

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Daklinza 30 mg filmom obalené tablety  
Daklinza 60 mg filmom obalené tablety  
Daklinza 90 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### Daklinza 30 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje daklatasvíriumdichlorid zodpovedajúci 30 mg daklatasviru.

### Daklinza 60 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje daklatasvíriumdichlorid zodpovedajúci 60 mg daklatasviru.

### Daklinza 90 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje daklatasvíriumdichlorid zodpovedajúci 90 mg daklatasviru.

### Pomocné látky so známym účinkom

Každá 30-mg filmom obalená tableta obsahuje 58 mg laktózy (bezvodéj).  
Každá 60-mg filmom obalená tableta obsahuje 116 mg laktózy (bezvodéj).  
Každá 90-mg filmom obalená tableta obsahuje 173 mg laktózy (bezvodéj).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

### Daklinza 30 mg filmom obalené tablety

Zelená bikonvexná pentagonálna tableta s rozmermi 7,2 mm x 7,0 mm, s vyrazeným “BMS” na jednej strane a “213” na druhej strane.

### Daklinza 60 mg filmom obalené tablety

Svetlozelená bikonvexná pentagonálna tableta s rozmermi 9,1 mm x 8,9 mm, s vyrazeným “BMS” na jednej strane a “215” na druhej strane.

### Daklinza 90 mg filmom obalené tablety

Svetlozelená bikonvexná okrúhla tableta s rozmerom 10,16 mm, s vyrazeným “BMS” na jednej strane a “011” na druhej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Daklinza je indikovaná v kombinácii s inými liekmi na liečbu chronickej infekcie vírusom hepatitídy C (HCV) u dospelých (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

O aktivite špecifickej pre genotyp HCV, pozri časti 4.4 a 5.1.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Daklinzou má začať a monitorovať lekár so skúsenosťami s liečbou chronickej hepatitídy C.

##### Dávkovanie

Odporúčaná dávka Daklinzy je 60 mg jedenkrát denne, ktorá sa užíva perorálne s jedlom alebo bez jedla.

Daklinza sa musí podávať v kombinácii s inými liekmi. Pred začatím liečby Daklinzou si treba pozrieť aj Súhrn charakteristických vlastností iných liekov v režime.

**Tabuľka 1: Odporúčaná liečba na kombinovanie terapie s Daklinzou bez interferónu**

Populácia pacientov*	Režim a dĺžka
<i>HCV GT 1 alebo 4</i>	
Pacienti bez cirhózy	Daklinza + sofosbuvir počas 12 týždňov
Pacienti s cirhózou <i>CP A alebo B</i>	Daklinza + sofosbuvir + ribavirín počas 12 týždňov alebo Daklinza + sofosbuvir (bez ribavirínu) počas 24 týždňov
<i>CP C</i>	Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirín počas 24 týždňov (pozri časti 4.4 a 5.1)
<i>HCV GT 3</i>	
Pacienti bez cirhózy	Daklinza + sofosbuvir počas 12 týždňov
Pacienti s cirhózou	Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirín počas 24 týždňov (pozri časť 5.1)
<i>Opakujúca sa infekcia HCV po transplantácii pečene (GT 1, 3 alebo 4)</i>	
Pacienti bez cirhózy	Daklinza + sofosbuvir + ribavirín počas 12 týždňov (pozri časť 5.1)
Pacienti s CP A alebo B s cirhózou GT 1 alebo 4 GT 3	Daklinza + sofosbuvir + ribavirín počas 12 týždňov Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirín počas 24 týždňov
Pacienti s CP C s cirhózou	Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirín počas 24 týždňov (pozri časti 4.4 a 5.1)

GT: Genotyp; CP: Child Pugh

\* Zahŕňa pacientov súbežne infikovaných vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV). Odporúčania dávkovaní s HIV antivírusovými látkami si pozrite v časti 4.5.

### Daklinza + peginterferón alfa + ribavirín

Tento režim je alternatívny odporúčaný režim pre pacientov s infekciou s genotypom 4 bez cirhózy alebo s kompenzovanou cirhózou. Daklinza sa podáva počas 24 týždňov v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom, ktoré sa podávajú 24-48 týždňov:

- Ak je HCV RNA nedetekovateľná v oboch 4. a 12. týždni liečby, všetky 3 zložky režimu sa majú podávať ďalej s celkovou dĺžkou 24 týždňov.
- Ak sa dosiahne nedetekovateľná HCV RNA, no nie v oboch v 4. a 12. týždni liečby, podávanie Daklinzy sa má ukončiť v 24. týždni a v podávaní peginterferónu alfa a ribavirínu sa má pokračovať s celkovou dĺžkou 48 týždňov.

### Pokyny na dávkovanie ribavirínu

Pri kombinácii s Daklinzou sa dávka ribavirínu zakladá na telesnej hmotnosti (1000 alebo 1200 mg u pacientov < 75 kg alebo ≥ 75 kg, v uvedenom poradí). Pozrite si Súhrn charakteristických vlastností lieku ribavirín.

U pacientov s Child-Pugh A, B, alebo C s cirhózou alebo s opakujúcou sa infekciou HCV po transplantácii pečene sa odporúča začiatková dávka ribavirínu 600 mg denne s jedlom. Ak je začiatková dávka dobre tolerovaná, dávku možno titrovať až na maximálne 1 000-1 200 mg denne (hraničný bod 75 kg). Ak nie je začiatková dávka dobre tolerovaná, dávka sa má znížiť podľa klinických prejavov, na základe meraní hemoglobínu a klirensu kreatinínu (pozri Tabuľka 2).

**Tabuľka 2: Pokyny podávania ribavirínu pri režime so súbežným podávaním s Daklinzou u pacientov s cirhózou alebo po transplantácii**

Laboratórna hodnota/Klinické kritérium	Pokyny podávania ribavirínu
Hemoglobín	
>12 g/dl	600 mg denne
> 10 až ≤12 g/dl	400 mg denne
> 8,5 až ≤10 g/dl	200 mg denne
≤8,5 g/dl	ukončíte liečbu ribavirínom
Klírens kreatinínu	
>50 ml/min	postupujte podľa pokynov vyššie pre hemoglobín
>30 až ≤ 50 ml/min	200 mg každý druhý deň
≤30 ml/min alebo hemodialýza	ukončíte liečbu ribavirínom

### Modifikácia dávky, prerušenie a ukončenie liečby

Modifikácia dávky Daklinzy na zvládnutie nežiaducich reakcií sa neodporúča. Ak je nevyhnutné prerušenie liečby komponentmi v režime z dôvodu nežiaducich reakcií, Daklinza sa nesmie podávať ako monoterapia.

Pravidlá ukončovania virologickej liečby, ktoré sa týkajú kombinácie Daklinzy so sofosbuvírom, nie sú dostupné.

### Ukončenie liečby u pacientov s nedostatočnou virologickou odpoveďou na liečbu počas liečby Daklinzou, peginterferónom alfa a ribavirínom

Je nepravdepodobné, že pacienti s nedostatočnou virologickou odpoveďou na liečbu dosiahnu trvalú virologickú odpoveď (sustained virologic response, SVR); preto sa u týchto pacientov odporúča ukončenie liečby. Hranice HCV RNA, ktoré sú impulzom na ukončenie liečby (t.j. pravidlá ukončovania liečby) sú uvedené v tabuľke 3.

**Tabuľka 3: Pravidlá ukončovania liečby u pacientov s nedostatočnou virologickou odpoveďou na liečbu, ktorí dostávajú Daklinzu v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom**

HCV RNA	Akcia
4. liečebný týždeň: > 1000 IU/ml	Ukončenie liečby Daklinzou, peginterferónom alfa a ribavirínom
12. liečebný týždeň: $\geq$ 25 IU/ml	Ukončenie liečby Daklinzou, peginterferónom alfa a ribavirínom
24. liečebný týždeň: $\geq$ 25 IU/ml	Ukončenie liečby peginterferónom alfa a ribavirínom (liečba Daklinzou je v 24. týždni dokončená)

*Odporúčaná dávka pri súbežnom podávaní liekov*

Silné inhibítory enzýmu 3A4 (CYP3A4) cytochrómu P450

Dávka Daklinzy sa má znížiť na 30 mg jedenkrát denne, ak sa súbežne podáva so silnými inhibítormi CYP3A4.

Stredne silné induktory CYP3A4

Dávka Daklinzy sa má zvýšiť na 90 mg jedenkrát denne, ak sa súbežne podáva so stredne silnými induktormi CYP3A4. Pozri časť 4.5.

*Vynechanie dávok*

Pacienti majú byť poučení, aby v prípade vynechania dávky Daklinzy, dávku užili čo najskôr ako je možné, ak si na to spomenú v priebehu 20 hodín od plánovaného času dávky. Ak si však na vynechanú dávku spomenú neskôr než 20 hodín po plánovanej dávke, dávka sa má preskočiť a v primeranom čase sa má užiť nasledujúca dávka.

Osobitné populácie

*Starší ľudia*

U pacientov vo veku  $\geq$  65 rokov nie je potrebná úprava dávky Daklinzy (pozri časť a 5.2).

*Poškodenie obličiek*

U pacientov s akýmkoľvek stupňom poškodenia obličiek nie je potrebná úprava dávky Daklinzy (pozri časť 5.2).

*Poškodenie pečene*

U pacientov s ľahkým (Child-Pugh A, skóre 5-6), stredne ťažkým (Child-Pugh B, skóre 7-9) alebo ťažkým (Child-Pugh C, skóre  $\geq$  10) poškodením pečene nie je potrebná úprava dávky Daklinzy (pozri časti 4.4 a 5.2).

*Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Daklinzy u detí a dospelých vo veku do 18 rokov neboli stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Daklinza sa má užívať perorálne s jedlom alebo bez jedla. Pacienti majú byť poučení, aby užívali celú tabletu. Filmom obalená tableta sa nemá žuvať ani drviť z dôvodu nepríjemnej chuti liečiva.

### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podávanie s liekmi, ktoré silne indukujú cytochróm P450 3A4 (CYP3A4) a transportér P-glykoproteínu (P-gp), a preto môžu viesť k nižšej expozícii a strate účinnosti Daklinzy. Tieto liečivá

zahŕňajú, no nie sú obmedzené len na fenytoín, karbamazepín, oxkarbazepín, fenobarbital, rifampicín, rifabutin, rifapentín, systémový dexametazón a rastlinný liek s obsahom ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*).

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Daklinza sa nesmie podávať ako monoterapia. Daklinza sa musí podávať v kombinácii s inými liekmi na liečbu chronickej infekcie HCV (pozri časti 4.1 a 4.2).

##### Závažná bradykardia a srdcová blokáda

Ak sa Daklinza používa v kombinácii so sofosbuvírom a pri súbežnom použití amiodarónu s inými liekmi, ktoré znižujú srdcovú frekvenciu alebo bez nich, pozorujú sa prípady závažnej bradykardie a srdcovej blokády. Mechanizmus nie je stanovený.

Súbežné použitie amiodarónu bolo obmedzené klinickým vývojom sofosbuvíru a antivírusových liekov s priamym účinkom (DAA, direct-acting antivirals). Prípady sú potenciálne život ohrozujúce a amiodarón sa má preto používať len u pacientov užívajúcich Daklinzu a sofosbuvir, keď iná alternatívna antiarytmická liečba nie je tolerovaná alebo je kontraindikovaná.

Ak by sa súbežné použitie amiodarónu považovalo za nevyhnutné, odporúča sa pri začatí liečby liekom Daklinza v kombinácii so sofosbuvírom pacientov pozorne sledovať. Pacienti, u ktorých bolo identifikované vysoké riziko bradyarytmie, musia byť nepretržite sledovaní počas 48 hodín vo vhodných klinických podmienkach.

Vzhľadom na dlhý polčas amiodarónu je tiež potrebné príslušné sledovanie v prípade pacientov, ktorí v posledných mesiacoch prestali užívať amiodarón a ktorí majú začať užívať Daklinzu v kombinácii so sofosbuvírom.

Všetci pacienti užívajúci Daklinzu a sofosbuvir v kombinácii s amiodarónom a inými liekmi, ktoré znižujú srdcovú frekvenciu alebo bez nich, musia byť tiež upozornení na príznaky bradykardie a srdcovej blokády a musia byť informovaní, že ak by sa u nich tieto symptómy vyskytli, treba ihneď vyhľadať lekársku pomoc.

##### Genotypovo-špecifická aktivita

Záležitosti týkajúce sa odporúčaných režimov s rozdielnymi genotypmi HCV, pozri časť 4.2. Záležitosti týkajúce sa genotypovo-špecifickej virologickej a klinickej aktivity, pozri časť 5.1. Údaje na podporu liečby infekcie s genotypom 2 Daklinzou a sofosbuvírom sú obmedzené.

Údaje zo štúdie ALLY-3 (AI444218) podporujú 12-týždňové trvanie liečby Daklinzou + sofosbuvírom na liečbu predtým neliečených pacientov a u liečených pacientov s infekciou s genotypom 3 bez cirhózy. Nižšie miery SVR sa pozorovali u pacientov s cirhózou (pozri časť 5.1). Údaje z programov na použitie lieku v nevyhnutných prípadoch (compassionate use), v ktorých sú zaradení pacienti s infekciou s genotypom 3 a s cirhózou, podporujú používanie Daklinzy + sofosbuvíru počas 24 týždňov u týchto pacientov. Význam pridania ribavirínu k tomuto režimu nie je objasnený (pozri časť 5.1).

Klinické údaje na podporu používania Daklinzy a sofosbuvíru u pacientov infikovaných HCV s genotypom 4 a 6 sú obmedzené. U pacientov s genotypom 5 nie sú dostupné žiadne klinické údaje (pozri časť 5.1).

##### Pacienti s ochorením pečene Child-Pugh C

Bezpečnosť a účinnosť Daklinzy v liečbe infekcie HCV u pacientov s ochorením pečene Child-Pugh C boli stanovené v klinickej štúdii ALLY-1 (AI444215, Daklinza + sofosbuvir + ribavirín počas 12 týždňov); miery SVR však boli nižšie ako u pacientov s Child-Pugh A a B. Preto sa u pacientov s Child-Pugh C navrhuje konzervatívny režim liečby Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirín počas 24 týždňov (pozri časti 4.2 a 5.1). Ribavirín sa môže pridať na základe klinického hodnotenia jednotlivého pacienta.

##### Súbežná infekcia HCV/HBV (vírus hepatitídy typu B)

Počas liečby alebo po liečbe priamo pôsobiacimi antivírusovými látkami boli hlásené prípady reaktivácie vírusu hepatitídy typu B (HBV), z ktorých niektoré mali fatálne následky. Pred začiatkom liečby sa má u všetkých pacientov vykonať skríning HBV. Pacienti so súbežne prebiehajúcou infekciou HBV/HCV majú zvýšené riziko reaktivácie HBV, a preto majú byť monitorovaní a ich liečba má byť vedená v súlade so súčasnými klinickými odporúčaniami.

#### Opakovaná liečba daklatasvirom

Účinnosť Daklinzy ako súčasť opakovaného liečebného režimu u pacientov s prechádzajúcou expozíciou inhibítora NS5A nie je stanovená.

#### Gravidita a požiadavky na antikoncepciu

Daklinza sa nemá používať počas gravidity ani u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu. V používaní vysoko účinnej antikoncepcie sa má pokračovať 5 týždňov po ukončení liečby Daklinzou (pozri časť 4.6).

Ak sa Daklinza používa v kombinácii s ribavirínom, vzťahujú sa kontraindikácie a upozornenia pre tento liek. Na všetkých druhoch zvierat, ktoré boli vystavené pôsobeniu ribavirínu, sa potvrdili významné teratogénne a/alebo embryocídne účinky; z tohto dôvodu je nutná mimoriadna opatrnosť, aby nedošlo k otehotneniu u pacientok a u partneriek liečených mužov (pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku ribavirín).

#### Interakcie s liekmi

Súbežné podávanie Daklinzy môže meniť koncentráciu iných liekov a iné lieky môžu meniť koncentráciu daklatasviru. V časti 4.3 si pozrite zoznam liekov, ktoré sú pri použití s Daklinzou kontraindikované z dôvodu možnej straty terapeutického účinnosti. V časti 4.5 si pozrite zistené a iné potenciálne významné interakcie liečivo-liečivo.

#### Pediatrická populácia

Daklinza sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov, pretože bezpečnosť a účinnosť neboli v tejto populácii stanovené.

#### Dôležité informácie o niektorých zložkách v Daklinze

Daklinza obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Kontraindikácie súbežného používania (pozri časť 4.3)

Daklinza je kontraindikovaná v kombinácii s liekmi, ktoré silne indukujú CYP3A4 a P-gp, napr. fenytoín, karbamazepín, oxkarbazepín, fenobarbital, rifampicín, rifabutín, rifapentín, systémový dexametazón a rastlinný liek s obsahom ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*), a to môže viesť k nižšej expozícii a strate účinnosti Daklinzy.

#### Potenciálne interakcie s inými liekmi

Daklatasvir je substrátom CYP3A4, P-gp a transportéra organických kationov (OCT) 1 (organic cation transporter, OCT1). Silné alebo stredne silné induktory CYP3A4 a P-gp môžu znížiť plazmatické hladiny a terapeutickú účinnosť daklatasviru. Súbežné podávanie so silnými induktormi CYP3A4 a P-gp je kontraindikované, zatiaľ čo pri súbežnom podávaní so stredne silnými induktormi CYP3A4 a P-gp sa odporúča úprava dávky Daklinzy (pozri Tabuľka 4). Silné inhibítory CYP3A4 môžu zvýšiť plazmatické hladiny daklatasviru. Pri súbežnom podávaní so silnými inhibítormi CYP3A4 sa odporúča úprava dávky Daklinzy (pozri Tabuľka 4). Súbežné podávanie s liekmi, ktoré inhibujú aktivitu P-gp alebo OCT1 bude mať pravdepodobne obmedzený účinok na expozíciu daklatasviru.

Daklatasvir je inhibítorom P-gp, organického aniónového transportného polypeptidu (organic anion transporting polypeptide, OATP) 1B1, OCT1 a proteínu rezistencie rakoviny prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP). Podanie Daklinzy môže zvýšiť systémovú expozíciu liekov, ktoré sú substrátmi P-gp, OATP 1B1, OCT1 alebo BCRP, čo môže zvýšiť alebo predĺžiť ich terapeutický

účinnosť a nežiaduce reakcie. Opatrnosť je potrebná, ak má liek úzke terapeutické rozpätie (pozri Tabuľka 4).

Daklatasvir je veľmi slabý induktor CYP3A4 a spôsobil 13 % pokles expozície midazolamu. Keďže toto je obmedzený účinok, úprava dávky súčasne podávaných substrátov CYP3A4 nie je nevyhnutná.

Informácie o interakciách liečiv iných liekov v režime si pozrite v príslušných Súhrnoch charakteristických vlastností liekov.

#### Súhrn interakcií v tabuľke

Tabuľka 4 poskytuje informácie z interakčných štúdií liečiv s daklatasvirom vrátane klinických odporúčaní potvrdených alebo potenciálne významných interakcií liečiv. Klinicky významné zvýšenie koncentrácie je označené ako “↑”, klinicky významné zníženie ako “↓”, bez klinicky významnej zmeny ako “↔”. Ak sú k dispozícii, v zátvorkách sú uvádzané pomery geometrických priemerov s 90 % intervalom spoľahlivosti (confidence intervals, CI). Štúdie uvedené v tabuľke 4 boli vykonané so zdravými dospelými jedincami pokiaľ nie je uvedené inak. V tabuľke nie je všetko obsiahnuté.

**Tabuľka 4: Interakcie a odporúčania dávok s inými liekmi**

Lieky podľa terapeutickej oblasti	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<b>ANTIVIROTIKA, HCV</b>		
<i>Nukleotidový analóg inhibítora polymerázy</i>		
<b>Sofosbuvir 400 mg jedenkrát denne</b> (daklatasvir 60 mg jedenkrát denne)  Štúdia sa vykonala s pacientmi s chronickou infekciou HCV	↔ Daklatasvir* AUC: 0,95 (0,82; 1,10) C <sub>max</sub> : 0,88 (0,78; 0,99) C <sub>min</sub> : 0,91 (0,71; 1,16)  ↔ GS-331007** AUC: 1,0 (0,95; 1,08) C <sub>max</sub> : 0,8 (0,77; 0,90) C <sub>min</sub> : 1,4 (1,35; 1,53)  *Porovnanie daklatasviru bolo voči historickej referencii (údaje z 3 štúdií s daklatasvirom 60 mg jedenkrát denne s peginterferónom alfa a ribavirínom). **GS-331007 je hlavný cirkulujúci metabolit prodrug sofosbuviru.	Nie je potrebná úprava dávky Daklinzy ani sofosbuviru.
<i>Inhibítory proteázy (Protease inhibitors, PI)</i>		
<b>Boceprevir</b>	Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa z dôvodu inhibície CYP3A4 boceprevirom:</i> ↑ Daklatasvir	Dávka Daklinzy sa má znížiť na 30 mg jedenkrát denne, ak sa súbežne podáva s boceprevirom alebo s inými silnými inhibítormi CYP3A4.
<b>Simeprevir 150 mg jedenkrát denne</b> (daklatasvir 60 mg jedenkrát denne)	↑ Daklatasvir AUC: 1,96 (1,84; 2,10) C <sub>max</sub> : 1,50 (1,39; 1,62) C <sub>min</sub> : 2,68 (2,42; 2,98)  ↑ Simeprevir AUC: 1,44 (1,32; 1,56) C <sub>max</sub> : 1,39 (1,27; 1,52) C <sub>min</sub> : 1,49 (1,33; 1,67)	Nie je potrebná úprava dávky Daklinzy ani simepreviru.



**Tabuľka 4: Interakcie a odporúčania dávok s inými liekmi**

Lieky podľa terapeutick <sup>e</sup> j oblasti	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<p><b>Telaprevir 500 mg každých 12 hodín</b> (daklatasvir 20 mg jedenkrát denne)</p> <p><b>Telaprevir 750 mg každých 8 hodín</b> (daklatasvir 20 mg jedenkrát denne)</p>	<p>↑ Daklatasvir AUC: 2,32 (2,06; 2,62) C<sub>max</sub>: 1,46 (1,28; 1,66)</p> <p>↔ Telaprevir AUC: 0,94 (0,84; 1,04) C<sub>max</sub>: 1,01 (0,89; 1,14)</p> <p>↑ Daklatasvir AUC: 2,15 (1,87; 2,48) C<sub>max</sub>: 1,22 (1,04; 1,44)</p> <p>↔ Telaprevir AUC: 0,99 (0,95; 1,03) C<sub>max</sub>: 1,02 (0,95; 1,09)</p> <p>Inhibícia CYP3A4 telaprevirom</p>	<p>Dávka Daklinzy sa má znížiť na 30 mg jedenkrát denne, ak sa súbežne podáva s telaprevirom alebo s inými silnými inhibítormi CYP3A4.</p>
<i>Ďalšie HCV antivirotiká</i>		
<p><b>Peginterferón alfa 180 µg jedenkrát týždenne a ribavirín 1000 mg alebo 1200 mg/deň v dvoch oddelených dávkach</b> (daklatasvir 60 mg jedenkrát denne)</p> <p>Štúdiá sa vykonala s pacientmi s chronickou infekciou HCV</p>	<p>↔ Daklatasvir AUC: ↔* C<sub>max</sub>: ↔* C<sub>min</sub>: ↔*</p> <p>↔ Peginterferón alfa C<sub>min</sub>: ↔*</p> <p>↔ Ribavirín AUC: 0,94 (0,80; 1,11) C<sub>max</sub>: 0,94 (0,79; 1,11) C<sub>min</sub>: 0,98 (0,82; 1,17)</p> <p>*PK parametre daklatasviru pri podávaní s peginterferónom alfa a ribavirínom v tejto štúdií boli podobné tým, ktoré sa pozorovali v štúdií s jedincami infikovanými HCV, ktorým sa podával daklatasvir v monoterapii počas 14 dní. Minimálne PK hladiny peginterferónu alfa u pacientov, ktorí dostávali peginterferón alfa, ribavirín a daklatasvir boli podobné hladinám u pacientov, ktorí dostávali peginterferón alfa, ribavirín a placebo.</p>	<p>Nie je potrebná úprava dávky Daklinzy, peginterferónu alfa ani ribavirínu.</p>

**Tabuľka 4: Interakcie a odporúčania dávok s inými liekmi**

Lieky podľa terapeutick <sup>e</sup> j oblasti	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<b>ANTIVIROTIKÁ, HIV alebo HBV</b>		
<i>Inhibítory proteázy (PI)</i>		
<b>Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg jedenkrát denne</b> (daklatasvir 20 mg jedenkrát denne)	<p>↑ Daklatasvir AUC*: 2,10 (1,95; 2,26) C<sub>max</sub>*: 1,35 (1,24; 1,47) C<sub>min</sub>*: 3,65 (3,25; 4,11)</p> <p>Inhibícia CYP3A4 ritonavikom</p> <p>*výsledky sú normalizované na dávku 60 mg.</p>	Dávka Daklinzy sa má znížiť na 30 mg jedenkrát denne, ak sa súbežne podáva s atazanavirom/ritonavikom, atazanavirom/kobicistátom alebo s inými silnými inhibítormi CYP3A4.
<b>Atazanavir/kobicistát</b>	<p>Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa z dôvodu inhibície CYP3A4 atazanavirom/kobicistátom:</i> ↑ Daklatasvir</p>	
<b>Darunavir 800 mg/ritonavir 100 mg jedenkrát denne</b> (daklatasvir 30 mg jedenkrát denne)	<p>↔ Daklatasvir AUC: 1,41 (1,32; 1,50) C<sub>max</sub>: 0,77 (0,70; 0,85)</p> <p>↔ Darunavir AUC: 0,90 (0,73; 1,11) C<sub>max</sub>: 0,97 (0,80; 1,17) C<sub>min</sub>: 0,98 (0,67; 1,44)</p>	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky Daklinzy 60 mg jedenkrát denne, darunaviru/ritonaviru (800/100 mg jedenkrát denne alebo 600/100 mg dvakrát denne) alebo darunaviru/kobicistátu.
<b>Darunavir/kobicistát</b>	<p>Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa:</i> ↔ Daklatasvir</p>	
<b>Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg dvakrát denne</b> (daklatasvir 30 mg jedenkrát denne)	<p>↔ Daklatasvir AUC: 1,15 (1,07; 1,24) C<sub>max</sub>: 0,67 (0,61; 0,74)</p> <p>↔ Lopinavir* AUC: 1,15 (0,77; 1,72) C<sub>max</sub>: 1,22 (1,06; 1,41) C<sub>min</sub>: 1,54 (0,46; 5,07)</p> <p>* účinok 60 mg daklatasviru na lopinavir môže byť vyšší.</p>	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky Daklinzy 60 mg jedenkrát denne alebo lopinaviru/ritonaviru.
<i>Nukleozidové/nukleotidové inhibítory reverznej transkriptázy (NRTIs)</i>		
<b>Tenofovir-dizoproxilfumarát 300 mg jedenkrát denne</b> (daklatasvir 60 mg jedenkrát denne)	<p>↔ Daklatasvir AUC: 1,10 (1,01; 1,21) C<sub>max</sub>: 1,06 (0,98; 1,15) C<sub>min</sub>: 1,15 (1,02; 1,30)</p> <p>↔ Tenofovir AUC: 1,10 (1,05; 1,15) C<sub>max</sub>: 0,95 (0,89; 1,02) C<sub>min</sub>: 1,17 (1,10; 1,24)</p>	Nie je potrebná úprava dávky Daklinzy ani tenofoviru.

**Tabuľka 4: Interakcie a odporúčania dávok s inými liekmi**

Lieky podľa terapeutickej oblasti	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<b>Lamivudín</b> <b>Zidovudín</b> <b>Emtricitabín</b> <b>Abacavir</b> <b>Didanozín</b> <b>Stavudín</b>	Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa:</i> ↔ Daklatasvir ↔ NRTI	Nie je potrebná úprava dávky Dakliny ani NRTI.
<i>Nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTIs)</i>		
<b>Efavirenz 600 mg jedenkrát denne</b> (daklatasvir 60 mg jedenkrát denne/120 mg jedenkrát denne)	↓ Daklatasvir AUC*: 0,68 (0,60; 0,78) C <sub>max</sub> *: 0,83 (0,76; 0,92) C <sub>min</sub> *: 0,41 (0,34; 0,50)  Indukcia CYP3A4 efavirenzom  *výsledky sú normalizované na dávku 60 mg.	Dávka Dakliny sa má zvýšiť na 90 mg jedenkrát denne, ak sa súbežne podáva s efavirenzom.
<b>Etravirín</b> <b>Nevirapín</b>	Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa z dôvodu indukcie CYP3A4 etravirínom alebo nevirapínom:</i> ↓ Daklatasvir	Z dôvodu nedostatočných údajov sa neodporúča súbežné podávanie Dakliny a etravirínu alebo nevirapínu. .
<b>Rilpivirín</b>	Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa:</i> ↔ Daklatasvir ↔ Rilpivirín	Nie je potrebná úprava dávky Dakliny ani rilpivirínu.
<i>Inhibítory integrázy</i>		
<b>Dolutegravir 50 mg jedenkrát denne</b> (daklatasvir 60 mg jedenkrát denne)	↔ Daklatasvir AUC: 0,98 (0,83; 1,15) C <sub>max</sub> : 1,03 (0,84; 1,25) C <sub>min</sub> : 1,06 (0,88; 1,29)  ↑ Dolutegravir AUC: 1,33 (1,11; 1,59) C <sub>max</sub> : 1,29 (1,07; 1,57) C <sub>min</sub> : 1,45 (1,25; 1,68)  Inhibícia P-gp a BCRP daklatasvirom	Nie je potrebná úprava dávky Dakliny ani dolutegraviru.
<b>Raltegravir</b>	Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa:</i> ↔ Daklatasvir ↔ Raltegravir	Nie je potrebná úprava dávky Dakliny ani raltegraviru.
<b>Elvitegravir, kobicistát, emtricitabín, tenofovir-dizoproxilfumarát</b>	Interakcia pre túto fixnú kombináciu dávok v tablete sa neskúmala. <i>Očakáva sa z dôvodu inhibície CYP3A4 kobicistátom:</i> ↑ Daklatasvir	Dávka Dakliny sa má znížiť na 30 mg jedenkrát denne, ak sa podáva súbežne s kobicistátom alebo inými silnými inhibítormi CYP3A4.
<i>Inhibitor fúzie</i>		
<b>Enfuvirtid</b>	Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa:</i> ↔ Daklatasvir ↔ Enfuvirtid	Nie je potrebná úprava dávky Dakliny ani enfuvirtidu.

**Tabuľka 4: Interakcie a odporúčania dávok s inými liekmi**

Lieky podľa terapeutick <sup>ej</sup> oblasti	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<i>Antagonista receptora CCR5</i>		
<b>Maravirok</b>	Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa:</i> ↔ Daklatasvir ↔ Maravirok	Nie je potrebná úprava dávky Daklinzy ani maraviroku.
<b>LIEČIVÁ ZNIŽUJÚCE TVORBU ŽALÚDOČNEJ KYSELINY</b>		
<i>Antagonisty H<sub>2</sub>-receptorov</i>		
<b>Famotidín 40 mg jednorazová dávka</b> (daklatasvir 60 mg jednorazová dávka)	↔ Daklatasvir AUC: 0,82 (0,70; 0,96) C <sub>max</sub> : 0,56 (0,46; 0,67) C <sub>min</sub> : 0,89 (0,75; 1,06)  Zvyšuje sa pH v žalúdku	Nie je potrebná úprava dávky Daklinzy.
<i>Inhibítory protónovej pumpy</i>		
<b>Omeprazol 40 mg jedenkrát denne</b> (daklatasvir 60 mg jednorazová dávka)	↔ Daklatasvir AUC: 0,84 (0,73; 0,96) C <sub>max</sub> : 0,64 (0,54; 0,77) C <sub>min</sub> : 0,92 (0,80; 1,05)  Zvyšuje sa pH v žalúdku	Nie je potrebná úprava dávky Daklinzy.
<b>ANTIBAKTERIÁLNE LÁTKY</b>		
<b>Klaritromycín</b> <b>Telitromycín</b>	Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa z dôvodu inhibície CYP3A4 antibiotikom:</i> ↑ Daklatasvir	Dávka Daklinzy sa má znížiť na 30 mg jedenkrát denne, ak sa súbežne podáva s klaritromycínom, telitromycínom alebo s inými silnými inhibítormi CYP3A4.
<b>Erytromycín</b>	Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa z dôvodu inhibície CYP3A4 antibiotikom:</i> ↑ Daklatasvir	Podávanie Daklinzy s erytromycínom môže viesť k zvýšeniu koncentrácií daklatasviru. Odporúča sa opatrnosť.
<b>Azitromycín</b> <b>Ciprofloxacín</b>	Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa:</i> ↔ Daklatasvir ↔ Azitromycín alebo ciprofloxacín	Nie je potrebná úprava dávky Daklinzy ani azitromycínu a ciprofloxacínu.
<b>ANTIKOAGULANCIA</b>		
<b>Dabigatranetexilát</b>	Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa z dôvodu inhibície P-gp daklatasvirom:</i> ↑ Dabigatranetexilát	Na začiatku liečby Daklinzou sa u pacientov, ktorí dostávajú dabigatranetexilát alebo iné substráty intestinálneho P-gp, ktoré majú úzke terapeutické rozpätie odporúča sledovať bezpečnosť.
<b>Warfarín</b>	Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa:</i> ↔ Daklatasvir ↔ Warfarín	Nie je potrebná úprava dávky Daklinzy ani warfarínu.

**Tabuľka 4: Interakcie a odporúčania dávok s inými liekmi**

<b>Lieky podľa terapeutickej oblasti</b>	<b>Interakcia</b>	<b>Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania</b>
<b>ANTI-KONVULZÍVA</b>		
<b>Karbamazepín</b> <b>Oxkarbazepín</b> <b>Fenobarbital</b> <b>Fenytoín</b>	Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa z dôvodu indukcie CYP3A4 antikongulzívom:</i> ↓ Daklatasvir	Súbežné podávanie Daklinzy s karbamazepínom, oxkarbazepínom, fenobarbitalom, fenytoínom alebo s inými silnými induktormi CYP3A4 je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<b>ANTIDEPRESÍVA</b>		
<i>Selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu</i>		
<b>Escitalopram 10 mg jedenkrát denne</b> (daklatasvir 60 mg jedenkrát denne)	↔ Daklatasvir AUC: 1,12 (1,01; 1,26) C <sub>max</sub> : 1,14 (0,98; 1,32) C <sub>min</sub> : 1,23 (1,09; 1,38)  ↔ Escitalopram AUC: 1,05 (1,02; 1,08) C <sub>max</sub> : 1,00 (0,92; 1,08) C <sub>min</sub> : 1,10 (1,04; 1,16)	Nie je potrebná úprava dávky Daklinzy ani escitalopramu.
<b>ANTIMYKOTIKÁ</b>		
<b>Ketokonazol 400 mg jedenkrát denne</b> (daklatasvir 10 mg jednorazová dávka)	↑ Daklatasvir AUC: 3,00 (2,62; 3,44) C <sub>max</sub> : 1,57 (1,31; 1,88)  Inhibícia CYP3A4 ketokonazolom	Dávka Daklinzy sa má znížiť na 30 mg jedenkrát denne, ak sa súbežne podáva s ketokonazolom alebo s inými silnými inhibítormi CYP3A4.
<b>Itrakonazol</b> <b>Posakonazol</b> <b>Vorikonazol</b>	Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa z dôvodu inhibície CYP3A4 antimykotikom:</i> ↑ Daklatasvir	
<b>Flukonazol</b>	Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa z dôvodu inhibície CYP3A4 antimykotikom:</i> ↑ Daklatasvir ↔ Flukonazol	Očakáva sa mierne zvýšenie koncentrácií daklatasviru, no nie je potrebná úprava dávky Daklinzy ani flukonazolu.
<b>ANTIMYKOBAKTERIÁLNE LÁTKY</b>		
<b>Rifampicín 600 mg jedenkrát denne</b> (daklatasvir 60 mg jednorazová dávka)	↓ Daklatasvir AUC: 0,21 (0,19; 0,23) C <sub>max</sub> : 0,44 (0,40; 0,48)  Indukcia CYP3A4 rifampicínom	Súbežné podávanie Daklinzy s rifampicínom, rifabutínom, rifapentínom alebo s inými silnými induktormi CYP3A4 je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<b>Rifabutín</b> <b>Rifapentín</b>	Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa z dôvodu indukcie CYP3A4 antimykobakteriálnou látkou:</i> ↓ Daklatasvir	

**Tabuľka 4: Interakcie a odporúčania dávok s inými liekmi**

Lieky podľa terapeutick <sup>e</sup> j oblasti	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<b>KARDIOVASKULÁRNE LIEČIVÁ</b>		
<i>Antiarytmiká</i>		
<b>Digoxín 0,125 mg jedenkrát denne</b> (daklatasvir 60 mg jedenkrát denne)	<p>↑ Digoxín AUC: 1,27 (1,20; 1,34) C<sub>max</sub>: 1,65 (1,52; 1,80) C<sub>min</sub>: 1,18 (1,09; 1,28)</p> <p>Inhibícia P-gp daklatasvirom</p>	Digoxín sa má používať s opatrnosťou, ak sa súbežne podáva s Daklinzou. Na začiatku sa má predpísať najnižšia dávka digoxínu. Koncentrácie digoxínu v sére sa majú sledovať a na titráciu digoxínu sa má použiť dávka, s ktorou sa získa požadovaný klinický účinok.
<b>Amiodarón</b>	Interakcia sa neskúmala.	Používajte len v prípade, ak k dispozícii nie je žiadna iná alternatíva. Ak sa tento liek podáva spolu s Daklinzou v kombinácii so sofosbuvvirom, odporúča sa pozorné sledovanie pacienta (pozri časti 4.4 a 4.8).
<i>Blokátory vápnikových kanálov</i>		
<b>Diltiazem Nifedipín Amlodipín</b>	<p>Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa z dôvodu inhibície CYP3A4 blokátorom vápnikového kanálu:</i> ↑ Daklatasvir</p>	Podávanie Daklinzy s ktorýmkoľvek z týchto blokátorov vápnikových kanálov môže viesť k zvýšeniu koncentrácií daklatasviru. Odporúča sa opatrnosť.
<b>Verapamil</b>	<p>Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa z dôvodu inhibície CYP3A4 a P-gp verapamilom:</i> ↑ Daklatasvir</p>	Podávanie Daklinzy s verapamilom môže viesť k zvýšeniu koncentrácií daklatasviru. Odporúča sa opatrnosť.
<b>KORTIKOSTEROIDY</b>		
<b>Systémový dexametazón</b>	<p>Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa z dôvodu indukcie CYP3A4 dexametazónom:</i> ↓ Daklatasvir</p>	Podávanie Daklinzy so systémovým dexametazónom alebo s inými silnými induktormi CYP3A4 je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<b>RASTLINNÉ DOPLNKY</b>		
<b>Ľubovník bodkovaný</b> ( <i>Hypericum perforatum</i> )	<p>Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa z dôvodu indukcie CYP3A4 ľubovníkom bodkovaným:</i> ↓ Daklatasvir</p>	Podávanie Daklinzy s liekmi obsahujúcimi ľubovník bodkovaný alebo s inými silnými induktormi CYP3A4 je kontraindikované (pozri časť 4.3).

**Tabuľka 4: Interakcie a odporúčania dávok s inými liekmi**

Lieky podľa terapeutickej oblasti	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<b>HORMONÁLNE KONTRACEPTÍVA</b>		
<b>Etinyloestradiol 35 µg jedenkrát denne počas 21 dní + norgestimát 0,180/0,215/0,250 mg jedenkrát denne počas 7/7/7 dní</b> (daklatasvir 60 mg jedenkrát denne)	↔ Etinyloestradiol AUC: 1,01 (0,95; 1,07) C <sub>max</sub> : 1,11 (1,02; 1,20)  ↔ Norelgestromín AUC: 1,12 (1,06; 1,17) C <sub>max</sub> : 1,06 (0,99; 1,14)  ↔ Norgestrel AUC: 1,12 (1,02; 1,23) C <sub>max</sub> : 1,07 (0,99; 1,16)	S Daklinzou sa odporúčajú perorálne kontraceptíva, ktoré obsahujú etinyloestradiol 35 µg a norgestimát 0,180/0,215/0,250 mg. Iné perorálne kontraceptíva sa neskúmali.
<b>IMUNOSUPRESÍVA</b>		
<b>Cyklosporín 400 mg jednorazová dávka</b> (daklatasvir 60 mg jedenkrát denne)	↔ Daklatasvir AUC: 1,40 (1,29; 1,53) C <sub>max</sub> : 1,04 (0,94; 1,15) C <sub>min</sub> : 1,56 (1,41; 1,71)  ↔ Cyclosporín AUC: 1,03 (0,97; 1,09) C <sub>max</sub> : 0,96 (0,91; 1,02)	Ak sa Daklinza súbežne podáva s cyklosporínom, takrolimom, sirolimom alebo mofetilmykofenolátom nie je potrebná úprava dávky žiadneho lieku.
<b>Takrolimus 5 mg jednorazová dávka</b> (daklatasvir 60 mg jedenkrát denne)	↔ Daklatasvir AUC: 1,05 (1,03; 1,07) C <sub>max</sub> : 1,07 (1,02; 1,12) C <sub>min</sub> : 1,10 (1,03; 1,19)  ↔ Takrolimus AUC: 1,00 (0,88; 1,13) C <sub>max</sub> : 1,05 (0,90; 1,23)	
<b>Sirolimus Mofetilmykofenolát</b>	Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa:</i> ↔ Daklatasvir ↔ Imunosupresívum	
<b>LIEČIVÁ ZNIŽUJÚCE LIPIDY</b>		
<i>Inhibítory reduktázy HMG-CoA</i>		
<b>Rosuvastatín 10 mg jednorazová dávka</b> (daklatasvir 60 mg jedenkrát denne)	↑ Rosuvastatín AUC: 1,58 (1,44; 1,74) C <sub>max</sub> : 2,04 (1,83; 2,26)  Inhibícia OATP1B1 a BCRP daklatasvirom	Opatrnosť je potrebná, ak sa Daklinza súbežne podáva s rosuvastatínom alebo s inými substrátmi OATP1B1 alebo BCRP.
<b>Atorvastatín Fluvastatín Simvastatín Pitavastatín Pravastatín</b>	Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa z dôvodu inhibície OATP 1B1 a/alebo BCRP daklatasvirom:</i> ↑ Koncentrácia statínu	
<b>NARKOTICKÉ ANALGETIKÁ</b>		

**Tabuľka 4: Interakcie a odporúčania dávok s inými liekmi**

Lieky podľa terapeutick <sup>e</sup> j oblasti	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<p><b>Buprenorfín/naloxón, 8/2 mg až 24/6 mg jedenkrát denne individualizovaná dávka*</b> (daklatasvir 60 mg jedenkrát denne)</p> <p>* Hodnotené u dospelých závislých od ópoidov so stabilnou udržiavacou liečbou buprenorfínom/naloxónom</p>	<p>↔ Daklatasvir AUC: ↔* C<sub>max</sub>: ↔* C<sub>min</sub>: ↔*</p> <p>↑ Buprenorfín AUC: 137 (1,24; 1,52) C<sub>max</sub>: 1,30 (1,03; 1,64) C<sub>min</sub>: 1,17 (1,03; 1,32)</p> <p>↔ Norbuprenorfín AUC: 1,62 (1,30; 2,02) C<sub>max</sub>: 1,65 (1,38; 1,99) C<sub>min</sub>: 1,46 (1,12; 1,89)</p> <p>*Porovnávané k historickým údajom.</p>	<p>Nemusí byť potrebná úprava dávky Daklinzy ani buprenorfínu, ale odporúča sa, aby sa u pacientov sledovali prejavy opioidnej toxicity.</p>
<p><b>Metadón, 40-120 mg jedenkrát denne individualizovaná dávka*</b> (daklatasvir 60 mg jedenkrát denne)</p> <p>* Hodnotené u dospelých závislých od ópoidov so stabilnou udržiavacou liečbou metadónom.</p>	<p>↔ Daklatasvir AUC: ↔* C<sub>max</sub>: ↔* C<sub>min</sub>: ↔*</p> <p>↔ R-metadón AUC: 1,08 (0,94; 1,24) C<sub>max</sub>: 1,07 (0,97; 1,18) C<sub>min</sub>: 1,08 (0,93; 1,26)</p> <p>*Porovnávané k historickým údajom.</p>	<p>Nie je potrebná úprava dávky Daklinzy ani metadónu.</p>
<b>SEDATÍVA</b>		
<i>Benzodiazepíny</i>		
<p><b>Midazolam 5 mg jednorazová dávka</b> (daklatasvir 60 mg jedenkrát denne)</p>	<p>↔ Midazolam AUC: 0,87 (0,83; 0,92) C<sub>max</sub>: 0,95 (0,88; 1,04)</p>	<p>Nie je potrebná úprava dávky midazolamu, iných benzodiazepínov ani iných substrátov CYP3A4, ak sa podávajú súbežne s Daklinzou.</p>
<p><b>Triazolam</b> <b>Alprazolam</b></p>	<p>Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa:</i> ↔ Triazolam ↔ Alprazolam</p>	

Ak sa daklatasvir súbežne podáva s ktorýmkoľvek z nasledovných liečiv, neočakávajú sa žiadne klinicky významne účinky na farmakokinetiku žiadneho lieku: inhibítory PDE-5, lieky z triedy inhibítorov ACE (napr. enalapril), lieky z triedy antagonistov receptora angiotenzínu II (napr. losartan, irbesartan, olmesartan, kandesartan, valsartan), disopyramid, propafenón, flekainid, mexilitín, chinidín alebo antacidá.

#### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Nie sú dostupné údaje o použití daklatasviru u gravidných žien.



Štúdie daklatasviru na zvieratách potvrdili embryotoxické a teratogénne účinky (pozri časť 5.3).

Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

Daklinza sa nemá používať počas gravidity ani u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu (pozri časť 4.4). V používaní vysoko účinnej antikoncepcie sa má pokračovať 5 týždňov po ukončení liečby Daklinzou (pozri časť 4.5).

Vzhľadom na to, že sa Daklinza používa v kombinácii i inými liečivami, vzťahujú sa kontraindikácie a varovania aj týchto liekov.

Podrobné odporúčania týkajúce sa gravidity a antikoncepcie si pozrite v Súhrne charakteristických vlastností lieku ribavirín a peginterferón alfa.

#### Dojčenie

Nie je známe, či sa daklatasvir vylučuje do materského mlieka u ľudí. Dostupné farmakokinetické a toxikologické údaje na zvieratách potvrdili vylučovanie daklatasviru a metabolitov do mlieka (pozri časť 5.3). U novorodenca/dojčaťa nemožno vylúčiť riziko. Matky treba poučiť, aby nedojčili, ak užívajú Daklinzu.

#### Fertilita

U ľudí nie sú dostupné žiadne údaje o účinku daklatasviru na fertilitu.

U potkanov sa nepozoroval žiaden účinok na partnera ani na fertilitu (pozri časť 5.3).

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Počas liečby Daklinzou v kombinácii so sofosbuvírom sa hlásil závrat a počas liečby Daklinzou v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom sa hlásil závrat, porucha pozornosti, rozmazané videnie a znížená ostrosť zraku.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn profilu bezpečnosti

Celkový profil bezpečnosti daklatasviru sa zakladá na údajoch od 2 215 pacientov s chronickou infekciou HCV, ktorí dostávali Daklinzu jedenkrát denne buď v kombinácii so sofosbuvírom s ribavirínom alebo bez neho (n=679, súhrnné údaje) alebo v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom (n=1536, súhrnné údaje) z celkovo 14 klinických štúdií.

#### *Daklinza v kombinácii so sofosbuvírom*

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli únava, bolesť hlavy a nauzea. Nežiaduce reakcie 3. stupňa sa hlásili u menej ako 1 % pacientov a žiaden z pacientov nemal nežiaducu reakciu 4. stupňa. Štyria pacienti ukončili liečebný režim Daklinzou z dôvodu nežiaducich udalostí, iba u jedného z nich boli považované za súvisiace so skúmanou liečbou.

#### *Daklinza v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom*

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli únava, bolesť hlavy, svrbenie, anémia, ochorenie podobné chrípke, nauzea, nespavosť, neutropénia, asténia, vyrážka, znížená chuť do jedla, suchá koža, alopecie, vysoká teplota, myalgia, podráždenosť, kašeľ, hnačka, dyspnoe a artralgia. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie minimálne 3. stupňa závažnosti (frekvencia 1 % alebo vyššia) boli neutropénia, anémia, lymfopénia a trombocytopenia. Profil bezpečnosti daklatasviru v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom bol podobný tomu, ktorý sa zistil pri samotnom peginterferóne alfa a ribaviríne, vrátane skupiny pacientov s cirhózou.

#### Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie sú uvedené v tabuľke 5 podľa režimu, triedy orgánového systému a frekvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1000$ ) a veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ). V rámci jednotlivých skupín frekvencií výskytu sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí s klesajúcou závažnosťou.

### **Tabuľka 5: Nežiaduce reakcie v klinických štúdiách**

<b>Trieda orgánového systému</b>	<b>Nežiaduce reakcie</b>	
<b>Frekvencia</b>	<i>Daklinza +sofosbuvir + ribavirín N=203</i>	<i>Daklinza +sofosbuvir  N=476</i>
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>		
veľmi časté	anémia	
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>		
časté	znížená chuť do jedla	
<b>Psychické poruchy</b>		
časté	nespavosť, podráždenosť	nespavosť
<b>Poruchy nervového systému</b>		
veľmi časté	bolesť hlavy	bolesť hlavy
časté	závrat, migréna	závrat, migréna
<b>Poruchy ciev</b>		
časté	návaly horúčavy	
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>		
časté	dyspnoe, exercionálne dyspnoe, kašeľ, kongescia nosa	
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>		
veľmi časté	nauzea	
časté	hnačka, vracanie, bolesť brucha, porucha gastroezofageálneho refluxu, zápcha, sucho v ústach, flatulencia	nauzea, hnačka, bolesť brucha
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>		
časté	vyrážka, alopecia, svrbenie, suchá koža	
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>		
časté	artralgia, myalgia	artralgia, myalgia
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>		
veľmi časté	únava	únava

#### *Laboratórne abnormality*

V klinických štúdiách Daklinzy v kombinácii so sofosbuvikom s ribavirínom alebo bez neho mali 2 % pacientov zníženie hemoglobínu 3. stupňa; všetci z týchto pacientov dostali Daklinzu + sofosbuvir + ribavirín. Zvýšenia celkového bilirubínu 3./4. stupňa sa pozorovali u 5 % pacientov (všetci pacienti so súbežnou infekciou HIV, ktorí dostávali súčasne atazanavir, s Child-Pugh A, B, alebo C s cirhózou, alebo ktorí boli po transplantácii pečene).

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

##### *Srdcové arytmie*

Keď sa Daklinza používa v kombinácii so sofosbuvikom a pri súbežnom použití amiodarónu a/alebo iných liekov, ktoré znižujú srdcovú frekvenciu alebo bez nich, pozorovali sa prípady závažnej bradykardie a srdcovej blokády (pozri časť 4.4 a 4.5).

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Daklinzy u detí a dospelých vo veku < 18 rokov nie sú stanovené. Nie sú dostupné žiadne údaje.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách sú obmedzené skúsenosti s náhodným predávkovaním daklatasvirom. Vo fáze 1 klinických štúdií nemali zdraví jedinci, ktorí dostali až 100 mg jedenkrát denne počas až 14 dní alebo jednorazové dávky až do 200 mg žiadne neočakávané nežiaduce reakcie.

Na predávkovanie daklatasvirom nie je známe antidotum. Liečba predávkovania daklatasvirom má pozostávať zo všeobecných podporných opatrení vrátane sledovania životných prejavov a pozorovania klinického stavu pacienta. Vzhľadom na to, že daklatasvir sa veľmi dobre viaže na bielkoviny (99 %) a má molekulovú hmotnosť > 500, dialýza pravdepodobne nebude významne znižovať plazmatické koncentrácie daklatasviru.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Priamo účinkujúce antivirotikum, ATC kód: J05AX14

#### Mechanizmus účinku

Daklatasvir je inhibítor neštruktúrného proteínu 5A (NS5A), multifunkčného proteínu, ktorý je nevyhnutnou zložkou replikačného komplexu HCV. Daklatasvir inhibuje replikáciu vírusovej RNA aj zostavovanie viriónu.

#### Antivírusová aktivita v bunkovej kultúre

Daklatasvir je inhibítor replikácie genotypov 1a a 1b HCV v analýze replikónov na bunkovej báze s hodnotami účinnej koncentrácie (50 % zníženie, EC<sub>50</sub>) 0,003-0,050 a 0,001-0,009 nmol/l, v uvedenom poradí, v závislosti od metódy analýzy. Hodnoty EC<sub>50</sub> daklatasviru v systéme replikónu boli 0,003-1,25 nmol/l pre genotypy 3a, 4a, 5a a 6a, a 0,034-19 nmol/l pre genotyp 2a, ako aj 0,020 nmol/l pre infekčný genotyp vírusu 2a (JFH-1).

V kombinačných štúdiách používajúcich systém bunkového replikónu HCV vykazoval daklatasvir aditívne synergistické interakcie s interferénom alfa, PI neštruktúrného proteínu 3 (NS3) HCV, nenukleozidovými inhibítormi neštruktúrného proteínu 5B (NS5B) HCV a nukleozidovými analógmi NS5B HCV. Antagonizmus antivírusovej aktivity sa nepozoroval.

Nepozorovala sa žiadna klinicky významná antivírusová aktivita voči rôznym druhom RNA a DNA vírusov vrátane HIV, čo potvrdzuje, že daklatasvir, ktorý inhibuje špecifický cieľ HCV, je pre HCV vysoko selektívny.

#### Rezistencia v bunkovej kultúre

Substitúcie spôsobujúce rezistenciu na daklatasvir pri genotypoch 1-4 sa pozorovali na N-terminálnom konci 100 aminokyselín NS5A v systéme bunkového replikónu. Pri genotype 1b boli často pozorované substitúcie rezistencie L31V a Y93H, zatiaľ čo M28T, L31V/M, Q30E/H/R a Y93C/H/N boli často pozorované substitúcie rezistencie pri genotype 1a. Tieto substitúcie spôsobili nízku hladinu rezistencie (EC<sub>50</sub> <1 nmol/l) pre genotyp 1b a vyššie hladiny rezistencie pre genotyp 1a (EC<sub>50</sub> až do 350 nmol/l). Najrezistentnejšie varianty s jednou substitúciou aminokyseliny v genotype 2a a genotype 3a boli F28S (EC<sub>50</sub> >300 nmol/l) a Y93H (EC<sub>50</sub> >1 000 nmol/l), v uvedenom poradí. Pri genotype 4, boli časté selektované substitúcie aminokyselín na 30 a 93 (EC<sub>50</sub> < 16 nM).

#### *Skrížená rezistencia*

Replikóny HCV exprimujúce s daklatasvirom súvisiace substitúcie rezistencie boli aj naďalej úplne senzitívne na interferón alfa a iné liečivá proti HCV s odlišnými mechanizmami účinku, ako sú inhibítory proteázy NS3 a polymerázy NS5B (nukleozidové a nenukleozidové).

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

V klinických štúdiách daklatasviru v kombinácii so sofosbuvírom alebo s peginterferénom alfa a ribavirínom sa merali hodnoty plazmatickej HCV RNA pomocou HCV testu COBAS TaqMan (verzia 2.0), ktorý sa používa pri systémoch s vysokou čistotou, s dolným limitom kvantifikácie (lower

limit of quantification, LLOQ) 25 IU/ml. Primárnym koncovým ukazovateľom na stanovenie pomeru vyčistenia HCV bola trvalá virologická odpoveď (SVR), ktorá bola definovaná ako HCV RNA nižšia než LLOQ v 12. týždni po ukončení liečby (SVR12) v štúdiách AI444040, ALLY-1 (AI444215), ALLY-2 (AI444216), ALLY-3 (AI444218), AI444042 a AI444043 a ako nedetekovateľná HCV RNA v 24. týždni po ukončení liečby (SVR24) v štúdiu AI444010.

#### *Daklatasvir v kombinácii so sofosbuvírom*

Účinnosť a bezpečnosť daklatasviru 60 mg jedenkrát denne v kombinácii so sofosbuvírom 400 mg jedenkrát denne na liečbu pacientov s chronickou infekciou HCV sa hodnotili v štyroch otvorených štúdiách (AI444040, ALLY-1, ALLY-2 a ALLY-3).

V štúdiu AI444040, 211 dospelých s infekciou HCV s genotypom 1, 2, alebo 3 a bez cirhózy dostalo daklatasvir a sofosbuvir s ribavirínom alebo bez neho. V skupine 167 pacientov s infekciou HCV s genotypom 1 bolo 126 predtým neliečených a u 41 zlyhala predchádzajúca liečba s režimom PI (boceprevir alebo telaprevir). Všetci 44 pacienti s infekciou HCV s genotypom 2 (n=26) alebo 3 (n=18) boli predtým neliečení. Dĺžka liečby bola 12 týždňov u 82 predtým neliečených pacientov s HCV s genotypom 1 a 24 týždňov u všetkých ostatných pacientov v štúdiu. 211 pacientov malo medián veku 54 rokov (rozsah: 20 až 70); 83 % boli pacienti bielej pleti; 12 % boli pacienti čiernej pleti/Afroameričania; 2 % boli Ázijci; 20 % boli Hispánci alebo Latinoameričania. Priemerné skóre FibroTestu (validovaného neinvazívneho diagnostického testu) bolo 0,460 (rozsah: 0,03 až 0,89). Konverzia skóre FibroTestu do zodpovedajúceho skóre METAVIR poukázala na to, že 35 % všetkých pacientov (49 % pacientov s predchádzajúcim zlyhaním liečby PI, 30 % pacientov s genotypom 2 alebo 3) malo fibrózu pečene  $\geq$  F3. Väčšina pacientov (71 %, vrátane 98 % s predchádzajúcim zlyhaním PI) malo genotypy IL-28B rs12979860 non-CC.

SVR12 sa dosiahla u 99 % pacientov s HCV s genotypom 1, u 96 % s genotypom 2 a u 89 % s genotypom 3 (pozri Tabuľky 6 a 7). Odpoveď bola rýchla (vírusová záťaž v 4. týždni potvrdila, že viac ako 97 % pacientov odpovedalo na liečbu) a nebolo ovplyvnených HCV subtypom (1a/1b), genotypom IL28B ani užívaním ribavirínu. Vo výsledkoch predtým neliečených pacientov s HCV RNA boli výsledky nasledného sledovania v 12. aj 24. týždni zhodné na 99,5 % medzi SVR12 a SVR24, nezávisle od dĺžky liečby.

Predtým neliečení pacienti s HCV s genotypom 1, ktorí dostávali 12. týždňovú liečbu mali podobné odpovede ako tí, ktorí sa liečili 24 týždňov (Tabuľka 6).

**Tabuľka 6: Výsledky liečby, daklatasvir v kombinácii so sofosbuvírom, HCV s genotypom 1 v štúdiu AI444040**

	Predtým neliečení			Predchádzajúce zlyhanie telapreviru alebo bocepreviru		
	daklatasvir + sofosbuvir N=70	daklatasvir + sofosbuvir + ribavirín N=56	Všetci N=126	daklatasvir + sofosbuvir N=21	daklatasvir + sofosbuvir + ribavirín N=20	Všetci N=41
Nedetekovateľná HCV RNA na konci liečby	70 (100 %)	56 (100 %)	126 (100 %)	19 (91 %)	19 (95 %)	38 (93 %)
SVR12 (celkovo)*	70 (100 %)	55 (98 %)*	125 (99 %)*	21 (100 %)	20 (100 %)	41 (100 %)
12. týždňová dĺžka liečby	41/41 (100 %)	40/41 (98 %)	81/82 (99 %)	--	--	--
24. týždňová dĺžka liečby	29/29 (100 %)	15/15 (100 %)	44/44 (100 %)	21 (100 %)	20 (100 %)	41 (100 %)
Fibróza pečene $\geq$ F3	--	--	41/41 (100 %)	--	--	20/20 (100 %)

\* Pacienti, u ktorých chýbali údaje pri následnom sledovaní v 12. týždni sa považovali za odpovedajúcich na liečbu, ak ich nasledujúca dostupná hodnota HCV RNA bola <LLOQ. U jedného predtým neliečeného pacienta chýbali oba údaje po liečbe v 12. aj 24. týždni.

**Tabuľka 7: Výsledky liečby, daklatasvir v kombinácii so sofosbuvírom počas 24. týždňov, liečba predtým neliečených pacientov s HCV s genotypom 2 alebo 3 v štúdiu AI444040**

	Genotyp 2			Genotyp 3		
	daklatasvir + sofosbuvir N=17	daklatasvir + sofosbuvir + ribavirín N=9	Všetci Genotyp 2 N=26	daklatasvir + sofosbuvir N=13	daklatasvir + sofosbuvir + ribavirín N=5	Všetci Genotyp 3 N=18
Nedetekovateľná HCV RNA na konci liečby	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 %)
Fibróza pečene ≥ F3			8/8 (100 %)			5/5 (100 %)
<b>Virologické zlyhanie</b>						
Virologický prielom**	0	0	0	1 (8 %)	0	1 (6 %)
Relaps**	0	0	0	1/11 (9 %)	0	1/16 (6 %)

\* Pacienti, u ktorých chýbali údaje pri následnom sledovaní v 12. týždni sa považovali za odpovedajúcich na liečbu, ak ich nasledujúca dostupná hodnota HCV RNA bola <LLOQ. U jedného pacienta s infekciou HCV s genotypom 2 chýbali oba údaje po liečbe v 12. aj 24. týždni.

\*\* Pacient s virologickým prielomom spĺňal pôvodnú definíciu protokolu s potvrdenou HCV RNA < LLOQ, detekovateľnou pri liečbe v 8. týždni. Relaps bol definovaný ako HCV RNA ≥ LLOQ počas následného sledovania po HCV RNA < LLOQ na konci liečby. Relaps zahŕňal pozorovania počas následného sledovania v 24. týždni.

#### **Pokročilá cirhóza a po transplantácii pečene (ALLY-1)**

V štúdiu ALLY-1 sa režim daklatasvir, sofosbuvir a ribavirín podávaný počas 12 týždňov hodnotil u 113 dospelých s chronickou hepatitídou C a Child-Pugh A, B alebo C s cirhózou (n=60) alebo s opakujúcou sa infekciou HCV po transplantácii pečene (n=53). Na zaradenie boli vhodní pacienti s infekciou HCV s genotypom 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6. Pacienti dostali daklatasvir 60 mg jedenkrát denne, sofosbuvir 400 mg jedenkrát denne a ribavirín (600 mg začiatková dávka) počas 12 týždňov a po liečbe boli sledovaní počas 24 týždňov. Demografická a najdôležitejšie charakteristiky ochorenia sú zhrnuté v tabuľke 8.

**Tabuľka 8: Demografické a najdôležitejšie charakteristiky ochorenia v štúdiu ALLY-1**

	Kohorta s cirhózou N = 60	Po transplantácii pečene N = 53
Vek (roky): medián (rozsah)	58 (19-75)	59 (22-82)
Rasa: Biela pľeť	57 (95 %)	51 (96 %)
Čierna pľeť/Afro- Američania	3 (5 %)	1 (2 %)
Iné	0	1 (2 %)
HCV s genotypom:		
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 %)
Stav fibrózy		
F0	0	6 (11 %)

**Tabuľka 8: Demografické a najdôležitejšie charakteristiky ochorenia v Štúdiu ALLY-1**

	Kohorta s cirhózou N = 60	Po transplantácii pečene N = 53
F1	1 (2 %)	10 (19 %)
F2	3 (5 %)	7 (13 %)
F3	8 (13 %)	13 (25 %)
F4	48 (80 %)	16 (30 %)
Nehlásený	0	1 (2 %)
CP triedy		ND
CP A	12 (20 %)	
CP B	32 (53 %)	
CP C	16 (27 %)	
MELD skóre		ND
priemerné	13,3	
medián	13,0	
Q1, Q3	10, 16	
Min, Max	8, 27	

ND: Nestanovené

SVR12 sa dosiahlo u 83 % (50/60) pacientov v kohorte s cirhózou, s očividným rozdielom medzi pacientmi s Child-Pugh A alebo B (92-94 %) v porovnaní s pacientmi, ktorí mali Child-Pugh C a u 94 % pacientov v kohorte po transplantácii pečene (Tabuľka 9). Miery SVR boli porovnateľné z hľadiska veku, rasy, pohlavia, stavu alely IL28B alebo východiskovej hladiny HCV RNA. V kohorte s cirhózou podstúpili 4 pacienti s hepatocelulárnym karcinómom transplantáciu pečene po 1.–71. dňoch liečby; 3 zo 4 pacientov dostali 12 týždňovú predĺženú liečbu po transplantácii pečene a 1 pacient, ktorý sa liečil 23 dní pred transplantáciou, predĺženú liečbu nedostal. Všetci 4 pacienti dosiahli SVR12.

**Tabuľka 9: Výsledky liečby, daklatasvir v kombinácii so sofosbuvírom a ribavirínom počas 12 týždňov, pacienti s cirhózou alebo opakujúcou sa infekciou HCV po transplantácii pečene, Štúdia ALLY-1**

	Kohorta s cirhózou N=60		Po transplantácii pečene N=53	
Na konci liečby nedetekovateľná HCV RNA	58/60 (97 %)		53/53 (100 %)	
	<b>SVR12</b>	<b>Relaps</b>	<b>SVR12</b>	<b>Relaps</b>
Všetci pacienti	50/60 (83 %)	9/58* (16 %)	50/53 (94 %)	3/53 (6 %)
Cirhóza			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 %)		
Genotyp 1	37/45 (82 %)	7/45 (16 %)	39/41 (95 %)	2/41 (5 %)
1a	26/34 (77 %)	7/33 (21 %)	30/31 (97 %)	1/31 (3 %)
1b	11/11 (100 %)	0 %	9/10 (90 %)	1/10 (10 %)
Genotyp 2	4/5 (80 %)	1/5 (20 %)	--	--
Genotyp 3	5/6 (83 %)	1/6 (17 %)	10/11 (91 %)	1/11 (9 %)
Genotyp 4	4/4 (100 %)	0 %	--	--

**Tabuľka 9: Výsledky liečby, daklatasvir v kombinácii so sofosbuvikom a ribavirínom počas 12 týždňov, pacienti s cirhózou alebo opakujúcou sa infekciou HCV po transplantácii pečene, Štúdia ALLY-1**

	Kohorta s cirhózou N=60		Po transplantácii pečene N=53	
Genotyp 6	--	--	1/1 (100 %)	0 %

ND: Nestanovená

\* 2 pacienti mali detekovateľnú HCV RNA na konci liečby; 1 z týchto pacientov dosiahol SVR.

#### **Súbežná infekcia HCV/HIV (ALLY-2)**

V štúdiu ALLY-2 bola kombinácia daklatasviru a sofosbuviru podávaných počas 12 týždňov hodnotená u 153 dospelých s chronickou hepatitídou C a súbežnou infekciou HIV; 101 pacientov bolo predtým neliečených na HCV a u 52 pacientov zlyhala predchádzajúca liečba HCV. Na zaradenie boli vhodní pacienti s infekciou HCV s genotypom 1, 2, 3, 4, 5, alebo 6 vrátane pacientov s kompenzovanou cirhózou (Child-Pugh A). Dávka daklatasviru bola upravená na súbežné použitie s antiretrovirotikami. Demografia pacientov a najdôležitejšie charakteristicky ochorenia sú zhrnuté v tabuľke 10.

**Tabuľka 10: Demografické a východiskové charakteristiky v Štúdiu ALLY-2**

Charakteristika pacientov	daklatasvir + sofosbuvir 12 týždňov N = 153
Vek (roky): medián (rozsah)	53 (24-71)
Rasa:	
Biela pleť	97 (63 %)
Čierna pleť/Afro-Američania	50 (33 %)
Iné	6 (4 %)
HCV genotyp:	
1a	104 (68 %)
1b	23 (15 %)
2	13 (8 %)
3	10 (7 %)
4	3 (2 %)
Kompenzovaná cirhóza	24 (16 %)
Súbežná liečba HIV:	
Na báze PI	70 (46 %)
Na báze NNRTI	40 (26 %)
Iné	41 (27 %)
Bez liečby	2 (1 %)

Celkovo sa SVR12 dosiahla u 97 % (149/153) pacientov, ktorí dostali daklatasvir a sofosbuvir počas 12 týždňov v štúdiu ALLY-2. Miery SVR boli >94 % v režime kombinovanej antiretrovirusovej liečby (cART) vrátane terapií založených na PI so zosilneným účinkom, NNRTI a inhibítorom integrázy (INSTI).

Miery SVR boli porovnateľné z hľadiska režimu HIV, veku, rasy, pohlavia, stavu alely IL28B alebo východiskovej hladiny HCV RNA. Výsledky pred liečbou sú uvedené v tabuľke 11.

Tretia liečená skupina v štúdiu ALLY-2 zahŕňala 50 predtým neliečených pacientov s HCV súbežne infikovaných HIV, ktorí dostali daklatasvir a sofosbuvir počas 8 týždňov. Demografické a východiskové charakteristiky týchto 50 pacientov boli vo všeobecnosti porovnateľné s výsledkami tých pacientov, ktorí dostali študovanú liečbu 12 týždňov. Miera SVR u pacientov liečených počas 8 týždňov bola pri tejto dĺžke liečby nižšia podľa súhrnu v tabuľke 11.

**Tabuľka 11: Výsledky liečby, daklatasvir v kombinácii so sofosbuvírom u pacientov so súbežnou infekciou HCV/HIV v Štúdiu ALLY-2**

	8 týždňová liečba		12 týždňová liečba	
	predtým neliečená HCV N=50	predtým neliečená HCV N=101	predtým neliečená HCV	predtým liečená HCV*
Na konci liečby nedetekovateľná HCV RNA	50/50 (100 %)	100/101 (99 %)		52/52 (100 %)
SVR12	38/50 (76 %)	98/101 (97 %)		51/52 (98 %)
Bez cirhózy**	34/44 (77 %)	88/90 (98 %)		34/34 (100 %)
S cirhózou**	3/5 (60 %)	8/9 (89 %)		14/15 (93 %)
Genotyp 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 %)
Genotyp 2	5/6 (83 %)	11/11 (100 %)		2/2 (100 %)
Genotyp 3	2/3 (67 %)	6/6 (100 %)		4/4 (100 %)
Genotyp 4	0	1/1 (100 %)		2/2 (100 %)
<b>Virologické zlyhanie</b>				
Detekované HCV RNA na konci liečby	0	1/101 (1 %)		0
Relaps	10/50 (20 %)	1/100 (1 %)		1/52 (2 %)
Chýbajú údaje po ukončení liečby	2/50 (4 %)	1/101 (1 %)		0

\* Liečba založená prevažne na interferóne +/-NS3/4 PI.

\*\* Cirhóza bola stanovená pomocou biopsie pečene, FibroScan >14.6 kPa alebo FibroTest skóre  $\geq 0,75$  a aspartátaminotransferáze (AST): index pomeru krvných doštičiek (platelet ratio index, APRI) >2. U 5 pacientov nebol stanovený stav cirhózy.

### **HCV s genotypom 3 (ALLY-3)**

V štúdiu ALLY-3 sa hodnotila kombinácia daklatasviru a sofosbuviru podávaných počas 12 týždňov 152 dospelým infikovaným s HCV s genotypom 3; 101 pacientov nebolo predtým liečených a u 51 pacientov zlyhala predchádzajúca antivírusová liečba. Medián veku bol 55 rokov (rozsah: 24 až 73); 90 % pacientov bolo bielej pleti, 4 % boli čiernej pleti/Afroameričania; 5 % boli Ázijci; 16 % boli Hispánci alebo Latinoameričania. Medián vírusovej záťaže bol 6,42 log<sub>10</sub> IU/ml a 21 % pacientov malo kompenzovanú cirhózu. Väčšina pacientov (61 %) mala genotypy IL-28B rs12979860 non-CC.

SVR12 sa dosiahla u 90 % predtým neliečených pacientov a u 86 % predtým liečených pacientov. Odpoveď bola rýchla (vírusová záťaž v 4. týždni potvrdila, že viac ako 95 % pacientov odpovedalo na liečbu) a nebola ovplyvnená genotypom IL28B. Miery SVR12 boli nižšie u pacientov s cirhózou (pozri Tabuľka 12).



**Tabuľka 12: Výsledky liečby, daklatasvir v kombinácii so sofosbuvriom počas 12. týždňov, pacienti s HCV s genotypom 3 v štúdiu ALLY-3**

	Predtým neliečení N=101	Predtým liečeni* N=51	Celkovo N=152
Nedetekovateľná HCV RNA na konci liečby	100 (99 %)	51 (100 %)	151 (99 %)
SVR12	91 (90 %)	44 (86 %)	135 (89 %)
Bez cirhózy**	73/75 (97 %)	32/34 (94 %)	105/109 (96 %)
S cirhózou**	11/19 (58 %)	9/13 (69 %)	20/32 (63 %)
<b>Virologické zlyhanie</b>			
Virologický prielom	0	0	0
Detekovateľná HCV RNA na konci liečby	1 (1 %)	0	1 (0,7 %)
Relaps	9/100 (9 %)	7/51 (14 %)	16/151 (11 %)

\* Liečba založená prevažne na interferóne, no 7 pacientov dostalo sofosbuvir + ribavirín a 2 pacienti dostali inhibítory cyklofilínu.

\*\* Cirhóza sa stanovovala pomocou biopsie pečene (METAVIR F4) u 14 pacientov, metódou FibroScan >14,6 kPa u 11 pacientov alebo testom FibroTest so skóre  $\geq 0,75$  a pomerom medzi aktivitou aspartátaminotransferázy (AST) a počtom trombocytov (index APRI) >2 u 7 pacientov. U 11 pacientov chýbal stav cirhózy alebo bol nepreukázaný (test FibroTest so skóre >0,48 až <0,75 alebo index APRI >1 až  $\leq 2$ ).

#### Použitie lieku v nevyhnutných prípadoch (Compassionate Use)

Pacienti s infekciou HCV (všetky genotypy) s vysokým rizikom dekompenzácie alebo úmrtia v priebehu 12 mesiacov, ak by zostali bez liečby sa liečili v programoch na použitie lieku v nevyhnutných prípadoch. Pacienti s infekciou s genotypom 3 sa liečili daklatasvirom + sofosbuvriom +/- ribavirínom počas 12 alebo 24 týždňov, kde sa v predbežnej analýze dlhšie trvanie liečby spájalo s nižším rizikom relapsu (asi 5 %). Význam zahrnutia ribavirínu ako súčasť 24-týždňového režimu nie je objasnený. V jednej kohorte bola väčšina pacientov liečená daklatasvirom + sofosbuvriom + ribavirínom počas 12 týždňov. Miera relapsu bola okolo 15 % a podobne u pacientov s Child-Pugh A, B a C. Programy neumožňujú priame porovnanie účinnosti medzi 12- a 24-týždňovými režimami.

#### *Daklatasvir v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom*

AI444042 a AI444010 boli randomizované, dvojito-zaslepené štúdie, ktoré hodnotili účinnosť a bezpečnosť daklatasviru v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom (pegIFN/RBV) v liečbe chronickej infekcie HCV dospelých predtým neliečených pacientov s kompenzovaným ochorením pečene (vrátane cirhózy). V AI444042 boli zaradení pacienti s infekciou HCV s genotypom 4 a v AI444010 boli zaradení pacienti buď s genotypom 1 alebo 4. AI444043 bola otvorená štúdia s jednou skupinou daklatasvir s pegIFN/RBV na liečbu predtým neliečených dospelých s chronickou infekciou HCV genotypu 1, ktorí boli súbežne infikovaní HIV.

AI444042: Pacienti dostávali daklatasvir 60 mg jedenkrát denne (n=82) alebo placebo (n=42) plus pegIFN/RBV počas 24 týždňov. Pacienti v skupine liečenej daklatasvirom, ktorí nemali nedetekovateľnú HCV RNA v 4. aj 12. týždni a všetci placebom liečení pacienti pokračovali v užívaní pegIFN/RBV počas ďalších 24 týždňov. Liečení pacienti mali medián veku 49 rokov (rozsah: 20 až 71); 77 % pacientov bolo bielej pleti; 19 % bolo čiernej pleti/Afroameričania; 4 % boli Hispánci alebo Latinoameričania. Desiat percent pacientov malo kompenzovanú cirhózu a 75 % pacientov malo genotypy IL-28B rs12979860 non-CC. Výsledky liečby zo štúdie AI444042 sú uvedené v tabuľke 13. Odpoveď bola rýchla (v 4. týždni malo 91 % pacientov liečených daklatasvirom HCV RNA <LLOQ). Pomery SVR12 boli vyššie u pacientov s genotypom IL-28B CC než u tých, ktorí mali genotypy non-

CC a u pacientov s východiskovou hodnotou HCV RNA nižšou ako 800 000 IU/ml, no zhodne vyššie u pacientov liečených daklatasvirom než vo všetkých podskupinách pacientov liečených placebom.

AI444010: Pacienti dostávali daklatasvir 60 mg jedenkrát denne (n=158) alebo placebo (n=78) plus pegIFN/RBV počas 12. týždňov. Pacienti zaradení do skupiny liečenej daklatasvirom 60 mg jedenkrát denne, ktorí mali v 4. týždni HCV RNA < LLOQ a v 10. týždni nedetekovateľnú boli potom randomizovaní na užívanie daklatasviru 60 mg + pegIFN/RBV na ďalších 12. týždňov alebo placebo + pegIFN/RBV s celkovou dĺžkou liečby 24. týždňov. Pacienti pôvodne zaradení na placebo a pacienti v skupine s daklatasvirom, ktorí nedosiahli v 4. týždni HCV RNA < LLOQ a 10. týždni nedetekovateľnú HCV RNA pokračovali v užívaní pegIFN/RBV, aby ukončili 48 týždňov liečby. Liečení pacienti mali medián veku 50 rokov (rozsah: 18 až 67); 79 % pacientov bolo bielej pleti; 13 % bolo čiernej pleti/Afroameričania; 1 % boli Ázijci; 9 % boli Hispánci alebo Latinoameričania. Sedem percent pacientov malo kompenzovanú cirhózu; 92 % malo HCV s genotypom 1 (72 % 1a a 20 % 1b) a 8 % malo HCV s genotypom 4; 65 % pacientov malo genotypy IL-28B rs12979860 non-CC.

Výsledky liečby zo štúdie AI444010 u pacientov s HCV s genotypom 4 sú uvedené v tabuľke 13. Pre HCV s genotypom 1 boli pomery SVR12 64 % (54 % pre 1a; 84 % pre 1b) u pacientov liečených daklatasvirom + pegIFN/RBV a 36 % u pacientov liečených placebom + pegIFN/RBV. U pacientov liečených daklatasvirom boli výsledky HCV RNA v oboch následných sledovaniach v 12. aj 24. týždni medzi SVR12 a SVR24 zhodné na 97 % pre HCV s genotypom 1 a na 100 % pre HCV s genotypom 4.

**Tabuľka 13: Výsledky liečby, daklatasvir v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom (pegIFN/RBV), liečba predtým neliečených pacientov s HCV s genotypom 4**

	Štúdia AI444042		Štúdia AI444010	
	daklatasvir + pegIFN/RBV N=82	pegIFN/RBV N=42	daklatasvir + pegIFN/RBV N=12	pegIFN/RBV N=6
Nedetekovateľná HCV RNA na konci liečby	74 (90 %)	27 (64 %)	12 (100 %)	4 (67 %)
SVR12*	67 (82 %)	18 (43 %)	12 (100 %)	3 (50 %)
Bez cirhózy	56/69 (81 %) **	17/38 (45 %)	12/12 (100 %)	3/6 (50 %)
S cirhózou	7/9 (78 %) **	1/4 (25 %)	0	0
<b>Virologické zlyhanie</b>				
Virologické zlyhanie počas liečby	8 (10 %)	15 (36 %)	0	0
Relaps	2/74 (3 %)	8/27 (30 %)	0	1/4 (25 %)

\* Pacienti, u ktorých chýbali údaje pri následnom sledovaní v 12. týždni sa považovali za odpovedajúcich na liečbu, ak ich nasledujúca dostupná hodnota HCV RNA bola <LLOQ.

\*\* Stav cirhózy nebol hlásený u štyroch pacientov v skupine daklatasvir + pegIFN/RBV.

AI444043: 301 predtým neliečených pacientov s infekciou HCV genotypu 1 a súbežne infikovaných HIV (10 % s kompenzovanou cirhózou) sa liečilo daklatasvirom v kombinácii s pegIFN/RBV. Dávka daklatasviru bola 60 mg jedenkrát denne s úpravami dávok súbežne používaného antiretrovirotika (pozri časť 4.5). Pacienti s dosiahnutou virologickou odpoveďou [nedetekovateľná HCV RNA v 4. a 12. týždni] ukončili liečbu po 24. týždni, zatiaľ čo pacienti, ktorí nedosiahli virologickú odpoveď dostali ďalších 24 týždňov liečby pegIFN/RBV na ukončenie celkových 48. týždňov študovanej liečby. V tejto štúdii sa SVR12 dosiahlo u 74 % pacientov (genotyp 1a: 70 %, genotyp 1b: 79 %).

#### Údaje o dlhodobej účinnosti

Obmedzené údaje sú dostupné z prebiehajúcej štúdie s následným sledovaním na hodnotenie trvácnosti odpovede až do 3 rokov po liečbe daklatasvirom. V skupine pacientov, ktorí dosiahli SVR12 daklatasvirom a sofosbuvírom ( $\pm$  ribavirín) s mediánom trvania post-SVR12 s následným sledovaním 15 mesiacov sa nevyskytol žiaden relaps. V skupine pacientov, ktorí dosiahli SVR12 s daklatasvirom, peginterferónom alfa a ribavirínom s mediánom trvania post-SVR12 s následným sledovaním 22 mesiacov malo 1 % pacientov relaps.

#### Rezistencia v klinických štúdiách

*Frekvencia východiskových variantov NS5A súvisiacich s rezistenciou (NS5A resistance-associated variants, NS5A RAVs)*

Východiskové NS5A RAVs sa často pozorovali v klinických štúdiách s daklatasvirom. V 9 štúdiách 2./3. fázy s daklatasvirom v kombinácii s peginterferónom alfa + ribavirínom alebo v kombinácii so sofosbuvírom +/- ribavirínom sa na začiatku pozorovali nasledovné frekvencie týchto RAVs: 7 % s infekciou s genotypom 1a (M28T, Q30, L31 a/alebo Y93), 11 % s infekciou s genotypom 1b (L31 a/alebo Y93H), 51 % s infekciou s genotypom 2 (L31M), 8 % s infekciou s genotypom 3 (Y93H) a 64 % s infekciou s genotypom 4 (L28 a/alebo L30).

#### **Daklatasvir v kombinácii so sofosbuvírom**

*Vplyv východiskových NS5A RAVs na miery vyliečenia*

Východiskové NS5A RAVs popísané vyššie nemali významný vplyv na miery vyliečenia u pacientov liečených sofosbuvírom + daklatasvirom +/- ribavirínom, s výnimkou Y93H RAV pri infekcii s genotypom 3 (pozorovaná u 16/192 [8 %] pacientov). Miera SVR12 u pacientov infikovaných genotypom 3 s touto RAV je znížená (v praxi reakcia vo forme relapsu po ukončení liečby), najmä u pacientov s cirhózou. Celková miera vyliečenia u pacientov infikovaných genotypom 3, ktorí sa liečili počas 12 týždňov sofosbuvírom + daklatasvirom (bez ribavirínu) v prítomnosti a v neprítomnosti Y93H RAV bola 7/13 (54 %) a 134/145 (92 %), v uvedenom poradí. U pacientov infikovaných genotypom 3 liečených počas 12 týždňov so sofosbuvírom + daklatasvirom + ribavirínom nebola na začiatku prítomná žiadna Y93H RAV, a preto výsledky SVR nemožno posúdiť.

#### *Vznik rezistencie*

V súhrnnej analýze 629 pacientov, ktorí dostali daklatasvir a sofosbuvir s ribavirínom alebo bez neho v 2. alebo v 3. fáze štúdií počas 12 alebo 24 týždňov dostalo 34 pacientov oprávnenie na analýzu rezistencie z dôvodu virologického zlyhania alebo skorého ukončenia štúdie a malo HCV RNA vyššiu ako 1 000 IU/ml. Pozorovaný vznik variantov NS5A súvisiacich s rezistenciou je uvedený v tabuľke 14.

**Tabuľka 14: Súhrn novo potvrdených objavení sa substitúcií HCV NS5A pri liečbe alebo počas následného sledovania u liečených jedincov bez SVR12 infikovaných s HCV s genotypom 1 až 3**

Katégoria / Substitúcia, n (%)	Genotyp 1a N=301	Genotyp 1b N=79	Genotyp 2 N=44	Genotyp 3 N=197
Nereagujúci na liečbu (bez SVR12)	14*	1	2*	21**
so sekvenciou na začiatku a so sekvenciou po začatí	12	1	1	20
so vzniknutou NS5A RAVs***	10 (83 %)	1 (100 %)	0	16 (80 %)
M28: T	2 (17 %)	--	--	0
Q30: H, K, R	9 (75 %)	--	--	--
L31: I, M, V	2 (17 %)	0	0	1 (5 %)
P32-delécia	0	1 (100 %)	0	0
H58: D, P	2 (17 %)	--	--	--
S62: L	--	--	--	2 (10 %)
Y93: C, H, N	2 (17 %)	0	0	11 (55 %)

\* Pacient(i), ktorý(i) sa stratil(i) pri následnom sledovaní

- \*\* Jeden pacient považovaný v protokole za zlyhaného (bez-SVR) dosiahol SVR  
\*\*\* NS5A RAVs sledované na pozíciách aminokyselín sú 28, 29, 30, 31, 32, 58, 62, 92 a 93

Substitúcia S282T súvisiaca s rezistenciou na sofosbuvir vznikla len u jedného pacienta bez SVR12 infikovaného s genotypom 3.

U pacientov liečených daklatasvirom a sofosbuvírom s/bez ribavirínu nie sú dostupné žiadne údaje o pretrvávaní substitúcií súvisiacich s rezistenciou na daklatasvir 6 mesiacov po liečbe. Potvrdilo sa, že vznik substitúcií súvisiacich s rezistenciou na daklatasvir pretrvával počas 2 rokov po liečbe a ešte dlhšie u pacientov liečených inými režimami založenými na daklatasvire.

### ***Daklatasvir v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom***

Východiskové NS5A RAVs (M28T, Q30, L31 a Y93 pri genotype 1a; L31 a Y93 pri genotype 1b) zvyšujú riziko nereagovania na liečbu u predtým neliečených pacientov infikovaných infekciou s genotypom 1a a s genotypom 1b. Vplyv východiskových NS5A RAVs na miery vyliečenia pri infekcii s genotypom 4 nie je jasný.

V prípade nereagovania na liečbu daklatasvirom + peginterferónom alfa + ribavirínom sa NS5A RAVs spravidla objavili pri zlyhaní (139/153 s genotypom 1a a 49/57 s genotypom 1b). Najčastejšie detekované NS5A VARs zahŕňali Q30E alebo Q30R v kombinácii s L31M. Väčšina genotypov 1a so zlyhaním mala objavené detekované NS5A varianty na Q30 (127/139 [91%]) a väčšina genotypov 1b so zlyhaním mala objavené NS5A varianty detegované na L31 (37/49 [76%]) a/alebo na Y93H (34/49 [69%]). Na obmedzenom počte nereagujúcich pacientov infikovaných genotypom 4 sa pri zlyhaní detegovali substitúcie L28M a L30H/S.

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s daklatasvirom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie na liečbu chronickej hepatitídy C (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetické vlastnosti daklatasviru sa hodnotili u zdravých dospelých jedincov a u pacientov s chronickou HCV. Po opakovaných perorálnych dávkach daklatasviru 60 mg jedenkrát denne v kombinácii s peginterferónom alfa a ribavirínom pri liečbe predtým neliečených pacientov s genotypom 1 chronického HCV bol geometrický priemer (CV %)  $C_{max}$  daklatasviru 1534 (58) ng/ml,  $AUC_{0-24h}$  bola 14122 (70) ng•h/ml a  $C_{min}$  bola 232 (83) ng/ml.

### Absorpcia

Daklatasvir, ktorý sa podával vo forme tabliet sa ľahko absorboval po opakovaných perorálnych dávkach s maximálnymi plazmatickými koncentráciami vyskytujúcimi sa medzi 1 a 2 hodinami.  $C_{max}$ , AUC a  $C_{min}$  daklatasviru sa zvyšovali takmer proporčne k dávke. Rovnovážny stav sa dosiahol po 4 dňoch podávania jedenkrát denne. Pri dávke 60 mg bola expozícia daklatasviru podobná medzi zdravými jedincami a pacientmi infikovanými HCV.

*In vitro* a *in vivo* štúdie ukázali, že daklatasvir je substrátom P-gp. Absolútna biologická dostupnosť tabletovej formy je 67 %.

### *Vplyv potravy na perorálnu absorpciu*

U zdravých jedincov podanie 60 mg tablety daklatasviru po jedle s vysokým obsahom tukov znížilo  $C_{max}$  a AUC daklatasviru o 28 % a 23 %, v uvedenom poradí, v porovnaní s podávaním pri podmienkach nalačno. Podanie 60 mg tablety daklatasviru po ľahkom jedle nevedlo k poklesu expozície daklatasviru.

### Distribúcia

V rovnovážnom stave bola väzba daklatasviru na proteíny u pacientov infikovaných HCV približne 99 % a nebola závislá od dávky v rozsahu skúmaných dávok (1 mg až 100 mg). U pacientov, ktorí dostali 60 mg tabletu daklatasviru perorálne, po ktorej nasledovalo intravenózne podanie 100 µg

[<sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N]-daklatasviru mali odhadovaný distribučný objem v rovnovážnom stave 47 l. *In vitro* štúdie naznačujú, že daklatasvir sa aktívne a pasívne transportuje do hepatocytov. Aktívny transport je sprostredkovaný pomocou OCT1 a inými neidentifikovanými transportérmi vychytávania, no nie pomocou transportéra organických aniónov (OAT) 2, od sodíka závislého taurocholát transportujúceho polypeptidu (sodium-taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP) alebo OATPs.

Daklatasvir je inhibítor P-gp, OATP 1B1 a BCRP. *In vitro* je daklatasvir inhibítor transportérov spätného vychytávania v obličkách, OAT1 a 3 a OCT2, no neočakáva sa, že bude klinicky ovplyvňovať farmakokinetiku substrátov týchto transportérov.

### Biotransformácia

*In vitro* a *in vivo* štúdie potvrdili, že daklatasvir je substrátom CYP3A, s CYP3A4, ktorý je hlavnou izoformou CYP zodpovednou za metabolizmus. Žiadne metabolity neboli v krvnom obehu prítomné pri hladinách vyšších než 5 % koncentrácie liečiva. Daklatasvir *in vitro* neinhibuje (IC<sub>50</sub> > 40 μM) enzýmy CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ani 2D6.

### Eliminácia

Po perorálnom podaní jednorazovej dávky <sup>14</sup>C–daklatasviru zdravým jedincom sa 88 % celkovej rádioaktivity objavilo v stolici (53 % ako nezmenené liečivo) a 6,6 % sa vylúčilo v moči (predovšetkým ako nezmenené liečivo). Tieto údaje naznačujú, že pečeň je hlavný orgán odstraňovania daklatasviru u ľudí. *In vitro* štúdie naznačujú, že daklatasvir sa aktívne a pasívne transportuje do hepatocytov. Aktívny transport je sprostredkovaný pomocou OCT1 a inými neidentifikovanými transportérmi vychytávania. Po opakovanom podávaní dávok daklatasviru pacientom infikovaným HCV bol terminálny polčas eliminácie daklatasviru v rozsahu od 12 do 15 hodín. U pacientov, ktorí dostali perorálne 60 mg tabletu daklatasviru, po ktorej nasledovalo intravenózne podanie 100 μg [<sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N]-daklatasviru bol celkový klírens 4,24 l/h.

### Osobitné populácie

#### *Poškodenie obličiek*

Farmakokinetika daklatasviru po jednorazovej perorálnej dávke 60 mg sa skúmala u jedincov s poškodením obličiek, ktorí neboli infikovaní HCV. AUC voľného daklatasviru sa odhadla o 18 %, 39 % a 51 % vyššia u jedincov s hodnotami klírnsu kreatinínu (CL<sub>cr</sub>) 60, 30 a 15 ml/min, v uvedenom poradí, v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou obličiek. Jedinci s ochorením obličiek v konečnom štádiu, u ktorých sa vyžaduje hemodialýza, mali 27 % nárast AUC daklatasviru a 20 % nárast AUC voľného daklatasviru v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou obličiek (pozri časť 4.2).

#### *Poškodenie pečene*

Farmakokinetika daklatasviru po jednorazovej perorálnej 30 mg dávke sa skúmala u jedincov s ľahkým (Child-Pugh A), stredne ťažkým (Child-Pugh B) a ťažkým (Child-Pugh C) poškodením pečene, ktorí neboli infikovaní HCV v porovnaní s jedincami bez poškodenia. C<sub>max</sub> a AUC celkového daklatasviru (voľné liečivo a liečivo viazané na proteíny) boli nižšie u jedincov s poškodením pečene; poškodenie pečene však nemalo klinicky významný účinok na koncentrácie voľného liečiva daklatasviru (pozri časť 4.2).

#### *Starší ľudia*

Populačná farmakokinetická analýza údajov z klinických štúdií naznačila, že vek nemal žiaden očividný vplyv na farmakokinetiku daklatasviru.

#### *Pediatrická populácia*

Farmakokinetika daklatasviru sa u pediatrických pacientov nehodnotila.

#### *Pohlavie*

Populačná farmakokinetická analýza identifikovala pohlavie ako štatisticky významný kovariant na zdanlivý perorálny klírens daklatasviru (CL/F) u žien, ktoré majú mierne nižší CL/F, no veľkosť účinku na expozíciu daklatasviru nie je klinicky významná.

### *Rasa*

Populačná farmakokinetická analýza údajov z klinických štúdií identifikovala rasu (kategórie “iné” [pacienti, ktorí neboli bielej pleti, čiernej pleti alebo Aziati] a “čierna pleť”) ako štatisticky významný kovariant na zdanlivý perorálny klírens daklatasviru (CL/F) a zdanlivý distribučný objem (Vc/F), čo má za následok mierne vyššie expozície v porovnaní s pacientmi s bielou pleťou, no veľkosť účinku na expozíciu daklatasviru nie je klinický významná.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

### Toxikológia

V toxikologických štúdiách s opakovaným podávaním sa u zvierat pri expozíciách podobných alebo mierne vyšších než je klinická expozícia AUC pozorovali účinky na pečeň (hypertrofia/hyperplázia Kupfferových buniek, infiltrácia mononukleovými bunkami a hyperplázia žlčovéhoodu) a účinky na nadobličky (zmeny vakuolizácie cytoplazmy a hypertrofia/hyperplázia kôry nadobličiek). U psov sa pri 9-násobných expozíciách voči expozícii klinickej AUC pozorovala hypocelularita kostnej drene so súvisiacimi klinickými patologickými zmenami. Žiaden z týchto účinkov sa nepozoroval u ľudí.

### Karcinogenéza a mutagenéza

Daklatasvir nebol karcinogénny u myší ani u potkanov pri expozíciách 8-násobných alebo 4-násobných voči klinickej expozícii AUC, v uvedenom poradí. V *in vitro* mutagénnych testoch (Amesov test), v analýze mutácií u cicavcov na ovariálnych bunkách čínskych škrečkov alebo v *in vivo* perorálnej mikronukleovej štúdií na potkanoch sa nepozorovali žiadne známky mutagénneho ani klastogénneho pôsobenia.

### Fertilita

Daklatasvir nemal účinky na fertilitu samíc potkanov pri žiadnej z testovaných dávok. Najvyššia hodnota AUC u neovplyvnených samíc bola 18-násobok klinickej expozície AUC. U samcov potkanov boli účinky na koncové ukazovatele reprodukcie obmedzené na zmenšenú prostatu/hmotnosť semenníkov a minimálny nárast dysmorfických spermíí pri 200 mg/kg/deň; no bez akéhokoľvek nálezu nežiaduceho ovplyvnenia fertility alebo počtu životaschopných splodených zárodokov. AUC súvisiaca s touto dávkou u samcov je 19-násobok klinickej expozície AUC.

### Embryofetálny vývoj

Daklatasvir je embryotoxický a teratogénny u potkanov a králikov pri klinických expozíciách AUC alebo expozíciách vyšších než 4-násobok (potkany) a 16-násobok (králiky) klinickej expozície AUC. Vývojová toxicita pozostávala zo zvýšenej embryofetálnej letality, zníženej telesnej hmotnosti plodov a zvýšeného výskytu fetálnych malformácií a variácií. U potkanov malformácie postihujú predovšetkým mozog, lebku, oči, uši, nos, pery, podnebie alebo končatiny a u králikov rebrá a kardiovaskulárnu oblasť. Toxicita matky zahŕňa mortalitu, potraty, nežiaduce klinické prejavy, zníženia telesnej hmotnosti a konzumácie potravy pri expozíciách 25- násobku (potkany) a 72-násobku (králiky) klinickej expozície AUC u oboch druhov.

V štúdií pre- a postnatálneho vývoja u potkanov sa nezistila toxicita u matky ani vývojová toxicita pri dávkach do 50 mg/kg/deň súvisiacich s hodnotami AUC 2-násobku klinickej expozície AUC. Pri najvyššej dávke (100 mg/kg/deň) zahŕňala toxicita u matky mortalitu a dystóciu; vývojová toxicita zahŕňala mierne zníženie životaschopnosti potomkov v peri- a neonatálnom období; a zníženia pôrodnej váhy čo pretrvávalo až do dospelosti. Hodnota AUC súvisiaca s touto dávkou je 4-násobok klinickej expozície AUC.

### Vylučovanie do mlieka

Daklatasvir sa vylučoval do mlieka laktujúcich potkanov s koncentraciami 1,7- až 2-násobku plazmatických hladín u matiek.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

## **6.1 Zoznam pomocných látok**

### Jadro tablety

bezvodá laktóza  
mikrokryštalická celulóza  
sodná soľ kroskarmelózy  
oxid kremičitý (E551)  
magnéziumstearát

### Filmový obal tablety

hypromelóza  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol 400  
hliníkový lak indigokarmínu (E132)  
žltý oxid železitý (E172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

Daklinza 30 mg a 60 mg filmom obalené tablety  
30 mesiacov

Daklinza 90 mg filmom obalené tablety  
2 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Polyvinylchlorid/polychlóro-trifluóro-etylén (PVC/PCTF) priehľadný blister/pokrytý hliníkovou fóliou.

Vekosť balenia 28 filmom obalených tabliet v perforovaných blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky.

Vekosť balenia 28 filmom obalených tabliet v neperforovaných kalendárnych blistroch.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/14/939/001

EU/1/14/939/002

EU/1/14/939/003

EU/1/14/939/004

EU/1/14/939/005

EU/1/14/939/006

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 22. augusta 2014

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

{MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.



## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

## B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Aby bolo možné vyhodnotiť rekurenciu hepatocelulárneho karcinómu, výskyt ktorého sa spája s použitím lieku Daklinza, držiteľ rozhodnutia o registrácii musí vykonať a predložiť výsledky prospektívnej štúdie o bezpečnosti s použitím dát odvodených z kohorty dobre definovanej skupiny pacientov, podľa schváleného protokolu. Záverečná správa štúdie musí byť podaná do:	Q2 2021

### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**TEXT VONKAJŠEJ ŠKATULKY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Daklinza 30 mg filmom obalené tablety  
daklatasvir

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 30 mg daklatasviru (ako dihydrochlorid).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu.  
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

28 filmom obalených tabliet  
28 x 1 filmom obalená tabeta

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/14/939/001 28 tabliet (kalendárne balenie)  
EU/1/14/939/002 28 x 1 tableta

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Daklinza 30 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**TEXT BLISTRA (PERFOROVANÝ) UMOŽŇUJÚCI ODDELENIE JEDNOTLIVEJ DÁVKY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Daklinza 30 mg tablety  
daklatasvir

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

BMS

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**TEXT BLISTRA (NEPERFOROVANÝ) VO FORME KALENDÁRA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Daklinza 30 mg tablety  
daklatasvir

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

Pondelok Utorok Streda Štvrtok Piatok Sobota Nedeľa



**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**TEXT VONKAJŠEJ ŠKATULKY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Daklinza 60 mg filmom obalené tablety  
daklatasvir

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 60 mg daklatasviru (ako dihydrochlorid).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu.  
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

28 filmom obalených tabliet  
28 x 1 filmom obalená tableta

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/14/939/003 28 tabliet (kalendárne balenie)  
EU/1/14/939/004 28 x 1 tableta

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Daklinza 60 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**TEXT BLISTRA (PERFOROVANÉHO) UMOŽŇUJÚCI ODDELENIE JEDNOTLIVEJ DÁVKY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Daklinza 60 mg tablety  
daklatasvir

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

BMS

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**TEXT BLISTRA (NEPERFOROVANÝ) VO FORME KALENDÁRA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Daklinza 60 mg tablety  
daklatasvir

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

Pondelok Utorok Streda Štvrtok Piatok Sobota Nedeľa

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**TEXT VONKAJŠEJ ŠKATULKY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Daklinza 90 mg filmom obalené tablety  
daklatasvir

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 90 mg daklatasviru (ako dihydrochlorid).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu.  
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

28 filmom obalených tabliet  
28 x 1 filmom obalená tableta

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**2. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO  
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**  
**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/14/939/005 28 tabliet (kalendárne balenie)  
EU/1/14/939/006 28 x 1 tableta

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže:

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Daklinza 90 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**TEXT BLISTRA (PERFOROVANÉHO) UMOŽŇUJÚCI ODDELENIE JEDNOTLIVEJ DÁVKY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Daklinza 90 mg tablety  
daklatasvir

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

BMS

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**TEXT BLISTRA (NEPERFOROVANÝ) VO FORME KALENDÁRA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Daklinza 90 mg tablety  
daklatasvir

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

Pondelok Utorok Streda Štvrtok Piatok Sobota Nedeľa



## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

**Daklinza 30 mg filmom obalené tablety**  
**Daklinza 60 mg filmom obalené tablety**  
**Daklinza 90 mg filmom obalené tablety**  
daklatasvir

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete**

1. Čo je Daklinza a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Daklinzu
3. Ako užívať Daklinzu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Daklinzu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### 1. Čo je Daklinza a na čo sa používa

Daklinza obsahuje liečivo daklatasvir. Používa sa na liečbu dospelých s hepatitídou C, infekčným ochorením, ktoré postihuje pečeň, vyvolané vírusom hepatitídy C.

Tento liek účinkuje tak, že zabraňuje rozmnožovaniu vírusu hepatitídy C a infikovaniu nových buniek. To znižuje množstvo vírusu hepatitídy C vo vašom tele a postupom času odstraňuje vírus z krvi.

Daklinza sa musí vždy používať spolu s inými liekmi proti infekcii hepatitídy C a nikdy sa nesmie používať samostatne.

Je veľmi dôležité, aby ste si prečítali aj písomné informácie pre používateľa iných liekov, ktoré budete užívať s Daklinzou. Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa vašich liekov, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Daklinzu

**Neužívajte Daklinzu**

- ak ste alergický na daklatasvir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6 tejto písomnej informácie)
- ak užívate (ústami alebo inými spôsobmi, ktoré pôsobia na celé telo) ktorýkoľvek z nasledovných liekov
  - fenytoín, karbamazepín, oxkarbazepín alebo fenobarbital, používané na liečbu epileptických záchvatov
  - rifampicín, rifabutín alebo rifapentín, antibiotiká používané na liečbu tuberkulózy
  - dexametazón, steroid používaný na liečbu alergických a zápalových ochorení

- lieky s obsahom ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*, rastlinný prípravok). Tieto lieky znižujú účinok Daklinzy a môžu mať za následok, že vaša liečba nebude účinkovať. Ak užívate ktorýkoľvek z týchto liekov, okamžite to povedzte lekárovi.

Vzhľadom na to, že sa Daklinza musí vždy používať v kombinácii s inými liekmi proti infekcii hepatitídy C, uistite sa, že ste si prečítali časť „Neužívajte“ v písomných informáciách pre používateľa týchto liekov. Ak si nie ste istý niektorou informáciou v tejto písomnej informácii pre používateľa, spýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Daklinzu, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak sa vás niečo z nasledovného týka, povedzte to lekárovi:

- ak teraz užívate, alebo ste v posledných mesiacoch užívali liek amiodarón na liečbu nepravidelného srdcového rytmu (ak ste užívali tento liek, váš lekár možno zväží alternatívnu liečbu)
- máte v súčasnosti, alebo ste mali v minulosti, infekciu vírusom hepatitídy typu B, pretože váš lekár vás možno bude dôkladnejšie sledovať
- vaša pečeň je poškodená a nepracuje správne (dekompenzované ochorenie pečene)

Ihneď informujte svojho lekára, ak užívate akékoľvek lieky na srdcové problémy a počas liečby sa u vás vyskytnú:

- dýchavičnosť,
- točenie hlavy,
- palpitácie (búšenie srdca),
- mdloby.

### Deti a dospievajúci

Daklinza sa neodporúča pre pacientov vo veku do 18 rokov. U detí a dospievajúcich sa Daklinza ešte neskúmala.

### Iné lieky a Daklinza

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to preto, že Daklinza môže ovplyvniť spôsob účinku niektorých liekov. Navyše, niektoré lieky môžu ovplyvniť spôsob účinku Daklinzy. Váš lekár možno bude musieť upraviť dávku Daklinzy alebo nebudete môcť užívať Daklinzu s určitými liekmi.

Daklinzu neužívajte, ak užívate ktorýkoľvek z nasledovných liekov:

- fenytoín, karbamazepín, oxkarbazepín alebo fenobarbital, používané na liečbu epileptických záchvatov
- rifampicín, rifabutín alebo rifapentín, antibiotiká používané na liečbu tuberkulózy
- dexametazón, steroid používaný na liečbu alergických a zápalových ochorení
- lieky s obsahom ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*, rastlinný prípravok). Tieto lieky znižujú účinok Daklinzy, preto vaša liečba nebude účinkovať. Ak užívate ktorýkoľvek z týchto liekov, okamžite to povedzte lekárovi.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate ktorýkoľvek z nasledovných liekov:

- amiodarón alebo digoxín, ktorý sa používa na liečbu nepravidelného srdcového tepu
- atazanavir/ritonavir, atazanavir/kobicistát, kombinovaná tableta elvitegravir/kobicistát/emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarátu, etravirín, nevirapín alebo efavirenz, používané na liečbu infekcie HIV
- boceprevir alebo telaprevir, používané na liečbu infekcie hepatitídy C
- klaritromycín, telitromycín alebo erytromycín, používané na liečbu bakteriálnych infekcií
- dabigatranetexilát, používaný na zabránenie vzniku krvných zrazenín
- ketokonazol, itrakonazol, posakonazol alebo vorikonazol, používané na liečbu plesňových infekcií
- verapamil, diltiazem, nifedipín alebo amlodipín, používané na zníženie krvného tlaku

- rosuvastatín, atorvastatín, fluvastatín, simvastatín, pitavastatín alebo pravastatín, používané na zníženie cholesterolu v krvi
- perorálne kontraceptíva

Pri niektorom z týchto liekov bude lekár možno musieť upraviť vašu dávku Daklinzy.

### **Tehotenstvo a antikoncepcia**

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom. Ak otehotníte, ukončíte užívanie Daklinzy a okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Ak ste tehotná, nesmiete užívať Daklinzu.

Ak môžete otehotnieť, používajte účinnú antikoncepciu počas liečby a ďalších 5 týždňov po liečbe Daklinzou.

Daklinza sa niekedy používa spolu s ribavirínom. Ribavirín môže uškodiť vášmu nenarodenému dieťaťu. Preto je veľmi dôležité, aby ste vy (alebo vaša partnerka) počas tejto liečby neotehotneli.

### **Dojčenie**

Nie je známe, či Daklinza prestupuje do materského mlieka. Počas liečby Daklinzou nesmiete dojčiť.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Niektorí pacienti počas užívania Daklinzy s inými liekmi na infekciu hepatitídy C hlásili závrat, ťažkosti s koncentrovaním sa a problémy so zrakom. Ak máte ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov, nevedzte vozidlá ani neosluhujte žiadne nástroje alebo stroje.

### **Daklinza obsahuje laktózu**

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry (napr. laktózu) pred užitím Daklinzy sa porozprávajte s lekárom.

## **3. Ako užívať Daklinzu**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

### **Odporúčaná dávka**

Odporúčaná dávka Daklinzy je 60 mg **jedenkrát denne**. Tabletu prehltajte celú. Tabletu nehryzte ani nedrvtte, pretože má veľmi nepríjemnú chuť. Daklinzu možno užívať s jedlom alebo bez jedla.

Niektoré iné lieky môžu vzájomne spolupôsobiť s Daklinzou, ovplyvňovaním hladín Daklinzy vo vašom tele. Ak užívate ktorýkoľvek z týchto liekov, lekár sa môže rozhodnúť zmeniť vašu dennú dávku Daklinzy, aby si bol istý, že je pre vás liečba bezpečná a účinná.

Vzhľadom na to, že sa Daklinza musí vždy používať s inými liekmi proti infekcii hepatitídy C, prečítajte si písomnú informáciu pre používateľa týchto liekov. Ak máte akékoľvek otázky, spýtajte sa svojho lekára lebo lekárnika.

### **Ako dlho Daklinzu užívať**

Ubezpečte sa, že Daklinzu užívate tak dlho, ako vám lekár povedal, že ju máte užívať.

Dĺžka vašej liečby Daklinzou bude 12 alebo 24 týždňov. Dĺžka vašej liečby bude závisieť od toho či ste už predtým dostávali liečbu z dôvodu vašej infekcie hepatitídy C, od stavu vašej pečene a aké iné lieky budete s Daklinzou užívať. Vaše iné lieky budete musieť užívať rozdielne dlhý čas.

### **Ak užijete viac Daklinzy, ako máte**

Ak náhodne užijete viac tabliet Daklinzy než vám odporučil lekár, okamžite vyhľadajte svojho lekára alebo požiadajte najbližšiu nemocnicu o radu. Vezmite si blister s tabletami so sebou, aby ste mohli ľahšie vysvetliť, čo ste užili.

### **Ak zabudnete užiť Daklinzu**

Je dôležité nevynechať dávku tohto lieku.

Ak vynecháte dávku:

- a zistíte to do 20 hodín od času, kedy zvyčajne užívate Daklinzu, tabletu musíte užiť čo najskôr ako je to možné. Potom užite nasledujúcu dávku vo vašom zvyčajnom čase.
- a zistíte to 20 hodín alebo neskôr od času, kedy zvyčajne užívate Daklinzu, počkajte a užite nasledujúcu dávku vo vašom zvyčajnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku (dve dávky tesne za sebou).

### **Ak prestanete užívať Daklinzu**

Je dôležité, aby ste v užívaní Daklinzy pokračovali počas celého obdobia liečby. Inak liek nemusí účinkovať proti vírusu hepatitídy C. **Neukončujte užívanie Daklinzy, pokiaľ vám lekár nepovedal, aby ste ho ukončili.**

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak sa Daklinza užívala spolu so sofosbuvírom (bez ribavirínu), hlásili sa nasledovné vedľajšie účinky.

**Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- bolesť hlavy, únava

**Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- problémy so spánkom
- závrat
- migréna
- nevoľnosť (pocit na vracanie), hnačka, bolesť brucha
- bolesť kĺbov, bolesť alebo oslabenie svalov, ktoré nie je spôsobené fyzickou námahou

Ak sa Daklinza užívala spolu so sofosbuvírom a s ribavirínom, hlásili sa nasledovné vedľajšie účinky.

**Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- bolesť hlavy, nevoľnosť (pocit na vracanie), únava
- pokles červených krviniek (anémia)

**Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- znížená chuť do jedla
- problémy so spánkom, podráždenosť
- závrat
- migréna
- dýchavičnosť, kašeľ, kongescia nosa (upchatie nosa)
- nával horúčavy
- suchá koža, nezvyčajné vypadávanie alebo rednutie vlasov, vyrážka, svrbenie
- hnačka, vracanie, bolesť brucha, zápcha, pálenie záhy, nadmerné množstvo plynu v žalúdku alebo v črevách
- sucho v ústach
- bolesť kĺbov, bolesť alebo oslabenie svalov, ktoré nie je spôsobené fyzickou námahou

Ak sa Daklinza používala spolu s peginterferónom alfa a ribavirínom hlásili sa rovnaké vedľajšie účinky ako tie, ktoré sú uvedené v písomných informáciách pre používateľa týchto liekov. Nižšie sú uvedené najčastejšie vedľajšie účinky z týchto vedľajších účinkov.

**Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- znížená chuť do jedla
- problémy so spánkom
- bolesť hlavy
- dýchavičnosť
- nevoľnosť
- únava
- ochorenie podobné chrípke, horúčka
- svrbenie, suchá koža, nezvyčajné vypadávanie alebo rednutie vlasov, vyrážka
- hnačka
- kašeľ
- bolesť kĺbov, bolesť alebo oslabenie svalov, ktoré nie je spôsobené fyzickou námahou, nezvyčajná slabosť
- podráždenosť
- pokles červených krviniek (anémia), pokles bielych krviniek

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Daklinzu**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke a blistri po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Daklinza obsahuje**

- Liečivo je daklatasvir. Každá filmom obalená tableta obsahuje 30 mg, 60 mg alebo 90 mg daklatasviru (ako dihydrochlorid)
- Ďalšie zložky sú
  - *Jadro tablety*: bezvodá laktóza (pozri časť 2), mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, oxid kremičitý (E551) a magnéziumstearát
  - *Filmový obal*: hypromelóza, oxid titaničitý (E171), makrogol 400, hliníkový lak indigokarmínu (E132), žltý oxid železitý (E172)

### **Ako vyzerá Daklinza a obsah balenia**

Daklinza 30 mg: filmom obalená tableta je zelená, obojstranne vypuklá, päťuholníkového tvaru s vyrazeným “BMS” na jednej strane a “213” na druhej strane.

Daklinza 60 mg: filmom obalená tableta je svetlozelená, obojstranne vypuklá, päťuholníkového tvaru s vyrazeným “BMS” na jednej strane a “215” na druhej strane.

Daklinza 90 mg: filmom obalená tableta je svetlozelená, obojstranne vypuklá, okrúhleho tvaru s vyrazeným “BMS” na jednej strane a “011” na druhej strane.

Daklinza 30 mg, 60 mg a 90 mg filmom obalené tablety sú dostupné v baleniach po 28 tabliet v neperforovaných kalendárnych blistroch a perforovaných blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivých dávky.

Na trh vo vašej krajine nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**  
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Veľká Británia

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.