

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Daklinza 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Daklinza 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Daklinza 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Daklinza 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει διυδροχλωρικό daclatasvir ισοδύναμο με 30 mg daclatasvir.

Daklinza 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει διυδροχλωρικό daclatasvir ισοδύναμο με 60 mg daclatasvir.

Daklinza 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει διυδροχλωρικό daclatasvir ισοδύναμο με 90 mg daclatasvir.

Έκδοχο(α) με γνωστές δράσεις:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 30 mg περιέχει 58 mg λακτόζης (ως άνυδρη).

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 60 mg περιέχει 116 mg λακτόζης (ως άνυδρη).

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 90 mg περιέχει 173 mg λακτόζης (ως άνυδρη).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Daklinza 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πράσινο αμφίκυρτο πεντάγωνο δισκίο με διαστάσεις 7,2 mm x 7,0 mm, με το «BMS» τυπωμένο στη μία πλευρά και το «213» στην άλλη πλευρά.

Daklinza 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ανοιχτό πράσινο αμφίκυρτο πεντάγωνο δισκίο με διαστάσεις 9,1 mm x 8,9 mm, με το «BMS» τυπωμένο στη μία πλευρά και το «215» στην άλλη πλευρά.

Daklinza 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ανοιχτό πράσινο αμφίκυρτο στρογγυλό δισκίο με διάμετρο 10,16 mm, με το «BMS» τυπωμένο στη μία πλευρά και το «011» στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Daklinza ενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για την αντιμετώπιση της χρόνιας λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) σε ενήλικες (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

Για την ειδική για τους HCV γονότυπους δράση, βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Daklinza θα πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται από ιατρό με εμπειρία στην αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας C.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Daklinza είναι 60 mg χορηγούμενα από στόματος, άπαξ ημερησίως, με ή χωρίς γεύματα.

Το Daklinza πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Πριν την έναρξη της θεραπείας με Daklinza θα πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος των άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που συμπεριλαμβάνονται στο δοσολογικό σχήμα.

Πίνακας 1: Συνιστώμενη αγωγή για τη συνδυαστική θεραπεία Daklinza χωρίς ιντερφερόνη

Πληθυσμός ασθενών*	Σχήμα και διάρκεια
<i>HCV GT 1 ή 4</i>	
Ασθενείς χωρίς κίρρωση	Daklinza + sofosbuvir για 12 εβδομάδες
Ασθενείς με κίρρωση <i>CP A ή B</i>	Daklinza + sofosbuvir + ριμπαβιρίνη για 12 εβδομάδες ή Daklinza + sofosbuvir (χωρίς ριμπαβιρίνη) για 12 εβδομάδες
<i>CP C</i>	Daklinza + sofosbuvir +/- ριμπαβιρίνη για 24 εβδομάδες (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1)
<i>HCV GT 3</i>	
Ασθενείς χωρίς κίρρωση	Daklinza + sofosbuvir για 12 εβδομάδες
Ασθενείς με κίρρωση	Daklinza + sofosbuvir +/- ριμπαβιρίνη για 24 εβδομάδες (βλέπε παράγραφο 5.1)
<i>Υποτροπιάζουσα λοίμωξη από HCV μετά από μεταμόσχευση ήπατος (GT 1, 3 ή 4)</i>	
Ασθενείς χωρίς κίρρωση	Daklinza + sofosbuvir + ριμπαβιρίνη για 12 εβδομάδες (βλέπε παράγραφο 5.1)
Ασθενείς με κίρρωση CP A ή B GT 1 ή 4	Daklinza + sofosbuvir + ριμπαβιρίνη για 12 εβδομάδες
GT 3	Daklinza + sofosbuvir +/- ριμπαβιρίνη για 24 εβδομάδες

Πίνακας 1: Συνιστώμενη αγωγή για τη συνδυαστική θεραπεία Daklinza χωρίς ιντερφερόνη

Πληθυσμός ασθενών*	Σχήμα και διάρκεια
Ασθενείς με κίρρωση CP C	Daklinza + sofosbuvir +/- ριμπαβιρίνη για 24 εβδομάδες (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1)

GT: Γονότυπος, CP: Child-Pugh

* Συμπεριλαμβάνονται ασθενείς με συλλοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV). Για δοσολογικές συστάσεις σε συνδυασμούς με αντι-ιικούς παράγοντες κατά του HIV, ανατρέξτε στην παράγραφο 4.5.

Daklinza + πεγκιντερφερόνη άλφα + ριμπαβιρίνη

Αυτό το σχήμα είναι ένα εναλλακτικό σχήμα που συνιστάται για ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 4, χωρίς κίρρωση ή με αντιρροπούμενη κίρρωση. Το Daklinza χορηγείται για 24 εβδομάδες, σε συνδυασμό με χορήγηση πεγκιντερφερόνης άλφα και ριμπαβιρίνης για 24-48 εβδομάδες:

- Εάν το HCV RNA είναι μη ανιχνεύσιμο και στις δύο εβδομάδες θεραπείας 4 και 12, θα πρέπει να συνεχίζονται και τα 3 συστατικά του δοσολογικού σχήματος για συνολική διάρκεια 24 εβδομάδων.
- Εάν επιτευχθεί μη ανιχνεύσιμο HCV RNA, όχι όμως και στις δύο εβδομάδες θεραπείας 4 και 12, το Daklinza θα πρέπει να διακόπτεται στις 24 εβδομάδες και η πεγκιντερφερόνη άλφα και η ριμπαβιρίνη θα πρέπει να συνεχίζονται για συνολική διάρκεια 48 εβδομάδων.

Κατευθυντήριες οδηγίες δοσολογίας της ριμπαβιρίνης

Η δόση ριμπαβιρίνης, όταν συνδυάζεται με το Daklinza, βασίζεται στο σωματικό βάρος (1.000 ή 1.200 mg σε ασθενείς <75 kg ή ≥75 kg, αντίστοιχα). Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριμπαβιρίνης.

Για ασθενείς με κίρρωση βαθμολογίας Child-Pugh A, B ή C ή υποτροπή της λοίμωξης από HCV μετά από μεταμόσχευση ήπατος, η συνιστώμενη αρχική δόση της ριμπαβιρίνης είναι 600 mg την ημέρα μαζί με τροφή. Εάν η αρχική δόση γίνει καλά ανεκτή, η δόση μπορεί να τιτλοποιηθεί έως τη μέγιστη δόση των 1.000-1.200 mg την ημέρα (με οριακή τιμή τα 75 kg). Εάν η αρχική δόση δεν γίνει καλά ανεκτή, η δόση θα πρέπει να μειωθεί όπως ενδείκνυται κλινικά, με βάση τις μετρήσεις της αιμοσφαιρίνης και της κάθαρσης κρεατινίνης (βλέπε Πίνακα 2).

Πίνακας 2: Κατευθυντήριες οδηγίες δοσολογίας της ριμπαβιρίνης για σχήμα συγχορήγησης με Daklinza σε ασθενείς με κίρρωση ή μετά από μεταμόσχευση

Εργαστηριακή τιμή/Κλινικά κριτήρια	Δοσολογική οδηγία για τη ριμπαβιρίνη
Αιμοσφαιρίνη	
>12 g/dL	600 mg ημερησίως
> 10 έως ≤12 g/dL	400 mg ημερησίως
> 8,5 έως ≤10 g/dL	200 mg ημερησίως
≤8,5 g/dL	Διακοπή της ριμπαβιρίνης
Κάθαρση Κρεατινίνης	
>50 mL/min	Ακολουθήστε τις παραπάνω οδηγίες για την αιμοσφαιρίνη
>30 έως ≤50 mL/min	200 mg κάθε δεύτερη ημέρα
≤30 mL/min ή αιμοδιύλιση	Διακοπή της ριμπαβιρίνης

Τροποποίηση, προσωρινή διακοπή και οριστική διακοπή της δόσης

Δεν συνιστάται η τροποποίηση της δόσης του Daklinza για την αντιμετώπιση ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε περίπτωση που είναι απαραίτητη η προσωρινή διακοπή της χορήγησης των συστατικών

στο δοσολογικό σχήμα λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, το Daklinza δεν πρέπει να χορηγείται ως μονοθεραπεία.

Δεν υπάρχουν κανόνες διακοπής της αντι-ϊκής θεραπείας που να ισχύουν για το συνδυασμό του Daklinza με το sofosbuvir.

Διακοπή της θεραπείας σε ασθενείς με ανεπαρκή ιολογική ανταπόκριση υπό θεραπεία με Daklinza, πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη

Οι ασθενείς με ανεπαρκή ιολογική ανταπόκριση υπό θεραπεία είναι απίθανο να επιτύχουν μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (SVR). Επομένως, συνιστάται διακοπή της θεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς. Οι οριακές τιμές του HCV RNA βάσει των οποίων πραγματοποιείται διακοπή της θεραπείας (δηλ. οι κανόνες διακοπής της θεραπείας) παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Κανόνες διακοπής της θεραπείας για ασθενείς που λαμβάνουν Daklinza σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη, οι οποίοι παρουσιάζουν ανεπαρκή ιολογική ανταπόκριση υπό θεραπεία

HCV RNA	Ενέργεια
Εβδομάδα θεραπείας 4: >1000 IU/ml	Διακόψτε το Daklinza, την πεγκιντερφερόνη άλφα και τη ριμπαβιρίνη
Εβδομάδα θεραπείας 12: ≥25 IU/ml	Διακόψτε το Daklinza, την πεγκιντερφερόνη άλφα και τη ριμπαβιρίνη
Εβδομάδα θεραπείας 24: ≥25 IU/ml	Διακόψτε την πεγκιντερφερόνη άλφα και τη ριμπαβιρίνη (η θεραπεία με το Daklinza ολοκληρώνεται την εβδομάδα 24)

Δοσολογική σύσταση για συγχρηγούμενα φάρμακα

Ισχυροί αναστολείς του ενζύμου 3A4 του κυτοχρώματος P450 (CYP3A4)

Η δόση του Daklinza θα πρέπει να μειωθεί σε 30 mg άπαξ ημερησίως όταν συγχρηγείται με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4.

Μέτριοι επαγωγείς του CYP3A4

Η δόση του Daklinza θα πρέπει να αυξηθεί σε 90 mg άπαξ ημερησίως όταν συγχρηγείται με μέτριους επαγωγείς του CYP3A4. Βλέπε παράγραφο 4.5.

Παραλειπόμενες δόσεις

Στους ασθενείς πρέπει να δίνεται οδηγία, εάν παραλείψουν μία δόση του Daklinza, θα πρέπει να λάβουν τη δόση το συντομότερο δυνατό εάν το θυμηθούν εντός 20 ωρών από την προγραμματισμένη ώρα της δόσης. Ωστόσο, αν ο ασθενής θυμηθεί τη δόση που παρέλειψε περισσότερο από 20 ώρες μετά από την προγραμματισμένη δόση, η δόση θα πρέπει να παραλείπεται και να λαμβάνεται η επόμενη δόση στην ενδεδειγμένη ώρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Daklinza σε ασθενείς ηλικίας ≥65 ετών (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Daklinza σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία οποιουδήποτε βαθμού (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Daklinza σε ασθενείς με ήπια (βαθμολογία Child-Pugh A, 5-6), μέτρια (βαθμολογία Child-Pugh B, 7-9) ή σοβαρή (βαθμολογία Child-Pugh C, ≥10) ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Daklinza σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Daklinza θα πρέπει να λαμβάνεται από στόματος, με ή χωρίς γεύματα. Στους ασθενείς πρέπει να δίνεται η οδηγία να καταπίνουν το δισκίο ολόκληρο. Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο δεν πρέπει να μασιέται ή να δαγκώνεται λόγω της δυσάρεστης γεύσης της δραστικής ουσίας.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Η συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 3A4 (CYP3A4) και του μεταφορέα Ρ-γλυκοπρωτεΐνη (Ρ-gr) και, ως εκ τούτου, μπορεί να οδηγήσουν σε χαμηλότερη έκθεση και απώλεια της αποτελεσματικότητας του Daklinza. Σε αυτές τις δραστικές ουσίες περιλαμβάνονται, ενδεικτικά, η φαινυτοΐνη, η καρβαμαζεπίνη, η οξκαρβαζεπίνη, η φαινοβαρβιτάλη, η ριφαμπικίνη, η ριφαμπουτίνη, η ριφαπεντίνη, η συστηματικά χορηγούμενη δεξαμεθαζόνη και το βότανο St. John's (*Hypericum perforatum*).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Daklinza δεν θα πρέπει να χορηγείται ως μονοθεραπεία. Το Daklinza πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για την αντιμετώπιση της χρόνιας λοίμωξης από HCV (βλ. παραγράφους 4.1 και 4.2).

Σοβαρή βραδυκαρδία και καρδιακός αποκλεισμός

Έχουν παρατηρηθεί περιστατικά σοβαρής βραδυκαρδίας και καρδιακού αποκλεισμού όταν το Daklinza χορηγείται σε συνδυασμό με sofosbuvir και αμιοδαρόνη ταυτόχρονα, με ή χωρίς άλλα φάρμακα που μειώνουν την καρδιακή συχνότητα. Ο μηχανισμός δεν είναι τεκμηριωμένος. Η ταυτόχρονη χρήση της αμιοδαρόνης περιορίστηκε κατά την κλινική ανάπτυξη του sofosbuvir σε συνδυασμό με τη χορήγηση αντι-ιικών άμεσης δράσης (DAA). Τα περιστατικά είναι δυνητικά απειλητικά για τη ζωή, συνεπώς, η αμιοδαρόνη πρέπει να χρησιμοποιείται αποκλειστικά και μόνο σε ασθενείς που λαμβάνουν Daklinza και sofosbuvir όταν άλλες εναλλακτικές αντιαρρυθμικές θεραπείες δεν είναι ανεκτές ή αντενδείκνυνται.

Σε περίπτωση που κρίνεται απαραίτητη η ταυτόχρονη χορήγηση αμιοδαρόνης, συνιστάται οι ασθενείς να παρακολουθούνται στενά κατά την έναρξη της θεραπείας με Daklinza σε συνδυασμό με sofosbuvir. Οι ασθενείς που έχουν προσδιορισθεί ότι ανήκουν στην ομάδα υψηλού κινδύνου για βραδυαρρυθμία πρέπει να παρακολουθούνται συνεχώς επί 48 ώρες σε κατάλληλο κλινικό περιβάλλον.

Λόγω της μεγάλης διάρκειας ημιζωής της αμιοδαρόνης, σε κατάλληλη παρακολούθηση πρέπει να υποβάλλονται και οι ασθενείς που διέκοψαν την αμιοδαρόνη κατά τους τελευταίους μήνες και πρόκειται να ξεκινήσουν θεραπεία με το Daklinza σε συνδυασμό με sofosbuvir.

Όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν Daklinza και sofosbuvir σε συνδυασμό με αμιοδαρόνη με ή χωρίς άλλα φάρμακα που μειώνουν την καρδιακή συχνότητα πρέπει επίσης να προειδοποιούνται για τα συμπτώματα βραδυκαρδίας και καρδιακού αποκλεισμού και πρέπει να παροτρύνονται να αναζητούν ιατρική συμβουλή αμέσως μόλις εμφανίσουν κάποιο σύμπτωμα.

Ειδική για τους γονότυπους δράση

Για τα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα για διαφορετικούς HCV γονότυπους, βλ. παράγραφο 4.2. Για την ειδική για τους γονότυπους ιολογική και κλινική δράση, βλ. παράγραφο 5.1.

Τα δεδομένα που υποστηρίζουν τη θεραπεία της λοίμωξης γονότυπου 2 με Daklinza και sofosbuvir είναι περιορισμένα.

Τα δεδομένα από τη μελέτη ALLY-3 (AI444218) υποστηρίζουν τη θεραπεία διάρκειας 12 εβδομάδων με Daklinza + sofosbuvir για την αντιμετώπιση πρωτοθεραπευόμενων ασθενών και ασθενών που έχουν λάβει θεραπεία στο παρελθόν με λοίμωξη γονότυπου 3 χωρίς κίρρωση. Χαμηλότερα ποσοστά SVR παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με κίρρωση (βλ. παράγραφο 5.1). Δεδομένα από προγράμματα παρηγορητικής χρήσης, στα οποία συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 3 και κίρρωση, υποστηρίζουν τη χρήση του συνδυασμού Daklinza + sofosbuvir για 24 εβδομάδες σε αυτούς τους ασθενείς. Η συνάφεια της προσθήκης ριμπαβιρίνης σε αυτό το σχήμα δεν έχει διευκρινιστεί (βλ. παράγραφο 5.1).

Τα κλινικά δεδομένα για την υποστήριξη της χρήσης του Daklinza και του sofosbuvir σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 4 και 6 είναι περιορισμένα. Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σε ασθενείς με γονότυπο 5 (βλέπε παράγραφο 5.1).

Ασθενείς με ηπατική νόσο βαθμολογίας Child-Pugh C

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Daklinza στη θεραπεία της λοίμωξης από HCV σε ασθενείς με ηπατική νόσο βαθμολογίας Child-Pugh C έχουν τεκμηριωθεί στην κλινική μελέτη ALLY-1 (AI444215, Daklinza + sofosbuvir + ριμπαβιρίνη για 12 εβδομάδες). Ωστόσο, τα ποσοστά SVR ήταν χαμηλότερα από ότι σε ασθενείς με βαθμολογία Child-Pugh A και B. Ως εκ τούτου, για τους ασθενείς με βαθμολογία Child-Pugh C προτείνεται ένα συντηρητικό σχήμα θεραπείας με Daklinza + sofosbuvir +/- ριμπαβιρίνη για 24 εβδομάδες (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.1). Η ριμπαβιρίνη μπορεί να προστεθεί με βάση την ατομική κλινική αξιολόγηση κάθε ασθενούς.

Συλλοίμωξη HCV/HBV (ιός της ηπατίτιδας B)

Περιστατικά επανενεργοποίησης του ιού της ηπατίτιδας B (HBV), μερικά από τα οποία είχαν ως αποτέλεσμα τον θάνατο, έχουν αναφερθεί στη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με αντικούους παράγοντες άμεσης δράσης. Θα πρέπει να πραγματοποιείται προκαταρκτικός έλεγχος για τον ιό της ηπατίτιδας B (HBV) σε όλους τους ασθενείς πριν από την έναρξη της θεραπείας. Ασθενείς με συνυπάρχουσα HBV/HCV λοίμωξη διατρέχουν κίνδυνο επανενεργοποίησης της HBV και κατά συνέπεια θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις ισχύουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Επανάναρξη θεραπείας με daclatasvir

Η αποτελεσματικότητα του Daklinza στα πλαίσια εκ νέου χορηγούμενου θεραπευτικού σχήματος σε ασθενείς με προηγούμενη έκθεση σε αναστολέα NS5A δεν έχει τεκμηριωθεί.

Απαιτήσεις σχετικά με την κύηση και την αντισύλληψη

Το Daklinza δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης. Η χρήση άκρως αποτελεσματικής αντισύλληψης πρέπει να συνεχίζεται για 5 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με το Daklinza (βλ. παράγραφο 4.6).

Όταν το Daklinza χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ισχύουν οι αντενδείξεις και οι προειδοποιήσεις για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Έχουν καταδειχθεί σημαντικές τερατογόνες και/ή εμβρυοκτόνες επιδράσεις σε όλα τα είδη ζώων που εκτέθηκαν σε ριμπαβιρίνη και, ως εκ τούτου, πρέπει να επιδεικνύεται μεγάλη προσοχή για την αποφυγή κύησης σε γυναίκες ασθενείς και γυναίκες συντρόφους ανδρών ασθενών (βλ. Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριμπαβιρίνης).

Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα

Η συγχορήγηση του Daklinza μπορεί να τροποποιήσει τη συγκέντρωση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων, όπως αντίστοιχα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μπορούν να τροποποιήσουν τη συγκέντρωση του daclatasvir. Ανατρέξτε στην παράγραφο 4.3 για μια λίστα των φαρμακευτικών προϊόντων που αντενδείκνυνται για χρήση με το Daklinza λόγω πιθανής απώλειας της θεραπευτικής δράσης. Ανατρέξτε στην παράγραφο 4.5 για τεκμηριωμένες και άλλες πιθανώς σημαντικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-φαρμάκου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Daklinza δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτόν τον πληθυσμό.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Daklinza

Το Daklinza περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψης λακτάσης Lapp ή κακής απορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αντενδείξεις ταυτόχρονης χρήσης (βλ. παράγραφο 4.3)

Το Daklinza αντενδείκνυται σε συνδυασμό με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4 και της P-gp, όπως η φαινυτοΐνη, η καρβαμαζεπίνη, η οξκαρβαζεπίνη, η φαινοβαρβιτάλη, η ριφαμπικίνη, η ριφαμπουτίνη, η ριφαπεντίνη, η συστηματικά χορηγούμενη δεξαμεθαζόνη και το βότανο St. John's (*Hypericum perforatum*) και, ως εκ τούτου, μπορεί να οδηγήσουν σε χαμηλότερη έκθεση και απώλεια της αποτελεσματικότητας του Daklinza.

Πιθανή αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Το daclatasvir αποτελεί υπόστρωμα του CYP3A4 της P-gp και του μεταφορέα οργανικών κατιόντων (OCT) 1. Οι ισχυροί ή μέτριοι επαγωγείς του CYP3A4 και της P-gp ενδέχεται να μειώσουν τα επίπεδα του daclatasvir στο πλάσμα και τη θεραπευτική του δράση. Η συγχωρήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 και της P-gp αντενδείκνυται, ενώ συνιστάται προσαρμογή της δόσης του Daklinza όταν συγχωρηγείται με μέτριους επαγωγείς του CYP3A4 και της P-gp (βλ. Πίνακα 4). Οι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 ενδέχεται να αυξήσουν τα επίπεδα του daclatasvir στο πλάσμα. Συνιστάται προσαρμογή της δόσης του Daklinza κατά τη συγχωρήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (βλ. Πίνακα 4). Η συγχωρήγηση με φάρμακα που αναστέλλουν τη δράση της P-gp ή του OCT1 είναι πιθανό να έχει περιορισμένη επίδραση στην έκθεση στο daclatasvir.

Το daclatasvir είναι ένας αναστολέας της P-gp, του πολυπεπτιδίου μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP) 1B1, OCT1 και της πρωτεΐνης αντίστασης στον καρκίνο του μαστού (BCRP). Η χορήγηση του Daklinza μπορεί να αυξήσει τη συστηματική έκθεση σε φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα της P-gp, του OATP 1B1, του (OCT)1 ή της BCRP, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει αύξηση ή παράταση της θεραπευτικής τους δράσης και των ανεπιθύμητων ενεργειών. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή εάν το φαρμακευτικό προϊόν έχει στενό θεραπευτικό εύρος (βλ. Πίνακα 4).

Το daclatasvir είναι πολύ ασθενής επαγωγέας του CYP3A4 και προκάλεσε μείωση της έκθεσης στη μιδαζολάμη κατά 13%. Ωστόσο, καθώς πρόκειται για περιορισμένη επίδραση, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης των συγχωρηγούμενων υποστρωμάτων του CYP3A4.

Ανατρέξτε στην αντίστοιχη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για πληροφορίες σχετικά με τις φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις των άλλων φαρμακευτικών προϊόντων του δοσολογικού σχήματος.

Σύνοψη αλληλεπιδράσεων σε μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 4 παρέχει πληροφορίες από μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με το daclatasvir, συμπεριλαμβανομένων κλινικών συστάσεων για καθιερωμένες ή δυνητικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις. Η κλινικά σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης υποδεικνύεται ως «↑», η κλινικά σημαντική μείωση ως «↓» και η μη κλινικά σημαντική μεταβολή ως «↔». Σε παρενθέσεις παρουσιάζονται οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων με διαστήματα εμπιστοσύνης 90% (CI), όταν διατίθενται. Οι μελέτες που παρουσιάζονται στον Πίνακα 4 διεξήχθησαν σε υγιή ενήλικα άτομα, εκτός εάν επισημαίνεται διαφορετικά. Ο πίνακας δεν είναι εξαντλητικός.

Πίνακας 4: Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και δοσολογικές συστάσεις

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικό πεδίο	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχωρήγηση
ANTI-ΗΚΑ, HCV		
Νουκλεοτιδικό ανάλογο αναστολέα της πολυμεράσης		

Πίνακας 4: Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και δοσολογικές συστάσεις

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικό πεδίο	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχορήγηση
Sofosbuvir 400 mg άπαξ ημερησίως (daclatasvir 60 mg άπαξ ημερησίως) Η μελέτη διεξήχθη σε ασθενείς με χρόνια λοίμωξη από HCV	↔ Daclatasvir* AUC: 0,95 (0,82, 1,10) C_{max}: 0,88 (0,78, 0,99) C_{min}: 0,91 (0,71, 1,16) ↔ GS-331007** AUC: 1,0 (0,95, 1,08) C_{max}: 0,8 (0,77, 0,90) C_{min}: 1,4 (1,35, 1,53) *Η σύγκριση του daclatasvir έγινε με ιστορικά δεδομένα αναφοράς (δεδομένα από 3 μελέτες του daclatasvir 60 mg άπαξ ημερησίως με πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη). **Ο GS-331007 είναι ο μείζων κυκλοφορών μεταβολίτης του προφαρμάκου sofosbuvir.	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Daklinza ή του sofosbuvir.
<i>Αναστολείς πρωτεάσης (PI)</i>		
Bocicprevir	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>Λόγω της αναστολής του CYP3A4 από την bocicprevir αναμένεται:</i> ↑ Daclatasvir	Η δόση του Daklinza θα πρέπει να μειωθεί σε 30 mg άπαξ ημερησίως κατά τη συγχορήγηση με bocicprevir ή άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4.
Simeprevir 150 mg άπαξ ημερησίως (daclatasvir 60 mg άπαξ ημερησίως)	↑ Daclatasvir AUC: 1,96 (1,84, 2,10) C_{max}: 1,50 (1,39, 1,62) C_{min}: 2,68 (2,42, 2,98) ↑ Simeprevir AUC: 1,44 (1,32, 1,56) C_{max}: 1,39 (1,27, 1,52) C_{min}: 1,49 (1,33, 1,67)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Daklinza ή της Simeprevir.

Πίνακας 4: Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και δοσολογικές συστάσεις

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικό πεδίο	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχορήγηση
Telaprevir 500 mg q12h (daclatasvir 20 mg άπαξ ημερησίως) Telaprevir 750 mg q8h (daclatasvir 20 mg άπαξ ημερησίως)	↑ Daclatasvir AUC: 2,32 (2,06, 2,62) C _{max} : 1,46 (1,28, 1,66) ↔ Telaprevir AUC: 0,94 (0,84, 1,04) C _{max} : 1,01 (0,89, 1,14) ↑ Daclatasvir AUC: 2,15 (1,87, 2,48) C _{max} : 1,22 (1,04, 1,44) ↔ Telaprevir AUC: 0,99 (0,95, 1,03) C _{max} : 1,02 (0,95, 1,09) Αναστολή του CYP3A4 από την telaprevir	Η δόση του Daklinza θα πρέπει να μειωθεί σε 30 mg άπαξ ημερησίως κατά τη συγχορήγηση με telaprevir ή άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4.
Άλλα αντι-ιικά κατά του HCV		
Πεγκιντερφερόνη άλφα 180 μg άπαξ εβδομαδιαίως και ριμπαβιρίνη 1000 mg ή 1200 mg/ημέρα σε δύο διαιρεμένες δόσεις (daclatasvir 60 mg άπαξ ημερησίως) Η μελέτη διεξήχθη σε ασθενείς με χρόνια λοίμωξη από HCV	↔ Daclatasvir AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↔* ↔ Πεγκιντερφερόνη άλφα C _{min} : ↔* ↔ Ριμπαβιρίνη AUC: 0,94 (0,80, 1,11) C _{max} : 0,94 (0,79, 1,11) C _{min} : 0,98 (0,82, 1,17) *Σε αυτή τη μελέτη οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του daclatasvir, όταν συγχορηγήθηκε με πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη, ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε μία μελέτη ατόμων με λοίμωξη από HCV στα οποία το daclatasvir χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία για 14 ημέρες. Τα κατώτερα επίπεδα φαρμακοκινητικής της πεγκιντερφερόνης άλφα σε ασθενείς που έλαβαν πεγκιντερφερόνη άλφα, ριμπαβιρίνη και daclatasvir ήταν παρόμοια με εκείνα σε ασθενείς που έλαβαν πεγκιντερφερόνη άλφα, ριμπαβιρίνη και εικονικό φάρμακο.	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Daklinza, της πεγκιντερφερόνης άλφα ή της ριμπαβιρίνης.

Πίνακας 4: Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και δοσολογικές συστάσεις

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικό πεδίο	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχορήγηση
ANTI-ΠΚΑ, HIV ή HBV		
<i>Αναστολείς πρωτεάσης (PI)</i>		
Αταζαναβίρη 300 mg/ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως (daclatasvir 20 mg άπαξ ημερησίως)	↑ Daclatasvir AUC*: 2,10 (1,95, 2,26) C_{max}*: 1,35 (1,24, 1,47) C_{min}*: 3,65 (3,25, 4,11) Αναστολή του CYP3A4 από τη ριτοναβίρη *τα αποτελέσματα είναι κανονικοποιημένα ως προς τη δόση των 60 mg.	Η δόση του Daklinza θα πρέπει να μειωθεί σε 30 mg άπαξ ημερησίως όταν συγχορηγείται με αταζαναβίρη/ριτοναβίρη, αταζαναβίρη/κομπισιστάτη ή με άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4.
Αταζαναβίρη/κομπισιστάτη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Λόγω της αναστολής του CYP3A4 από το συνδυασμό αταζαναβίρης/κομπισιστάτης αναμένεται: ↑ Daclatasvir	
Δαρουναβίρη 800 mg/ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως (daclatasvir 30 mg άπαξ ημερησίως)	↔ Daclatasvir AUC: 1,41 (1,32, 1,50) C_{max}: 0,77 (0,70, 0,85) ↔ Δαρουναβίρη AUC: 0,90 (0,73, 1,11) C_{max}: 0,97 (0,80, 1,17) C_{min}: 0,98 (0,67, 1,44)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Daklinza 60 mg άπαξ ημερησίως, του συνδυασμού δαρουναβίρης/ριτοναβίρης (800/100 mg άπαξ ημερησίως ή 600/100 mg δις ημερησίως) ή του συνδυασμού δαρουναβίρης/κομπισιστάτης.
Δαρουναβίρη/κομπισιστάτη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↔ Daclatasvir	
Λοπιναβίρη 400 mg/ριτοναβίρη 100 mg δισ ημερησίως (daclatasvir 30 mg άπαξ ημερησίως)	↔ Daclatasvir AUC: 1,15 (1,07, 1,24) C_{max}: 0,67 (0,61, 0,74) ↔ Λοπιναβίρη* AUC: 1,15 (0,77, 1,72) C_{max}: 1,22 (1,06, 1,41) C_{min}: 1,54 (0,46, 5,07) * η επίδραση του daclatasvir 60 mg στη λοπιναβίρη μπορεί να είναι μεγαλύτερη.	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Daklinza 60 mg άπαξ ημερησίως ή του συνδυασμού λοπιναβίρης/ριτοναβίρης.

Πίνακας 4: Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και δοσολογικές συστάσεις

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικό πεδίο	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχορήγηση
<i>Νουκλεοσιδικοί/νουκλεοτιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI)</i>		
Δισοπροξιλική φουμαρική τενοφοβίρη 300 mg άπαξ ημερησίως (daclatasvir 60 mg άπαξ ημερησίως)	↔ Daclatasvir AUC: 1,10 (1,01, 1,21) C _{max} : 1,06 (0,98, 1,15) C _{min} : 1,15 (1,02, 1,30) ↔ Τενοφοβίρη AUC: 1,10 (1,05, 1,15) C _{max} : 0,95 (0,89, 1,02) C _{min} : 1,17 (1,10, 1,24)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Daklinza ή της τενοφοβίρης.
Λαμβουδίνη Ζιντοβουδίνη Εμτρισιταβίνη Αβακαβίρη Λιδανοσίνη Σταβουδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>Αναμένεται:</i> ↔ Daclatasvir ↔ NRTI	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Daklinza ή του NRTI.
<i>Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI)</i>		
Εφαβιρένζη 600 mg άπαξ ημερησίως (daclatasvir 60 mg άπαξ ημερησίως/120 mg άπαξ ημερησίως)	↓ Daclatasvir AUC*: 0,68 (0,60, 0,78) C _{max} *: 0,83 (0,76, 0,92) C _{min} *: 0,41 (0,34, 0,50) Επαγωγή του CYP3A4 από την εφαβιρένζη *τα αποτελέσματα είναι κανονικοποιημένα ως προς τη δόση των 60 mg.	Η δόση του Daklinza θα πρέπει να αυξηθεί σε 90 mg άπαξ ημερησίως όταν συγχορηγείται με εφαβιρένζη
Ετραβιρίνη Νεβιραπίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>Λόγω της επαγωγής του CYP3A4 από την ετραβιρίνη ή τη νεβιραπίνη αναμένεται:</i> ↓ Daclatasvir	Λόγω έλλειψης δεδομένων, η συγχορήγηση του Daklinza με δαρουναβίρη ή με λοπιναβίρη δεν συνίσταται.

Πίνακας 4: Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και δοσολογικές συστάσεις

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικό πεδίο	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχορήγηση
Ριλιπιβιρίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>Αναμένεται:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Ριλιπιβιρίνη	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Daklinza ή της ριλιπιβιρίνης.
<i>Αναστολείς ιντεγκράσης</i>		
Ντολουτεγκραβίρη 50 mg άπαξ ημερησίως (daclatasvir 60 mg άπαξ ημερησίως)	↔ Daclatasvir AUC: 0,98 (0,83, 1,15) C _{max} : 1,03 (0,84, 1,25) C _{min} : 1,06 (0,88, 1,29) ↑ Ντολουτεγκραβίρη AUC: 1,33 (1,11, 1,59) C _{max} : 1,29 (1,07, 1,57) C _{min} : 1,45 (1,25, 1,68) Αναστολή της P-gp και BCRP από το daclatasvir.	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Daklinza ή της ντολουτεγκραβίρης.
Ραλτεγκραβίρη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>Αναμένεται:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Ραλτεγκραβίρη	Δε απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Daklinza ή της ραλτεγκραβίρης.
Ελβιτεγκραβίρη, κομπισιστάτη, εμτρισιταβίνη, δισοπροξιλική φουμαρική τενοφοβίρη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί για το συγκεκριμένο δισκίο συνδυασμού σταθερών δόσεων. <i>Λόγω της αναστολής του CYP3A4 από την κομπισιστάτη αναμένεται:</i> ↑ Daclatasvir	Η δόση του Daklinza θα πρέπει να μειωθεί σε 30 mg άπαξ ημερησίως όταν συγχορηγείται με κομπισιστάτη ή με άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4.
<i>Αναστολέας σύντηξης</i>		
Ενφουβιρτίδη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>Αναμένεται:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Ενφουβιρτίδη	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Daklinza ή της ενφουβιρτίδης.
<i>Ανταγωνιστής υποδοχέων CCR5</i>		
Μαραβιρόκη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>Αναμένεται:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Μαραβιρόκη	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Daklinza ή της μαραβιρόκης.
ΑΝΤΙΟΞΙΝΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ		
<i>Ανταγωνιστές H₂ υποδοχέων</i>		
Φαμοτιδίνη 40 mg εφάπαξ δόση (daclatasvir 60 mg εφάπαξ δόση)	↔ Daclatasvir AUC: 0,82 (0,70, 0,96) C _{max} : 0,56 (0,46, 0,67) C _{min} : 0,89 (0,75, 1,06) Αύξηση του γαστρικού pH	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Daklinza.

Πίνακας 4: Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και δοσολογικές συστάσεις

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικό πεδίο	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχορήγηση
<i>Αναστολείς αντλίας πρωτονίων</i>		
Ομεπραζόλη 40 mg άπαξ ημερησίως (daclatasvir 60 mg εφάπαξ δόση)	↔ Daclatasvir AUC: 0,84 (0,73, 0,96) C _{max} : 0,64 (0,54, 0,77) C _{min} : 0,92 (0,80, 1,05) Αύξηση του γαστρικού pH	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Daklinza.
ANTIBAKTΗΡΙΑΚΑ		
Κλαριθρομυκίνη Τελιθρομυκίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>Λόγω της αναστολής του CYP3A4 από το αντιβακτηριακό αναμένεται:</i> ↑ Daclatasvir	Η δόση του Daklinza θα πρέπει να μειωθεί σε 30 mg άπαξ ημερησίως όταν συγχορηγείται με κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη ή άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4.
Ερυθρομυκίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>Λόγω της αναστολής του CYP3A4 από το αντιβακτηριακό αναμένεται:</i> ↑ Daclatasvir	Η χορήγηση του Daklinza μαζί με ερυθρομυκίνη μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις του daclatasvir. Συνιστάται προσοχή.
Αζιθρομυκίνη Σιπροφλοξασίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>Αναμένεται:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Αζιθρομυκίνη ή σιπροφλοξασίνη	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Daklinza ή της αζιθρομυκίνης ή της σιπροφλοξασίνης.
ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ		
Dabigatran etexilate	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>Λόγω της αναστολής της P-gp από το daclatasvir αναμένεται:</i> ↑ Dabigatran etexilate	Συνιστάται παρακολούθηση της ασφάλειας κατά την έναρξη της θεραπείας με το Daklinza σε ασθενείς που λαμβάνουν dabigatran etexilate ή άλλα υποστρώματα εντερικής P-gp που έχουν στενό θεραπευτικό εύρος.
Βαρφαρίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>Αναμένεται:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Βαρφαρίνη	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Daklinza ή της βαρφαρίνης.
ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ		
Καρβαμαζεπίνη Οξκαρβαζεπίνη Φαινοβαρβιτάλη Φαινυτοΐνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>Λόγω της επαγωγής του CYP3A4 από το αντιεπιληπτικό αναμένεται:</i> ↓ Daclatasvir	Αντενδείκνυται η συγχορήγηση του Daklinza με καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη ή άλλους ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.3).

Πίνακας 4: Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και δοσολογικές συστάσεις

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικό πεδίο	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχορήγηση
ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΗΠΤΙΚΑ		
<i>Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης</i>		
Εσιταλοπράμη 10 mg άπαξ ημερησίως (daclatasvir 60 mg άπαξ ημερησίως)	↔ Daclatasvir AUC: 1,12 (1,01, 1,26) C _{max} : 1,14 (0,98, 1,32) C _{min} : 1,23 (1,09, 1,38) ↔ Εσιταλοπράμη AUC: 1,05 (1,02, 1,08) C _{max} : 1,00 (0,92, 1,08) C _{min} : 1,10 (1,04, 1,16)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Daklinza ή της εσιταλοπράμης.
ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΑ		
Κετοконаζόλη 400 mg άπαξ ημερησίως (daclatasvir 10 mg εφάπαξ δόση)	↑ Daclatasvir AUC: 3,00 (2,62, 3,44) C _{max} : 1,57 (1,31, 1,88) Αναστολή του CYP3A4 από την κετοконаζόλη	Η δόση του Daklinza θα πρέπει να μειωθεί σε 30 mg άπαξ ημερησίως όταν συγχορηγείται με κετοконаζόλη ή άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4.
Ιτραконаζόλη Ποσαконаζόλη Βορικοναζόλη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Λόγω της αναστολής του CYP3A4 από το αντιμυκητιασικό αναμένεται: ↑ Daclatasvir	
Φλουконаζόλη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Λόγω της αναστολής του CYP3A4 από το αντιμυκητιασικό αναμένεται: ↑ Daclatasvir ↔ Φλουконаζόλη	Αναμένονται μέτριες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις του daclatasvir αλλά δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Daklinza ή της φλουконаζόλης.
ΑΝΤΙΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΑΚΑ		
ΡΙφαμπικίνη 600 mg άπαξ ημερησίως (daclatasvir 60 mg εφάπαξ δόση)	↓ Daclatasvir AUC: 0,21 (0,19, 0,23) C _{max} : 0,44 (0,40, 0,48) Επαγωγή του CYP3A4 από τη ριφαμπικίνη	Αντενδείκνυται η συγχορήγηση του Daklinza με ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, ριφαπεντίνη ή άλλους ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.3).
ΡΙφαμπουτίνη ΡΙφαπεντίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Λόγω της επαγωγής του CYP3A4 από το αντιμυκοβακτηριακό αναμένεται: ↓ Daclatasvir	

Πίνακας 4: Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και δοσολογικές συστάσεις

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικό πεδίο	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχορήγηση
ΚΑΡΔΙΟΑΓΓΕΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ		
<i>Αντιαρρυθμικά</i>		
Διγοξίνη 0,125 mg άπαξ ημερησίως (daclatasvir 60 mg άπαξ ημερησίως)	↑ Διγοξίνη AUC: 1,27 (1,20, 1,34) C _{max} : 1,65 (1,52, 1,80) C _{min} : 1,18 (1,09, 1,28) Αναστολή της P-gr από το daclatasvir	Η διγοξίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όταν συγχορηγείται με το Daklinza. Αρχικά θα πρέπει να συνταγογραφείται η χαμηλότερη δόση διγοξίνης. Οι συγκεντρώσεις της διγοξίνης στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται και να χρησιμοποιούνται για την τιτλοδότηση της δόσης της διγοξίνης προκειμένου να επιτευχθεί η επιθυμητή κλινική δράση.
Αμιοδαρόνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Να χρησιμοποιείται μόνο εάν δεν υπάρχουν άλλες διαθέσιμες εναλλακτικές θεραπείες. Συνιστάται στενή παρακολούθηση όταν το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν χορηγείται μαζί με Daklinza σε συνδυασμό με sofosbuvir (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).
<i>Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου</i>		
Διλτιαζέμη Νιφεδιπίνη Αμλοδιπίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>Λόγω της αναστολής του CYP3A4 από τον αποκλειστή διαύλων ασβεστίου αναμένεται:</i> ↑ Daclatasvir	Η χορήγηση του Daklinza με οποιονδήποτε από αυτούς τους αποκλειστές διαύλων ασβεστίου μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις του daclatasvir. Συνιστάται προσοχή.
Βεραπαμίλη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>Λόγω της αναστολής του CYP3A4 και της P-gr από τη βεραπαμίλη αναμένεται:</i> ↑ Daclatasvir	Η χορήγηση του Daklinza με βεραπαμίλη μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις του daclatasvir. Συνιστάται προσοχή.
ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ		
Συστηματική δεξαμεθαζόνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>Λόγω της επαγωγής του CYP3A4 από τη δεξαμεθαζόνη αναμένεται:</i> ↓ Daclatasvir	Αντενδείκνυται η συγχορήγηση του Daklinza με συστηματική δεξαμεθαζόνη ή άλλους ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.3).
ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΒΟΤΑΝΩΝ		
Βότανο St. John's (Hypericum perforatum)	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>Λόγω της επαγωγής του CYP3A4 από το βότανο St. John's αναμένεται:</i> ↓ Daclatasvir	Αντενδείκνυται η συγχορήγηση του Daklinza με το βότανο St. John's wort ή άλλους ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.3).

Πίνακας 4: Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και δοσολογικές συστάσεις

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικό πεδίο	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχορήγηση
ΟΡΜΟΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ		
Αιθινυλοιστραδιόλη 35 µg άπαξ ημερησίως για 21 ημέρες + νοργεστιμάτη 0,180/0,215/0,250 mg άπαξ ημερησίως για 7/7/7 ημέρες (daclatasvir 60 mg άπαξ ημερησίως)	↔ Αιθινυλοιστραδιόλη AUC: 1,01 (0,95, 1,07) C _{max} : 1,11 (1,02, 1,20) ↔ Νορελγεστρομίνη AUC: 1,12 (1,06, 1,17) C _{max} : 1,06 (0,99, 1,14) ↔ Νοργεστρέλη AUC: 1,12 (1,02, 1,23) C _{max} : 1,07 (0,99, 1,16)	Με το Daklinza συνιστάται η χρήση ενός από στόματος χορηγούμενου αντισυλληπτικού που περιέχει αιθινυλοιστραδιόλη 35 µg και νοργεστιμάτη 0,180/0,215/0,250 mg. Δεν έχουν μελετηθεί άλλα από στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά.
ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ		
Κυκλοσπορίνη 400 mg εφάπαξ δόση (daclatasvir 60 mg άπαξ ημερησίως)	↔ Daclatasvir AUC: 1,40 (1,29, 1,53) C _{max} : 1,04 (0,94, 1,15) C _{min} : 1,56 (1,41, 1,71) ↔ Κυκλοσπορίνη AUC: 1,03 (0,97, 1,09) C _{max} : 0,96 (0,91, 1,02)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης κανενός εκ των φαρμακευτικών προϊόντων όταν το Daklinza συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη, tacrolimus, sirolimus ή mycophenolate mofetil.
Tacrolimus 5 mg εφάπαξ δόση (daclatasvir 60 mg άπαξ ημερησίως)	↔ Daclatasvir AUC: 1,05 (1,03, 1,07) C _{max} : 1,07 (1,02, 1,12) C _{min} : 1,10 (1,03, 1,19) ↔ Tacrolimus AUC: 1,00 (0,88, 1,13) C _{max} : 1,05 (0,90, 1,23)	
Sirolimus Mycophenolate mofetil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↔ Daclatasvir ↔ Ανοσοκατασταλτικό	
ΑΝΤΙΑΙΠΙΔΑΙΜΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ		
Αναστολείς της αναγωγής HMG-CoA		
Ροσουβαστατίνη 10 mg εφάπαξ δόση (daclatasvir 60 mg άπαξ ημερησίως)	↑ Ροσουβαστατίνη AUC: 1,58 (1,44, 1,74) C _{max} : 2,04 (1,83, 2,26) Αναστολή των OATP 1B1 και BCRP από το daclatasvir	Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν το Daklinza συγχορηγείται με ροσουβαστατίνη ή άλλα υποστρώματα των OATP 1B1, ή BCRP.
Ατορβαστατίνη Φλουβαστατίνη Σιμβαστατίνη Πιταβαστατίνη Πραβαστατίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Λόγω της αναστολής των OATP 1B1 ή/και BCRP από το daclatasvir αναμένεται: ↑ Της συγκέντρωσης της στατίνης	

Πίνακας 4: Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και δοσολογικές συστάσεις

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικό πεδίο	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχορήγηση
ΝΑΡΚΩΤΙΚΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ		
Βουπρενορφίνη/ναλοξόνη, 8/2 mg έως 24/6 mg άπαξ ημερησίως σε εξαιρουμένη δόση* (daclatasvir 60 mg άπαξ ημερησίως) * Αξιολογήθηκε σε εξαρτώμενους από τα οπιοειδή ενήλικες που λάμβαναν θεραπεία συντήρησης με σταθερή δόση βουπρενορφίνης/ναλοξόνης.	↔ Daclatasvir AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↔* ↑ Βουπρενορφίνη AUC: 1,37 (1,24, 1,52) C _{max} : 1,30 (1,03, 1,64) C _{min} : 1,17 (1,03, 1,32) ↑ Νορβουπρενορφίνη AUC: 1,62 (1,30, 2,02) C _{max} : 1,65 (1,38, 1,99) C _{min} : 1,46 (1,12, 1,89) *Σε σύγκριση με ιστορικά δεδομένα.	Μπορεί να μην απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Daklinza ή της βουπρενορφίνης, συνιστάται όμως οι ασθενείς να παρακολουθούνται για ενδείξεις τοξικότητας οπιούχων.
Μεθαδόνη, 40-120 mg άπαξ ημερησίως σε εξαιρουμένη δόση* (daclatasvir 60 mg άπαξ ημερησίως) * Αξιολογήθηκε σε εξαρτώμενους από τα οπιοειδή ενήλικες που έλαβαν θεραπεία συντήρησης με σταθερή δόση μεθαδόνης.	↔ Daclatasvir AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↔* ↔ R-μεθαδόνη AUC: 1,08 (0,94, 1,24) C _{max} : 1,07 (0,97, 1,18) C _{min} : 1,08 (0,93, 1,26) *Σε σύγκριση με ιστορικά δεδομένα.	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Daklinza ή της μεθαδόνης.
ΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ		
<i>Βενζοδιαζεπίνες</i>		
Μιδαζολάμη 5 mg εφάπαξ δόση (daclatasvir 60 mg άπαξ ημερησίως)	↔ Μιδαζολάμη AUC: 0,87 (0,83, 0,92) C _{max} : 0,95 (0,88, 1,04)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της μιδαζολάμης άλλων βενζοδιαζεπινών ή άλλων υποστρωμάτων του CYP3A4 όταν συγχορηγείται με το Daklinza.
Τριαζολάμη Αλπραζολάμη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>Αναμένεται:</i> ↔ Τριαζολάμη ↔ Αλπραζολάμη	

Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην φαρμακοκινητική οποιουδήποτε εκ των φαρμακευτικών προϊόντων όταν το daclatasvir συγχορηγείται με οποιοδήποτε από τα ακόλουθα: αναστολείς της PDE-5, φαρμακευτικά προϊόντα της κατηγορίας των αναστολέων του MEA (π.χ. εναλαπρίλη), φαρμακευτικά προϊόντα της κατηγορίας ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (π.χ. λοσαρτάνη, ιρβεσαρτάνη, ολμεσαρτάνη, καντεσαρτάνη, βαλσαρτάνη), δισοπυραμίδη, προπαφαιρόνη, φλεκαϊνίνη, μεξιλίνη, κινιδίνη, ή αντιόξινα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν διατίθενται δεδομένα από τη χρήση του daclatasvir στις έγκυες γυναίκες.

Μελέτες του daclatasvir σε ζώα έχουν δείξει εμβρυοτοξικές και τερατογόνες επιδράσεις (βλ. παράγραφο 5.3). Ο δυνητικός κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Το Daklinza δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.4). Η χρήση άκρως αποτελεσματικής αντισύλληψης θα πρέπει να συνεχίζεται για 5 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με το Daklinza (βλ. παράγραφο 4.5).

Δεδομένου ότι το Daklinza χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες, ισχύουν οι αντενδείξεις και οι προειδοποιήσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

Για λεπτομερείς συστάσεις σχετικά με την κύηση και την αντισύλληψη, ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριμπαβιρίνης και της πεγκιντερφερόνης άλφα.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το daclatasvir απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Διαθέσιμα φαρμακοκινητικά και τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έχουν δείξει ότι το daclatasvir και οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3.). Ο κίνδυνος στα νεογνώντα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Στις μητέρες θα πρέπει να δίδονται οδηγίες να μην θηλάζουν σε περίπτωση που λαμβάνουν Daklinza.

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται δεδομένα στον άνθρωπο για την επίδραση του daclatasvir στη γονιμότητα.

Στους αρουραίους δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στο ζευγάρωμα ή στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Daklinza σε συνδυασμό με sofosbuvir έχει αναφερθεί ζάλη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Daklinza σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη, έχει αναφερθεί ζάλη, διαταραχή στην προσοχή, θαμπή όραση και μειωμένη οπτική οξύτητα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του daclatasvir βασίζεται σε δεδομένα από 2.215 ασθενείς με χρόνια λοίμωξη από HCV, οι οποίοι έλαβαν Daklinza άπαξ ημερησίως, είτε σε συνδυασμό με sofosbuvir με ή χωρίς ριμπαβιρίνη (n=679, συγκεντρωτικά δεδομένα), είτε σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη (n=1536, συγκεντρωτικά δεδομένα) από συνολικά 14 κλινικές μελέτες.

Το Daklinza σε συνδυασμό με sofosbuvir:

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν συχνότερα ήταν κόπωση, κεφαλαλγία και ναυτία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 αναφέρθηκαν σε λιγότερο από 1% των ασθενών, ενώ κανένας ασθενής δεν εμφάνισε ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 4. Τέσσερις ασθενείς διέκοψαν το σχήμα του Daklinza λόγω εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων, από τα οποία μόνο το ένα θεωρήθηκε ότι σχετίζονταν με τη θεραπεία της μελέτης.

Το Daklinza σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη:

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν πιο συχνά ήταν κόπωση, κεφαλαλγία, κνησμός, αναιμία, γριππώδης συνδρομή, ναυτία, αϋπνία, ουδετεροπενία, εξασθένιση, εξάνθημα, μειωμένη όρεξη, ξηροδερμία, αλωπεκία, πυρεξία, μυαλγία, ευερεθιστότητα, βήχας, διάρροια, δύσπνοια και αρθραλγία. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με Βαθμό βαρύτητας τουλάχιστον 3 (συχνότητα 1% ή μεγαλύτερη) ήταν ουδετεροπενία, αναιμία, λεμφοπενία και θρομβοπενία. Το προφίλ ασφαλείας

του daclatasvir σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη ήταν παρόμοιο με αυτό της πεγκιντερφερόνης άλφα και της ριμπαβιρίνης μεμονωμένα, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με κίρρωση.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται στον Πίνακα 5 ανά σχήμα θεραπείας, κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα. πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 5: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ανεπιθύμητες Ενέργειες	
Συχνότητα	Daklinza + sofosbuvir + ριμπαβιρίνη N=203	Daklinza + sofosbuvir N=476
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		
πολύ συχνές	αναιμία	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		
συχνές	μειωμένη όρεξη	
Ψυχιατρικές διαταραχές		
συχνές	αϋπνία, ευερεθιστότητα	αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		
πολύ συχνές	κεφαλαλγία	κεφαλαλγία
συχνές	ζάλη, ημικρανία	ζάλη, ημικρανία
Αγγειακές διαταραχές		
συχνές	εξάψεις	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		
συχνές	δύσπνοια, δύσπνοια μετά κόπωση, βήχας, ρινική συμφόρηση	
Διαταραχές του γαστρεντερικού		
πολύ συχνές	ναυτία	
συχνές	διάρροια, έμετος, κοιλιακό άλγος, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, μετεωρισμός	ναυτία, διάρροια, κοιλιακό άλγος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		
συχνές	εξάνθημα, αλωπεκία, κνησμός, ξηροδερμία	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		
συχνές	αρθραλγία, μυαλγία	αρθραλγία, μυαλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		
πολύ συχνές	κόπωση	κόπωση

Μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές

Σε κλινικές μελέτες του Daklinza σε συνδυασμό με sofosbuvir με ή χωρίς ριμπαβιρίνη, το 2% των ασθενών παρουσίασαν μείωση της αιμοσφαιρίνης Βαθμού 3. Όλοι αυτοί οι ασθενείς λάμβαναν Daklinza + sofosbuvir + ριμπαβιρίνη. Αυξήσεις της ολικής χολερυθρίνης Βαθμού 3/4 παρατηρήθηκαν στο 5% των ασθενών (όλες παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με συλλοίμωξη από τον HIV που λάμβαναν ταυτόχρονα αταζαναβίρη, ασθενείς με κίρρωση βαθμολογίας Child-Pugh A, B ή C, ή ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Καρδιακές αρρυθμίες

Έχουν σημειωθεί περιστατικά σοβαρής βραδυκαρδίας και καρδιακού αποκλεισμού όταν το Daklinza χορηγείται σε συνδυασμό με sofosbuvir και αμιοδαρόνη ταυτόχρονα ή/και με άλλα φάρμακα που μειώνουν την καρδιακή συχνότητα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Daklinza σε παιδιά και εφήβους ηλικίας <18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία ακούσιας υπερδοσολογίας του daclatasvir σε κλινικές μελέτες. Σε κλινικές μελέτες φάσης 1, υγιή άτομα που έλαβαν έως και 100 mg άπαξ ημερησίως για έως και 14 ημέρες ή εφάπαξ δόσεις έως και 200 mg δεν παρουσίασαν μη αναμενόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με daclatasvir. Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με daclatasvir θα πρέπει να περιλαμβάνει γενικά υποστηρικτικά μέτρα, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των ζωτικών σημείων και της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Εφόσον το daclatasvir δεσμεύεται σε μεγάλο ποσοστό σε πρωτεΐνες (99%) και έχει μοριακό βάρος > 500, η αιμοκάθαρση είναι απίθανο να μειώσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις του daclatasvir στο πλάσμα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: άμεσης δράσης αντι-ικικά, Κωδικός ATC: J05AX14

Μηχανισμός δράσης

Το daclatasvir είναι ένας αναστολέας της μη δομικής πρωτεΐνης 5A (NS5A), μίας πολυ-λειτουργικής πρωτεΐνης που αποτελεί σημαντικό συστατικό μέρος του συμπλέγματος αντιγραφής του HCV. Το daclatasvir αναστέλλει τόσο την ιική αντιγραφή RNA όσο και τη συναρμολόγηση του βίριου.

Αντι-ικική δράση σε καλλιέργεια κυττάρων

Το daclatasvir είναι ένας αναστολέας της αντιγραφής των HCV γονοτύπων 1a και 1b σε βασιζόμενες σε κύτταρα δοκιμασίες αντιγραφής με αποτελεσματικά επίπεδα συγκεντρώσεων (50% μείωση, EC₅₀) της τάξεως των 0,003-0,050 και 0,001-0,009 nM, αντίστοιχα, ανάλογα με τη μέθοδο δοκιμασίας. Οι τιμές EC₅₀ του daclatasvir στο σύστημα ρεπλικονίων ήταν 0,003-1,25 nM για τους γονότυπους 3a, 4a, 5a και 6a, και 0,034-19 nM για τους γονότυπους 2a καθώς και 0,020 nM για το λοιμώδη ιό γονότυπου 2a (JFH-1).

Το daclatasvir επέδειξε προσθετικές έως συνεργιστικές αλληλεπιδράσεις με την ιντερφερόνη α, τους PI HCV μη δομικής πρωτεΐνης 3 (NS3), τους μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς HCV μη δομικής πρωτεΐνης 5B (NS5B) και τα νουκλεοσιδικά ανάλογα HCV NS5B σε μελέτες συνδυασμού, στις οποίες χρησιμοποιήθηκε το βασιζόμενο σε κύτταρα σύστημα ρεπλικονίων HCV. Δεν παρατηρήθηκε ανταγωνισμός της αντι-ικικής δραστηριότητας.

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική αντι-ικική δραστηριότητα έναντι μίας σειράς ιών RNA και DNA, συμπεριλαμβανομένου του HIV, επιβεβαιώνοντας ότι το daclatasvir, το οποίο αναστέλλει έναν ειδικό ως προς τον HCV στόχο, είναι πολύ εκλεκτικό για το HCV.

Ανθεκτικότητα στην κυτταρική καλλιέργεια

Υποκαταστάσεις που προκαλούν ανθεκτικότητα του daclatasvir στους γονότυπους 1-4 παρατηρήθηκαν στο αμινοτελικό άκρο της περιοχής των 100 αμινοξέων του NS5A σε ένα βασιζόμενο σε κύτταρα σύστημα ρεπλικονίων. Οι L31V και Y93H ήταν οι υποκαταστάσεις ανθεκτικότητας που παρατηρήθηκαν συχνά στο γονότυπο 1b, ενώ οι M28T, L31V/M, Q30E/H/R, και Y93C/H/N ήταν οι υποκαταστάσεις ανθεκτικότητας που παρατηρήθηκαν συχνά στο γονότυπο 1a. Αυτές οι υποκαταστάσεις οδηγούν σε χαμηλό επίπεδο ανθεκτικότητας ($EC_{50} < 1$ nM) για το γονότυπο 1b, και υψηλότερο επίπεδο ανθεκτικότητας για το γονότυπο 1a (EC_{50} έως 350 nM). Τα πιο ανθεκτικά στελέχη με υποκατάσταση ενός αμινοξέος στο γονότυπο 2a και το γονότυπο 3a ήταν τα F28S ($EC_{50} > 300$ nM) και Y93H ($EC_{50} > 1.000$ nM), αντίστοιχα. Στο γονότυπο 4, οι υποκαταστάσεις αμινοξέων στις θέσεις 30 και 93 ($EC_{50} < 16$ nM) επιλέχθηκαν συχνά.

Διασταυρούμενη ανθεκτικότητα

Τα ρεπλικόνια του HCV που εκφράζουν υποκαταστάσεις ανθεκτικότητας που σχετίζονται με το daclatasvir παρέμειναν πλήρως ευαίσθητα στην ιντερφερόνη α και άλλους αντι-HCV παράγοντες με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης, όπως οι (νουκλεοσιδικοί και μη νουκλεοσιδικοί) αναστολείς της πρωτεάσης NS3 και της πολυμεράσης NS5B.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Στις κλινικές μελέτες του daclatasvir σε συνδυασμό με sofosbuvir ή με πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη, οι τιμές του HCV RNA στο πλάσμα μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία COBAS TaqMan HCV (έκδοση 2.0), για χρήση με το High Pure System, με κατώτερο όριο ποσοτικοποίησης (LLOQ) 25 IU/ml. Η SVR ήταν το κύριο καταληκτικό σημείο για τον προσδιορισμό του ποσοστού ίασης του HCV, η οποία ορίστηκε ως HCV RNA μικρότερο από το LLOQ στις 12 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας (SVR12) για τις μελέτες AI444040, ALLY-1 (AI444215), ALLY-2 (AI444216), ALLY-3 (AI444218), AI444042 και AI444043 και ως HCV RNA μη ανιχνεύσιμο στις 24 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας (SVR24) για τη μελέτη AI444010.

Daclatasvir σε συνδυασμό με sofosbuvir

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του daclatasvir 60 mg άπαξ ημερησίως σε συνδυασμό με sofosbuvir 400 mg άπαξ ημερησίως για την αντιμετώπιση ασθενών με χρόνια λοίμωξη από HCV αξιολογήθηκαν σε τέσσερις ανοικτές μελέτες (AI444040, ALLY-1, ALLY-2 και ALLY-3). Στη μελέτη AI444040, 211 ενήλικες με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1, 2 ή 3 χωρίς κίρρωση έλαβαν daclatasvir και sofosbuvir, με ή χωρίς ριμπαβιρίνη. Από τους 167 ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1, οι 126 ήταν πρωτοθεραπευόμενοι και οι 41 είχαν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία με δοσολογικό σχήμα που περιελάμβανε PI (bocoprevir ή telaprevir). Και οι 44 ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 2 (n=26) ή 3 (n=18) ήταν πρωτοθεραπευόμενοι. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 12 εβδομάδες για τους 82 πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με HCV γονότυπου 1 και 24 εβδομάδες για όλους τους άλλους ασθενείς στη μελέτη. Οι 211 ασθενείς είχαν διάμεση ηλικία 54 ετών (εύρος: 20 έως 70). Το 83% ήταν λευκοί, το 12% ήταν μαύροι/Αφροαμερικανοί, το 2% ήταν Ασιάτες και το 20% ήταν Ισπανόφωνοι ή Λατίνοι. Η μέση βαθμολογία FibroTest (μία επικυρωμένη μη επεμβατική διαγνωστική δοκιμασία) ήταν 0,460 (εύρος: 0,03 έως 0,89). Η μετατροπή της βαθμολογίας του FibroTest στην αντίστοιχη βαθμολογία METAVIR δείχνει ότι το 35% του συνόλου των ασθενών (49% των ασθενών με προηγούμενη αποτυχία σε PI, 30% των ασθενών με γονότυπο 2 ή 3) είχαν ηπατική ίνωση $\geq F3$. Οι περισσότεροι ασθενείς (71%, συμπεριλαμβάνεται το 98% των ασθενών με προηγούμενη αποτυχία σε θεραπεία με PI) είχαν γονότυπους IL-28B rs12979860 μη-CC.

Η SVR12 επετεύχθη από το 99% των ασθενών με HCV γονότυπου 1, το 96% αυτών με γονότυπο 2 και το 89% αυτών με γονότυπο 3 (βλ. Πίνακες 6 και 7). Η ανταπόκριση ήταν ταχεία (το ιικό φορτίο την Εβδομάδα 4 έδειξε ότι πάνω από το 97% των ασθενών ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία) και δεν επηρεάστηκε από τον υπότυπο του HCV (1a/1b), το γονότυπο IL28B ή τη χρήση της ριμπαβιρίνης. Μεταξύ των πρωτοθεραπευόμενων ασθενών με αποτελέσματα HCV RNA και στις δύο Εβδομάδες

παρακολούθησης 12 και 24, η συμφωνία μεταξύ SVR12 και SVR24 ήταν 99,5% ανεξαρτήτως της διάρκειας της θεραπείας.
Οι πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς με HCV γονότυπου 1 που έλαβαν θεραπεία διάρκειας 12 εβδομάδων επέδειξαν παρόμοια ανταπόκριση με εκείνους που έλαβαν θεραπεία για 24 εβδομάδες (Πίνακας 6).

Πίνακας 6: Θεραπευτικές εκβάσεις, daclatasvir σε συνδυασμό με sofosbuvir, HCV γονότυπου 1 στη Μελέτη AI444040

	Πρωτοθεραπευόμενοι			Αποτυχία σε προηγούμενη θεραπεία με telaprevir ή bocoprevir		
	daclatasvir + sofosbuvir N=70	daclatasvir + sofosbuvir + ριμπαβιρίνη N=56	Όλα N=126	daclatasvir + sofosbuvir N=21	daclatasvir + sofosbuvir + ριμπαβιρίνη N=20	Όλα N=41
Τέλος της θεραπείας μη ανιχνεύσιμο HCV RNA	70 (100%)	56 (100%)	126 (100%)	19 (91%)	19 (95%)	38 (93%)
SVR12 (συνολικά)*	70 (100%)	55 (98%)*	125 (99%)*	21 (100%)	20 (100%)	41 (100%)
Διάρκεια θεραπείας 12 εβδομάδων	41/41 (100%)	40/41 (98%)	81/82 (99%)	--	--	--
Διάρκεια θεραπείας 24 εβδομάδων	29/29 (100%)	15/15 (100%)	44/44 (100%)	21 (100%)	20 (100%)	41 (100%)
Ηπατική ίνωση ≥ F3	--	--	41/41 (100%)	--	--	20/20 (100%)

* Οι ασθενείς με ελλείποντα δεδομένα την Εβδομάδα 12 της παρακολούθησης θεωρήθηκαν ανταποκρινόμενοι εάν η επόμενη διαθέσιμη τιμή HCV RNA ήταν < LLOQ. Για έναν πρωτοθεραπευόμενο ασθενή υπήρχαν ελλείποντα δεδομένα τόσο για την Εβδομάδα 12 όσο και για την Εβδομάδα 24 μετά τη θεραπεία.

Πίνακας 7: Θεραπευτικές εκβάσεις, daclatasvir σε συνδυασμό με sofosbuvir για 24 εβδομάδες, πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς με HCV γονότυπου 2 ή 3 στη Μελέτη AI444040

	Γονότυπος 2			Γονότυπος 3		
	daclatasvir + sofosbuvir N=17	daclatasvir + sofosbuvir + ριμπαβιρίνη N=9	Όλοι οι γονότυποι 2 N=26	daclatasvir + sofosbuvir N=13	daclatasvir + sofosbuvir + ριμπαβιρίνη N=5	Όλοι οι γονότυποι 3 N=18
Τέλος της θεραπείας μη ανιχνεύσιμο HCV RNA	17 (100%)	9 (100%)	26 (100%)	11 (85%)	5 (100%)	16 (89%)
SVR12*	17 (100%)	8 (89%)*	25 (96%)*	11 (85%)	5 (100%)	16 (89%)
Ηπατική ίνωση ≥ F3			8/8 (100%)			5/5 (100%)
Ιολογική αποτυχία						

Πίνακας 7: Θεραπευτικές εκβάσεις, daclatasvir σε συνδυασμό με sofosbuvir για 24 εβδομάδες, πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς με HCV γονότυπου 2 ή 3 στη Μελέτη AI444040

Ιολογική διαφυγή**	0	0	0	1 (8%)	0	1 (6%)
Υποτροπή**	0	0	0	1/11 (9%)	0	1/16 (6%)

* Οι ασθενείς με ελλείποντα δεδομένα την Εβδομάδα 12 της παρακολούθησης θεωρήθηκαν ανταποκρινόμενοι εάν η επόμενη διαθέσιμη τιμή HCV RNA ήταν < LLOQ. Για έναν ασθενή με λοίμωξη από HCV γονότυπου 2 υπήρχαν ελλείποντα δεδομένα τόσο για την Εβδομάδα 12 όσο και για την Εβδομάδα 24 μετά τη θεραπεία.

** Ο ασθενής που παρουσίασε ιολογική διαφυγή πληρούσε τα καθορισμένα από το πρωτόκολλο κριτήρια επιβεβαιωμένου HCV RNA <LLOQ, ανιχνεύσιμον την Εβδομάδα 8 της θεραπείας. Ως υποτροπή ορίστηκε επίπεδο HCV RNA ≥LLOQ κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά από επίπεδο HCV RNA <LLOQ στο τέλος της θεραπείας. Η υποτροπή περιλαμβάνει παρατηρήσεις έως την Εβδομάδα 24 της παρακολούθησης.

Προχωρημένη κίρρωση και προηγηθείσα μεταμόσχευση ήπατος (ALLY-1)

Στη μελέτη ALLY-1, αξιολογήθηκε το σχήμα που αποτελείται από daclatasvir, sofosbuvir και ριμπαβιρίνη χορηγούμενο για 12 εβδομάδες σε 113 ενήλικες με χρόνια ηπατίτιδα C και κίρρωση βαθμολογίας Child-Pugh A, B ή C (n=60) ή υποτροπή του HCV μετά από μεταμόσχευση ήπατος (n=53). Κατάλληλοι για ένταξη ήταν οι ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1, 2, 3, 4, 5 ή 6. Οι ασθενείς έλαβαν daclatasvir 60 mg άπαξ ημερησίως, sofosbuvir 400 mg άπαξ ημερησίως και ριμπαβιρίνη (αρχική δόση 600 mg) για 12 εβδομάδες και παρακολουθήθηκαν για 24 εβδομάδες μετά τη θεραπεία. Τα δημογραφικά στοιχεία και τα κύρια χαρακτηριστικά της νόσου των ασθενών συνοψίζονται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8: Δημογραφικά στοιχεία και κύρια χαρακτηριστικά της νόσου στη Μελέτη ALLY-1

	Ομάδα κίρρωτικών ασθενών N = 60	Ασθενείς με προηγηθείσα μεταμόσχευση ήπατος N = 53
Ηλικία (έτη): διάμεση τιμή (εύρος)	58 (19-75)	59 (22-82)
Φυλή: Λευκοί	57 (95%)	51 (96%)
Μαύροι /	3 (5%)	1 (2%)
Αφροαμερικανοί		
Άλλη	0	1 (2%)
Γονότυπος HCV:		
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%)
Στάδιο ίνωσης		
F0	0	6 (11%)
F1	1 (2%)	10 (19%)
F2	3 (5%)	7 (13%)
F3	8 (13%)	13 (25%)
F4	48 (80%)	16 (30%)
Δεν αναφέρεται	0	1 (2%)
Κατηγορίες CP		ND
CP A	12 (20%)	
CP B	32 (53%)	
CP C	16 (27%)	
Βαθμολογία MELD		ND

Πίνακας 8: Δημογραφικά στοιχεία και κύρια χαρακτηριστικά της νόσου στη Μελέτη ALLY-1

	Ομάδα κίρρωτικών ασθενών N = 60	Ασθενείς με προηγηθείσα μεταμόσχευση ήπατος N = 53
μέση τιμή	13,3	
διάμεση τιμή	13,0	
Q1, Q3	10, 16	
Ελάχ.– Μέγ. τιμή	8, 27	

ND: Δεν προσδιορίζεται.

SVR12 επιτεύχθηκε από το 83% (50/60) των κίρρωτικών ασθενών, με αξιοσημείωτη διαφορά μεταξύ των ασθενών με βαθμολογία Child-Pugh A ή B (92-94%) και των ασθενών με βαθμολογία Child-Pugh C, καθώς και από το 94% των ασθενών με προηγηθείσα μεταμόσχευση ήπατος (Πίνακας 9). Τα ποσοστά της SVR ήταν συγκρίσιμα ανεξάρτητα από την ηλικία, τη φυλή, το φύλο, την κατάσταση ως προς το αλλήλιο IL28B ή το επίπεδο του HCV RNA στην έναρξη της μελέτης. Στην ομάδα των κίρρωτικών ασθενών, 4 ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση ήπατος μετά από 1–71 ημέρες θεραπείας. Στους 3 από τους 4 ασθενείς η θεραπεία παρατάθηκε για 12 εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση ήπατος και στον 1 ασθενή, ο οποίος έλαβε θεραπεία για 23 ημέρες πριν από τη μεταμόσχευση, η θεραπεία δεν παρατάθηκε. Και οι 4 ασθενείς πέτυχαν SVR12.

Πίνακας 9: Θεραπευτικές εκβάσεις, daclatasvir σε συνδυασμό με sofosbuvir και ριμπαβιρίνη για 12 εβδομάδες, ασθενείς με κίρρωση ή υποτροπή του HCV μετά από μεταμόσχευση ήπατος, Μελέτη ALLY-1

	Ομάδα κίρρωτικών ασθενών N=60		Ασθενείς με προηγηθείσα μεταμόσχευση ήπατος N=53	
Τέλος θεραπείας				
Μη ανιχνεύσιμο HCV RNA	58/60 (97%)		53/53 (100%)	
	SVR12	Υποτροπή	SVR12	Υποτροπή
Όλοι οι ασθενείς	50/60 (83%)	9/58* (16%)	50/53 (94%)	3/53 (6%)
Κίρρωση			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%)		
Γονότυπος 1	37/45 (82%)	7/45 (16%)	39/41 (97%)	2/41 (5%)
1a	26/34 (77%)	7/33 (21%)	30/31 (97%)	1/31 (3%)
1b	11/11 (100%)	0%	9/10 (90%)	1/10 (10%)
Γονότυπος 2	4/5 (80%)	1/5 (20%)	--	--
Γονότυπος 3	5/6 (83%)	1/6 (17%)	10/11 (91%)	1/11 (9%)
Γονότυπος 4	4/4 (100%)	0%	--	--
Γονότυπος 6	--	--	1/1 (100%)	0%

ND: Δεν προσδιορίζεται.

* 2 ασθενείς είχαν ανιχνεύσιμο HCV RNA στο τέλος της θεραπείας. Ο 1 από τους ασθενείς αυτούς πέτυχε SVR.

Συλλοίμωξη από HCV/HIV (ALLY-2)

Στη μελέτη ALLY-2, αξιολογήθηκε ο συνδυασμός του daclatasvir με sofosbuvir χορηγούμενος για 12 εβδομάδες σε 153 ενήλικες με χρόνια ηπατίτιδα C και συλλοίμωξη από τον HIV. Οι 101 ασθενείς δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία κατά του HCV και σε 52 ασθενείς η προηγούμενη θεραπεία κατά του HCV είχε αποτύχει. Κατάλληλοι για ένταξη ήταν οι ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1, 2, 3, 4, 5 ή 6, περιλαμβανομένων και των ασθενών με αντιρροπούμενη κίρρωση (Child-Pugh A). Η δόση του daclatasvir προσαρμόστηκε λαμβάνοντας υπόψη την ταυτόχρονη χρήση αντιρετροϊκής θεραπείας. Τα δημογραφικά στοιχεία και τα αρχικά χαρακτηριστικά της νόσου των ασθενών συνοψίζονται στον Πίνακα 10.

Πίνακας 10: Δημογραφικά στοιχεία και αρχικά χαρακτηριστικά της νόσου στη Μελέτη ALLY-2

Κατανομή ασθενών	daclatasvir + sofosbuvir 12 εβδομάδες N = 153
Ηλικία (έτη): διάμεση τιμή (εύρος)	53 (24-71)
Φυλή:	
Λευκοί	97 (63%)
Μαύροι / Αφροαμερικανοί	50 (33%)
Άλλη	6 (4%)
Γονότυπος HCV:	
1a	104 (68%)
1b	23 (15%)
2	13 (8%)
3	10 (7%)
4	3 (2%)
Αντιρροπούμενη κίρρωση	24 (16%)
Συγχωρηγούμενη θεραπεία κατά του HIV:	
Βασιζόμενη σε PI	70 (46%)
Βασιζόμενη σε NNRTI	40 (26%)
Άλλη	41 (27%)
Καμία	2 (1%)

Συνολικά, SVR12 επιτεύχθηκε από το 97% (149/153) των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε daclatasvir και sofosbuvir για 12 εβδομάδες στη μελέτη ALLY-2. Τα ποσοστά SVR ήταν >94% σε όλα τα σχήματα της συνδυαστικής αντιρετροϊκής θεραπείας (cART), συμπεριλαμβανομένων των θεραπειών που βασίζονταν σε ενισχυμένο PI, NNRTI ή αναστολέα της ιντεγκράσης (INSTI). Τα ποσοστά της SVR ήταν συγκρίσιμα ανεξάρτητα από το σχήμα κατά του HIV, την ηλικία, τη φυλή, το φύλο, την κατάσταση ως προς το αλλήλιο IL28B ή το επίπεδο του HCV RNA στην έναρξη της μελέτης. Οι εκβάσεις ανά κατηγορία προηγούμενης θεραπευτικής εμπειρίας παρουσιάζονται στον Πίνακα 11.

Μία τρίτη ομάδα θεραπείας στη μελέτη ALLY-2 περιελάμβανε 50 ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία κατά του HCV και είχαν συλλοίμωξη από τον HIV, οι οποίοι έλαβαν daclatasvir και sofosbuvir για 8 εβδομάδες. Τα δημογραφικά και τα αρχικά χαρακτηριστικά αυτών των 50 ασθενών ήταν γενικώς συγκρίσιμα με εκείνα των ασθενών που έλαβαν τη θεραπεία της μελέτης για 12 εβδομάδες. Το ποσοστό SVR για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για 8 εβδομάδες ήταν χαμηλότερο με αυτή τη διάρκεια θεραπείας, όπως συνοψίζεται στον Πίνακα 11.

Πίνακας 11: Θεραπευτικές εκβάσεις, daclatasvir σε συνδυασμό με sofosbuvir σε ασθενείς με συλλοίμωξη HCV/HIV στη Μελέτη ALLY-2

	Θεραπεία 8 εβδομάδων	Θεραπεία 12 εβδομάδων	
	Ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία κατά του HCV N=50	Ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία κατά του HCV N=101	Ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία κατά του HCV* N=52
Τέλος θεραπείας			
Μη ανιχνεύσιμο HCV RNA	50/50 (100%)	100/101 (99%)	52/52 (100%)
SVR12	38/50 (76%)	98/101 (97%)	51/52 (98%)
Χωρίς κίρρωση**	34/44 (77%)	88/90 (98%)	34/34 (100%)
Με κίρρωση**	3/5 (60%)	8/9 (89%)	14/15 (93%)
Γονότυπος 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%)
Γονότυπος 2	5/6 (83%)	11/11 (100%)	2/2 (100%)
Γονότυπος 3	2/3 (67%)	6/6 (100%)	4/4 (100%)
Γονότυπος 4	0	1/1 (100%)	2/2 (100%)
Ιολογική αποτυχία			
Ανιχνεύσιμο HCV RNA στο τέλος της θεραπείας	0	1/101 (1%)	0
Υποτροπή	10/50 (20%)	1/100 (1%)	1/52 (2%)
Ελλείποντα δεδομένα μετά τη θεραπεία	2/50 (4%)	1/101 (1%)	0

* Κυρίως θεραπεία με βάση την ιντερφερόνη +/-NS3/4 PI.

** Η κίρρωση προσδιορίστηκε με βιοψία ήπατος, FibroScan >14,6 kPa, βαθμολογία FibroTest $\geq 0,75$ και δείκτη λόγου ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST): αιμοπεταλίων (APRI) >2. Για 5 ασθενείς, η κατάσταση ως προς την κίρρωση ήταν απροσδιόριστη.

HCV Γονότυπου 3 (ALLY-3)

Στη μελέτη ALLY-3, αξιολογήθηκε ο συνδυασμός του daclatasvir με sofosbuvir χορηγούμενος για 12 εβδομάδες σε 152 ενήλικες με λοίμωξη από HCV γονότυπου 3. Οι 101 ασθενείς ήταν πρωτοθεραπευόμενοι και οι 51 ασθενείς είχαν αποτύχει σε προηγούμενη αντι-ιική θεραπεία. Η διάμεση ηλικία ήταν 55 έτη (εύρος: 24 έως 73). Το 90% των ασθενών ήταν λευκοί, το 4% ήταν μαύροι/Αφροαμερικανοί, το 5% ήταν Ασιάτες και το 16% ήταν Ισπανόφωνοι ή Λατίνοι. Το διάμεσο ιικό φορτίο ήταν $6,42 \log_{10}$ IU/ml, και το 21% των ασθενών είχαν αντιρροπούμενη κίρρωση. Οι περισσότεροι ασθενείς (61%) είχαν γονότυπους IL-28B rs12979860 μη-CC.

SVR12 επιτεύχθηκε από το 90% των πρωτοθεραπευόμενων ασθενών και το 86% των ασθενών που είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν. Η ανταπόκριση ήταν ταχεία (το ιικό φορτίο την Εβδομάδα 4 έδειξε ότι πάνω από το 95% των ασθενών ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία) και δεν επηρεάστηκε από τον γονότυπο IL28B. Τα ποσοστά SVR12 ήταν χαμηλότερα στους ασθενείς με κίρρωση (βλ. Πίνακα 12).

Πίνακας 12: Θεραπευτικές εκβάσεις, daclatasvir σε συνδυασμό με sofosbuvir για 12 εβδομάδες, ασθενείς με HCV γονότυπου 3 στη Μελέτη ALLY-3

	Πρωτοθεραπευόμενοι N=101	Ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία στο παρελθόν* N=51	Σύνολο N=152
Τέλος της θεραπείας			
Μη ανιχνεύσιμο HCV RNA	100 (99%)	51 (100%)	151 (99%)
SVR12	91 (90%)	44 (86%)	135 (89%)
Χωρίς κίρρωση**	73/75 (97%)	32/34 (94%)	105/109 (96%)
Με κίρρωση**	11/19 (58%)	9/13 (69%)	20/32 (63%)
Ιολογική αποτυχία			
Ιολογική διαφυγή	0	0	0
Ανιχνεύσιμο HCV RNA στο τέλος της θεραπείας	1 (1%)	0	1 (0,7%)
Υποτροπή	9/100 (9%)	7/51 (14%)	16/151 (11%)

* Κυρίως θεραπεία που βασίζεται στην ιντερφερόνη, αλλά 7 ασθενείς έλαβαν sofosbuvir + ριμπαβιρίνη και 2 ασθενείς έλαβαν αναστολέα της κυκλοφιλίνης.

** Η κίρρωση προσδιορίστηκε με βιοψία ήπατος (METAVIR F4) για 14 ασθενείς, FibroScan >14,6 kPa για 11 ασθενείς ή βαθμολογία FibroTest $\geq 0,75$ και δείκτη λόγου ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST): αιμοπεταλίων (APRI) >2 για 7 ασθενείς. Για 11 ασθενείς η κατάσταση αναφορικά με την κίρρωση έλλειπε ή ήταν αμφιλεγόμενη (βαθμολογία FibroTest >0,48 έως <0,75 ή APRI >1 έως ≤ 2).

Παρηγορητική Χρήση

Οι ασθενείς με λοίμωξη HCV (σε όλους τους γονότυπους), οι οποίοι διέτρεχαν κίνδυνο μη αντιρρόπησης ή θανάτου εντός 12 μηνών εάν δεν λάμβαναν θεραπεία, αντιμετωπίστηκαν σε προγράμματα παρηγορητικής χρήσης. Οι ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 3 αντιμετωπίστηκαν με daclatasvir + sofosbuvir +/- ριμπαβιρίνη για 12 ή 24 εβδομάδες, και η μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο υποτροπής (περίπου 5%) σε μία προκαταρκτική ανάλυση. Η σημασία της συμπερίληψης της ριμπαβιρίνης στο σχήμα των 24 εβδομάδων δεν είναι σαφής. Σε μία ομάδα, η πλειοψηφία των ασθενών αντιμετωπίστηκαν με daclatasvir + sofosbuvir + ριμπαβιρίνη για 12 εβδομάδες. Το ποσοστό υποτροπής ήταν περίπου 15% και παρόμοιο για τους ασθενείς με Child-Pugh A, B και C. Τα προγράμματα δεν επιτρέπουν την άμεση σύγκριση της αποτελεσματικότητας μεταξύ των σχημάτων διάρκειας 12 και 24 εβδομάδων.

Το Daclatasvir σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη

Οι AI444042 και AI444010 ήταν τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές μελέτες που αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του daclatasvir σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη (pegIFN/RBV) για την αντιμετώπιση της χρόνιας λοίμωξης από HCV σε πρωτοθεραπευόμενους ενήλικες με αντιροπούμενη ηπατική νόσο (συμπεριλαμβανομένης της κίρρωσης). Στη μελέτη AI444042 εντάχθηκαν ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 4 και στη μελέτη AI444010 ασθενείς με λοίμωξη είτε γονότυπου 1 είτε 4. Η AI444043 ήταν μία ανοικτή, μονού σκέλους μελέτη χορήγησης του daclatasvir σε συνδυασμό με pegIFN/RBV σε πρωτοθεραπευόμενους ενήλικες με χρόνια λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 και συλλοίμωξη από HIV.

AI444042: Οι ασθενείς λάμβαναν daclatasvir 60 mg άπαξ ημερησίως (n=82) ή εικονικό φάρμακο (n=42) μαζί με pegIFN/RBV για 24 εβδομάδες. Οι ασθενείς της ομάδας θεραπείας daclatasvir που δεν είχαν μη ανιχνεύσιμο HCV RNA τόσο την Εβδομάδα 4 όσο και την Εβδομάδα 12 και όλοι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο, συνέχισαν τη λήψη pegIFN/RBV για άλλες 24 εβδομάδες. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία είχαν διάμεση ηλικία 49 έτη (εύρος: 20 έως 71). Το 77% των ασθενών ήταν λευκοί, το 19% ήταν μαύροι/Αφροαμερικανοί και το 4% ήταν Ισπανόφωνοι ή

Λατίνοι. Το 10% των ασθενών είχαν αντιρροπούμενη κίρρωση και το 75% είχαν γονότυπους IL-28B rs12979860 μη-CC. Οι θεραπευτικές εκβάσεις στη μελέτη AI444042 παρουσιάζονται στον Πίνακα 13. Η ανταπόκριση ήταν ταχεία (την Εβδομάδα 4 το 91% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με daclatasvir είχαν HCV RNA <LLOQ). Τα ποσοστά SVR12 ήταν υψηλότερα σε ασθενείς με τον γονότυπο IL-28B CC σε σύγκριση με τους ασθενείς με γονότυπους μη CC, και για ασθενείς με επίπεδα HCV RNA χαμηλότερα από 800.000 IU/ml πριν την έναρξη της θεραπείας, αλλά σταθερά υψηλότερα στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με daclatasvir σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο, σε όλες τις υποομάδες.

AI444010: Οι ασθενείς έλαβαν daclatasvir 60 mg άπαξ ημερησίως (n=158) ή εικονικό φάρμακο (n=78) μαζί με pegIFN/RBV έως την Εβδομάδα 12. Οι ασθενείς που κατανεμήθηκαν στην ομάδα θεραπείας του daclatasvir 60 mg άπαξ ημερησίως, οι οποίοι είχαν HCV RNA <LLOQ την Εβδομάδα 4 και μη ανιχνεύσιμο HCV RNA την Εβδομάδα 10 τυχαιοποιήθηκαν στη συνέχεια ώστε να λάβουν άλλες 12 εβδομάδες θεραπείας με daclatasvir 60 mg + pegIFN/RBV ή εικονικό φάρμακο + pegIFN/RBV για συνολική διάρκεια θεραπείας 24 εβδομάδων. Οι ασθενείς που είχαν αρχικά κατανεμηθεί στην ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο και αυτοί της ομάδας daclatasvir οι οποίοι δεν πέτυχαν HCV RNA <LLOQ την Εβδομάδα 4 και μη ανιχνεύσιμο HCV RNA την Εβδομάδα 10, συνέχισαν με pegIFN/RBV μέχρι την ολοκλήρωση 48 εβδομάδων θεραπείας. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία είχαν διάμεση ηλικία 50 έτη (εύρος: 18 έως 67). Το 79% των ασθενών ήταν λευκοί, το 13% ήταν μαύροι/Αφροαμερικανοί, το 1% ήταν Ασιάτες και το 9% ήταν Ισπανόφωνοι ή Λατίνοι. Το 7% των ασθενών είχαν αντιρροπούμενη κίρρωση, το 92% είχαν HCV γονότυπου 1 (72% 1a και 20% 1b) και το 8% HCV γονότυπου 4. Το 65% των ασθενών είχαν γονότυπους IL-28B rs12979860 μη CC.

Οι θεραπευτικές εκβάσεις στη μελέτη AI444010 για ασθενείς με HCV γονότυπου 4 παρουσιάζονται στον Πίνακα 13. Για τους ασθενείς με HCV γονότυπου 1, τα ποσοστά SVR12 ήταν 64% (54% για τον 1a, 84% για τον 1b) για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με daclatasvir + pegIFN/RBV και 36% για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο + pegIFN/RBV. Για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με daclatasvir και είχαν αποτελέσματα για το HCV RNA και στις δύο Εβδομάδες παρακολούθησης 12 και 24, η συμφωνία μεταξύ SVR12 και SVR24 ήταν 97% για τον HCV γονότυπου 1 και 100% για τον HCV γονότυπου 4.

Πίνακας 13: Θεραπευτικές εκβάσεις, το daclatasvir σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη (pegIFN/RBV), πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς με HCV γονότυπου 4

	Μελέτη AI444042		Μελέτη AI444010	
	daclatasvir + pegIFN/RBV N=82	pegIFN/RBV N=42	daclatasvir + pegIFN/RBV N=12	pegIFN/RBV N=6
Τέλος της θεραπείας				
Μη ανιχνεύσιμο HCV RNA	74 (90%)	27 (64%)	12 (100%)	4 (67%)
SVR12*	67 (82%)	18 (43%)	12 (100%)	3 (50%)
Χωρίς κίρρωση	56/69 (81%)**	17/38 (45%)	12/12 (100%)	3/6 (50%)
Με κίρρωση	7/9 (78%)**	1/4 (25%)	0	0
Ιολογική αποτυχία				
Ιολογική αποτυχία κατά τη θεραπεία	8 (10%)	15 (36%)	0	0
Υποτροπή	2/74 (3%)	8/27 (30%)	0	1/4 (25%)

* Οι ασθενείς με ελλείποντα δεδομένα την Εβδομάδα 12 της παρακολούθησης θεωρήθηκαν ανταποκρινόμενοι εάν η επόμενη διαθέσιμη τιμή HCV RNA ήταν < LLOQ.

** Κατάσταση κίρρωσης δεν αναφέρθηκε για τέσσερις ασθενείς στην ομάδα daclatasvir + pegIFN/RBV.

AI444043: 301 πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 και συλλοίμωξη από HIV (10% με αντιρροπούμενη κίρρωση) αντιμετωπίστηκαν με daclatasvir σε συνδυασμό με pegIFN/RBV. Η δόση του daclatasvir ήταν 60 mg άπαξ ημερησίως, με προσαρμογές της δόσης για ταυτόχρονη χρήση αντιρετροϊκών (βλέπε παράγραφο 4.5). Οι ασθενείς που πέτυχαν ιολογική ανταπόκριση [μη ανιχνεύσιμο HCV RNA στις εβδομάδες 4 και 12] ολοκλήρωσαν τη θεραπεία μετά από 24 εβδομάδες, ενώ εκείνοι που δεν πέτυχαν ιολογική ανταπόκριση έλαβαν θεραπεία με pegIFN/RBV για μία πρόσθετη περίοδο 24 εβδομάδων ώστε να συμπληρωθούν συνολικά 48 εβδομάδες θεραπείας της μελέτης. SVR12 επετεύχθη από το 74% των ασθενών σε αυτή τη μελέτη (γονότυπος 1a: 70%, γονότυπος 1b: 79%).

Δεδομένα μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας

Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα από μία μελέτη παρακολούθησης που βρίσκεται σε εξέλιξη για την αξιολόγηση της διάρκειας της ανταπόκρισης μέχρι και 3 έτη μετά από τη θεραπεία με daclatasvir. Δεν παρατηρήθηκαν υποτροπές, μεταξύ των ασθενών που πέτυχαν SVR12 με daclatasvir και sofosbuvir (± ριμπαβιρίνη) με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 15 μηνών μετά από SVR12. Μεταξύ των ασθενών που πέτυχαν SVR12 με daclatasvir + pegIFN/RBV με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 22 μηνών μετά από SVR12, το 1% των ασθενών παρουσίασαν υποτροπή.

Αντοχή σε κλινικές μελέτες

Συχνότητα σχετιζόμενων με αντοχή στελεχών (RAV) NS5A στην έναρξη της μελέτης

NS5A RAV στην έναρξη της μελέτης παρατηρήθηκαν συχνά στις κλινικές μελέτες του daclatasvir. Σε 9 μελέτες φάσης 2/3 με daclatasvir σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα + ριμπαβιρίνη ή σε συνδυασμό με sofosbuvir +/- ριμπαβιρίνη, οι ακόλουθες συχνότητες τέτοιων RAV παρατηρήθηκαν στην έναρξη: 7% στη λοίμωξη γονότυπου 1a (M28T, Q30-, L31- και/ή Y93, 11% στη λοίμωξη γονότυπου 1b (L31 και/ή Y93H), 51% στη λοίμωξη γονότυπου 2 (L31M), 8% στη λοίμωξη γονότυπου 3 (Y93H) και 64% στη λοίμωξη γονότυπου 4 (L28 και/ή L30).

Daclatasvir σε συνδυασμό με sofosbuvir

Επίδραση των αρχικών NS5A RAV στα ποσοστά ίασης

Τα αρχικά NS5A RAV που περιγράφονται πιο πάνω δεν είχαν σημαντική επίδραση στα ποσοστά ίασης στους ασθενείς που έλαβαν sofosbuvir + daclatasvir +/- ριμπαβιρίνη, με εξαίρεση το RAV Y93H στη λοίμωξη γονότυπου 3 (παρατηρήθηκε σε 16/192 [8%] ασθενείς). Το ποσοστό της SVR12 στους ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 3 με αυτό το RAV είναι μειωμένο (στην πράξη πρόκειται για υποτροπή μετά την ανταπόκριση στο τέλος της θεραπείας), ιδίως στους ασθενείς με κίρρωση. Το συνολικό ποσοστό ίασης για τους ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 3 που έλαβαν θεραπεία για 12 εβδομάδες με sofosbuvir + daclatasvir (χωρίς ριμπαβιρίνη) με παρόν και απόν το RAV Y93H ήταν 7/13 (54%) και 134/145 (92%), αντίστοιχα. Καθώς στους ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 3 που έλαβαν θεραπεία για 12 εβδομάδες με sofosbuvir + daclatasvir + ριμπαβιρίνη το RAV Y93H απουσίαζε στην έναρξη της μελέτης, τα αποτελέσματα ως προς την SVR δεν μπορούν να εκτιμηθούν.

Εμφάνιση αντοχής

Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση 629 ασθενών που έλαβαν daclatasvir και sofosbuvir με ή χωρίς ριμπαβιρίνη σε μελέτες Φάσης 2 και 3 για 12 ή 24 εβδομάδες, 34 ασθενείς πληρούσαν τις προϋποθέσεις για ανάλυση της αντοχής λόγω ιολογικής αποτυχίας ή πρόωμης διακοπής της συμμετοχής στη μελέτη έχοντας HCV RNA μεγαλύτερο από 1.000 IU/ml. Τα παρατηρούμενα, σχετιζόμενα με αντοχή στελέχη NS5A που εμφανίστηκαν αναφέρονται στον Πίνακα 14.

Πίνακας 14: Σύνοψη των νέων υποκαταστάσεων HCV NS5A που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή της παρακολούθησης σε αντιμετωπισθέντες ασθενείς χωρίς SVR12 με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 έως 3

Κατηγορία/ Υποκατάσταση, n (%)	Γονότυπος 1a N=301	Γονότυπος 1b N=79	Γονότυπος 2 N=44	Γονότυπος 3 N=197
Ασθενείς χωρίς ανταπόκριση (μη-SVR12)	14*	1	2*	21**
με αλληλουχία στην έναρξη	12	1	1	20

Πίνακας 14: Σύνοψη των νέων υποκαταστάσεων HCV NS5A που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή της παρακολούθησης σε αντιμετωπισθέντες ασθενείς χωρίς SVR12 με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 έως 3

Κατηγορία/ Υποκατάσταση, n (%)	Γονότυπος 1a N=301	Γονότυπος 1b N=79	Γονότυπος 2 N=44	Γονότυπος 3 N=197
και μετά την έναρξη με εμφάνιση NS5A RAV***	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%)
Διαγραφή P32	0	1 (100%)	0	0
H58: D, P	2 (17%)	--	--	--
S62: L	--	--	--	2 (10%)
Y93: C, H, N	2 (17%)	0	0	11 (55%)

* Ασθενείς που επανήλθαν για παρακολούθηση

** Ένας ασθενής που θεωρήθηκε ως περιστατικό αποτυχίας βάσει πρωτοκόλλου (μη-SVR) πέτυχε SVR

*** Τα RAV NS5A που παρακολούθηθηκαν αφορούσαν τις θέσεις αμινοξέων 28, 29, 30, 31, 32, 58, 62, 92 και 93

Η σχετιζόμενη με αντοχή στο sofosbuvir υποκατάσταση S282T εμφανίστηκε μόνο σε 1 ασθενή χωρίς SVR12 με λοίμωξη γονότυπου 3.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη διατήρηση των υποκαταστάσεων που σχετίζονται με αντοχή στο daclatasvir πέρα από τους 6 μήνες μετά τη θεραπεία σε ασθενείς που έλαβαν daclatasvir και sofosbuvir με/χωρίς ριμπαβιρίνη. Οι εμφανιζόμενες υποκαταστάσεις που σχετίζονται με αντοχή στο daclatasvir έχει καταδειχθεί ότι διατηρούνται για διάστημα 2 ετών και πλέον μετά τη θεραπεία σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με άλλα σχήματα που βασίζονταν στο daclatasvir.

Daclatasvir σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη

NS5A RAV στην έναρξη της μελέτης (σε M28T, Q30, L31, και Y93 για γονότυπο 1a; σε L31 και Y93 για γονότυπο 1b)

αυξάνει τον κίνδυνο μη ανταπόκρισης στους πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1a και λοίμωξη γονότυπου 1b. Η επίδραση των NS5A RAV στα ποσοστά ίασης της λοίμωξης γονότυπου 4 δεν είναι εμφανής.

Στην περίπτωση μη ανταπόκρισης στη θεραπεία του συνδυασμού daclatasvir + πεγκιντερφερόνη άλφα + ριμπαβιρίνη γενικά NS5A RAV προέκυψαν κατά την αποτυχία (139/153 με γονότυπο 1a και 49/57 με γονότυπο 1b). Στα πιο συχνά ανιχνεύσιμα NS5A RAV περιλαμβάνονται τα Q30E ή Q30R σε συνδυασμό με L31M. Η πλειοψηφία των αποτυχιών με γονότυπο 1a είχαν εμφανιζόμενα NS5A στελέχη ανιχνεύσιμα σε Q30 (127/139 [91%]), και η πλειοψηφία των αποτυχιών με γονότυπο 1b είχαν εμφανιζόμενα NS5A στελέχη ανιχνεύσιμα σε L31 (37/49 [76%]) και/ή Y93H (34/49 [69%]). Σε περιορισμένο αριθμό ασθενών με λοίμωξη γονότυπου 4 που δεν ανταποκρίθηκαν, ανιχνεύθηκαν υποκατάστατα L28M και L30H/S κατά την αποτυχία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το daclatasvir σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του daclatasvir αξιολογήθηκαν σε υγιή ενήλικα άτομα και σε ασθενείς με χρόνια λοίμωξη από HCV. Μετά από πολλαπλές από στόματος δόσεις daclatasvir 60 mg άπαξ ημερησίως σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη σε πρωτοθεραπευόμενους

ασθενείς με χρόνια λοίμωξη από HCV γονότυπου 1, η γεωμετρική μέση τιμή (CV%) της $C_{\max}$ του daclatasvir ήταν 1534 (58) ng/ml, της AUC_{0-24h} ήταν 14122 (70) ng•h/ml, και της $C_{\min}$ ήταν 232 (83) ng/ml.

Απορρόφηση

Το daclatasvir, χορηγούμενο ως δισκίο, απορροφήθηκε αμέσως μετά από πολλαπλές από στόματος δόσεις με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να επιτυγχάνονται μεταξύ 1 και 2 ωρών.

Οι $C_{\max}$, AUC, και $C_{\min}$ του daclatasvir αυξήθηκαν κατά σχεδόν δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε μετά από 4 ημέρες άπαξ ημερησίως χορήγησης. Στη δόση των 60 mg, η έκθεση στο daclatasvir ήταν παρόμοια μεταξύ των υγιών ατόμων και των ασθενών με λοίμωξη από HCV.

Μελέτες *in vitro* και *in vivo* έδειξαν ότι το daclatasvir είναι υπόστρωμα της P-grp. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα των δισκίων είναι 67%.

Επίδραση της τροφής στην από στόματος απορρόφηση

Σε υγιή άτομα, η χορήγηση δισκίου daclatasvir 60 mg μετά από γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά μείωσε την $C_{\max}$ και την AUC του daclatasvir κατά 28% και 23%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας. Η χορήγηση του δισκίου daclatasvir των 60 mg μετά από ελαφρύ γεύμα δεν οδήγησε σε μείωση της έκθεσης στο daclatasvir.

Κατανομή

Σε σταθερή κατάσταση, η δέσμευση του daclatasvir σε πρωτεΐνες σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV ήταν περίπου 99% και ανεξάρτητη της δόσης στο δοσολογικό εύρος που μελετήθηκε (1 mg έως 100 mg). Σε ασθενείς που έλαβαν από στόματος δισκίο daclatasvir 60 mg ακολουθούμενο από ενδοφλέβια δόση daclatasvir 100 μg [^{13}C , ^{15}N], ο εκτιμώμενος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση ήταν 47 l. Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι το daclatasvir μεταφέρεται ενεργητικά και παθητικά στα ηπατοκύτταρα. Η ενεργητική μεταφορά διαμεσολαβείται από το OCT1 και άλλους μη ταυτοποιημένους μεταφορείς πρόσληψης, αλλά όχι από τον μεταφορέα οργανικών ανιόντων (OAT) 2, το πολυπεπτίδιο συμμεταφορέα ταυροχολικού νατρίου (NTCP) ή τους OATPs.

Το Daclatasvir είναι ένας αναστολέας των P-grp, OATP 1B1 και BCRP. *In vitro*, το daclatasvir είναι αναστολέας των μεταφορέων νεφρικής πρόσληψης, των OAT 1 και 3 και του OCT2, όμως δεν αναμένεται να έχει κλινική επίδραση στην φαρμακοκινητική των υποστρωμάτων αυτών των μεταφορέων.

Βιομετασχηματισμός

Μελέτες *in vitro* και *in vivo* καταδεικνύουν ότι το daclatasvir είναι υπόστρωμα του CYP3A, με το CYP3A4 να αποτελεί την κύρια ισομορφή CYP που είναι υπεύθυνη για το μεταβολισμό. Δεν παρατηρήθηκαν μεταβολίτες στην κυκλοφορία σε επίπεδα μεγαλύτερα από το 5% της συγκέντρωσης του μητρικού φαρμάκου. Το Daclatasvir *in vitro* δεν ανέστειλε τα ($IC_{50} > 40 \mu M$) ένζυμα CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ή 2D6.

Αποβολή

Έπειτα από εφάπαξ, από στόματος χορήγηση δόσης ^{14}C -daclatasvir σε υγιή άτομα, το 88% της συνολικής ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα κόπρανα (53% ως αμετάβλητο φάρμακο) και το 6,6% απεκκρίθηκε στα ούρα (κυρίως ως αμετάβλητο φάρμακο). Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν ότι το ήπαρ είναι το κύριο όργανο για την κάθαρση του daclatasvir στον άνθρωπο. Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι το daclatasvir μεταφέρεται ενεργητικά και παθητικά στα ηπατοκύτταρα. Η ενεργητική μεταφορά διαμεσολαβείται από το OCT1 και άλλους μη ταυτοποιημένους μεταφορείς πρόσληψης. Μετά από πολλαπλή χορήγηση δόσεων daclatasvir σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV, η τελική ημίσεια ζωή αποβολής του daclatasvir κυμάνθηκε από 12 έως 15 ώρες. Σε ασθενείς που έλαβαν από στόματος δισκίο daclatasvir 60 mg ακολουθούμενο από ενδοφλέβια δόση daclatasvir 100 μg [^{13}C , ^{15}N], η συνολική κάθαρση ήταν 4,24 l/h.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική του daclatasvir μετά από εφάπαξ από στόματος δόση 60 mg μελετήθηκε σε άτομα χωρίς λοίμωξη από HCV με νεφρική δυσλειτουργία. Η AUC του μη δεσμευμένου Daclatasvir εκτιμήθηκε να είναι 18%, 39% και 51% υψηλότερη για ασθενείς με τιμές κάθαρσης κρεατινίνης (CL_{Cr}) της τάξεως των 60, 30 και 15 ml/min, αντίστοιχα, σε σχέση με τα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Τα άτομα με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που απαιτούσε αιμοδιύλιση είχαν 27% αύξηση στην AUC του daclatasvir και 20% αύξηση στη μη δεσμευμένη AUC, σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική του daclatasvir μετά από εφάπαξ, από στόματος δόση 30 mg μελετήθηκε σε άτομα χωρίς λοίμωξη από HCV με ήπια (Child-Pugh A), μέτρια (Child-Pugh B) και σοβαρή (Child-Pugh C) ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με άτομα χωρίς ηπατική δυσλειτουργία. Η C_{max} και η AUC του συνόλου του daclatasvir (ελεύθερο και συνδεδεμένο σε πρωτεΐνες φάρμακο) ήταν χαμηλότερες στα άτομα με ηπατική δυσλειτουργία, ωστόσο, η ηπατική δυσλειτουργία δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις ελεύθερου φαρμάκου του daclatasvir (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηλικιωμένοι

Ανάλυση δεδομένων φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η ηλικία δεν είχε καμία εμφανή επίδραση στη φαρμακοκινητική του daclatasvir.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική του daclatasvir σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχει αξιολογηθεί.

Φύλο

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού εντόπισε το φύλο ως μία στατιστικά σημαντική συμμεταβλητή στην φαινομενική από στόματος κάθαρση του daclatasvir (CL/F), με τις γυναίκες να έχουν ελαφρώς χαμηλότερη CL/F, αλλά το μέγεθος της επίδρασης στην έκθεση στο daclatasvir δεν είναι κλινικά σημαντικό.

Φυλή

Η ανάλυση των δεδομένων φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε κλινικές μελέτες έδειξε ότι η φυλή (κατηγορίες «άλλο» [ασθενείς που δεν είναι λευκοί, μαύροι ή Ασιάτες] και «μαύροι») είναι μια στατιστικά σημαντική συμμεταβλητή στην εμφανή κάθαρση μετά την από στόματος χορήγηση (CL/F) και την εμφανή κατανομή όγκου (V_c/F) του daclatasvir που οδηγεί σε ελαφρώς υψηλότερες εκθέσεις σε σύγκριση με τους λευκούς ασθενείς, όμως ο βαθμός της επίδρασης στην έκθεση στο daclatasvir δεν είναι κλινικά σημαντικός.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικολογία

Σε τοξικολογικές μελέτες επαναλαμβανομένων δόσεων σε ζώα, ηπατικές επιδράσεις (υπερτροφία/υπερπλασία κυττάρων Kupffer, διηθήσεις μονοπύρηνων κυττάρων και υπερπλασία χοληδόχου πόρου) και επινεφριδικές επιδράσεις (μεταβολές στη διαδικασία σχηματισμού κυτταροπλασματικών κενοτοπίων και υπερτροφία/υπερπλασία του φλοιού των επινεφριδίων) παρατηρήθηκαν σε εκθέσεις παρόμοιες ή ελαφρώς υψηλότερες της κλινικής έκθεσης βάσει της AUC. Σε σκύλους, παρατηρήθηκε υποκυτταρικότητα του μυελού των οστών με σχετιζόμενες κλινικές παθολογικές μεταβολές σε εκθέσεις 9 φορές υψηλότερες της κλινικής έκθεσης βάσει AUC. Καμία από αυτές τις επιδράσεις δεν έχει παρατηρηθεί σε ανθρώπους.

Καρκινογένεση και μεταλλαξιογένεση

Το daclatasvir δεν ήταν καρκινογόνο σε ποντικούς ή σε αρουραίους σε εκθέσεις 8 φορές ή 4 φορές υψηλότερες, αντίστοιχα, της κλινικής έκθεσης βάσει AUC. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις μεταλλαξιογόνου ή κλαστογόνου δράσης σε *in vitro* δοκιμασίες μεταλλαξιογένεσης (Ames),

δοκιμασίες μετάλλαξης θηλαστικών σε κύτταρα ωοθήκης Κινεζικού χάμστερ ή σε από στόματος μικροπυρηνική δοκιμασία *in vivo* σε αρουραίους.

Γονιμότητα

Το daclatasvir δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα σε θηλυκούς αρουραίους σε οποιαδήποτε δόση που εξετάστηκε. Η υψηλότερη τιμή AUC σε μη επηρεασμένους θηλυκούς αρουραίους ήταν 18 φορές υψηλότερη της κλινικής έκθεσης βάσει AUC. Σε αρσενικούς αρουραίους, οι επιδράσεις στα καταληκτικά σημεία αναπαραγωγής περιορίστηκαν σε μειωμένο βάρος προστάτη/σπερματοδόχου κύστης και ελάχιστα αυξημένο δυσμορφικό σπέρμα στα 200 mg/kg/ημέρα, ωστόσο κανένα εύρημα δεν επηρέασε αρνητικά τη γονιμότητα ή τον αριθμό των βιώσιμων κυημάτων που γεννήθηκαν. Η AUC που σχετίζεται με αυτή τη δόση στους αρσενικούς αρουραίους είναι 19 φορές υψηλότερη της κλινικής έκθεσης βάσει AUC.

Ανάπτυξη εμβρύου-κυήματος

Το daclatasvir είναι εμβρυοτοξικό και τερατογόνο σε αρουραίους και κουνέλια σε εκθέσεις ίσες ή μεγαλύτερες από 4 φορές (αρουραίοι) και 16 φορές (κουνέλια) την κλινική έκθεση βάσει AUC. Η αναπτυξιακή τοξικότητα συνίστατο σε αυξημένη θνητότητα του εμβρύου-κυήματος, μειωμένο σωματικό βάρος του εμβρύου και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης διαμαρτιών διαπλάσεως και μεταβολών. Στους αρουραίους, οι διαμαρτίες διαπλάσεως επηρέασαν κυρίως τον εγκέφαλο και το κρανίο, τους οφθαλμούς, τα αυτιά, τη μύτη, τα χείλη, την υπερώα ή τα άκρα και στα κουνέλια, τις πλευρές και την καρδιαγγειακή περιοχή. Μητρική τοξικότητα συμπεριλαμβανομένης θνητότητας, αποβολών, ανεπιθύμητων κλινικών σημείων και μειώσεων του σωματικού βάρους και της κατανάλωσης τροφής παρατηρήθηκε και στα δύο είδη σε εκθέσεις 25 φορές (για τους αρουραίους) και 72 φορές (για τα κουνέλια) υψηλότερες της κλινικής έκθεσης βάσει της AUC.

Σε μία μελέτη προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους δεν παρατηρήθηκε μητρική τοξικότητα ή αναπτυξιακή τοξικότητα σε δόσεις έως και 50 mg/kg/ημέρα που σχετίζεται με τιμές AUC 2 φορές υψηλότερες της κλινικής έκθεσης βάσει AUC. Στην υψηλότερη δόση (100 mg/kg/ημέρα), στη μητρική τοξικότητα περιλαμβάνονται θνητότητα και δυστοκία. Στην αναπτυξιακή τοξικότητα περιλαμβάνονται μικρές μειώσεις στη βιωσιμότητα των απογόνων στις περινεογνικές και νεογνικές περιόδους και μειώσεις του σωματικού βάρους κατά τη γέννηση το οποίο και παρέμεινε μέχρι την ενηλικίωση. Η τιμή AUC που σχετίζεται με αυτή τη δόση είναι 4 φορές υψηλότερη της κλινικής έκθεσης βάσει AUC.

Απέκκριση στο γάλα

Το daclatasvir απεκκρίθηκε στο γάλα θηλαζόντων αρουραίων σε συγκεντρώσεις 1,7 έως 2 φορές υψηλότερες από τα επίπεδα της μητέρας στο πλάσμα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου

Λακτόζη άνυδρη

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Διασταυρούμενη νατρίουχος καρμελλόζη

Διοξείδιο του πυριτίου (E551)

Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη του υμενίου του δισκίου

Υπρομελλόζη

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Μακρογόλη 400

Λάκα αργιούχου ινδικοκαρμινίου (E132)

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Daklinza 30 mg και 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 μήνες

Daklinza 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διαυγής κυψέλη Πολυβινυλοχλωριδίου / πολυ-χλωρο-τριφθορο-αιθυλενίου (PVC/PCTFE) / επικάλυψη με φύλλο αλουμινίου.

Συσκευασία των 28 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε διάτρητες συσκευασίες κυψελών μονάδας δόσης.

Συσκευασία των 28 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε μη διάτρητες συσκευασίες ημερολογιακών κυψελών.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/939/001

EU/1/14/939/002

EU/1/14/939/003

EU/1/14/939/004

EU/0/00/000/005

EU/0/00/000/006

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Αυγούστου 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

{MM/EEEE}

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παραγωγού(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη Ημερομηνία
Για την αξιολόγηση της επανεμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος συνδεδεμένου με το Daklinza, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει μια διερευνητική μελέτη ασφάλειας χρησιμοποιώντας δεδομένα προερχόμενα από κοόρτη καλά ορισμένης ομάδας ασθενών, με βάση συμφωνημένο πρωτόκολλο, και θα υποβάλλει τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης. Η τελική έκθεση της μελέτης θα υποβληθεί έως το 2ο Τρίμηνο 2021.	Q2 2021

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΥ ΚΟΥΤΙΟΥ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Daklinza 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
daclatasvir

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 30 mg daclatasvir (ως διυδροχλωρικό).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.
Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 x 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/939/001 28 δισκία (ημερολογιακή συσκευασία)
EU/1/14/939/002 28 x 1 δισκίο

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Daklinza 30 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

ΚΕΙΜΕΝΟ ΚΥΨΕΛΗΣ ΜΟΝΑΔΑΣ ΔΟΣΗΣ (ΔΙΑΤΡΗΤΟ)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Daklinza 30 mg δισκία
daclatasvir

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BMS

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

ΚΕΙΜΕΝΟ ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΑΚΗΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (ΜΗ ΔΙΑΤΡΗΤΟ)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Daklinza 30 mg δισκία
daclatasvir

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευτέρα Τρίτη Τετάρτη Πέμπτη Παρασκευή Σάββατο Κυριακή

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΥ ΚΟΥΤΙΟΥ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Daklinza 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
daclatasvir

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 60 mg daclatasvir (ως διυδροχλωρικό).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.
Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 x 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ
ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/939/003 28 δισκία (ημερολογιακή συσκευασία)
EU/1/14/939/004 28 x 1 δισκίο

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Daklinza 60 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

ΚΕΙΜΕΝΟ ΚΥΨΕΛΗΣ ΜΟΝΑΔΑΣ ΔΟΣΗΣ (ΔΙΑΤΡΗΤΟ)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Daklinza 60 mg δισκία
daclatasvir

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BMS

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

ΚΕΙΜΕΝΟ ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΑΚΗΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (ΜΗ ΔΙΑΤΡΗΤΟ)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Daklinza 60 mg δισκία
daclatasvir

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευτέρα Τρίτη Τετάρτη Πέμπτη Παρασκευή Σάββατο Κυριακή

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΥ ΚΟΥΤΙΟΥ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Daklinza 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
daclatasvir

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 90 mg daclatasvir (ως διυδροχλωρικό).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.
Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 x 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ
ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/939/005 28 δισκία (ημερολογιακή συσκευασία)
EU/1/14/939/006 28 x 1 δισκίο

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Daklinza 90 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΚΕΙΜΕΝΟ ΚΥΨΕΛΗΣ ΜΟΝΑΔΑΣ ΔΟΣΗΣ (ΔΙΑΤΡΗΤΟ)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Daklinza 90 mg δισκία
daclatasvir

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

ΚΕΙΜΕΝΟ ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΑΚΗΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (ΜΗ ΔΙΑΤΡΗΤΟ)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Daklinza 90 mg δισκία
daclatasvir

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευτέρα Τρίτη Τετάρτη Πέμπτη Παρασκευή Σάββατο Κυριακή

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Daklinza 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Daklinza 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Daklinza 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
daclatasvir

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Daklinza και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Daklinza
3. Πώς να πάρετε το Daklinza
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Daklinza
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Daklinza και ποια είναι η χρήση του

Το Daklinza περιέχει την δραστική ουσία daclatasvir. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με ηπατίτιδα C, μία λοιμώδη νόσο που προσβάλλει το ήπαρ και προκαλείται από τον ιό της ηπατίτιδας C.

Αυτό το φάρμακο λειτουργεί σταματώντας τον πολλαπλασιασμό του ιού της ηπατίτιδας C και εμποδίζοντας τον ιό να μολύνει νέα κύτταρα. Με τον τρόπο αυτό μειώνεται η ποσότητα του ιού της ηπατίτιδας C στον οργανισμό σας και ο ιός απομακρύνεται από το αίμα σας μέσα σε ένα ορισμένο χρονικό διάστημα.

Το Daklinza πρέπει πάντα να χρησιμοποιείται μαζί με άλλα φάρμακα κατά της ηπατίτιδας C και δεν πρέπει ποτέ να χρησιμοποιείται μόνο του.

Είναι πολύ σημαντικό να διαβάσετε επίσης τα φύλλα οδηγιών χρήσης που εσωκλείονται στη συσκευασία των άλλων φαρμάκων που θα λαμβάνετε μαζί με το Daklinza. Εάν έχετε οποιεσδήποτε απορίες σχετικά με αυτά τα φάρμακά σας, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Daklinza

Μην πάρετε το Daklinza:

- σε περίπτωση αλλεργίας στο daclatasvir ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6 αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης).
- εάν λαμβάνετε (από το στόμα ή με άλλους τρόπους που επηρεάζουν ολόκληρο τον οργανισμό) οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα

- φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη ή φαινοβαρβιτάλη που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση επιληπτικών κρίσεων
- ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη ή ριφαπεντίνη, αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της φυματίωσης
- δεξαμεθαζόνη, ένα στεροειδές που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση αλλεργικών αντιδράσεων και φλεγμονωδών νόσων
- προϊόντα που περιέχουν βότανο St. John's (*Hypericum perforatum*, ένα φυτικό παρασκεύασμα).

Αυτά τα φάρμακα μειώνουν την επίδραση του Daklinza και μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα να μη δρα η θεραπεία σας. Εάν πάρετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

Δεδομένου ότι το Daklinza πρέπει πάντα να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα κατά της ηπατίτιδας C, βεβαιωθείτε ότι θα διαβάσετε την παράγραφο «Μην πάρετε» στα φύλλα οδηγιών χρήσης αυτών των φαρμάκων. Αν δεν είστε σίγουροι για οποιαδήποτε πληροφορία που περιέχεται στα φύλλα οδηγιών χρήσης, παρακαλούμε επικοινωνήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στο γιατρό ή το φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Daklinza.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν κάποιο από τα παρακάτω ισχύει:

- λαμβάνετε επί του παρόντος, ή έχετε λάβει τους τελευταίους μήνες, το φάρμακο αμιοδαρόνη για τη θεραπεία ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού (εάν έχετε λάβει αυτό το φάρμακο ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο χορήγησης εναλλακτικής θεραπείας)
- έχετε σήμερα ή είχατε στο παρελθόν λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β καθώς ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να σας παρακολουθεί πιο στενά
- το ήπαρ σας έχει υποστεί βλάβη ή δεν λειτουργεί σωστά (μη αντιρροπούμενη ηπατικής νόσος)

Ενημερώστε άμεσα τον γιατρό σας εάν παίρνετε φάρμακα για καρδιακά προβλήματα και κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανίζετε:

- Δυσκολία στην αναπνοή
- Αίσθημα ζάλης
- Αίσθημα παλμών
- Λιποθυμία

Παιδιά και έφηβοι

Το Daklinza δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών. Το Daklinza δεν έχει μελετηθεί ακόμα σε παιδιά και εφήβους.

Άλλα φάρμακα και Daklinza

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό συμβαίνει διότι το Daklinza μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο δρουν ορισμένα φάρμακα. Επιπλέον μερικά φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο με τον οποίο δρα το Daklinza. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να προσαρμόσει τη δόση του Daklinza ή ενδέχεται να μην μπορείτε να πάρετε το Daklinza μαζί με ορισμένα φάρμακα.

Μην πάρετε το Daklinza εάν παίρνετε κάποιο από τα παρακάτω φάρμακα:

- φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη ή φαινοβαρβιτάλη που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση επιληπτικών κρίσεων
- ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη ή ριφαπεντίνη, αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της φυματίωσης
- δεξαμεθαζόνη, ένα στεροειδές που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση αλλεργικών και φλεγμονωδών νόσων
- προϊόντα που περιέχουν βότανο St. John's (*Hypericum perforatum*, ένα φυτικό παρασκεύασμα).

Αυτά τα φάρμακα μειώνουν τη δράση του Daklinza, οπότε η θεραπεία σας δεν θα λειτουργήσει. Εάν πάρετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε κάποιο από τα παρακάτω φάρμακα:

- αμιοδαρόνη ή διγοξίνη, που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού
- αταζαναβίρη/ριτοναβίρη, αταζαναβίρη/κομπισιστάτη, δισκίο συνδυασμού ελβιτεγκραβίρης/κομπισιστάτης/εμτρισιταβίνης/δισοπροξιλικής φουμαρικής τενοφοβίρης, ετραβιρίνη, νεβιραπίνη ή εφαβιρένζη, που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από HIV
- boceprevir ή telaprevir, που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από ηπατίτιδα C
- κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη ή ερυθρομυκίνη, που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των βακτηριακών λοιμώξεων
- dabigatran etexilate, που χρησιμοποιείται για την αποτροπή σχηματισμού θρόμβων στο αίμα
- κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη ή βορικοναζόλη, που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση μυκητιασικών λοιμώξεων
- βεραπαμίλη, διλτιαζέμη, νιφεδιπίνη ή αμλοδιπίνη, που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης
- ροσουβαστατίνη, ατορβαστατίνη, φλουβαστατίνη, σιμβαστατίνη, πιταβαστατίνη ή πραβαστατίνη, που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της χοληστερόλης αίματος
- από στόματος λαμβανόμενα αντισυλληπτικά

Με ορισμένα από αυτά τα φάρμακα, ο γιατρός σας ενδέχεται να χρειάζεται να προσαρμόσει τη δόση του Daklinza.

Κόηση και αντισύλληψη

Ενημερώστε το γιατρό σας αν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος. Εάν μείνετε έγκυος, σταματήστε να παίρνετε το Daklinza και ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

Εάν είστε έγκυος δεν πρέπει να πάρετε το Daklinza.

Εάν έχετε δυνατότητα τεκνοποίησης, χρησιμοποιήστε αποτελεσματικά μέσα αντισύλληψης στη διάρκεια της θεραπείας και για 5 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας σας με το Daklinza.

Το Daklinza μερικές φορές χρησιμοποιείται μαζί με την ριμπαβιρίνη. Η ριμπαβιρίνη μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό σας. Είναι συνεπώς πολύ σημαντικό εσείς (ή η σύντροφός σας) να μην μείνετε έγκυος στη διάρκεια αυτής της θεραπείας.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το Daklinza απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Δεν πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το Daklinza.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Ορισμένοι ασθενείς έχουν αναφέρει ζάλη, δυσκολία συγκέντρωσης και προβλήματα όρασης κατά τη διάρκεια λήψης του Daklinza μαζί με άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση της ηπατίτιδας C. Εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, μην οδηγήσετε και μη χρησιμοποιήσετε εργαλεία ή μηχανές.

Το Daklinza περιέχει λακτόζη.

Εάν σας έχει πει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα είδη σακχάρων (π.χ., λακτόζη), επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν πάρετε το Daklinza.

3. Πώς να πάρετε το Daklinza

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Συνιστώμενη δόση

Η συνιστώμενη δόση του Daklinza είναι **60 mg άπαξ ημερησίως**. Το δισκίο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο. Να μην μασάτε ή να μην θρυμματίζετε το δισκίο καθώς έχει πολύ δυσάρεστη γεύση. Το Daklinza μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς γεύμα.

Ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να αλληλεπιδράσουν με το Daklinza, επηρεάζοντας τα επίπεδα του Daklinza στον οργανισμό σας. Εάν παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, ο γιατρός μπορεί να αποφασίσει να μεταβάλλει την ημερήσια δόση του Daklinza για να διασφαλίσει ότι η θεραπεία είναι ασφαλής και αποτελεσματική για εσάς.

Εφόσον το Daklinza πρέπει να χρησιμοποιείται πάντα μαζί με άλλα φάρμακα κατά της ηπατίτιδας C, παρακαλείσθε να διαβάσετε τα φύλλα οδηγιών χρήσης αυτών των φαρμάκων. Εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Για πόσο χρονικό διάστημα πρέπει να πάρετε το Daklinza

Βεβαιωθείτε ότι λαμβάνετε το Daklinza για όσο χρονικό διάστημα σας έχει πει ο γιατρός σας να το πάρετε.

Η διάρκεια της θεραπείας με το Daklinza θα είναι είτε 12 είτε 24 εβδομάδες. Η διάρκεια της θεραπείας θα εξαρτηθεί από το αν έχετε λάβει στο παρελθόν θεραπεία για την ηπατίτιδα C, από την κατάσταση του ήπατος και από τα άλλα φάρμακα που θα πάρετε μαζί με το Daklinza. Ενδέχεται να πρέπει να λάβετε τα άλλα σας φάρμακα για διαφορετικά χρονικά διαστήματα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Daklinza από την κανονική

Εάν πάρετε κατά λάθος περισσότερα δισκία Daklinza από εκείνα που σας έχει συστήσει ο γιατρός σας, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας ή επικοινωνήστε με το πλησιέστερο νοσοκομείο για συμβουλή. Έχετε την κυψέλη με τα δισκία μαζί σας ώστε να είναι εύκολο να διαπιστωθεί πόσο φάρμακο έχετε πάρει.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Daklinza

Είναι σημαντικό να μην παραληφθεί καμία δόση αυτού του φαρμάκου.

Εάν παραλείψετε κάποια δόση:

- και το διαπιστώσετε μέσα σε 20 ώρες από την ώρα που συνήθως παίρνετε το Daklinza, πρέπει να πάρετε το δισκίο το συντομότερο δυνατό. Πάρτε κανονικά την επόμενη δόση στην προγραμματισμένη ώρα.
- και το διαπιστώσετε αφού έχουν περάσει 20 ώρες ή περισσότερο από την ώρα που συνήθως παίρνετε το Daklinza, περιμένετε και πάρτε κανονικά την επόμενη δόση στην προγραμματισμένη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση (δύο δόσεις κοντά μαζί).

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Daklinza

Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να παίρνετε το Daklinza καθ' όλη την περίοδο της θεραπείας.

Διαφορετικά, το φάρμακο μπορεί να μην δράσει κατά του ιού της ηπατίτιδας C. **Μην σταματήσετε να παίρνετε το Daklinza εκτός εάν σας το συστήσει ο γιατρός σας.**

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Όταν το Daklinza χρησιμοποιείται μαζί με sofosbuvir (χωρίς ριμπαβιρίνη), έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- κεφαλαλγία, κόπωση

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα):

- δυσκολία στον ύπνο
- ζάλη
- ημικρανία
- ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας), διάρροια, κοιλιακό άλγος
- αρθραλγία, πόνος ή ευαισθησία στους μύες, που δεν οφείλονται σε άσκηση

Έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες όταν το Daklinza χρησιμοποιείται μαζί με sofosbuvir και ριμπαβιρίνη.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- κεφαλαλγία, ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας), κόπωση
- μείωση ερυθροκυττάρων (αναιμία)

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα):

- μειωμένη όρεξη
- δυσκολία στον ύπνο, ευερεθιστότητα
- ζάλη
- ημικρανία
- λαχάνιασμα, βήχας, ρινική συμφόρηση (βουλωμένη μύτη)
- εξάψεις
- ξηροδερμία, ασυνήθης τριχόπτωση ή αραίωση των μαλλιών, εξάνθημα, κνησμός
- διάρροια, έμετος, κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, καούρες, υπερβολική ποσότητα αερίων στο στόμαχο ή στο έντερο
- ξηροστομία
- αρθραλγία, πόνος ή ευαισθησία στους μύες, που δεν οφείλονται σε άσκηση

Όταν το Daklinza χρησιμοποιείται μαζί με πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη, οι αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι ίδιες με αυτές που παρατίθενται στα φύλλα οδηγιών χρήσης αυτών των φαρμάκων. Οι πιο συχνές από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- μειωμένη όρεξη
- δυσκολία στον ύπνο
- κεφαλαλγία
- λαχάνιασμα
- ναυτία
- κόπωση
- γριππώδης νόσος, πυρετός
- κνησμός, ξηροδερμία, ασυνήθης τριχόπτωση ή αραίωση των μαλλιών, εξάνθημα
- διάρροια
- βήχας
- αρθραλγία, πόνος ή ευαισθησία στους μύες, που δεν οφείλονται σε άσκηση, μη φυσιολογική αδυναμία
- ευερεθιστότητα
- μείωση ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία), μείωση λευκών αιμοσφαιρίων

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Daklinza

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Daklinza

- Η δραστική ουσία είναι το daclatasvir. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 30 mg, 60 mg ή 90 mg daclatasvir (ως διυδροχλωρικό).
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - *Πυρήνας δισκίου*: άνδρη λακτόζη (βλ. παράγραφο 2), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, διοξείδιο του πυριτίου (E551) και στεατικό μαγνήσιο
 - *Επικάλυψη με λεπτό υμένιο*: υπρομελλόζη, διοξείδιο τιτανίου (E171), μακρογόλη 400, λάκα αργιούχου ινδικοκαρμινίου (E132), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Εμφάνιση του Daklinza και περιεχόμενο της συσκευασίας

Daklinza 30 mg: το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο είναι πράσινο αμφίκυρτο σε σχήμα πενταγώνου με το «BMS» τυπωμένο στη μία πλευρά και το «213» στην άλλη πλευρά.

Daklinza 60 mg: το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο είναι ανοιχτό πράσινο αμφίκυρτο σε σχήμα πενταγώνου με το «BMS» τυπωμένο στη μία πλευρά και το «215» στην άλλη πλευρά.

Daklinza 90 mg: το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο είναι ανοιχτό πράσινο αμφίκυρτο σε στρογγυλό σχήμα με το «BMS» τυπωμένο στη μία πλευρά και το «011» στην άλλη πλευρά.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Daklinza 30 mg, 60 mg και 90 mg διατίθενται σε συσκευασίες των 28 δισκίων σε μη διάτρητες ημερολογιακές κυψέλες και διάτρητες κυψέλες μονάδας δόσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παραγωγός

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge**Ελλάδα**

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

Tel: + 44 (0800) 731 1736

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις <{MM/EEEE}>

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.