
<b>Ethinylestradiol 35 µg en gang dagligt i 21 dage + norgestimat 0,180/0,215/0,250 mg en gang dagligt i 7/7/7 dage</b> (daclatasvir 60 mg en gang dagligt)	↔ Ethinylestradiol AUC: 1,01 (0,95; 1,07) C <sub>max</sub> : 1,11 (1,02; 1,20)  ↔ Norelgestromin AUC: 1,12 (1,06; 1,17) C <sub>max</sub> : 1,06 (0,99; 1,14)  ↔ Norgestrel AUC: 1,12 (1,02; 1,23) C <sub>max</sub> : 1,07 (0,99; 1,16)	Et oralt svangerskabsforebyggende middel med ethinylestradiol 35 µg og norgestimat. 0,180/0,215/0,250 mg anbefales med Daklinza. Andre orale svangerskabsforebyggende midler er ikke undersøgt.
<b>IMMUNOSUPPRESSIVA</b>		
<b>Ciclosporin 400 mg enkeltdosis</b> (daclatasvir 60 mg en gang dagligt)	↔ Daclatasvir AUC: 1,40 (1,29; 1,53) C <sub>max</sub> : 1,04 (0,94; 1,15) C <sub>min</sub> : 1,56 (1,41; 1,71)  ↔ Ciclosporin AUC: 1,03 (0,97; 1,09) C <sub>max</sub> : 0,96 (0,91; 1,02)	Dosisjustering er ikke nødvendig for nogen af lægemidlerne, når Daklinza administreres sammen med ciclosporin, tacrolimus, sirolimus eller mycophenolatmofetil.
<b>Tacrolimus 5 mg enkeltdosis</b> (daclatasvir 60 mg en gang dagligt)	↔ Daclatasvir AUC: 1,05 (1,03; 1,07) C <sub>max</sub> : 1,07 (1,02; 1,12) C <sub>min</sub> : 1,10 (1,03; 1,19)  ↔ Tacrolimus AUC: 1,00 (0,88; 1,13) C <sub>max</sub> : 1,05 (0,90 ; 1,23)	
<b>Sirolimus Mycophenolatmofetil</b>	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventes:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Immunosuppressiva	
<b>LIPIDSÆNKENDE MIDLER</b>		
<i>HMG-CoA-reduktasehæmmere</i>		
<b>Rosuvastatin 10 mg enkeltdosis</b> (daclatasvir 60 mg en gang dagligt)	↑ Rosuvastatin AUC: 1,58 (1,44; 1,74) C <sub>max</sub> : 2,04 (1,83; 2,26)  Daclatasvirs hæmning af OATP1B1 og BCRP	Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af Daklinza og rosuvastatin eller andre substrater for OATP1B1 eller BCRP.
<b>Atorvastatin Fluvastatin Simvastatin Pitavastatin Pravastatin</b>	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventes på grund af daclatasvirs hæmning af OATP 1B1 og/eller BCRP:</i> ↑ Koncentration af statin	

**Tabel 4: Interaktioner og dosisanbefalinger ved samtidige lægemidler**

Lægemidler angivet efter terapeutisk område	Interaktion	Anbefalinger ved samtidig administration
<b>NARKOTISKE ANALGETIKA</b>		
<b>Buprenorphin/naloxon, 8/2 mg til 24/6 mg en gang dagligt individuel dosis*</b> (daclatasvir 60 mg en gang dagligt)  * Undersøgt hos opioidafhængige voksne i stabil vedligeholdelsesbehandling med buprenorphin/naloxon.	↔ Daclatasvir AUC: ↔* C <sub>max</sub> : ↔* C <sub>min</sub> : ↔*  ↑ Buprenorphin AUC: 1,37 (1,24; 1,52) C <sub>max</sub> : 1,30 (1,03 ; 1,64) C <sub>min</sub> : 1,17 (1,03; 1,32)  ↑ Norbuprenorphin AUC: 1,62 (1,30; 2,02) C <sub>max</sub> : 1,65 (1,38 ; 1,99) C <sub>min</sub> : 1,46 (1,12; 1,89)  *Sammenlignet med historiske data.	Dosisjustering af Daklinza eller buprenorphin er ikke nødvendig, men det anbefales, at patienterne monitoreres for tegn på opiattoksicitet.
<b>Methadon, 40-120 mg en gang dagligt individuel dosis*</b> (daclatasvir 60 mg en gang dagligt)  * Undersøgt hos opioidafhængige voksne i stabil vedligeholdelsesbehandling med methadon.	↔ Daclatasvir AUC: ↔* C <sub>max</sub> : ↔* C <sub>min</sub> : ↔*  ↔ R-methadon AUC: 1,08 (0,94; 1,24) C <sub>max</sub> : 1,07 (0,97; 1,18) C <sub>min</sub> : 1,08 (0,93; 1,26)  *Sammenlignet med historiske data.	Dosisjustering af Daklinza eller methadon er ikke nødvendig.
<b>SEDATIVA</b>		
<i>Benzodiazepiner</i>		
<b>Midazolam 5 mg enkeltdosis</b> (daclatasvir 60 mg en gang dagligt)	↔ Midazolam AUC: 0,87 (0,83; 0,92) C <sub>max</sub> : 0,95 (0,88; 1,04)	Dosisjustering er ikke nødvendig for midazolam, andre benzodiazepiner eller andre CYP3A4-substrater ved samtidig administration af Daklinza.
<b>Triazolam</b> <b>Alprazolam</b>	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventes:</i> ↔ Triazolam ↔ Alprazolam	

Der forventes ingen klinisk relevant indvirkning på farmakokinetikken af hverken det ene eller det andet lægemiddel ved administration af daclatasvir sammen med nogen af følgende: PDE-5-hæmmere, ACE-hæmmere (f.eks. enalapril), angiotensin II-receptorantagonister (f.eks. losartan, irbesartan, olmesartan, candesartan, valsartan), disopyramid, propafenon, flecainid, mexilitin, kinidin eller antacida.

#### Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Graviditet

Der foreligger ingen data om anvendelse af daclatasvir til gravide kvinder.



Studier med daclatasvir hos dyr har vist embryotoksiske og teratogene virkninger (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Daklinza bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender kontrception (se pkt. 4.4). Anvendelse af yderst sikker kontrception bør fortsætte i 5 uger efter ophør med behandling med Daklinza (se pkt. 4.5).

Eftersom Daklinza anvendes i kombination med andre midler, gælder kontraindikationer og advarsler for disse lægemidler.

Se produktresuméet for ribavirin og peginterferon alfa for oplysninger om graviditet og prævention.

#### Amning

Det er ukendt, om daclatasvir udskilles i human mælk.

Eksisterende farmakokinetiske og toksikologiske data hos dyr har vist, at daclatasvir og dets metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Mødre skal oplyses om, at de ikke må amme deres barn, hvis de tager Daklinza.

#### Fertilitet

Der foreligger ingen data om daclatasvirs virkning på fertilitet hos mennesker.

Hos rotter er der ikke observeret effekt på parringsevne eller fertilitet (se pkt. 5.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Svimmelhed er rapporteret under behandling med Daklinza i kombination med sofosbuvir, og at der er rapporteret om svimmelhed, koncentrationsbesvær, sløret syn og nedsat synsskarphed under behandling med Daklinza i kombination med peginterferon alfa og ribavirin.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oversigt over sikkerhedsprofilen

Daclatasvirs overordnede sikkerhedsprofil er baseret på data fra 2.215 patienter med kronisk HCV-infektion, som fik Daklinza en gang dagligt enten i kombination med sofosbuvir, med eller uden ribavirin (n=679, puljede data), eller i kombination med peginterferon alfa og ribavirin (n=1.536, puljede data) fra i alt 14 kliniske studier.

#### *Daklinza i kombination med sofosbuvir*

De hyppigst rapporterede bivirkninger var træthed, hovedpine og kvalme. Bivirkninger af sværhedsgrad 3 blev rapporteret hos færre end 1% af patienterne, og ingen patienter fik en grad 4-bivirkning. Fire patienter seponerede Daklinza på grund af bivirkninger, hvoraf kun en blev vurderet til at være relateret til studiebehandlingen.

#### *Daklinza i kombination med peginterferon alfa og ribavirin*

De hyppigst rapporterede bivirkninger var træthed, hovedpine, pruritus, anæmi, influenza-lignende sygdom, kvalme, insomni, neutropeni, asteni, udslæt, nedsat appetit, tør hud, alopeci, pyreksi, myalgi, irritabilitet, hoste, diarre, dyspnø og artralgi. De hyppigst rapporterede bivirkninger af en sværhedsgrad på minimum 3 (hyppighed på 1% eller mere) var neutropeni, anæmi, lymfopeni og trombocytopeni. Sikkerhedsprofilen for daclatasvir i kombination med peginterferon alfa og ribavirin var den samme som for peginterferon alfa og ribavirin alene, herunder blandt patienter med cirrose.

#### Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne er anført i Tabel 5 efter behandlingsregime, systemorganklasse og hyppighed: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) og meget sjælden ( $< 1/10.000$ ). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

**Tabel 5: Bivirkninger i kliniske studier**

Systemorganklasse	Bivirkninger
-------------------	--------------

<b>Hyppighed</b>	<i>Daklinza + sofosbuvir + ribavirin N=203</i>	<i>Daklinza + sofosbuvir N=476</i>
<b>Blod og lymfesystem</b>		
meget almindelig	anæmi	
<b>Metabolisme og ernæring</b>		
almindelig	nedsat appetit	
<b>Psykiske forstyrrelser</b>		
almindelig	insomni, irritabilitet	insomni
<b>Nervesystemet</b>		
meget almindelig	hovedpine	hovedpine
almindelig	svimmelhed, migræne	svimmelhed, migræne
<b>Vaskulære sygdomme</b>		
almindelig	hedeture	
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>		
almindelig	dyspnø, funktionsdyspnø, hoste, tilstoppet næse	
<b>Mave-tarm-kanalen</b>		
meget almindelig	kvalme	
almindelig	diarre, opkastning, abdominalsmerter, gastroøsofageal reflukssygdom, obstipation, mundtørhed, flatulens	kvalme, diarre, abdominalsmerter
<b>Hud og subkutane væv</b>		
almindelig	udslæt, alopeci, pruritus, tør hud	
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>		
almindelig	artralgi, myalgi	artralgi, myalgi
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>		
meget almindelig	træthed	træthed

#### *Afvigelser ved laboratoriefund*

I kliniske studier med Daklinza i kombination med sofosbuvir med eller uden ribavirin oplevede 2% af patienterne fald i hæmoglobin grad 3; alle disse patienter fik Daklinza + sofosbuvir + ribavirin. Der blev observeret grad 3/4 stigning i total-bilirubin hos 5% af patienterne (alle tilfælde optrådte hos patienter, som samtidigt var inficeret med hiv-infektion og fik atazanavir, patienter med Child-Pugh A, B eller C cirrose eller patienter, som havde gennemgået en levertransplantation).

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

##### *Hjertearytmier*

Der er iagttaget svær bradykardi og hjerteblok ved anvendelse af Daklinza i kombination med sofosbuvir samtidig med amiodaron og/eller andre hjertefrekvenssænkende lægemidler (se pkt. 4.4 og 4.5).

##### Pædiatrisk population

Daklinzas sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

##### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## 4.9 Overdosering

Der er begrænset erfaring med uforsætlig overdosering af daclatasvir i kliniske studier. I kliniske fase 1-studier fik raske forsøgspersoner, som fik op til 100 mg en gang dagligt i op til 14 dage eller enkelt-doser på op til 200 mg, ingen uventede bivirkninger.

Der findes ingen kendt antidot mod overdosering af daclatasvir. Behandling af overdosering med daclatasvir bør bestå af almindelig understøttende behandling, herunder monitorering af vitale funktioner og observation af patientens kliniske status. Eftersom daclatasvir i udstrakt grad er proteinbundet (99%) og har en molekylvægt på >500, er det usandsynligt at dialyse kan reducere plasmakoncentrationen af daclatasvir i signifikant grad.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Direkte virkende antivirale midler, ATC-kode: J05AX14.

#### Virkningsmekanisme

Daclatasvir er en hæmmer af det ustrukturelle protein 5A (NS5A), som er et multifunktionelt protein, der udgør en vigtig del af HCV-replikationskomplekset. Daclatasvir hæmmer både viral RNA replikation og dannelse af virion.

#### Antiviral aktivitet i cellekulturer

Daclatasvir er en hæmmer af HCV-genotyper 1a- og 1b-replikation i cellebaserede replikon-tests med effektive koncentrationstværdier (50% reduktion, EC<sub>50</sub>) på henholdsvis 0,003-0,050 og 0,001-0,009 nM afhængig af testmetoden. Daclatasvir EC<sub>50</sub>-værdierne i replikon-systemet var 0,003-1,25 nM for genotype 3a, 4a, 5a og 6a og 0,034-19 nM for genotype 2a samt 0,020 nM for infektiøs genotype 2a (JFH-1) virus.

Daclatasvir viste additiv og synergistisk interaktion med interferon alfa, HCV ustrukturelt protein 3 (NS3)-PI<sup>3</sup>ere, HCV ustrukturelt protein 5B (NS5B) non-nukleosid hæmmere og HCV-NS5B nukleosidanaloger i kombinationsstudier, der anvendte det cellebaserede HCV-replikonsystem. Der blev ikke observeret antagonisme af antiviral aktivitet.

Der blev ikke observeret relevant antiviral aktivitet mod en række RNA- og dna-vira, herunder hiv, hvilket bekræfter, at daclatasvir, som hæmmer et HCV specifikt mål, er stærkt selektivt for HCV.

#### Resistens i cellekulturer

Substitutioner, der medførte daclatasvir-resistens i genotype 1-4, blev observeret i NS5A's aminosyreregion N-terminal 100 i et cellebaseret replikon-system. L31V og Y93H var hyppigt observerede resistenssubstitutioner i genotype 1b, mens M28T, L31V/M, Q30E/H/R og Y93C/H/N var hyppigt observerede resistenssubstitutioner i genotype 1a. Disse substitutioner medførte lav resistens (EC<sub>50</sub> <1 nM) for genotype 1b og højere grad af resistens for genotype 1a (EC<sub>50</sub> op til 350 nM). De mest resistente varianter med enkelt aminosyre substitution i genotype 2a og genotype 3a var henholdsvis F28S (EC<sub>50</sub> >300 nM) og Y93H (EC<sub>50</sub> >1.000 nM). I genotype 4 blev aminosyre substitution ved 30 og 93 (EC<sub>50</sub> < 16 nM) hyppigt selekteret.

#### *Krydsresistens*

HCV-replikoner, der viste daclatasvir-associeret resistenssubstitutioner, bevarede deres følsomhed over for interferon alfa og andre anti-HCV stoffer med forskellige virkningsmekanismer som f.eks. NS3 protease- og NS5B polymerase (nukleosid og non-nukleosid)-hæmmere.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

I kliniske studier med daclatasvir i kombination med sofosbuvir eller med peginterferon alfa og ribavirin blev plasmaværdierne for HCV-RNA målt ved hjælp af COBAS TaqMan HCV-testen (version 2.0), med *High Pure*-systemet, med en nedre kvantificeringsgrænse (LLOQ) på 25 IE/ml. SVR var det primære endepunkt til bestemmelse af HCV-helbredelsesraten, som blev defineret som

HCV-RNA mindre end LLOQ ved uge 12 efter afsluttet behandling (SVR12) for studierne AI444040, ALLY-1 (AI444215), ALLY-2 (AI444216), ALLY-3 (AI444218), AI444042 og AI444043 og som HCV-RNA ikke-detekterbart ved uge 24 efter afsluttet behandling (SVR24) for studie AI444010.

#### *Daclatasvir i kombination med sofosbuvir*

Sikkerheden og virkningen af daclatasvir 60 mg en gang dagligt i kombination med sofosbuvir 400 mg en gang dagligt til behandling af patienter med kronisk HCV-infektion blev undersøgt i fire åbne studier (AI444040, ALLY-1, ALLY-2 og ALLY-3).

I AI444040 studiet fik 211 voksne med HCV-genotype 1-, 2- eller 3-infektion og uden cirrose daclatasvir og sofosbuvir med eller uden ribavirin. Blandt de 167 patienter med HCV-genotype 1-infektion var 126 behandlingsnaive og hos 41 var tidligere behandling mislykket med PI-behandling (boceprevir eller telaprevir). Alle 44 patienter med HCV-genotype 2 (n=26) eller 3 (n=18) infektion var behandlingsnaive. Behandlingsvarigheden var 12 uger for 82 behandlingsnaive HCV-genotype 1-patienter og 24 uger for alle andre patienter i studiet. De 211 patienter havde en gennemsnitsalder på 54 år (interval: 20 til 70); 83% var hvide; 12% var sorte/afroamerikanere; 2% var asiater og 20% var latinamerikanere. Den gennemsnitlige score i FibroTest (en valideret non-invasiv diagnostisk analyse) var 0,460 (interval: 0,03 til 0,89). En omregning af FibroTest score til den tilsvarende METAVIR score indikerer, at 35% af alle patienter (49% af patienterne med tidligere mislykket PI-behandling, 30% af patienterne med genotype 2 eller 3) havde  $\geq$ F3 leverfibrose. De fleste patienter i dette studie (71%, herunder 98% med tidligere mislykket PI-behandling) havde IL-28B rs12979860 non-CC-genotyper.

SVR12 blev nået hos 99% af patienterne med HCV-genotype 1, 96% af patienterne med genotype 2 og 89% af patienterne med genotype 3 (se Tabel 6 og 7). Respons indtraf hurtigt (viral belastning ved uge 4 viste, at flere end 97% af patienterne responderede på behandlingen) og var ikke påvirket af HCV-undergruppe (1a/1b), IL28B-genotype eller anvendelse af ribavirin. Blandt behandlingsnaive patienter med HCV-RNA-resultater ved både opfølgingsuge 12 og 24 var konkordansen mellem SVR12 og SVR24 99,5% uanset behandlingsvarighed.

Behandlingsnaive patienter med HCV-genotype 1, som fik 12 ugers behandling, viste lignende respons som de, der blev behandlet i 24 uger (Tabel 6).

**Tabel 6: Behandlingsresultater, daclatasvir i kombination med sofosbuvir, HCV-genotype 1 i AI444040-studiet**

	Behandlingsnaive			Tidligere mislykket behandling med telaprevir eller boceprevir		
	daclatasvir + sofosbuvir N=70	daclatasvir + sofosbuvir + ribavirin N=56	Alle N=126	daclatasvir + sofosbuvir N=21	daclatasvir + sofosbuvir + ribavirin N=20	Alle N=41
Afsluttet behandling						
HCV-RNA ikke detekterbart	70 (100%)	56 (100%)	126 (100%)	19 (91%)	19 (95%)	38 (93%)
SVR12 (samlet)*	70 (100%)	55 (98%)*	125 (99%)*	21 (100%)	20 (100%)	41 (100%)
12 ugers behandlingsvarighed	41/41 (100%)	40/41 (98%)	81/82 (99%)	-	-	-
24 ugers behandlingsvarighed	29/29 (100%)	15/15 (100%)	44/44 (100%)	21 (100%)	20 (100%)	41 (100%)
$\geq$ F3 leverfibrose	-	-	41/41 (100%)	-	-	20/20 (100%)

\* Patienter, som manglende data ved opfølgingsuge 12 blev betragtet som responderende patienter, hvis deres næste tilgængelige HCV-RNA værdi var <LLOQ. En behandlingsnaiv patient manglede data for både uge 12 og 24 efter behandlingen.

**Tabel 7: Behandlingsresultater, daclatasvir i kombination med sofosbuvir i 24 uger, behandlingsnaive patienter med HCV-genotype 2 eller 3 i AI444040-studiet**

	Genotype 2			Genotype 3		
	daclatasvir + sofosbuvir N=17	daclatasvir + sofosbuvir + ribavirin N=9	Alle Genotype 2 N=26	daclatasvir + sofosbuvir N=13	daclatasvir + sofosbuvir + ribavirin N=5	Alle Genotype 3 N=18
Afsluttet behandling						
HCV-RNA ikke detekterbart	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 leverfibrose			8/8 (100%)			5/5 (100%)
<b>Virologisk svigt</b>						
Virologisk gennembrud**	0	0	0	1 (8%)	0	1 (6%)
Recidiv**	0	0	0	1/11 (9%)	0	1/16 (6%)

\* Patienter, som havde manglende data ved opfølgingsuge 12, blev betragtet som responderende patienter, hvis deres næste tilgængelige HCV-RNA værdi var <LLOQ. En patient med HCV-genotype 2-infektion manglede data for både uge 12 og 24 efter behandlingen.

\*\* Patienten med virologisk gennembrud opfyldte den oprindelige protokoldefinition på bekræftet HCV-RNA <LLOQ, detekterbart ved uge 8. Recidiv blev defineret som HCV-RNA ≥LLOQ ved opfølgning efter HCV-RNA <LLOQ ved behandlingsafslutning. Recidiv omfatter observationer til opfølgingsuge 24.

### **Fremskreden cirrose og efter levertransplantation (ALLY-1)**

I studie ALLY-1 blev behandlingsregimet med daclatasvir, sofosbuvir og ribavirin, administreret i 12 uger, undersøgt hos 113 voksne med kronisk hepatitis C og Child-Pugh A, B eller C cirrose (n=60) eller recidiv af HCV efter levertransplantation (n=53). Patienter med HCV-genotype 1-, 2-, 3-, 4-, 5- eller 6-infektion var egnede til inklusion. Patienterne fik daclatasvir 60 mg en gang dagligt, sofosbuvir 400 mg en gang dagligt og ribavirin (600 mg som startdosis) i 12 uger og blev monitoreret i 24 uger efter behandlingsafslutning. Patienternes demografiske data og vigtigste sygdoms karakteristika er vist i tabel 8.

**Tabel 8: Demografiske data og vigtigste sygdoms karakteristika i ALLY-1-studiet**

	Cirrosekohorte	Efter levertransplantation
	N = 60	N = 53
Alder (år): median (interval)	58 (19-75)	59 (22-82)
Race: Kaukasisk	57 (95%)	51 (96%)
Sort/afroamerikansk	3 (5%)	1 (2%)
Andet	0	1 (2%)
HCV-genotype:		
1a	34 (57%)	31 (58%)
1b	11 (18%)	10 (19%)
2	5 (8%)	0
3	6 (10%)	11 (21%)
4	4 (7%)	0
6	0	1 (2%)

**Tabel 8: Demografiske data og vigtigste sygdomskarakteristika i ALLY-1-studiet**

	Cirrosekohorte N = 60	Efter levertransplantation N = 53
Fibrosestadium		
F0	0	6 (11%)
F1	1 (2%)	10 (19%)
F2	3 (5%)	7 (13%)
F3	8 (13%)	13 (25%)
F4	48 (80%)	16 (30%)
Ikke rapporteret	0	1 (2%)
Child-Pugh-klasser		ND
CP A	12 (20%)	
CP B	32 (53%)	
CP C	16 (27%)	
MELD-score		ND
gennemsnitlig	13,3	
median	13,0	
Q1, Q3	10, 16	
Min., Maks.	8, 27	

ND: Ikke fastlagt

SVR12 blev nået hos 83% (50/60) af patienterne i cirrosekohorten med en markant forskel mellem patienter med Child-Pugh A eller B (92-94%) sammenlignet med patienter med Child-Pugh C og 94% af patienterne i kohorten, der havde gennemgået en levertransplantation (tabel 9). SVR-raterne var sammenlignelige uafhængigt af alder, race, køn, IL28B-allelstatus og HCV-RNA-niveau ved *baseline*. I cirrosekohorten gennemgik 4 patienter med hepatocellulært karcinom en levertransplantation efter 1–71 dages behandling. 3 af de 4 patienter fik forlænget behandlingen med 12 uger efter levertransplantationen, og 1 patient, der blev behandlet i 23 dage før transplantation, fik ikke forlænget behandlingen. Alle 4 patienter nåede SVR12.

**Tabel 9: Behandlingsresultater for daclatasvir i kombination med sofosbuvir og ribavirin i 12 uger hos patienter med cirrose eller recidiv af HCV efter levertransplantation. ALLY-1-studiet**

	Cirrosekohorte N=60		Efter levertransplantation N=53	
Afsluttet behandling				
HCV-RNA ikke-detekterbart	58/60 (97%)		53/53 (100%)	
	SVR12	Recidiv	SVR12	Recidiv
Alle patienter	50/60 (83%)	9/58* (16%)	50/53 (94%)	3/53 (6%)
Cirrose			ND	ND
CP A	11/12 (92%)	1/12 (8%)		
CP B	30/32 (94%)	2/32 (6%)		
CP C	9/16 (56%)	6/14 (43%)		
Genotype 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%)

**Tabel 9: Behandlingsresultater for daclatasvir i kombination med sofosbuvir og ribavirin i 12 uger hos patienter med cirrose eller recidiv af HCV efter levertransplantation. ALLY-1-studiet**

	Cirrosekohorte		Efter levertransplantation	
	N=60		N=53	
Genotype 2	4/5 (80%)	1/5 (20%)	-	-
Genotype 3	5/6 (83%)	1/6 (17%)	10/11 (91%)	1/11 (9%)
Genotype 4	4/4 (100%)	0%	-	-
Genotype 6	-	-	1/1 (100%)	0%

ND: Ikke fastlagt

\* 2 patienter havde detekterbart HCV-RNA ved afslutning af behandlingen; 1 af disse patienter nåede SVR.

#### **Samtidig infektion med HCV/hiv (ALLY-2)**

I studie ALLY-2 blev kombinationen af daclatasvir og sofosbuvir, administreret i 12 uger, undersøgt hos 153 voksne med kronisk hepatitis C og samtidig hiv-infektion; 101 patienter var HCV-behandlingsnaive, og hos 52 patienter havde tidligere HCV-behandling fejlet. Patienter med HCV-genotype 1-, 2-, 3-, 4-, 5- eller 6-infektion var egnede til inklusion, herunder patienter med kompenseret cirrose (Child-Pugh A). Dosis af daclatasvir blev tilpasset den samtidige antiretrovirale behandling. Patienternes demografiske data og vigtigste sygdomskarakteristika ved *baseline* er vist i tabel 10.

**Tabel 10: Demografiske data og *baseline*-karakteristika i ALLY-2-studiet**

Patientfordeling	daclatasvir + sofosbuvir 12 uger N = 153
Alder (år): median (interval)	53 (24-71)
Race:	
Kaukasisk	97 (63%)
Sort/Afroamerikansk	50 (33%)
Andet	6 (4%)
HCV-genotype:	
1a	104 (68%)
1b	23 (15%)
2	13 (8%)
3	10 (7%)
4	3 (2%)
Kompenseret cirrose	24 (16%)
Samtidig hiv-behandling:	
PI-baseret	70 (46%)
NNRTI-baseret	40 (26%)
Andet	41 (27%)
Ingen	2 (1%)

Samlet set blev SVR12 nået af 97% (149/153) af patienterne, der fik daclatasvir og sofosbuvir i 12 uger i ALLY-2. SVR-rater var >94% på tværs af antiretroviral kombinationsbehandling (cART), inklusive boostet-PI-, NNRTI- og integrasehæmmer (INSTI)-baseret behandling. SVR-rater var sammenlignelige uafhængigt af hiv-behandling, alder, race, køn, IL28B-allelstatus og HCV-RNA-niveau ved *baseline*. Resultater opdelt efter tidligere behandlingserfaring er vist i tabel 11.

En tredje behandlingsgruppe i ALLY-2-studiet omfattede 50 HCV-behandlingsnaive patienter med samtidig hiv-infektion, som fik daclatasvir og sofosbuvir i 8 uger. Demografiske data og *baseline*-karakteristika for disse 50 patienter var generelt sammenlignelige med demografiske data og

baseline-karakteristika for patienter, som fik 12 ugers studiebehandling. SVR-raten for patienter, der blev behandlet i 8 uger, var lavere end for patienter, som fik 12 ugers behandling, hvilket er vist i tabel 11.

**Tabel 11: Behandlingsresultater for daclatasvir i kombination med sofosbuvir hos patienter med samtidig HCV/hiv-infektion. ALLY-2-studiet**

	8 ugers behandling		12 ugers behandling	
	HCV-behand- lingsnaive	HCV-behand- lingsnaive	HCV-behand- lingsnaive	HCV-behand- lingserfarne*
	N=50	N=101	N=52	
Afsluttet behandling				
HCV-RNA ikke-detekterbart	50/50 (100%)	100/101 (99%)	52/52 (100%)	
SVR12	38/50 (76%)	98/101 (97%)	51/52 (98%)	
Uden cirrose**	34/44 (77%)	88/90 (98%)	34/34 (100%)	
Med cirrose**	3/5 (60%)	8/9 (89%)	14/15 (93%)	
Genotype 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%)	
Genotype 2	5/6 (83%)	11/11 (100%)	2/2 (100%)	
Genotype 3	2/3 (67%)	6/6 (100%)	4/4 (100%)	
Genotype 4	0	1/1 (100%)	2/2 (100%)	
<b>Virologisk svigt</b>				
Detekterbart HCV-RNA ved afsluttet behandling	0	1/101 (1%)	0	
Recidiv	10/50 (20%)	1/100 (1%)	1/52 (2%)	
Manglende data efter behandlingsophør	2/50 (4%)	1/101 (1%)	0	

\* Hovedsageligt interferon-baseret behandling +/-NS3/4 PI.

\*\* Cirrose blev konstateret ved leverbiopsi, FibroScan >14,6 kPa eller FibroTest score  $\geq 0,75$  og aspartataminotransferase (ASAT): blodplade-indeks (APRI) >2. Hos 5 patienter var cirrostatus uvis.

### **HCV-genotype 3 (ALLY-3)**

I ALLY-3 studiet blev kombinationen daclatasvir og sofosbuvir administreret i 12 uger til 152 voksne smittet med HCV-genotype 3; 101 patienter var behandlingsnaive, og 51 patienter havde gennemgået mislykket antiviral behandling. Medianalderen var 55 år (aldersspænd: 24 til 73); 90% af patienterne var hvide; 4% var sorte/afroamerikanske; 5% var asiatiske; 16% var latinamerikanske. Median viral belastning var 6,42 log<sub>10</sub> IE/ml, og 21% af patienterne havde kompenseret cirrose. Størstedelen af patienterne (61%) havde IL-28B rs12979860 non-CC-genotyper.

SVR12 blev nået hos 90% af de behandlingsnaive patienter og hos 86% af de behandlingserfarne patienter. Respons indtraf hurtigt (viral belastning ved uge 4 viste, at mere end 95% af patienterne responderede på behandlingen), og var ikke påvirket af IL28B-genotype. SVR12-raterne var lavere hos patienter med cirrose (se Tabel 12).

**Tabel 12: Behandlingsresultater, daclatasvir i kombination med sofosbuvir i 12 uger, patienter med HCV-genotype 3 i ALLY-3-studiet**



	Behandlingsnaiv N=101	Behandlings- erfaren* N=51	Total N=152
Afsluttet behandling			
HCV-RNA ikke detekterbart	100 (99%)	51 (100%)	151 (99%)
SVR12	91 (90%)	44 (86%)	135 (89%)
Uden cirrose**	73/75 (97%)	32/34 (94%)	105/109 (96%)
Med cirrose**	11/19 (58%)	9/13 (69%)	20/32 (63%)
<b>Virologisk svigt</b>			
Virologisk gennembrud	0	0	0
Detekterbart HCV-RNA ved slutning af behandling	1 (1%)	0	1 (0,7%)
Recidiv	9/100 (9%)	7/51 (14%)	16/151 (11%)

\* Hovedsageligt interferon-baseret behandling, men 7 patienter fik sofosbuvir + ribavirin, og 2 patienter fik en cyclophilin-hæmmer.

\*\* Cirrose blev konstateret ved hjælp af leverbiopsi (METAVIR F4) hos 14 patienter, FibroScan >14,6 kPa hos 11 patienter eller FibroTest score  $\geq 0,75$  og aspartataminotransferase (ASAT): indeks for trombocytratio (APRI) >2 hos 7 patienter. Hos 11 patienter var cirrosestatus ikke tilgængelig eller inkonklusiv (FibroTest score >0,48 til <0,75 eller APRI >1 til  $\leq 2$ ).

### Compassionate use

Patienter med HCV-infektion (uanset genotype) og med høj risiko for dekomensation eller død inden for 12 måneder uden behandling blev behandlet i *compassionate use* programmer. Patienter med genotype 3-infektion blev behandlet med daclatasvir + sofosbuvir +/- ribavirin i 12 eller 24 uger, hvoraf den lange behandlingsperiode blev associeret med en lavere risiko for recidiv (ca. 5%) i en foreløbig analyse. Relevansen af at inkludere ribavirin som en del af 24-ugers- behandlingsregimet er ukendt. I en kohorte blev størstedelen af patienterne behandlet med daclatasvir + sofosbuvir + ribavirin i 12 uger. Recidivraten var ca. 15% og var ens hos patienter med Child-Pugh A, B og C. Programmerne gør det ikke muligt at lave en direkte sammenligning af virkningen i 12- og 24-ugers-regimerne.

### *Daclatasvir i kombination med peginterferon alfa og ribavirin*

AI444042 og AI444010 var randomiserede, dobbeltblinde studier, som undersøgte daclatasvirs sikkerhed og virkning i kombination med peginterferon alfa og ribavirin (pegIFN/RBV) til behandling af kronisk HCV-infektion hos behandlingsnaive voksne med kompenseret leversygdom (herunder cirrose). AI444042 inkluderede patienter med HCV-genotype 4-infektion og AI444010 inkluderede patienter med enten genotype 1 eller 4. AI444043 var et åbent, enkeltarmsstudie med daclatasvir sammen med pegIFN/RBV hos behandlingsnaive voksne med kronisk HCV-genotype 1-infektion, som samtidigt var inficeret med hiv.

AI444042: Patienterne fik daclatasvir 60 mg en gang dagligt (n=82) eller placebo (n=42) plus pegIFN/RBV i 24 uger. Patienterne i daclatasvir behandlingsgruppen, som ikke havde ikke-detekterbart HCV-RNA ved hverken uge 4 og 12 og alle placebo-behandlede patienter fortsatte med pegIFN/RBV i yderligere 24 uger. De behandlede patienter havde en gennemsnitsalder på 49 år (interval: 20 til 71); 77% of patienterne var hvide; 19% var sorte/afroamerikanere; 4% var latinamerikanere. Ti procent af patienterne havde kompenseret cirrose, og 75% af patienterne havde IL-28B rs12979860 non-CC-genotyper. Behandlingsresultaterne fra studie AI444042 er vist i tabel 13. Respons indtraf hurtigt (ved uge 4 havde 91% af patienterne behandlet med daclatasvir HCV-RNA <LLOQ). SVR12-rater var højere for patienter med IL-28B CC-genotypen end for dem med non-CC genotyper og for patienter med HCV-RNA under 800,000 IU/ml ved *baseline* men konsekvent højere hos daclatasvir-behandlede patienter end hos placebo-behandlede patienter i alle undergrupper.

AI444010: Patienterne fik daclatasvir 60 mg en gang dagligt (n=158) eller placebo (n=78) plus pegIFN/RBV til og med uge 12. Patienter, som blev placeret i behandlingsgruppen, der fik daclatasvir 60 mg en gang dagligt og som havde HCV-RNA <LLOQ ved uge 4 og ikke-detekterbart HCV-RNA ved uge 10 blev herefter randomiseret til at få yderligere 12 uger med daclatasvir 60 mg + pegIFN/RBV eller placebo + pegIFN/RBV i en samlet i behandlingsperiode på 24 uger. Patienter, som oprindeligt blev placeret i behandlingsgruppen, der fik placebo og patienter i daclatasvir-gruppen, som ikke nåede HCV-RNA <LLOQ ved uge 4 og ikke-detekterbart HCV-RNA ved uge 10 fortsatte med pegIFN/RBV og gennemførte 48 ugers behandling. De behandlede patienter havde en gennemsnitsalder på 50 år (interval: 18 til 67); 79% af patienterne var hvide; 13% var sorte/afroamerikanere; 1% var asiater og 9% var latinamerikanere. Syv procent af patienterne havde kompenseret cirrose; 92% havde HCV-genotype 1 (72% 1a og 20% 1b) og 8% havde HCV-genotype 4; 65% af patienterne havde IL-28B rs12979860 non-CC-genotyper.

Behandlingsresultaterne fra studie AI444010 for patienter med HCV-genotype 4 er vist i tabel 13. For HCV-genotype 1 var SVR12 raterne 64% (54% for 1a; 84% for 1b) for patienter, der blev behandlet med daclatasvir + pegIFN/RBV og 36% for patienter, der blev behandlet med placebo + pegIFN/RBV. For daclatasvir-behandlede patienter med HCV-RNA-resultater ved både opfølgingsuge 12 og 24, var konkordansen mellem SVR12 og SVR24 97% for HCV-genotype 1 og 100% for HCV-genotype 4.

**Tabel 13: Behandlingsresultater, daclatasvir i kombination med peginterferon alfa og ribavirin (pegIFN/RBV), behandlingsnaive patienter med HCV-genotype 4**

	Studie AI444042		Studie AI444010	
	daclatasvir + pegIFN/RBV N=82	pegIFN/RBV N=42	daclatasvir + pegIFN/RBV N=12	pegIFN/RBV N=6
Afsluttet behandling				
HCV-RNA ikke detekterbart	74 (90%)	27 (64%)	12 (100%)	4 (67%)
SVR12*	67 (82%)	18 (43%)	12 (100%)	3 (50%)
Uden cirrose	56/69 (81%)**	17/38 (45%)	12/12 (100%)	3/6 (50%)
Med cirrose	7/9 (78%)**	1/4 (25%)	0	0
<b>Virologisk svigt</b>				
Virologisk svigt under behandling	8 (10%)	15 (36%)	0	0
Recidiv	2/74 (3%)	8/27 (30%)	0	1/4 (25%)

\* Patienter, som havde manglende data ved opfølgingsuge 12 blev betragtet som responderende patienter, hvis deres næste tilgængelige HCV-RNA-værdier var <LLOQ.

\*\* Cirrose-status blev ikke rapporteret for fire patienter i daclatasvir + pegIFN/RBV gruppen.

AI444043: 301 behandlingsnaive patienter med HCV-genotype 1-infektion og samtidig hiv-infektion (10% med kompenseret cirrose) blev behandlet med daclatasvir i kombination med pegIFN/RBV. Daclatasvir-dosis var 60 mg en gang dagligt med dosisjustering ved samtidig antiretroviral behandling (se pkt. 4.5). Patienter, der opnåede virologisk respons [ikke-detekterbart HCV-RNA ved uge 4 og 12], afsluttede behandlingen efter 24 uger, mens patienter, som ikke opnåede virologisk respons, fik yderligere 24 ugers behandling med pegIFN/RBV og gennemførte i alt 48 ugers studiebehandling. SVR12 blev opnået hos 74% af patienterne i dette studie (genotype 1a: 70%, genotype 1b: 79%).

### Langtidsdata

Der foreligger begrænsede data fra et igangværende opfølgingsstudie, der skal evaluere varigheden af respons op til 3 år efter behandling med daclatasvir. Blandt de patienter, som nåede SVR12 med daclatasvir og sofosbuvir ( $\pm$  ribavirin) og hvor den gennemsnitlige opfølgningstid var 15 måneder post SVR12, er der ikke observeret recidiv. Blandt de patienter, som nåede SVR12 med daclatasvir + pegIFN/RBV og hvor den gennemsnitlige opfølgningstid var 22 måneder post SVR12, oplevede 1% af patienterne recidiv.

### Resistens i kliniske studier

#### Hyppighed af NS5A-resistensassocierede varianter (RAV'er) ved baseline

NS5A-RAV'er ved *baseline* blev hyppigt observeret i kliniske studier med daclatasvir. I nio fase 2/3-studier med daclatasvir i kombination med peginterferon alfa + ribavirin eller i kombination med sofosbuvir +/- ribavirin blev der set følgende hyppigheder af sådanne RAV'er ved baseline: 7 % i genotype 1a-infektion (M28T, Q30, L31 og/eller Y93), 11 % i genotype 1b-infektion (L31 og/eller Y93H), 51 % i genotype 2-infektion (L31M), 8 % i genotype 3-infektion (Y93H) og 64 % i genotype 4-infektion (L28 og/eller L30).

#### Daclatasvir i kombination med sofosbuvir

##### Baseline-NS5A-RAV'ers indvirkning på helbredelsesrater

Ovennævnte *baseline*-NS5A-RAV'er havde ingen større indvirkning på helbredelsesraten hos patienter, der blev behandlet med sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirin, med undtagelse af Y93H-RAV i genotype 3-infektion (set hos 16/192 [8%] af patienterne). SVR12-raten hos patienter med genotype 3-infektion med denne RAV er nedsat (i praksis recidiv efter respons ved afsluttet behandling), især hos patienter med cirrose. Den samlede helbredelsesrate for patienter med genotype 3-infektion, som blev behandlet i 12 uger med sofosbuvir + daclatasvir (uden ribavirin), var henholdsvis 7/13 (54%) med og 134/145 (92%) uden Y93H-RAV. Der var ikke Y93H-RAV til stede ved *baseline* hos patienter med genotype 3-infektion, som blev behandlet i 12 uger med sofosbuvir + daclatasvir + ribavirin, og derfor kan SVR-resultatet ikke vurderes.

#### Opstået resistens

I en puljet analyse med 629 patienter, som fik daclatasvir og sofosbuvir med eller uden ribavirin i 12 eller 24 uger i fase 2- og 3-studier, kvalificerede 34 patienter sig til resistensanalyse på grund af virologisk svigt eller tidlig seponering af forsøgsmedicinen, og fordi de havde HCV-RNA over 1.000 IE/ml. Observeret opståen af NS5A-resistensassocierede varianter er vist i tabel 14.

**Tabel 14: Oversigt over observerede nyopståede HCV-NS5A-substitutioner under behandling eller followup hos behandlede non-SVR12 forsøgspersoner med HCV-genotype 1-3**

Kategori/ Substitution, n (%)	Genotype 1a	Genotype 1b	Genotype 2	Genotype 3
	N=301	N=79	N=44	N=197
Ikke-responderende (non-SVR12)	14*	1	2*	21**
med <i>baseline</i> og efter <i>baseline</i> forløb	12	1	1	20
med opstået NS5A-RAV'er***	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-sletning	0	1 (100%)	0	0
H58: D, P	2 (17%)	-	-	-
S62: L	-	-	-	2 (10%)
Y93: C, H, N	2 (17%)	0	0	11 (55%)

\* Followup ikke mulig for patient(er)

\*\* En patient blev anset som at have opnået SVR på grund af en protokolfejl (non-SVR)

\*\*\* NS5A-RAV'er monitoreret ved aminosyrepositioner er 28, 29, 30, 31, 32, 58, 62, 92 og 93

Den sofosbuvir-resistensassocierede substitution S282T opstod kun hos 1 non-SVR12 patient med genotype 3-infektion.

Der foreligger ingen data for persistensen af daclatasvir-resistensassocierede substitutioner hos patienter, der blev behandlet med daclatasvir og sofosbuvir med/uden ribavirin, udover 6 måneder efter afsluttet behandling. Opståede daclatasvir-resistensassocierede substitutioner er vist at persistere i 2 år efter afsluttet behandling og endnu længere hos patienter, der blev behandlet med andre daclatasvir-baserede regimer.

### ***Daclatasvir i kombination med peginterferon alfa og ribavirin***

NS5A-RAV'er ved *baseline* (ved M28T, Q30, L31 og Y93 for genotype 1a; ved L31 og Y93 for genotype 1b) øger risikoen for manglende respons hos behandlingsnaive patienter inficeret med genotype 1a- og genotype 1b-infektion. Indvirkningen af NS5A-RAV'er ved *baseline* på helbredelsesraterne for genotype 4-infektion er ikke åbenbar.

I tilfælde af manglende respons på behandlingen med daclatasvir + peginterferon alfa + ribavirin opstod NS5A-RAV'er generelt ved behandlingssvigt (139/153 genotype 1a og 49/57 genotype 1b). De hyppigst detekterede NS5A-RAV'er omfattede Q30E eller Q30R i kombination med L31M. Hos størstedelen af tilfældene med genotype 1a-svigt blev der detekteret NS5A-varianter ved Q30 (127/139 [91%]), og hos størstedelen af tilfældene med genotype 1b-svigt blev der detekteret NS5A-varianter ved L31 (37/49 [76%]) og/eller Y93H (34/49[69%]). Hos et begrænset antal genotype 4-inficerede patienter med manglende respons, blev substitutionerne L28M og L30H/S detekteret i forbindelse med svigt.

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med daclatasvir i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population i behandlingen af kronisk hepatitis C (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Daclatasvirs farmakokinetiske egenskaber er blevet undersøgt hos raske voksne forsøgspersoner og hos patienter med kronisk HCV. Efter flere orale doser af daclatasvir 60 mg en gang dagligt i kombination med peginterferon alfa og ribavirin hos behandlingsnaive patienter med kronisk genotype 1-HCV var gennemsnitlig (CV%)  $C_{max}$  for daclatasvir 1534 (58) ng/ml,  $AUC_{0-24h}$  var 14122 (70) ng•h/ml, og  $C_{min}$  var 232 (83) ng/ml.

### Absorption

Daclatasvir administreret i tabletform blev hurtigt absorberet efter flere orale doser, hvor maksimal plasmakoncentration blev opnået efter 1 til 2 timer.

$C_{max}$ , AUC og  $C_{min}$  for daclatasvir øgedes næsten proportionelt med dosis. *Steady state* blev nået efter 4 dage med administration en gang dagligt. Ved 60 mg dosis var daclatasvir-eksponering den samme for raske forsøgspersoner og HCV-inficerede patienter.

*In vitro* og *in vivo* studier viste, at daclatasvir er et P-gp-substrat. Tabletformuleringens absolutte biotilgængelighed er 67%.

### *Virkning af fødeindtagelse på oral absorption*

Hos raske forsøgspersoner nedsatte administration af daclatasvir 60 mg tablet efter et måltid med højt fedtindhold daclatasvir  $C_{max}$  og AUC med henholdsvis 28% og 23% sammenlignet med administration ved faste. Administration af daclatasvir 60 mg tablet efter et let måltid medførte ingen reduktion i daclatasvir-eksponering.

### Fordeling

Ved steady-state var daclatasvirs proteinbinding hos HCV-inficerede patienter ca. 99% og uafhængig af dosis ved det undersøgte dosisområde (1 mg til 100 mg). Hos patienter, som fik daclatasvir 60 mg tablet oralt efterfulgt af 100 µg [ $^{13}C$ ,  $^{15}N$ ]-daclatasvir som intravenøs dosis, var det estimerede distributionsvolumen ved steady-state ( $V_{ss}$ ) 47 l. *In vitro*-studier viser, at daclatasvir transporteres

aktivt og passivt ind i hepatocytter. Den aktive transport medieres af OCT1 og andre, uidentificerede optagelsestransportere, men ikke af organisk aniontransporter (OAT) 2, natrium-taurocholat co-transporterende polypeptid (NTCP) eller OATP'er.

Daclatasvir hæmmer P-gp, OATP 1B1 og BCRP. *In vitro* hæmmer daclatasvir de renale optagelsestransportere OAT1 og 3 og OCT2, men det forventes ikke at have nogen klinisk effekt på farmakokinetikken hos substraterne for disse transportere.

#### Biotransformation

*In vitro* og *in vivo* studier viser, at daclatasvir er substrat for CYP3A, idet CYP3A4 er den vigtigste CYP-isoform og ansvarlig for metabolismen. Ingen metabolitter cirkulerede ved niveauer på mere end 5% af den oprindelige koncentration. Daclatasvir *in vitro* hæmmede ikke ( $IC_{50} > 40 \mu M$ ) CYP enzymerne 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 eller 2D6.

#### Elimination

Efter oral administration af en enkeltdosis på af  $^{14}C$ -daclatasvir til raske forsøgspersoner blev 88% af den totale radioaktivitet genfundet i fæces (53% som uomdannet lægemiddel) og 6,6% blev udskilt i urin (primært som uomdannet lægemiddel). Disse data indikerer, at leveren er det primære *clearance*-organ for daclatasvir hos mennesker. *In vitro*-studier viser, at daclatasvir transporteres aktivt og passivt ind i hepatocytter. Den aktive transport medieres af OCT1 og andre, uidentificerede optagelsestransportere. Efter gentagen administration af daclatasvir til HCV-inficerede patienter strakte den terminale halveringstid sig fra 12 til 15 timer. Hos patienter, som fik daclatasvir 60 mg tablet oralt efterfulgt af  $100 \mu g [^{13}C, ^{15}N]$ -daclatasvir som intravenøs dosis, var total-clearance 4,24 l/time.

#### Særlige populationer

##### *Nedsat nyrefunktion*

Daclatasvirs farmakokinetik efter en enkelt 60 mg oral dosis blev undersøgt hos ikke-HCV-inficerede forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion. Ubunden AUC for daclatasvir blev estimeret til at være 18%, 39% og 51% højere hos forsøgspersoner med kreatinin-*clearance* (CL<sub>cr</sub>)-værdier på henholdsvis 60, 30 og 15 ml/min i forhold til forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Forsøgspersoner med nyresygdom i slutstadiet med behov for hæmodialyse havde en 27% stigning i AUC for daclatasvir og en 20% stigning i ubunden AUC sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion (se pkt. 4.2).

##### *Nedsat leverfunktion*

Daclatasvirs farmakokinetik efter en enkelt 30 mg oral dosis blev undersøgt hos ikke-HCV-inficerede forsøgspersoner med let (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) og alvorligt (Child-Pugh C) nedsat leverfunktion sammenlignet med forsøgspersoner, der ikke havde nedsat leverfunktion.  $C_{max}$  og AUC af total-daclatasvir (frit og proteinbundet lægemiddel) var lavere hos forsøgspersoner med nedsat leverfunktion. Nedsat leverfunktion havde imidlertid ingen klinisk signifikant effekt på daclatasvirs frie lægemiddelkoncentration (se pkt. 4.2).

##### *Ældre*

Farmakokinetiske populationsanalyser af data fra kliniske studier indikerer, at alder ikke havde nogen åbenbar effekt på daclatasvirs farmakokinetik.

##### *Pædiatrisk population*

Daclatasvirs farmakokinetik hos pædiatriske patienter er ikke blevet undersøgt.

##### *Køn*

Farmakokinetiske populationsanalyser fandt, at køn er en statistisk signifikant co-variant for daclatasvirs åbenbare orale *clearance* (CL/F), idet kvindelige forsøgspersoner havde en anelse lavere CL/F, men betydningen af denne effekt af daclatasvir-eksponering er ikke klinisk relevant.

##### *Race*

Farmakokinetiske populationsanalyser af data fra kliniske studier identificerede race (kategorierne “andet” [patienter, som ikke er hvide, sorte eller asiater] og “sorte”) som en klinisk signifikant co-variat for daclatasvirs synlige orale *clearance* CL/F) og synlige fordelingsvolumen (Vc/F), hvilket medfører en anelse højere eksponering sammenlignet med hvide patienter, men betydningen af effekten på daclatasvir-eksponering er ikke klinisk vigtig.

### 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

#### Toksikologi

I toksikologiske studier med gentagne doser blev leverpåvirkninger (Kupffer-cellehypertrofi/hyperplasi, mononucleære celle-infiltrater og galdevejshyperplasi) og binyrepåvirkninger (ændring i cytoplasmatiske vakuolisering og adrenokortical hypertrofi/hyperplasi) observeret ved eksponering svarende til eller en anelse højere end klinisk AUC-eksponering. Hos hunde blev knoglemarvs-hypocellularitet med korrelerende kliniske patologiændringer observeret ved eksponering, der var 9 gange højere end den kliniske AUC-eksponering. Ingen af disse påvirkninger er observeret hos mennesker.

#### Karcinogenicitet og mutagenicitet

Daclatasvir var ikke karcinogent i mus eller rotter ved eksponeringer, der var henholdsvis 8 gange højere eller 4 gange højere end AUC-eksponering. Der blev ikke observeret evidens for mutagen eller clastogen aktivitet i *in vitro* mutagentest (Ames' test), mutationsprøver i pattedyr i ovarieceller fra kinesiske hamstre eller i et *in vivo* oralt mikronukleus-studie i rotter.

#### Fertilitet

Daclatasvir havde ingen effekt på hunrotters fertilitet ved nogen af de testede doser. Den højeste AUC-værdi i ikke-påvirkede hunrotter var 18 gange højere end klinisk AUC-eksponering. I hanrotter var virkningen på reproduktive endepunkter begrænset til reduceret prostatavægt/seminal vesikelvægt og minimalt øget dysmorfisk sperma ved 200 mg/kg/dag. Ingen af disse fund havde dog en negativ påvirkning på fertiliteten eller antallet af levedygtige embryoner. AUC associeret med denne dosis i hanner er 19 gange større end klinisk AUC-eksponering.

#### Embryo-føtal udvikling

Daclatasvir er embryotoksisk og teratogent i rotter og kaniner ved eksponering ved eller over 4 gange (rotte) og 16 gange (kanin) højere end klinisk AUC-eksponering. Udviklingsmæssig toksicitet bestod af øget embryo-føtal dødelighed, nedsat fostervægt og øget forekomst af føtale ribbensmisdannelser og afvigelser. I rotter påvirkede misdannelserne hovedsageligt hjjerne, kranie, øjne, ører, næse, læber, ganer eller lemmer og i kaniner ribben og kardiovaskulære områder. Maternel toksicitet, herunder mortalitet, aborter, kliniske bivirkninger, nedsat kropsvægt og fødeindtagelse blev set hos begge arter ved eksponering 25 gange (rotte) og 72 gange (kanin) højere end ved klinisk AUC-eksponering.

I en undersøgelse af den præ- og postnatale udvikling i rotter, forekom der hverken maternel eller udviklingsmæssig toksicitet ved doser på op til 50 mg/kg/dag associeret med AUC-værdier 2 gange højere end klinisk AUC-eksponering. Ved den højeste dosis (100 mg/kg/dag) omfattede maternel toksicitet mortalitet og dystoki; udviklingsmæssig toksicitet omfattede let nedsat levedygtighed hos afkommet i den peri- og neonatale periode; samt nedsat fødselsvægt, der vedvarede i voksenlivet. AUC-værdien forbundet med denne dosis er 4 gange større end klinisk AUC-eksponering.

#### Udskillelse i mælk

Daclatasvir blev udskilt i mælken hos diegivende rotter ved koncentrationer 1,7 til 2 gange højere end de maternelle plasmakoncentrationer.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpemidler

#### Tabletterne

Vandfri lactose  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Croscarmellosenatrium  
Siliconedioxid (E551)  
Magnesiumstearat

#### Filmovertræk

Hypromellose  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 400  
Indigo carmine aluminum lake (E132)  
Gul jernoxid (E172)

### **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

Daklinza 30 mg og 60 mg filmovertrukne tabletter  
30 måneder

Daklinza 90 mg filmovertrukne tabletter  
2 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Polyvinylchlorid/polychlorotrifluorethylen(PVC/PCTFE) klart blister/aluminum folielåg.  
Pakningsstørrelser med 28 filmovertrukne tabletter i perforeret enkelt dosisblister.  
Pakningsstørrelse med 28 filmovertrukne tabletter i ikke-perforeret kalenderblister.

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. august 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

MM/ÅÅÅÅ

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.



## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

## B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

## D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For at vurdere recidiv af hepatocellulært karcinom associeret med Daklinza skal indehaveren af markedsføringstilladelsen udføre og indsende resultaterne fra et prospektivt sikkerhedsstudie baseret på en vedtagen protokol med brug af data fra en kohorte af en veldefineret gruppe patienter. Den endelige studierapport skal indsendes i:	Q2 2021

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTONTEKST**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Daklinza 30 mg filmovertrukne tabletter  
daclatasvir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 30 mg daclatasvir (som dihydrochlorid).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose.  
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 filmovertrukne tabletter  
28 x 1 filmovertrukket tablet

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/14/939/001 28 tabletter (kalenderpakning)  
EU/1/14/939/002 28 x 1 tablet

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Daklinza 30 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**ENKELTDOSISBLISTER (PERFORERET) TEKST**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Daklinza 30 mg tabletter  
daclatasvir

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

BMS

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot

**5. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ BLISTER ELLER STRIP**

**KALENDERBLISTER (IKKE-PERFORERET) TEKST**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Daklinza 30 mg tabletter  
daclatasvir

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot

**5. ANDET**

Mandag Tirsdag Onsdag Torsdag Fredag Lørdag Søndag



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTONTEKST**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Daklinza 60 mg filmovertrukne tabletter  
daclatasvir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 60 mg daclatasvir (som dihydrochlorid).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose.  
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 filmovertrukne tabletter  
28 x 1 filmovertrukket tablet

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/14/939/003 28 tabletter (kalenderpakning)  
EU/1/14/939/004 28 x 1 tablet

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Daklinza 60 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**ENKELTDOSISBLISTER (PERFORERET) TEKST**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Daklinza 60 mg tabletter  
daclatasvir

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

BMS

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot

**5. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**KALENDERBLISTER (IKKE-PERFORERET) TEKST**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Daklinza 60 mg tabletter  
daclatasvir

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot

**5. ANDET**

Mandag Tirsdag Onsdag Torsdag Fredag Lørdag Søndag

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTONTEKST**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Daklinza 90 mg filmovertrukne tabletter  
daclatasvir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 90 mg daclatasvir (som dihydrochlorid).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose.  
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 filmovertrukne tabletter  
28 x 1 filmovertrukket tablet

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/14/939/005 28 tabletter (kalenderpakning)  
EU/1/14/939/006 28 x 1 tablet

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Daklinza 90 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**ENKELTDOSISBLISTER (PERFORERET) TEKST**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Daklinza 90 mg tabletter  
daclatasvir

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

BMS

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot

**5. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**KALENDERBLISTER (IKKE-PERFORERET) TEKST**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Daklinza 90 mg tabletter  
daclatasvir

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot

**5. ANDET**

Mandag Tirsdag Onsdag Torsdag Fredag Lørdag Søndag



## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

**Daklinza 30 mg fillovertrukne tabletter**  
**Daklinza 60 mg fillovertrukne tabletter**  
**Daklinza 90 mg fillovertrukne tabletter**  
daclatasvir

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Daklinza
3. Sådan skal du tage Daklinza
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### 1. Virkning og anvendelse

Daklinza indeholder det aktive stof daclatasvir. Det anvendes til behandling af voksne med hepatitis C, en smitsom sygdom, der angriber leveren og som forårsages af hepatitis C-viruset.

Dette lægemiddel virker ved at forhindre hepatitis C-virus i at formere sig og inficere nye celler. På den måde nedsættes mængden af hepatitis C-virus i kroppen, og viruset fjernes fra blodet efter et stykke tid.

Daklinza skal altid anvendes sammen med anden medicin mod hepatitis C-infektion og må aldrig anvendes alene.

Det er meget vigtigt, at du også læser indlægssedlerne for de andre lægemidler, du skal tage sammen med Daklinza. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis du har spørgsmål om din medicin.

### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Daklinza

#### Tag ikke Daklinza:

- hvis du er allergisk over for daclatasvir eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i afsnit 6) i denne indlægsseddel.
- hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler (gennem munden eller på andre måder, der påvirker hele kroppen)
  - phenytoin, carbamazepin, oxcarbazepin eller phenobarbital, bruges til at behandle epileptiske anfald
  - rifampicin, rifabutin eller rifapentin, antibiotika mod tuberkulose

- dexamethason, et steroidhormon, der anvendes mod allergiske reaktioner og betændelsessygdomme
  - medicin, der indeholder perikon (*Hypericum perforatum*, et naturlægemiddel).
- Disse lægemidler mindsker virkningen af Daklinza og kan være skyld i at din behandling ikke virker. Fortæl det straks til lægen, hvis du tager et eller flere af disse lægemidler.

Eftersom Daklinza altid skal anvendes i kombination med andre lægemidler mod hepatitis C-infektion, skal du huske også at læse afsnittet “Tag ikke” i indlægssedlerne for disse lægemidler. Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du er i tvivl om oplysningerne i indlægssedlerne.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Daklinza.

Fortæl det til lægen, hvis et eller flere af følgende punkter gælder for dig:

- du får eller inden for de seneste måneder har du fået lægemidlet amiodaron mod uregelmæssig hjerterytme (lægen kan overveje andre behandlinger, hvis du har taget dette lægemiddel)
- du har eller har haft en infektion med hepatitis B-virus, da din læge måske vil overvåge dig tættere
- din lever er skadet og virker ikke, som den skal (dekompenaseret leversygdom)

Sig det straks til lægen, hvis du tager et lægemiddel mod hjerte problemer, og du under behandlingen oplever:

- åndenød
- svimmelhed
- hjertebanken
- besvimelsesanfald

### **Børn og unge**

Brugen af Daklinza frarådes til patienter under 18 år. Daklinza er endnu ikke tilstrækkeligt undersøgt hos børn og unge.

### **Brug af anden medicin sammen med Daklinza**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Det er vigtigt, fordi Daklinza kan påvirke virkningen af anden medicin. Omvendt kan anden medicin påvirke virkningen af Daklinza. Din læge vil muligvis justere din dosis af Daklinza eller du vil muligvis ikke kunne tage Daklinza sammen med visse typer medicin.

Du må ikke tage Daklinza sammen med følgende medicin:

- phenytoin, carbamazepin, oxcarbazepin eller phenobarbital til behandling af epileptiske anfald
- rifampicin, rifabutin eller rifapentin, antibiotika til behandling af tuberkulose
- dexamethason, et steroid til behandling af allergiske reaktioner og betændelsessygdomme
- medicin, der indeholder perikon (*Hypericum perforatum*, et naturlægemiddel).

Disse typer medicin mindsker Daklinzas virkning, så din behandling ikke virker. Fortæl det straks til lægen, hvis du tager en eller flere af disse typer medicin.

Fortæl det til lægen, hvis du tager følgende medicin:

- amiodaron eller digoxin mod uregelmæssig hjerterytme
- atazanavir/ritonavir, atazanavir/cobicistat, kombinationstablet med elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat, etravirin, nevirapin eller efavirenz til behandling af hiv-infektion
- boceprevir eller telaprevir til behandling af hepatitis C-infektion
- clarithromycin, telithromycin eller erythromycin til behandling af bakterielle infektioner
- dabigatranetexilat til forebyggelse af blodpropper
- ketoconazol, itraconazol, posaconazol eller voriconazol til behandling af svampeinfektioner
- verapamil, diltiazem, nifedipin eller amlodipin til behandling af forhøjet blodtryk
- rosuvastatin, atorvastatin, fluvastatin, simvastatin, pitavastatin eller pravastatin til behandling af meget kolesterol i blodet
- p-piller

Med nogle af disse lægemidler skal lægen muligvis justere din dosis af Daklinza.

### **Graviditet og prævention**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du fortælle det til lægen. Stop med at tage Daklinza og fortæl det straks til lægen, hvis du bliver gravid, mens du tager Daklinza.

Hvis du er gravid, må du ikke tage Daklinza.

Hvis du er i den fødedygtige alder, skal du bruge sikker prævention under og 5 uger efter behandlingen med Daklinza.

Daklinza anvendes nogle gange sammen med ribavirin. Ribavirin kan skade dit ufødte barn. Derfor er det meget vigtigt, at du (eller din partner) ikke bliver gravid under behandlingen.

### **Amning**

Man ved ikke, om Daklinza udskilles i modermælken. Du må ikke amme dit barn under behandling med Daklinza.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Nogle patienter har rapporteret om svimmelhed, koncentrationsbesvær og problemer med synet, mens de tager Daklinza sammen med anden medicin mod hepatitis C-infektion. Du må ikke køre bil eller betjene værktøj eller maskiner, hvis du får en eller flere af disse bivirkninger.

### **Daklinza indeholder lactose**

Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter (f.eks. lactose).

## **3. Sådan skal du tage Daklinza**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekpersonalet.

### **Anbefalet dosis**

Den anbefalede dosis af Daklinza er **60 mg en gang dagligt**. Synk tabletten hel. Du må ikke tygge eller knuse tabletten, da den har en meget ubehagelig smag. Daklinza kan tages med eller uden mad.

Visse andre typer medicin kan interagere med Daklinza og påvirke mængden af Daklinza i kroppen. Hvis du tager nogle af disse typer medicin, vil lægen muligvis ændre din daglige dosis af Daklinza for at sikre, at din behandling er sikker og effektiv.

Da Daklinza altid skal anvendes sammen med anden medicin mod hepatitis C-infektion, skal du læse indlægssedlerne for disse lægemidler. Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

### **Så længe skal du tage Daklinza**

Du skal sørge for at tage Daklinza så længe, som din læge har bedt dig om at tage det.

Varigheden af behandlingen med Daklinza er enten 12 eller 24 uger. Behandlingsvarigheden vil afhænge af, om du tidligere er blevet behandlet for hepatitis C-infektion, din levers tilstand og, hvilken anden medicin du skal tage sammen med Daklinza. Du vil muligvis skulle tage din anden medicin længere eller kortere tid end Daklinza.

### **Hvis du har taget for meget Daklinza**

Kontakt lægen eller nærmeste hospital, hvis du ved en fejl har taget flere Daklinza-tabletter end lægen har anvist. Du bør have blisterpakningen på dig, så du nemt kan fortælle, hvad du har taget.

### **Hvis du har glemt at tage Daklinza**

Det er vigtigt, at du ikke glemmer en dosis af denne medicin.

Hvis du glemmer en dosis:

- og du opdager det inden for 20 timer efter det tidspunkt, hvor du normalt tager Daklinza, skal du tage tabletten så hurtigt som muligt. Tag herefter den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.
- og du opdager det 20 timer eller mere efter det tidspunkt, hvor du normalt tager Daklinza, skal du vente og tage den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis (to doser lige efter hinanden).

#### **Hvis du holder op med at tage Daklinza**

Det er vigtigt, at du fortsætter med at tage Daklinza gennem hele behandlingsperioden. Ellers virker medicinen muligvis ikke mod hepatitis C-viruset. **Du må ikke stoppe med at tage Daklinza, medmindre din læge har bedt dig om det.**

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Når Daklinza anvendes sammen med sofosbuvir (uden ribavirin), er følgende bivirkninger blevet rapporteret.

**Meget almindelig** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- hovedpine, træthed

**Almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- søvnbesvær
- svimmelhed
- migræne
- kvalme, diarre, mavesmerter
- ledsmerter, smertende eller ømme muskler, som ikke skyldes motion

Når Daklinza anvendes sammen med sofosbuvir og ribavirin, er følgende bivirkninger blevet rapporteret.

**Meget almindelig** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- hovedpine, kvalme, træthed
- nedsat antal røde blodlegemer (anæmi)

**Almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- nedsat appetit
- søvnbesvær, irritabilitet
- svimmelhed
- migræne
- åndenød, hoste, tilstoppet næse
- hedeture
- tør hud, unormalt hårtab eller udtynding af håret, udslæt, kløe
- diarre, opkastning, mavesmerter, forstoppelse, halsbrand, unormalt meget luft i maven eller tarmen
- mundtørhed
- ledsmerter, smertende eller ømme muskler, som ikke skyldes motion

Når Daklinza anvendes sammen med peginterferon alfa og ribavirin, er de rapporterede bivirkninger de samme som de bivirkninger, der er beskrevet i indlægssedlerne for disse lægemidler. De mest almindelige af disse bivirkninger er beskrevet nedenfor.

**Meget almindelig** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- nedsat appetit
- søvnbesvær
- hovedpine
- åndenød
- kvalme
- træthed
- influenza-lignende sygdom, feber
- kløe, tør hud, unormalt hårtab eller udtynding af håret, udslæt
- diarre
- hoste
- ledsmerter, smertende eller ømme muskler, som ikke skyldes motion, usædvanlig svaghedsfølelse
- irritabilitet
- nedsat mængde røde blodlegemer (anæmi), nedsat mængde hvide blodlegemer

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Daklinza indeholder:**

- Aktivt stof: daclatasvir. Hver filmovertrukket tablet indeholder 30 mg, 60 mg eller 90 mg daclatasvir (som dihydrochlorid).
- Øvrige indholdsstoffer:
  - *Tabletkerne*: vandfri lactose (se afsnit 2), mikrokrystallinsk cellulose, croscarmellosenatrium, silicondioxid (E551) og magnesiumstearat
  - *Filmovertræk*: hypromellose, titandioxid (E171), macrogol 400, indigo carmine aluminum lake (E132), gul jernoxid (E172)

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Daklinza 30 mg: den filmovertrukne tablet er grøn, bikonveks, pentagonal-formet og mærket med "BMS" på den ene side og "213" på den anden side.

Daklinza 60 mg: den filmovertrukne tablet er lysegrøn, bikonveks, pentagonal-formet og mærket med "BMS" på den ene side og "215" på den anden side.

Daklinza 90 mg: den filmovertrukne tablet er lysegrøn, bikonveks, rund og mærket med "BMS" på den ene side og "011" på den anden side.

Daklinza 30 mg, 60 mg og 90 mg filmovertrukne tabletter fås i pakninger med 28 tabletter i ikke-perforerede kalenderblisterpakninger og perforerede enkeltdosisblisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

**Fremstiller**

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**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.  
Тел.: + 359 800 12 400

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: +372 640 1030

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**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

**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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.