

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

Daklinza 30 mg filmsko obložene tablete  
Daklinza 60 mg filmsko obložene tablete  
Daklinza 90 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

### Daklinza 30 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje daklatasvirjev diklorid v količini, ki ustreza 30 mg daklatasvirja.

### Daklinza 60 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje daklatasvirjev diklorid v količini, ki ustreza 60 mg daklatasvirja.

### Daklinza 90 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje daklatasvirjev diklorid v količini, ki ustreza 90 mg daklatasvirja.

### Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena 30-mg filmsko obložena tableta vsebuje 58 mg brezvodne laktoze.  
Ena 60-mg filmsko obložena tableta vsebuje 116 mg brezvodne laktoze.  
Ena 90-mg filmsko obložena tableta vsebuje 173 mg brezvodne laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

### Daklinza 30 mg filmsko obložene tablete

Zelena, obojestransko izbočena, peterokotna tableta, velikosti 7,2 mm x 7,0 mm, z vtisnjeno oznako "BMS" na eni in "213" na drugi strani.

### Daklinza 60 mg filmsko obložene tablete

Svetlo zelena, obojestransko izbočena, peterokotna tableta, velikosti 9,1 mm x 8,9 mm, z vtisnjeno oznako "BMS" na eni in "215" na drugi strani.

### Daklinza 90 mg filmsko obložene tablete

Svetlo zelena, obojestransko izbočena, okrogla tableta, premera 10,16 mm, z vtisnjeno oznako "BMS" na eni in "011" na drugi strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Daklinza je v kombinaciji z drugimi zdravili indicirano za zdravljenje kronične okužbe z virusom hepatitisa C (HCV - hepatitis C virus) pri odraslih (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

Za specifično aktivnost proti genotipom HCV glejte poglavji 4.4 in 5.1.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Daklinza mora uvesti in spremljati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem kroničnega hepatitisa C.

#### Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Daklinza je 60 mg enkrat na dan, ki ga je treba vzeti peroralno skupaj s hrano ali brez nje.

Zdravilo Daklinza je treba uporabljati v kombinaciji z drugimi zdravili. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Daklinza se je treba seznaniti tudi s povzetki glavnih značilnosti drugih zdravil, uporabljenih v režimu kombiniranega zdravljenja.

**Tabela 1: Priporočeno kombinirano zdravljenje z zdravilom Daklinza brez interferona**

Populacija bolnikov*	Režim in trajanje
<i>GT 1 ali 4 HCV</i>	
Bolniki brez ciroze	Daklinza + sofosbuvir 12 tednov
Bolniki s cirozo <i>CP A ali B</i>	Daklinza + sofosbuvir + ribavirin 12 tednov ali Daklinza + sofosbuvir (brez ribavirina) 24 tednov
<i>CP C</i>	Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirin 24 tednov (glejte poglavji 4.4 in 5.1)
<i>GT 3 HCV</i>	
Bolniki brez ciroze	Daklinza + sofosbuvir 12 tednov
Bolniki s cirozo	Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirin 24 tednov (glejte poglavje 5.1)
<i>Ponovitev okužbe s HCV po presaditvi jeter (GT 1, 3 ali 4)</i>	
Bolniki brez ciroze	Daklinza + sofosbuvir + ribavirin 12 tednov (glejte poglavje 5.1)
Bolniki s cirozo CP A ali B GT 1 ali 4 GT 3	Daklinza + sofosbuvir + ribavirin 12 tednov Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirin 24 tednov
Bolniki s cirozo CP C	Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirin 24 tednov (glejte poglavji 4.4 in 5.1)

GT: genotip; CP: Child-Pugh

\* Vključno z bolniki s sočasno okužbo z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV). Za priporočila za odmerjanje skupaj s protivirusnimi zdravili proti HIV glejte poglavje 4.5.

### Zdravilo Daklinza + peginterferon alfa + ribavirin

Ta režim je alternativni priporočeni režim zdravljenja pri bolnikih z okužbo z genotipom 4 brez ciroze ali s kompenzirano cirozo. Zdravilo Daklinza se uporablja 24 tednov v kombinaciji s 24-48 tedni zdravljenja s peginterferonom alfa in z ribavirinom:

- Če je raven HCV RNA nezaznavna tako v 4. kot 12. tednu zdravljenja, se mora zdravljenje z vsemi 3 komponentami režima nadaljevati tako, da v celoti traja 24 tednov.

- Če je dosežena nezaznavna raven HCV RNA, vendar ne v obeh tednih, to je v 4. in 12. tednu zdravljenja, je treba zdravljenje z zdravilom Daklinza po 24 tednih zdravljenja prekiniti, zdravljenje s peginterferonom alfa in z ribavirinom pa se mora nadaljevati tako, da v celoti traja 48 tednov.

### *Smernice za odmerjanje ribavirina*

Pri kombiniranem zdravljenju z zdravilom Daklinza je odmerek ribavirina odvisen od telesne mase (1.000 mg pri bolnikih s telesno maso < 75 kg in 1.200 mg pri bolnikih s telesno maso ≥ 75 kg). Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ribavirin.

Priporočeni začetni odmerek ribavirina pri bolnikih s cirozo Child-Pugh A, B ali C ali ponovitvijo okužbe s HCV po presaditvi jeter je 600 mg na dan skupaj s hrano. Če bolnik začetni odmerek dobro prenaša, se odmerek lahko poveča do največ 1.000-1.200 mg na dan (omejeno s telesno maso 75 kg). Če bolnik začetnega odmerka ne prenaša dobro, je treba odmerek zmanjšati kot je to klinično indicirano na osnovi laboratorijskih vrednosti hemoglobina in kreatininskega očistka (glejte tabelo 2).

**Tabela 2: Smernice za odmerjanje ribavirina pri sočasni uporabi z zdravilom Daklinza pri bolnikih s cirozo ali po presaditvi jeter**

Laboratorijska vrednost/klinični kriterij	Smernice za odmerjanja ribavirina
Hemoglobin	
> 12 g/dl	600 mg na dan
> 10 do ≤ 12 g/dl	400 mg na dan
> 8,5 do ≤ 10 g/dl	200 mg na dan
≤ 8,5 g/dl	ukinite ribavirin
Kreatininski očistek	
> 50 ml/min	upoštevajte zgornje smernice za hemoglobin
> 30 do ≤ 50 ml/min	200 mg vsak drugi dan
≤ 30 ml/min ali hemodializa	ukinite ribavirin

### *Prilagoditev odmerka, prekinitve in ukinitve zdravljenja*

Prilagoditev odmerka zdravila Daklinza z namenom obvladovanja neželenih učinkov ni priporočljiva. Če je treba zdravljenje z drugimi zdravili v režimu zdravljenja zaradi pojava neželenih učinkov prekiniti, se zdravila Daklinza ne sme uporabljati v monoterapiji. Pravila za ukinitve virološkega zdravljenja, ki bi se nanašala na kombinirano zdravljenje z zdravilom Daklinza in sofosbuvirjem, niso na voljo.

### *Ukinitve zdravljenja pri bolnikih z nezadostnim virusnim odzivom med zdravljenjem z zdravilom Daklinza v kombinaciji s peginterferonom alfa in z ribavirinom*

Malo verjetno je, da bi bolniki z nezadostnim virusnim odzivom med zdravljenjem dosegli trajen virološki odziv (SVR - sustained virologic response), zato je pri teh bolnikih zdravljenje priporočljivo ukiniti. Mejne vrednosti HCV RNA, ki so razlog za ukinitve zdravljenja (pravila za ukinitve zdravljenja), so predstavljena v tabeli 3.

**Tabela 3: Pravila za ukinitve zdravljenja pri bolnikih z nezadostnim virusnim odzivom med zdravljenjem z zdravilom Daklinza v kombinaciji s peginterferonom alfa in z ribavirinom**

HCV RNA	Ukrepanje
4. teden zdravljenja: > 1.000 i.e./ml	Ukinite zdravljenje z zdravilom Daklinza, s peginterferonom alfa in z ribavirinom.
12. teden zdravljenja: $\geq$ 25 i.e./ml	Ukinite zdravljenje z zdravilom Daklinza, s peginterferonom alfa in z ribavirinom.
24. teden zdravljenja: $\geq$ 25 i.e./ml	Ukinite zdravljenje s peginterferonom alfa in z ribavirinom (zdravljenje z zdravilom Daklinza se konča v 24. tednu)

*Priporočeni odmerki pri sočasnem zdravljenju z drugimi zdravili*  
Močni zaviralci encima 3A4 citokroma P450 (CYP3A4)

Pri sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 je treba odmerek zdravila Daklinza zmanjšati na 30 mg enkrat na dan.

Zmerni induktorji CYP3A4

Pri sočasni uporabi zmernih induktorjev CYP3A4 je treba odmerek zdravila Daklinza povečati na 90 mg enkrat na dan. Glejte poglavje 4.5.

*Izpuščeni odmerki*

Bolniku je treba pojasniti, da mora pozabljeni odmerek zdravila Daklinza vzeti takoj, ko se spomni, če od predvidenega časa še ni minilo več kot 20 ur. Če pa je od predvidenega časa minilo že več kot 20 ur, mora pozabljeni odmerek izpustiti in vzeti le naslednji odmerek ob običajnem času.

Posebne populacije

*Starostniki*

Pri bolnikih, starih 65 let ali starejših, odmerka zdravila Daklinza ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

*Okvara ledvic*

Pri bolnikih s katero koli stopnjo okvare ledvic odmerka zdravila Daklinza ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

*Okvara jeter*

Pri bolnikih z blago (Child-Pugh A, ocena 5-6), zmerno (Child-Pugh B, ocena 7-9) ali s hudo (Child-Pugh C, ocena  $\geq$  10) okvaro jeter odmerka zdravila Daklinza ni treba prilagajati. (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

*Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Daklinza pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Daklinza je treba jemati peroralno. Zdravilo se lahko jemlje skupaj s hrano ali brez nje. Bolniku je treba pojasniti, da mora tableto pogoltniti celo. Zaradi neprijetnega okusa zdravilne učinkovine se filmsko obložene tablete ne sme žvečiti ali drobiti.

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Pri sočasni uporabi zdravil, ki so močni induktorji citokroma P450 3A4 (CYP3A4) in prenašalca P-glikoproteina (P-gp), se izpostavljenost zdravilu Daklinza lahko zmanjša in izgubi njegova učinkovitost. Med te zdravilne učinkovine med drugim spadajo fenitoin, karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, rifampicin, rifabutin, rifapentin, sistemski deksametazon in zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Zdravilo Daklinza se ne sme uporabljati v monoterapiji. Zdravilo Daklinza je treba uporabljati v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje kronične okužbe s HCV (glejte poglavji 4.1 in 4.2).

##### Huda bradikardija in srčni blok

Pri uporabi zdravila Daklinza v kombinaciji s sofosbuvirjem in sočasni uporabi amiodarona, skupaj z drugimi zdravili, ki upočasnjujejo srčni utrip, ali brez njih, so opazili primere hude bradikardije in srčnega bloka. Mehanizem ni pojasnjen.

Med kliničnim razvojem sofosbuvirja v kombinaciji z zdravili z direktnim delovanjem na viruse je bila sočasna uporaba amiodarona omejena. Primeri so lahko smrtno nevarni, zato se lahko amiodaron pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Daklinza in sofosbuvir, uporablja samo, če drugih nadomestnih antiaritmikov ne prenašajo ali če so ti pri njih kontraindicirani.

Kadar se presodi, da je sočasna uporaba amiodarona potrebna, se ob uvajanju zdravljenja z zdravilom Daklinza v kombinaciji s sofosbuvirjem priporoča skrbno spremljanje bolnikov. Bolnike, pri katerih se ugotovi veliko tveganje za bradiaritmijo, je treba 48 ur neprekinjeno spremljati v ustrezni klinični ustanovi.

Zaradi dolge razpolovne dobe amiodarona je treba ustrezno spremljati tudi bolnike, ki so prekinili zdravljenje z amiodaronom v zadnjih nekaj mesecih in bodo začeli zdravljenje z zdravilom Daklinza v kombinaciji s sofosbuvirjem.

Vse bolnike, ki prejemajo zdravilo Daklinza in sofosbuvir v kombinaciji z amiodaronom in drugimi zdravili, ki upočasnjujejo srčni utrip, ali brez njih, je treba prav tako opozoriti na simptome bradikardije in srčnega bloka ter jim svetovati, naj ob pojavu simptomov takoj poiščejo zdravniško pomoč.

##### Genotipsko specifična aktivnost

Za priporočene režime pri različnih genotipih HCV glejte poglavje 4.2. Za genotipsko specifično virološko in klinično aktivnost glejte poglavje 5.1.

Podatki, ki podpirajo zdravljenje okužbe z genotipom 2 z zdravilom Daklinza in sofosbuvirjem, so omejeni.

Podatki iz študije ALLY-3 (AI444218) podpirajo 12-tedensko zdravljenje z zdravilom Daklinza + sofosbuvirjem pri predhodno še nezdravljenih in predhodno že zdravljenih bolnikih z okužbo z genotipom 3 brez ciroze. Pri bolnikih s cirozo so poročali o nižjih deležih SVR (glejte poglavje 5.1). Podatki iz programov sočutne uporabe zdravila, ki so vključevali bolnike z okužbo z genotipom 3 in s cirozo, podpirajo 24-tedensko uporabo zdravila Daklinza + sofosbuvirja pri teh bolnikih. Pomen dodatka ribavirina k temu režimu zdravljenja ni jasen (glejte poglavje 5.1).

Klinični podatki, ki bi podpirali uporabo zdravila Daklinza in sofosbuvirja pri bolnikih, okuženih z genotipoma 4 in 6 HCV, so omejeni. Pri bolnikih, okuženih z genotipom 5, kliničnih podatkov ni (glejte poglavje 5.1).

##### Bolniki z boleznijo jeter Child-Pugh C

Varnost in učinkovitost zdravila Daklinza pri zdravljenju okužbe s HCV pri bolnikih z boleznijo jeter Child-Pugh C so ugotovili v klinični študiji ALLY-1 (AI444215, zdravilo Daklinza + sofosbuvir + ribavirin 12 tednov), vendar pa so bili deleži SVR manjši kot pri bolnikih s Child-Pugh A in B. Pri bolnikih s Child-Pugh C je tako priporočen konzervativen režim zdravljenja, to je zdravilo Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirin 24 tednov (glejte poglavji 4.2 in 5.1). Ribavirin se lahko doda na osnovi klinične presoje pri vsakem bolniku posebej.

### Sočasna okužba s HCV/HBV (virus hepatitisa B)

Med zdravljenjem ali po zdravljenju z zdravili z direktnim delovanjem na viruse so poročali o reaktivaciji virusa hepatitisa B (HBV), nekateri primeri so bili smrtni. Pri vseh bolnikih je treba pred začetkom zdravljenja izvesti presejanje za HBV. Pri bolnikih s sočasno okužbo s HBV/HCV obstaja tveganje za reaktivacijo HBV, zato jih je treba spremljati in zdraviti po trenutno veljavnih kliničnih smernicah.

### Ponovna uvedba zdravljenja z daklatasvirjem

Učinkovitosti zdravila Daklinza kot del režima ponovne uvedbe zdravljenja pri bolnikih, predhodno zdravljenih z zaviralcem NS5A, niso ugotovili.

### Nosečnost in potrebnost kontracepcije

Zdravila Daklinza ne smete uporabljati pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Z uporabo zelo učinkovite kontracepcije je treba nadaljevati še 5 tednov po zaključku zdravljenja z zdravilom Daklinza (glejte poglavje 4.6).

Če se zdravilo Daklinza uporablja v kombinaciji z ribavirinom, je treba upoštevati kontraindikacije in opozorila za ribavirin. Pri vseh živalskih vrstah, ki so bile izpostavljene ribavirinu, so poročali o pomembnih teratogenih in/ali embriocidnih učinkih. Posebno skrb je tako treba nameniti preprečitvi nosečnosti pri bolnicah in partnerkah bolnikov (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ribavirin).

### Interakcije z zdravili

Sočasna uporaba zdravila Daklinza lahko spremeni koncentracijo drugih zdravil in druga zdravila lahko spremenijo koncentracijo daklatasvirja. Za seznam zdravil, ki so kontraindicirana za sočasno uporabo z zdravilom Daklinza zaradi možne izgube terapevtskega učinka, glejte poglavje 4.3. Za ugotovljene in druge možne pomembne interakcije med zdravili glejte poglavje 4.5.

### Pediatrična populacija

Uporaba zdravila Daklinza pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva, saj varnost in učinkovitost pri tej populaciji nista bili dokazani.

### Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Daklinza

Zdravilo Daklinza vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Kontraindikacije za sočasno uporabo (glejte poglavje 4.3)

Uporaba zdravila Daklinza je kontraindicirana v kombinaciji z zdravili, ki močno inducirajo CYP3A4 in P-gp, npr. fenitoin, karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, rifampicin, rifabutin, rifapentin, sistemski deksametazon in zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), saj se pri sočasni uporabi lahko zmanjša izpostavljenost zdravilu Daklinza in izgubi njegova učinkovitost.

### Možne interakcije z drugimi zdravili

Daklatasvir je substrat za CYP3A4, P-gp in prenašalca organskih kationov (OCT - organic cation transporter) 1. Močni ali zmerni induktorji CYP3A4 in P-gp lahko zmanjšajo vrednosti daklatasvirja v plazmi in njegov terapevtski učinek. Sočasna uporaba z močnimi induktorji CYP3A4 in P-gp je kontraindicirana, pri sočasni uporabi zmernih induktorjev CYP3A4 in P-gp pa je odmerek zdravila Daklinza priporočljivo prilagoditi (glejte tabelo 4). Močni zaviralci CYP3A4 lahko povečajo vrednosti daklatasvirja v plazmi. Pri sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 je odmerek zdravila Daklinza priporočljivo prilagoditi (glejte tabelo 4). Zdravila, ki zavirajo delovanje P-gp ali OCT1, bodo pri sočasni uporabi verjetno imela omejen učinek na izpostavljenost daklatasvirju.

Daklatasvir je zaviralec P-gp, polipeptidnega prenašalca organskih anionov (OATP - organic anion transporting polypeptide) 1B1, OCT1 in rezistentnega proteina pri raku dojke (BCRP - breast cancer

resistance protein). Pri uporabi zdravila Daklinza se lahko poveča sistemska izpostavljenost zdravilom, ki so substrati za P-gp, OATP 1B1, OCT1 ali BCRP, kar lahko okrepi ali podaljša terapevtske in neželene učinke teh zdravil. Previdnost je potrebna pri uporabi zdravil z ozkim terapevtskim indeksom (glejte tabelo 4).

Daklatasvir je zelo šibek induktor CYP3A4. Pri sočasni uporabi se je izpostavljenost midazolamu zmanjšala za 13 %. Zaradi tega omejenega učinka pri sočasni uporabi substratov za CYP3A4 njihovega odmerka ni treba prilagajati.

Za podatke o interakcijah drugih zdravil, uporabljenih v režimu zdravljenja, glejte ustrezne povzetke glavnih značilnosti zdravila.

#### Tabelarni pregled interakcij

V tabeli 4 so prikazane informacije iz študij medsebojnega delovanja med daklatasvirjem in drugimi zdravili, vključno s kliničnimi priporočili v primeru dokazanih ali možnih pomembnih interakcijah. Klinično pomembno povečanje koncentracije je prikazano kot “↑”, klinično pomembno zmanjšanje kot “↓”, brez klinično pomembne spremembe pa kot “↔”. Če so podatki na voljo, so v oklepaju prikazana razmerja geometrijskih sredin z 90-% intervali zaupanja (IZ). Študije, predstavljene v tabeli 4, so bile izvedene pri zdravih odraslih osebah, če ni navedeno drugače. V tabeli niso navedene vse interakcije.

**Tabela 4: Interakcije in priporočila za odmerjanje pri sočasni uporabi drugih zdravil**

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila pri sočasni uporabi
<b>ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE VIRUSNIH OKUŽB, HCV</b>		
<i>Nukleotidni analog zaviralca polimeraze</i>		
<b>Sofosbuvir 400 mg enkrat na dan</b> (daklatasvir 60 mg enkrat na dan)	↔ 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)	Odmerka zdravila Daklinza ali sofosbuvirja ni treba prilagajati.
Študija, izvedena pri bolnikih s kronično okužbo s HCV	↔ 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)	
*Primerjava podatkov za daklatasvir s preteklimi referenčnimi podatki (podatki iz 3 študij daklatasvirja v odmerku 60 mg enkrat na dan s peginterferonom alfa in ribavirinom). **GS-331007 je glavni presnovek predzdravila sofosbuvirja v obtoku.		
<i>Zaviralci proteaz (PI-ji)</i>		
<b>Boceprevir</b>	Interakcij niso proučevali. <i>Pričakovano zaradi zaviranja CYP3A4 z boceprevirjem:</i> ↑ Daklatasvir	Pri sočasni uporabi boceprevirja ali drugih močnih zaviralcev CYP3A4 je treba odmerek zdravila Daklinza zmanjšati na 30 mg enkrat na dan.



**Tabela 4: Interakcije in priporočila za odmerjanje pri sočasni uporabi drugih zdravil**

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila pri sočasni uporabi
<p><b>Simeprevir 150 mg enkrat na dan</b> (daklatasvir 60 mg enkrat na dan)</p>	<p>↑ 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)</p> <p>↑ 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)</p>	<p>Odmerka zdravila Daklinza ali simeprevirja ni treba prilagajati.</p>
<p><b>Telaprevir 500 mg vsakih 12 ur</b> (daklatasvir 20 mg enkrat na dan)</p> <p><b>Telaprevir 750 mg vsakih 8 ur</b> (daklatasvir 20 mg enkrat na dan)</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>Zaviranje CYP3A4 s telaprevirjem.</p>	<p>Pri sočasni uporabi telaprevirja ali drugih močnih zaviralcev CYP3A4 je treba odmerek zdravila Daklinza zmanjšati na 30 mg enkrat na dan.</p>

**Tabela 4: Interakcije in priporočila za odmerjanje pri sočasni uporabi drugih zdravil**

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila pri sočasni uporabi
<i>Druga protivirusna zdravila za zdravljenje okužbe s HCV</i>		
<p><b>Peginterferon alfa 180 µg enkrat na teden in ribavirin 1.000 mg ali 1.200 mg/dan v obliki dveh deljenih odmerkov</b> (daklatasvir 60 mg enkrat na dan)</p> <p>Študija, izvedena pri bolnikih s kronično okužbo s HCV</p>	<p>↔ Daklatasvir AUC: ↔* C<sub>max</sub>: ↔* C<sub>min</sub>: ↔*</p> <p>↔ Peginterferon alfa C<sub>min</sub>: ↔*</p> <p>↔ Ribavirin AUC: 0,94 (0,80; 1,11) C<sub>max</sub>: 0,94 (0,79; 1,11) C<sub>min</sub>: 0,98 (0,82; 1,17)</p> <p>*V tej študiji so bili farmakokinetični parametri za daklatasvir pri uporabi s peginterferonom alfa in ribavirinom podobni parametrom, opaženim v študiji pri bolnikih, okuženih s HCV, ki so prejeli daklatasvir v monoterapiji 14 dni. Pri bolnikih, ki so prejeli peginterferon alfa, ribavirin in daklatasvir, so bile najmanjše farmakokinetične vrednosti peginterferona alfa podobne vrednostim pri bolnikih, ki so prejeli peginterferon alfa, ribavirin in placebo.</p>	<p>Odmerka zdravila Daklinza, peginterferona alfa ali ribavirina ni treba prilagajati.</p>
<b>ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE VIRUSNIH OKUŽB, HIV ali HBV</b>		
<i>Zaviralci proteaz (PI-ji)</i>		
<p><b>Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg enkrat na dan</b> (daklatasvir 20 mg enkrat na dan)</p>	<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>Zaviranje CYP3A4 z ritonavirjem.</p> <p>*Rezultati so normirani na 60-mg odmerek.</p>	<p>Pri sočasni uporabi atazanavirja/ritonavirja, atazanavirja/kobicistata ali drugih močnih zaviralcev CYP3A4 je treba odmerek zdravila Daklinza zmanjšati na 30 mg enkrat na dan.</p>
<p><b>Atazanavir/kobicistat</b></p>	<p>Interakcij niso proučevali. <i>Pričakovano zaradi zaviranja CYP3A4 z atazanavirjem/kobicistatom:</i> ↑ Daklatasvir</p>	

**Tabela 4: Interakcije in priporočila za odmerjanje pri sočasni uporabi drugih zdravil**

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila pri sočasni uporabi
<b>Darunavir 800 mg/ritonavir 100 mg enkrat na dan</b> (daklatasvir 30 mg enkrat na dan)	↔ Daklatasvir AUC: 1,41 (1,32; 1,50) C <sub>max</sub> : 0,77 (0,70; 0,85)  ↔ 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)	Odmerka zdravila Daklinza (60 mg enkrat na dan), darunavirja/ritonavirja (800/100 mg enkrat na dan ali 600/100 mg dvakrat na dan) ali darunavirja/kobicistata ni treba prilagajati.
<b>Darunavir/kobicistat</b>	Interakcij niso proučevali. <i>Pričakovano:</i> ↔ Daklatasvir	
<b>Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg dvakrat na dan</b> (daklatasvir 30 mg enkrat na dan)	↔ Daklatasvir AUC: 1,15 (1,07; 1,24) C <sub>max</sub> : 0,67 (0,61; 0,74)  ↔ 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)  * učinek 60 mg daklatasvirja na lopinavir je lahko večji.	Odmerka zdravila Daklinza (60 mg enkrat na dan) ali lopinavirja/ritonavirja ni treba prilagajati.
<i>Nukleozidni/nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI-ji)</i>		
<b>Tenofovirdizoproksil fumarat 300 mg enkrat na dan</b> (daklatasvir 60 mg enkrat na dan)	↔ 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)  ↔ 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)	Odmerka zdravila Daklinza ali tenofovirja ni treba prilagajati.
<b>Lamivudin Zidovudin Emtricitabin Abakavir Didanozin Stavudin</b>	Interakcij niso proučevali. <i>Pričakovano:</i> ↔ Daklatasvir ↔ NRTI	Odmerka zdravila Daklinza ali NRTI-ja ni treba prilagajati.
<i>Nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI-ji)</i>		
<b>Efavirenz 600 mg enkrat na dan</b> (daklatasvir 60 mg enkrat na dan/120 mg enkrat na dan)	↓ 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)  Indukcija CYP3A4 z efavirenzem.  *Rezultati so normirani na 60-mg odmerek.	Pri sočasni uporabi efavirensa je treba odmerek zdravila Daklinza povečati na 90 mg enkrat na dan.

**Tabela 4: Interakcije in priporočila za odmerjanje pri sočasni uporabi drugih zdravil**

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila pri sočasni uporabi
<b>Etravirin Nevirapin</b>	Interakcij niso proučevali. <i>Pričakovano zaradi indukcije CYP3A4 z etravirinom ali nevirapinom:</i> ↓ Daklatasvir	Zaradi pomanjkanja podatkov sočasna uporaba zdravila Daklinza in etravirina ali nevirapina ni priporočljiva.
<b>Rilpivirin</b>	Interakcij niso proučevali. <i>Pričakovano:</i> ↔ Daklatasvir ↔ Rilpivirin	Odmerka zdravila Daklinza ali rilpivirina ni treba prilagajati.
<i>Zaviralci integraze</i>		
<b>Dolutegravir 50 mg enkrat na dan</b> (daklatasvir 60 mg enkrat na dan)	↔ 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)  Zaviranje P-gp in BCRP z daklatasvirjem.	Odmerka zdravila Daklinza ali dolutegravirja ni treba prilagajati.
<b>Raltegravir</b>	Interakcij niso proučevali. <i>Pričakovano:</i> ↔ Daklatasvir ↔ Raltegravir	Odmerka zdravila Daklinza ali raltegravirja ni treba prilagajati.
<b>Elvitegravir, kobicistat, emtricitabin, tenofovir dizoproksil fumarat</b>	Interakcij s to kombinacijo učinkovin v obliki tablete v fiksnem odmerku niso proučevali. <i>Pričakovano zaradi zaviranja CYP3A4 s kobicistatom:</i> ↑ Daklatasvir	Pri sočasni uporabi kobicistata ali drugih močnih zaviralcev CYP3A4 je treba odmerek zdravila Daklinza zmanjšati na 30 mg enkrat na dan.
<i>Zaviralec fuzije</i>		
<b>Enfuvirtid</b>	Interakcij niso proučevali. <i>Pričakovano:</i> ↔ Daklatasvir ↔ Enfuvirtid	Odmerka zdravila Daklinza ali enfuvirtida ni treba prilagajati.
<i>Antagonist receptorjev CCR5</i>		
<b>Maravirok</b>	Interakcij niso proučevali. <i>Pričakovano:</i> ↔ Daklatasvir ↔ Maravirok	Odmerka zdravila Daklinza ali maraviroka ni treba prilagajati.
<b>ZDRAVILA ZA ZMANJŠEVANJE KISLOSTI ŽELODČNEGA SOKA</b>		
<i>Antagonisti histaminskih receptorjev H<sub>2</sub></i>		
<b>Famotidin, enkratni 40-mg odmerek</b> (daklatasvir, enkratni 60-mg odmerek)	↔ 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)  Zvišanje pH vrednosti v želodcu.	Odmerka zdravila Daklinza ni treba prilagajati.

**Tabela 4: Interakcije in priporočila za odmerjanje pri sočasni uporabi drugih zdravil**

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila pri sočasni uporabi
<i>Zaviralci protonske črpalke</i>		
<b>Omeprazol 40 mg enkrat na dan</b> (daklatasvir, enkratni 60-mg odmerek)	↔ 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)  Zvišanje pH vrednosti v želodcu.	Odmerka zdravila Daklinza ni treba prilagajati.
<b>ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE BAKTERIJSKIH OKUŽB</b>		
<b>Klaritromicin</b> <b>Telitromicin</b>	Interakcij niso proučevali. <i>Pričakovano zaradi zaviranja CYP3A4 z zdravili za zdravljenje bakterijskih okužb:</i> ↑ Daklatasvir	Pri sočasni uporabi klaritromicina, telitromicina ali drugih močnih zaviralcev CYP3A4 je treba odmerek zdravila Daklinza zmanjšati na 30 mg enkrat na dan.
<b>Eritromicin</b>	Interakcij niso proučevali. <i>Pričakovano zaradi zaviranja CYP3A4 z zdravili za zdravljenje bakterijskih okužb:</i> ↑ Daklatasvir	Pri sočasni uporabi zdravila Daklinza in eritromicina se koncentracije daklatasvirja v plazmi lahko povečajo. Priporočamo previdnost.
<b>Azitromicin</b> <b>Ciprofloksacin</b>	Interakcij niso proučevali. <i>Pričakovano:</i> ↔ Daklatasvir ↔ Azitromicin ali ciprofloksacin	Odmerka zdravila Daklinza, azitromicina ali ciprofloksacina ni treba prilagajati.
<b>ANTIKOAGULANSI</b>		
<b>Dabigatran eteksilat</b>	Interakcij niso proučevali. <i>Pričakovano zaradi zaviranja P-gp z daklatasvirjem:</i> ↑ Dabigatran eteksilat	Pri bolnikih, ki se zdravijo z dabigatran eteksilatom ali drugimi substrati za črevesni P-gp, ki imajo ozki terapevtski indeks, priporočamo skrbno spremljanje po uvedbi zdravljenja z zdravilom Daklinza.
<b>Varfarin</b>	Interakcij niso proučevali. <i>Pričakovano:</i> ↔ Daklatasvir ↔ Varfarin	Odmerka zdravila Daklinza ali varfarina ni treba prilagajati.

**Tabela 4: Interakcije in priporočila za odmerjanje pri sočasni uporabi drugih zdravil**

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila pri sočasni uporabi
<b>ANTI-KONVULZIVI</b>		
<b>Karbamazepin</b> <b>Okskarbazepin</b> <b>Fenobarbital</b> <b>Fenitoin</b>	Interakcij niso proučevali. <i>Pričakovano zaradi indukcije CYP3A4 z antikonvulzivom:</i> ↓ Daklatasvir	Sočasna uporaba zdravila Daklinza s karbamazepinom, z okskarbazepinom, s fenobarbitalom, fenitoinom ali z drugimi močnimi induktorji CYP3A4 je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<b>ANTIDEPRESIVI</b>		
<i>Selektivni zaviralci prevzema serotonina</i>		
<b>Escitalopram 10 mg enkrat na dan</b> (daklatasvir 60 mg enkrat na dan)	↔ 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)	Odmerka zdravila Daklinza ali escitaloprama ni treba prilagajati.
<b>ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE GLIVIČNIH OKUŽB</b>		
<b>Ketokonazol 400 mg enkrat na dan</b> (daklatasvir, enkratni 10-mg odmerek)	↑ Daklatasvir AUC: 3,00 (2,62; 3,44) C <sub>max</sub> : 1,57 (1,31; 1,88)  Zaviranje CYP3A4 s ketokonazolom.	Pri sočasni uporabi ketokonazola ali drugih močnih zaviralcev CYP3A4 je treba odmerek zdravila Daklinza zmanjšati na 30 mg enkrat na dan.
<b>Itrakonazol</b> <b>Posakonazol</b> <b>Vorikonazol</b>	Interakcij niso proučevali. <i>Pričakovano zaradi zaviranja CYP3A4 z antimikotikom:</i> ↑ Daklatasvir	
<b>Flukonazol</b>	Interakcij niso proučevali. <i>Pričakovano zaradi zaviranja CYP3A4 z zdravili za zdravljenje glivičnih okužb:</i> ↑ Daklatasvir ↔ Flukonazol	Pričakujemo zmerno povečanje koncentracij daklatasvirja, vendar pa odmerka zdravila Daklinza ali flukonazola ni treba prilagajati.
<b>ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE OKUŽB Z MIKOBakterijami</b>		
<b>Rifampicin 600 mg enkrat na dan</b> (daklatasvir, enkratni 60-mg odmerek)	↓ Daklatasvir AUC: 0,21 (0,19; 0,23) C <sub>max</sub> : 0,44 (0,40; 0,48)  Indukcija CYP3A4 z rifampicinom.	Sočasna uporaba zdravila Daklinza z rifampicinom, rifabutinom, rifapentinom ali drugimi močnimi induktorji CYP3A4 je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<b>Rifabutin</b> <b>Rifapentin</b>	Interakcij niso proučevali. <i>Pričakovano zaradi indukcije CYP3A4 z zdravilom za zdravljenje okužb z mikobakterijami:</i> ↓ Daklatasvir	

**Tabela 4: Interakcije in priporočila za odmerjanje pri sočasni uporabi drugih zdravil**

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila pri sočasni uporabi
<b>ZDRAVILA ZA BOLEZNI SRCA IN OŽILJA</b>		
<i>Antiarritmiki</i>		
<b>Digoksin 0,125 mg enkrat na dan</b> (daklatasvir 60 mg enkrat na dan)	↑ Digoksin 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)  Zaviranje P-gp z daklatasvirjem.	Pri uporabi digoksina skupaj z zdravilom Daklinza je potrebna previdnost. Zdravljenje z digoksinom je treba uvesti v najmanjšem možnem odmerku. Spremljati je treba koncentracije digoksina v serumu in odmere digoksina titrirati do želenega kliničnega učinka.
<b>Amiodaron</b>	Medsebojnega delovanja niso proučevali.	Uporabite ga samo, če ni na voljo nobene druge možnosti. Kadar se to zdravilo uporablja sočasno z zdravilom Daklinza v kombinaciji s sofosbuvirjem, se priporoča skrbno spremljanje (glejte poglavji 4.4 in 4.8).
<i>Zaviralci kalcijevih kanalčkov</i>		
<b>Diltiazem Nifedipin Amlodipin</b>	Interakcij niso proučevali. <i>Pričakovano zaradi zaviranja CYP3A4 z zaviralcem kalcijevih kanalčkov:</i> ↑ Daklatasvir	Pri sočasni uporabi zdravila Daklinza in katerega koli zaviralca kalcijevih kanalčkov se koncentracije daklatasvirja lahko povečajo. Svetujemo previdnost.
<b>Verapamil</b>	Interakcij niso proučevali. <i>Pričakovano zaradi zaviranja CYP3A4 in P-gp z verapamilom:</i> ↑ Daklatasvir	Pri sočasni uporabi zdravila Daklinza in verapamila se koncentracije daklatasvirja lahko povečajo. Svetujemo previdnost.
<b>KORTIKOSTEROIDI</b>		
<b>Sistemski deksametazon</b>	Interakcij niso proučevali. <i>Pričakovano zaradi indukcije CYP3A4 z deksametazonom:</i> ↓ Daklatasvir	Sočasna uporaba zdravila Daklinza s sistemskim deksametazonom ali z drugimi močnimi induktorji CYP3A4 je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

**Tabela 4: Interakcije in priporočila za odmerjanje pri sočasni uporabi drugih zdravil**

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila pri sočasni uporabi
<b>ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA</b>		
<b>Šentjanževka</b> ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Interakcij niso proučevali. <i>Pričakovano zaradi indukcije CYP3A4 s šentjanževko:</i> ↓ Daklatasvir	Sočasna uporaba zdravila Daklinza s šentjanževko ali z drugimi močnimi induktorji CYP3A4 je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<b>HORMONSKI KONTRACEPTIVI</b>		
<b>Etinilestradiol 35 µg enkrat na dan 21 dni + norgestimat 0,180/0,215/0,250 mg enkrat na dan 7/7/7 dni</b> (daklatasvir 60 mg enkrat na dan)	↔ Etinilestradiol AUC: 1,01 (0,95; 1,07) C <sub>max</sub> : 1,11 (1,02; 1,20)  ↔ Norelgestromin AUC: 1,12 (1,06; 1,17) C <sub>max</sub> : 1,06 (0,99; 1,14)  ↔ Norgestrel AUC: 1,12 (1,02; 1,23) C <sub>max</sub> : 1,07 (0,99; 1,16)	Za uporabo skupaj z zdravilom Daklinza priporočamo peroralni kontraceptiv s 35 µg etinilestradiola in 0,180/0,215/0,250 mg norgestimata. Drugih peroralnih kontraceptivov niso proučevali.
<b>ZDRAVILA ZA ZAVIRANJE IMUNSKE ODZIVNOSTI</b>		
<b>Ciklosporin, enkratni 400-mg odmerek</b> (daklatasvir 60 mg enkrat na dan)	↔ 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)  ↔ Ciklosporin AUC: 1,03 (0,97; 1,09) C <sub>max</sub> : 0,96 (0,91; 1,02)	Pri sočasni uporabi zdravila Daklinza in ciklosporina, takrolimusa, sirolimusa ali mofetilmikofenolata odmerka nobenega od zdravil ni treba prilagajati.
<b>Takrolimus, enkratni 5-mg odmerek</b> (daklatasvir 60 mg enkrat na dan)	↔ 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 Mofetilmikofenolat</b>	Interakcij niso proučevali. <i>Pričakovano:</i> ↔ Daklatasvir ↔ Imunosupresiv	
<b>ZDRAVILA ZA ZMANJŠANJE RAVNI LIPIDOV</b>		
<i>Zaviralci reduktaze HMG-CoA</i>		
<b>Rosuvastatin, enkratni 10-mg odmerek</b> (daklatasvir 60 mg enkrat na dan)	↑ Rosuvastatin AUC: 1,58 (1,44; 1,74) C <sub>max</sub> : 2,04 (1,83; 2,26)  Zaviranje OATP 1B1 in BCRP z daklatasvirjem.	Pri sočasni uporabi zdravila Daklinza in rosuvastatina ali drugih substratov za OATP 1B1 ali BCRP je potrebna previdnost.



**Tabela 4: Interakcije in priporočila za odmerjanje pri sočasni uporabi drugih zdravil**

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila pri sočasni uporabi
<b>Atorvastatin</b> <b>Fluvastatin</b> <b>Simvastatin</b> <b>Pitavastatin</b> <b>Pravastatin</b>	Interakcij niso proučevali. <i>Pričakovano zaradi zaviranja OATP 1B1 in/ali BCRP z daklatasvirjem:</i> ↑ koncentracija statina	
<b>NARKOTIČNI ANALGETIKI</b>		
<b>Buprenorfin/nalokson, od 8/2 mg do 24/6 mg enkrat na dan, individualizirani odmerek*</b> (daklatasvir 60 mg enkrat na dan)  * Ovrednoteno pri od opioidov odvisnih odraslih na vzdrževalnem zdravljenju s stabilnim odmerkom buprenorfina/naloksona.	↔ Daklatasvir AUC: ↔* C <sub>max</sub> : ↔* C <sub>min</sub> : ↔*  ↑ Buprenorfin AUC: 1,37 (1,24; 1,52) C <sub>max</sub> : 1,30 (1,03; 1,64) C <sub>min</sub> : 1,17 (1,03; 1,32)  ↑ Norbuprenorfin 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)  *V primerjavi s preteklimi podatki.	Odmerka zdravila Daklinza ali buprenorfina morda ni potrebno prilagajati, vendar je priporočljivo, da se bolnike spremlja na znake opiatne toksičnosti.
<b>Metadon, 40 do 120 mg enkrat na dan, individualizirani odmerek*</b> (daklatasvir 60 mg enkrat na dan)  * Ovrednoteno pri od opioidov odvisnih odraslih na vzdrževalnem zdravljenju s stabilnim odmerkom metadona.	↔ Daklatasvir AUC: ↔* C <sub>max</sub> : ↔* C <sub>min</sub> : ↔*  ↔ R-metadon 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)  * V primerjavi s preteklimi podatki.	Odmerka zdravila Daklinza ali metadona ni treba prilagajati.
<b>SEDATIVI</b>		
<i>Benzodiazepini</i>		
<b>Midazolam, enkratni 5-mg odmerek</b> (daklatasvir 60 mg enkrat na dan)	↔ Midazolam AUC: 0,87 (0,83; 0,92) C <sub>max</sub> : 0,95 (0,88; 1,04)	Pri sočasni uporabi zdravila Daklinza odmerka midazolama, drugih benzodiazepinov ali drugih substratov za CYP3A4 ni treba prilagajati.
<b>Triazolam</b> <b>Alprazolam</b>	Interakcij niso proučevali. <i>Pričakovano:</i> ↔ Triazolam ↔ Alprazolam	

Pri sočasni uporabi daklatasvirja in zaviralcev PDE-5, zdravil iz skupine zaviralcev ACE (npr. enalapril), zdravil iz skupine antagonistov angiotenzina II (npr. losartan, irbesartan, olmesartan, kandesartan, valsartan), dizopiramida, propafenona, flekainida, meksilitina in kinidina ali antacidov ne pričakujemo klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko katerega koli od uporabljenih zdravil.

## Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Podatkov o uporabi daklatasvirja pri nosečnicah ni.

Študije z daklatasvirjem na živalih so pokazale embriotoksične in teratogene učinke (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Zdravila Daklinza ne smete uporabljati pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije (glejte poglavje 4.4). Z uporabo zelo učinkovite kontracepcije je treba nadaljevati še 5 tednov po zaključku zdravljenja z zdravilom Daklinza (glejte poglavje 4.5).

Ker se zdravilo Daklinza uporablja v kombinaciji z drugimi zdravili, je treba upoštevati tudi kontraindikacije in opozorila za uporabo teh zdravil.

Za podrobnejša priporočila glede nosečnosti in kontracepcije, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ribavirin in peginterferon alfa.

#### Dojenje

Ni znano, ali se daklatasvir izloča v materino mleko. Razpoložljivi farmakokinetični in toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje daklatasvirja in njegovih presnovkov v živalsko mleko (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Materam je treba naročiti, da med zdravljenjem z zdravilom Daklinza ne smejo dojiti.

#### Plodnost

O vplivu daklatasvirja na plodnost človeka ni podatkov.

Pri podganah niso opazili vpliva na parjenje ali plodnost (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Pri zdravljenju z zdravilom Daklinza v kombinaciji s sofosbuvirjem so poročali o pojavu omotice, pri zdravljenju z zdravilom Daklinza v kombinaciji s sofosbuvirjem in peginterferonom alfa ter ribavirinom pa o omotici, motnjah pozornosti, zamegljenem vidu in zmanjšani ostrini vida.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

Varnostni profil daklatasvirja temelji na podatkih iz 14 kliničnih študij, v katerih je 2.215 bolnikov s kronično okužbo s HCV zdravilo Daklinza prejelo enkrat na dan bodisi v kombinaciji s sofosbuvirjem, z ribavirinom ali brez njega (n=679, združeni podatki), ali v kombinaciji s peginterferonom alfa in z ribavirinom (n=1.536, združeni podatki).

#### *Zdravilo Daklinza v kombinaciji s sofosbuvirjem*

Najpogosteje poročani neželeni učinki so bili utrujenost, glavobol in navzea. O neželenih učinkih stopnje 3 so poročali pri manj kot 1 % bolnikov, o neželenih učinkih stopnje 4 pa niso poročali pri nobenem bolniku. Štirje bolniki so bili zaradi neželenih učinkov izključeni iz režima zdravljenja z zdravilom Daklinza, vendar pa so jih le pri enem bolniku opredelili kot povezane z zdravljenjem v študiji.

#### *Zdravilo Daklinza v kombinaciji s peginterferonom alfa in z ribavirinom*

Najpogosteje poročani neželeni učinki so bili utrujenost, glavobol, srbenje, anemija, gripi podobna bolezen, navzea, nespečnost, nevtropenija, astenija, izpuščaj, zmanjšanje apetita, suha koža, alopecija, zvišana telesna temperatura, bolečina v mišicah, razdražljivost, kašelj, driska, dispneja in bolečina v sklepih. Najpogosteje poročani neželeni učinki jakosti vsaj stopnje 3 (pogostnost 1 % ali večja) so bili nevtropenija, anemija, limfopenija in trombocitopenija. Varnostni profil daklatasvirja v kombinaciji s peginterferonom alfa in z ribavirinom je bil podoben varnostnemu profilu, opaženemu pri uporabi le peginterferona alfa in ribavirina, tudi pri bolnikih s cirozo.

### Tabelarni seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so v tabeli 5 navedeni po režimu zdravljenja, organskih sistemih in pogostnosti: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ) in zelo redki ( $< 1/10.000$ ). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

**Tabela 5: Neželeni učinki v kliničnih študijah**

<b>Organski sistem</b>	<b>Neželeni učinki</b>	
<b>Pogostnost</b>	<i>Daklinza +sofosbuvir + ribavirin N=203</i>	<i>Daklinza +sofosbuvir N=476</i>
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>		
zelo pogosti	anemija	
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>		
pogosti	zmanjšanje apetita	
<b>Psihiatrične motnje</b>		
pogosti	nespečnost, razdražljivost	nespečnost
<b>Bolezni živčevja</b>		
zelo pogosti	glavobol	glavobol
pogosti	omotica, migrena	omotica, migrena
<b>Zilne bolezni</b>		
pogosti	vročinski oblivi	
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>		
pogosti	dispneja, dispneja pri telesnem naporu, kašelj, kongestija nosne sluznice	
<b>Bolezni prebavil</b>		
zelo pogosti	navzea	
pogosti	driska, bruhanje, bolečina v trebuhu, gastroezofagealna refluksna bolezen, zaprtost, suha usta, flatulenca	navzea, driska, bolečina v trebuhu
<b>Bolezni kože in podkožja</b>		
pogosti	izpuščaj, alopecija, srbenje, suha koža	
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>		
pogosti	bolečina v sklepih, bolečina v mišicah	bolečina v sklepih, bolečina v mišicah
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>		
zelo pogosti	utrujenost	utrujenost

### *Nenormalni izvidi laboratorijskih preiskav*

V kliničnih študijah zdravila Daklinza v kombinaciji s sofosbuvirjem, z ribavirinom ali brez njega, so pri 2 % bolnikov poročali o zmanjšanju vrednosti hemoglobina stopnje 3. Vsi ti bolniki so prejeli zdravilo Daklinza + sofosbuvir + ribavirin. O povečanju vrednosti skupnega bilirubina stopnje 3/4 so poročali pri 5 % bolnikov (vsa ta povečanja so bila pri bolnikih s sočasno okužbo z virusom HIV, ki so sočasno prejeli atazanavir, s cirozo Child-Pugh A, B ali C ali po presaditvi jeter).

## Opis izbranih neželenih učinkov

### Srčne aritmije

Pri uporabi zdravila Daklinza v kombinaciji s sofosbuvirjem in sočasni uporabi amiodarona in/ali drugih zdravil, ki upočasnjujejo srčni utrip, so opazili primere hude bradikardije in srčnega bloka (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Daklinza pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Izkušnje z nenamernim prevelikim odmerjanjem daklatasvirja v kliničnih študijah so omejene. V kliničnih študijah 1. faze uporaba odmerkov do 100 mg enkrat na dan v trajanju 14 dni ali enkratnih odmerkov do 200 mg pri zdravih osebah ni bila povezana s pojavom nepričakovanih neželenih učinkov.

Antidot za preveliko odmerjanje daklatasvirja ni znan. Zdravljenje prevelikega odmerjanja daklatasvirja mora obsegati splošne podporne ukrepe, vključno s spremljanjem vitalnih znakov in opazovanjem kliničnega stanja bolnika. Ker se daklatasvir močno veže na beljakovine (99 %), njegova molekulska masa pa je > 500, je malo verjetno, da bi dializa pomembneje zmanjšala koncentracije daklatasvirja v plazmi.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z direktnim delovanjem na viruse, oznaka ATC: J05AX14

#### Mehanizem delovanja

Daklatasvir je zaviralec nestrukturne beljakovine 5A (NS5A), multifunkcijske beljakovine, ki je bistveni sestavni del replikacijskega kompleksa HCV. Daklatasvir zavira tako replikacijo virusne RNA kot sestavo viriona.

#### Protivirusno delovanje v celični kulturi

Daklatasvir je zaviralec replikacije genotipov 1a in 1b HCV v celičnih testih replikona. Vrednost učinkovite koncentracije (50-% zmanjšanje, EC<sub>50</sub>) za genotip 1a znaša 0,003-0,050 nM, za genotip 1b pa 0,001-0,009 nM, odvisno od testne metode. Vrednosti EC<sub>50</sub> daklatasvirja v sistemih replikona za genotipe 3a, 4a, 5a in 6a znašajo 0,003-1,25 nM, za genotip 2a 0,034-19 nM, za kužni genotip 2a (JFH-1) virusa pa 0,020 nM.

Daklatasvir je v kombiniranih študijah v celičnem sistemu replikona HCV pokazal aditivno do sinergistično delovanje z interferonom alfa, zaviralci proteaze (PI-ji) nestrukturne beljakovine 3 (NS3) HCV, nenukleozidnimi zaviralci nestrukturne beljakovine 5B (NS5B) HCV in nukleozidnimi analogi NS5B HCV. Antagonizma protivirusnemu delovanju niso opazili.

Klinično pomembne protivirusne aktivnosti proti različnim RNA in DNA virusom, vključno z virusom HIV, niso opazili, kar potrjuje, da je daklatasvir, ki zavira za HCV specifično tarčo, zelo selektiven za HCV.

### Odpornost v celični kulturi

V celičnem sistemu replikona so pri genotipih 1-4 opazili substitucije, povezane z odpornostjo proti daklatasvirju, in sicer na N-koncu 100 aminokislinske regije NS5A. Pogosto opažene rezistenčne substitucije pri genotipu 1b sta bili L31V in Y93H, pri genotipu 1a pa M28T, L31V/M, Q30E/H/R in Y93C/H/N. Te substitucije so bile pri genotipu 1b povezane z odpornostjo nizke stopnje ( $EC_{50} < 1$  nM), pri genotipu 1a pa z odpornostjo višje stopnje ( $EC_{50}$  do 350 nM). Pri genotipu 2a je bila najbolj odporna varianta z eno aminokislinsko substitucijo F28S ( $EC_{50} > 300$  nM), pri genotipu 3a pa Y93H ( $EC_{50} > 1.000$  nM). Pri genotipu 4 so bile pogosto izolirane aminokislinske substitucije na pozicijah 30 in 93 ( $EC_{50} < 16$  nM).

### *Navzkrižna odpornost*

Replikoni HCV s substitucijami, povezanimi z odpornostjo proti daklatasvirju, so ostali popolnoma občutljivi za interferon alfa in druga zdravila proti HCV, ki imajo drugačen mehanizem delovanja, kot so zaviralci proteaze NS3 in zaviralci polimeraze NS5B (nukleozidni in nenukleozidni).

### Klinična učinkovitost in varnost

V kliničnih študijah daklatasvirja v kombinaciji s sofosbuvirjem ali peginterferonom alfa in ribavirinom, so vrednosti HCV RNA v plazmi izmerili s testom COBAS TaqMan HCV (različica 2.0) v visoko prečiščenem sistemu, s spodnjo mejo kvantifikacije (LLOQ - lower limit of quantification) 25 i.e./ml. Trajen virološki odziv (SVR - sustained virologic response) je bil primarni opazovani dogodek za določitev deleža ozdravitve HCV in je bil v študijah AI444040, ALLY-1 (AI444215), ALLY-2 (AI444216), ALLY-3 (AI444218), AI444042 in AI444043 opredeljen kot vrednost HCV RNA, manjša od LLOQ v 12. tednu po koncu zdravljenja (SVR12), v študiji AI444010 pa kot nezaznavna raven HCV RNA v 24. tednu po koncu zdravljenja (SVR24).

### *Daklatasvir v kombinaciji s sofosbuvirjem*

Učinkovitost in varnost daklatasvirja v odmerku 60 mg enkrat na dan v kombinaciji s sofosbuvirjem v odmerku 400 mg enkrat na dan pri zdravljenju bolnikov s kronično okužbo s HCV so vrednotili v štirih odprtih študijah (AI444040, ALLY-1, ALLY-2 in ALLY-3).

V študiji AI444040 je 211 odraslih bolnikov brez ciroze, okuženih z genotipi 1, 2 ali 3 HCV, prejelo daklatasvir in sofosbuvir, z ribavirinom ali brez njega. Od 167 bolnikov z okužbo z genotipom 1 HCV se 126 bolnikov predhodno še ni zdravilo, pri 41 bolnikih pa predhodno zdravljenje z režimom, ki je vključeval PI (boceprevir ali telaprevir), ni bilo uspešno. Vseh 44 bolnikov, okuženih z genotipom 2 (n=26) ali 3 (n=18) HCV, se predhodno še ni zdravilo. Pri 82 bolnikih, okuženih z genotipom 1 HCV, ki se predhodno še niso zdravili, je zdravljenje trajalo 12 tednov, pri vseh ostalih bolnikih v študiji pa 24 tednov. Mediana starost 211 bolnikov je bila 54 let (razpon: od 20 do 70 let), 83 % bolnikov je bilo belcev, 12 % bolnikov črncev/Afroameričanov, 2 % bolnikov Azijcev, 20 % bolnikov pa hispanskega ali latinskega porekla. Povprečna ocena FibroTesta (validirani neinvazivni diagnostični test) je znašala 0,460 (razpon: od 0,03 do 0,89). Pretvorba ocene FibroTesta v ustrezno METAVIR oceno kaže, da je 35 % vseh bolnikov (49 % bolnikov z neuspešnim predhodnim zdravljenjem z zaviralcem proteaze, 30 % bolnikov z genotipom 2 ali 3) imelo fibrozo jeter  $\geq$  F3. Večina bolnikov (71 %, vključno z 98 % bolnikov z neuspešnim predhodnim zdravljenjem z zaviralcem proteaze) je imela ne-CC genotipe IL-28B rs12979860.

SVR12 je bil dosežen pri 99 % bolnikov z genotipom 1 HCV, 96 % bolnikov z genotipom 2 HCV in 89 % bolnikov z genotipom 3 HCV (glejte tabeli 6 in 7). Odziv je bil hiter (virusno breme v 4. tednu je pokazalo, da se je na zdravljenje odzvalo več kot 97 % bolnikov), podtip HCV (1a/1b), genotip IL28B ali uporaba ribavirina pa na odziv niso vplivali. Pri predhodno nezdravljenih bolnikih z ovrednoteno vrednostjo HCV-RNA pri obeh kontrolnih obiskih, to je v 12. in 24. tednu, je bila ugotovljena 99,5-% skladnost med SVR12 in SVR24, neodvisno od trajanja zdravljenja.

Pri predhodno nezdravljenih bolnikih z genotipom 1 HCV, ki so se zdravili 12 tednov, je bil odziv podoben kot pri bolnikih, ki so se zdravili 24 tednov (tabela 6).

**Tabela 6: Izidi zdravljenja v študiji AI444040, daklatasvir v kombinaciji s sofosbuvirjem, genotip 1 HCV**

	Brez predhodnega zdravljenja			Predhodno neuspešno zdravljenje s telaprevirjem ali boceprevirjem		
	daklatasvir + sofosbuvir N=70	daklatasvir + sofosbuvir + ribavirin N=56	Vsi N=126	daklatasvir + sofosbuvir N=21	daklatasvir + sofosbuvir + ribavirin N=20	Vsi N=41
Konec zdravljenja						
HCV RNA nezaznavna	70 (100 %)	56 (100 %)	126 (100 %)	19 (91 %)	19 (95 %)	38 (93 %)
SVR12 (celokupno)*	70 (100 %)	55 (98 %)*	125 (99 %)*	21 (100 %)	20 (100 %)	41 (100 %)
12-tedensko zdravljenje	41/41 (100 %)	40/41 (98 %)	81/82 (99 %)	--	--	--
24-tedensko zdravljenje	29/29 (100 %)	15/15 (100 %)	44/44 (100 %)	21 (100 %)	20 (100 %)	41 (100 %)
fibroza jeter ≥ F3	--	--	41/41 (100 %)	--	--	20/20 (100 %)

\* Bolniki z manjkajočim podatkom pri obisku v 12. tednu so bili obravnavani kot bolniki z odzivom, če je bila naslednja razpoložljiva vrednost HCV RNA manjša od LLOQ. Pri enem predhodno nezdravljenem bolniku so manjkali podatki tako v 12. kot 24. tednu po zdravljenju.

**Tabela 7: Izidi zdravljenja v študiji AI444040, daklatasvir v kombinaciji s sofosbuvirjem 24 tednov, predhodno nezdravljeni bolniki z genotipom 2 ali 3 HCV**

	Genotip 2			Genotip 3		
	daklatasvir + sofosbuvir N=17	daklatasvir + sofosbuvir + ribavirin N=9	Vsi genotip 2 N=26	daklatasvir + sofosbuvir N=13	daklatasvir + sofosbuvir + ribavirin N=5	Vsi genotip 3 N=18
Konec zdravljenja						
HCV RNA nezaznavna	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 %)
fibroza jeter ≥ F3			8/8 (100 %)			5/5 (100 %)
<b>Virusni neodziv</b>						
Povečanje virusnega bremena med zdravljenjem (“virologic breakthrough”)**	0	0	0	1 (8 %)	0	1 (6 %)
Ponovitev**	0	0	0	1/11 (9 %)	0	1/16 (6 %)

\* Bolniki z manjkajočim podatkom pri obisku v 12. tednu so bili obravnavani kot bolniki z odzivom, če je bila naslednja razpoložljiva vrednost HCV RNA manjša od LLOQ. Pri enem bolniku, okuženem z genotipom 2 HCV, so manjkali podatki tako v 12. kot 24. tednu po zdravljenju.

\*\* Bolnik s povečanjem virusnega bremena med zdravljenjem (“virologic breakthrough”) je v 8. tednu zdravljenja dosegel s protokolom opredeljeno potrjeno vrednost HCV RNA < LLOQ. Ponovitev je bila opredeljena kot vrednost HCV RNA ≥ LLOQ med spremljanjem po vrednosti HCV RNA < LLOQ na koncu zdravljenja. Ponovitev vključuje opazovanja med spremljanjem do 24. tedna.

**Napredovala ciroza in stanje po presaditvi jeter (ALLY-1)**

V študiji ALLY-1 so režim uporabe daklatasvirja, sofosbuvirja in ribavirina 12 tednov proučevali pri 113 odraslih s kroničnim hepatitisom C in cirozo Child-Pugh A, B ali C (n=60) ali ponovitvijo HCV po presaditvi jeter (n=53). Bolniki z okužbo z genotipom 1, 2, 3, 4, 5 ali 6 HCV so izpolnjevali pogoje za vključitev. Bolniki so 12 tednov prejeli daklatasvir v odmerku 60 mg enkrat na dan, sofosbuvir v odmerku 400 mg enkrat na dan in ribavirin (začetni odmerek 600 mg), po zdravljenju pa so jih nadzirali še 24 tednov. Demografske lastnosti bolnikov in glavne značilnosti bolezni so predstavljene v tabeli 8.

**Tabela 8: Demografske lastnosti bolnikov in glavne značilnosti bolezni v študiji ALLY-1**

	<b>Kohorta s cirozo N = 60</b>	<b>Po presaditvi jeter N = 53</b>
Starost (leta): mediana (razpon)	58 (19-75)	59 (22-82)
Rasa: Belci	57 (95 %)	51 (96 %)
Črnci/Afroameričani	3 (5 %)	1 (2 %)
Drugo	0	1 (2 %)
Genotip HCV:		
1a	34 (57 %)	31 (58 %)
1b	11 (18 %)	10 (19 %)
2	5 (8 %)	0
3	6 (10 %)	11 (21 %)
4	4 (7 %)	0
6	0	1 (2 %)
Stopnja fibroze		
F0	0	6 (11 %)
F1	1 (2 %)	10 (19 %)
F2	3 (5 %)	7 (13 %)
F3	8 (13 %)	13 (25 %)
F4	48 (80 %)	16 (30 %)
Ni podatka	0	1 (2 %)
CP razredi		ND
CP A	12 (20 %)	
CP B	32 (53 %)	
CP C	16 (27 %)	
Ocena MELD		ND
povprečje	13,3	
mediana	13,0	
Q1, Q3	10, 16	
Min, Max	8, 27	

ND: ni bilo določeno

SVR12 je bil dosežen pri 83 % (50/60) bolnikov v kohorti s cirozo, z izrazito razliko med bolniki s Child-Pugh A ali B (92-94 %) v primerjavi z bolniki s Child-Pugh C in pri 94 % bolnikov v kohorti po presaditvi jeter (tabela 9). Deleži SVR so bili primerljivi ne glede na starost, raso, spol, status alela IL28B ali izhodiščno vrednost HCV RNA. V kohorti s cirozo so 4 bolnikom s hepatocelularnim karcinomom po 1–71 dneh zdravljenja presadili jetra. Trije od teh 4 bolnikov so se po presaditvi zdravili v 12–tedenskem podaljšku, 1 bolnik, ki se je zdravil 23 dni pred presaditvijo, pa se v podaljšku ni zdravil. SVR12 je bil dosežen pri vseh 4 bolnikih.

**Tabela 9: Izidi zdravljenja v študiji ALLY-1, daklatasvir v kombinaciji s sofosbuvirjem in ribavirinom 12 tednov, bolniki s cirozo ali ponovitvijo HCV po presaditvi jeter**

	Kohorta s cirozo N=60		Po presaditvi jeter N=53	
	SVR12	Ponovitev	SVR12	Ponovitev
Konec zdravljenja				
HCV RNA nezaznavna	58/60 (97 %)		53/53 (100 %)	
Vsi bolniki	50/60 (83 %)	9/58* (16 %)	50/53 (94 %)	3/53 (6 %)
Ciroza			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 %)		
Genotip 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 %)
Genotip 2	4/5 (80 %)	1/5 (20 %)	--	--
Genotip 3	5/6 (83 %)	1/6 (17 %)	10/11 (91 %)	1/11 (9 %)
Genotip 4	4/4 (100 %)	0 %	--	--
Genotip 6	--	--	1/1 (100 %)	0 %

ND: ni bilo določeno

\* 2 bolnika sta ob koncu zdravljenja imela zaznavno raven HCV RNA. SVR je bil dosežen pri 1 od teh bolnikov.

#### ***Sočasna okužba s HCV/HIV (ALLY-2)***

V študiji ALLY-2 so proučevali uporabo kombinacije daklatasvirja in sofosbuvirja 12 tednov pri 153 odraslih s sočasno kronično okužbo z virusom hepatitisa C in virusom HIV. 101 bolnik se predhodno še ni zdravil zaradi okužbe s HCV, pri 52 bolnikih pa je bilo predhodno zdravljenje okužbe s HCV neuspešno. Bolniki z okužbo z genotipom 1, 2, 3, 4, 5 ali 6 HCV so izpolnjevali pogoje za vključitev, vključno z bolniki s kompenzirano cirozo (Child-Pugh A). Odmerek daklatasvirja so prilagodili glede na sočasno uporabo protiretrovirusnih zdravil. Demografske lastnosti bolnikov in izhodiščne značilnosti bolezni so povzete v tabeli 10.



**Tabela 10: Demografske in izhodiščne lastnosti v študiji ALLY-2**

<b>Lastnosti bolnikov</b>	<b>daklatasvir + sofosbuvir 12 tednov N = 153</b>
Starost (leta): mediana (razpon)	53 (24-71)
Rasa:	
Belci	97 (63 %)
Črnci/Afroameričani	50 (33 %)
Drugo	6 (4 %)
Genotip HCV:	
1a	104 (68 %)
1b	23 (15 %)
2	13 (8 %)
3	10 (7 %)
4	3 (2 %)
Kompenzirana ciroza	24 (16 %)
Sočasno zdravljenje HIV:	
na osnovi PI	70 (46 %)
na osnovi NNRTI	40 (26 %)
drugo	41 (27 %)
brez	2 (1 %)

V študiji ALLY-2 je bil SVR12 dosežen pri 97 % (149/153) bolnikov, ki so daklatasvir in sofosbuvir prejeli 12 tednov. Po režimih kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (cART - combination antiretroviral therapy), vključno z zdravljenji na osnovi okrepljenega PI, NNRTI in zaviralca integraze (INSTI), so bili deleži SVR > 94 %.

Deleži SVR so bili primerljivi ne glede na režim HIV, starost, raso, spol, status alela IL28B ali izhodiščno vrednost HCV RNA. Izidi glede na predhodno zdravljenje so predstavljeni v tabeli 11.

V tretjo skupino zdravljenja v študiji ALLY-2 je bilo vključenih 50 bolnikov, sočasno okuženih z virusom HIV, ki se predhodno še niso zdravili proti HCV. Ti bolniki so prejeli daklatasvir in sofosbuvir 8 tednov. Demografske in izhodiščne lastnosti teh 50 bolnikov so bile na splošno primerljive s tistimi pri bolnikih, ki so se v študiji zdravili 12 tednov. Pri bolnikih, ki so se zdravili 8 tednov, je bil delež SVR manjši, kot je povzeto v tabeli 11.

**Tabela 11: Izidi zdravljenja v študiji ALLY-2, daklatasvir v kombinaciji s sofosbuvirjem 12 tednov, bolniki s sočasno okužbo s HCV/HIV**

	8-tedensko zdravljenje		12-tedensko zdravljenje	
	HCV, brez predhodnega zdravljenja N=50	HCV, brez predhodnega zdravljenja N=101	HCV, brez predhodnega zdravljenja N=101	HCV, predhodno zdravljenje* N=52
Konec zdravljenja HCV RNA nezaznavna	50/50 (100 %)	100/101 (99 %)	52/52 (100 %)	
SVR12	38/50 (76 %)	98/101 (97 %)	51/52 (98 %)	
Brez ciroze**	34/44 (77 %)	88/90 (98 %)	34/34 (100 %)	
S cirozo**	3/5 (60 %)	8/9 (89 %)	14/15 (93 %)	
Genotip 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 %)	
Genotip 2	5/6 (83 %)	11/11 (100 %)	2/2 (100 %)	
Genotip 3	2/3 (67 %)	6/6 (100 %)	4/4 (100 %)	
Genotip 4	0	1/1 (100 %)	2/2 (100 %)	
<b>Virusni neodziv</b>				
Zaznavna raven HCV RNA ob koncu zdravljenja	0	1/101 (1 %)	0	
Ponovitev	10/50 (20 %)	1/100 (1 %)	1/52 (2 %)	
Manjkajoči podatki po zdravljenju	2/50 (4 %)	1/101 (1 %)	0	

\* Večinoma z režimom na osnovi interferona +/-NS3/4 PI.

\*\* Ciroza je bila določena z biopsijo jeter, z metodo FibroScan (> 14,6 kPa) ali z oceno FibroTesta  $\geq 0,75$  in indeksom razmerja med aspartat-aminotransferazo (AST) in trombociti (APRI) > 2. Pri 5 bolnikih stanje ciroze ni bilo določeno.

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

V študiji ALLY-3 so 12-tedensko uporabo kombinacije daklatasvirja in sofosbuvirja vrednotili pri 152 odraslih, okuženih z genotipom 3 HCV. 101 bolnik predhodno še ni bil zdravjen, pri 51 bolnikih pa predhodno protivirusno zdravljenje ni bilo uspešno. Mediana starost bolnikov je bila 55 let (razpon: od 24 do 73), 90 % bolnikov je bilo belcev, 4 % bolnikov črncev/Afroameričanov, 5 % bolnikov Azijcev, 16 % bolnikov pa je bilo hispanskega ali latinskega porekla. Mediano virusno breme je bilo  $6,42 \log_{10}$  i.e./ml, 21 % bolnikov pa je imelo kompenzirano cirozo. Večina bolnikov (61 %) je imela ne-CC genotipe IL-28B rs12979860.

SVR12 je bil dosežen pri 90 % predhodno še nezdravljenih bolnikov in 86 % predhodno že zdravljenih bolnikov. Odziv je bil hiter (virusno breme v 4. tednu je pokazalo, da se je na zdravljenje odzvalo več kot 95 % bolnikov), genotip IL28B pa na odziv ni vplival. Pri bolnikih s cirozo so bili deleži SVR12 nižji (glejte tabelo 12).

**Tabela 12: Izidi zdravljenja v študiji ALLY-3, daklatasvir v kombinaciji s sofosbuvirjem 12 tednov, bolniki z genotipom 3 HCV**

	<b>Predhodno nezdravljeni N=101</b>	<b>Predhodno že zdravljeni* N=51</b>	<b>Skupaj N=152</b>
Konec zdravljenja HCV RNA nezaznavna	100 (99 %)	51 (100 %)	151 (99 %)
SVR12	91 (90 %)	44 (86 %)	135 (89 %)
Brez ciroze**	73/75 (97 %)	32/34 (94 %)	105/109 (96 %)
S cirozo**	11/19 (58 %)	9/13 (69 %)	20/32 (63 %)
<b>Virusni neodziv</b>			
Povečanje virusnega bremena med zdravljenjem (“ <i>virologic breakthrough</i> ”)	0	0	0
Zaznavna raven HCV RNA ob koncu zdravljenja	1 (1 %)	0	1 (0,7 %)
Ponovitev	9/100 (9 %)	7/51 (14 %)	16/151 (11 %)

\* Večinoma z režimom na osnovi interferona. 7 bolnikov je prejelo sofosbuvir + ribavirin, 2 bolnika pa sta prejela zaviralec ciklofilina.

\*\* Ciroza je bila pri 14 bolnikih določena z biopsijo jeter (METAVIR F4), pri 11 bolnikih z metodo FibroScan (> 14,6 kPa), pri 7 bolnikih pa z oceno FibroTesta  $\geq 0,75$  in indeksom razmerja med aspartat-aminotransferazo (AST) in trombociti (APRI) > 2. Pri 11 bolnikih je podatek o stanju ciroze manjkal ali pa iz podatkov o cirozi ni bilo mogoče sklepati (ocena FibroTesta > 0,48 do < 0,75 ali APRI > 1 do  $\leq 2$ ).

#### Sočutna uporaba

Bolnike z okužbo s HCV (kateri koli genotip) in visokim tveganjem za dekompenzacijo ali smrt v 12 mesecih brez zdravljenja so zdravili v programih sočutne uporabe zdravila. Bolniki z okužbo z genotipom 3 so se zdravili z daklatasvirjem + sofosbuvirjem +/- ribavirinom 12 ali 24 tednov, če je preliminarna analiza pokazala, da je daljše trajanje zdravljenja povezano z manjšim tveganjem za ponovitev (približno 5 %). Pomen vključitve ribavirina v 24-tedenski režim zdravljenja ni jasen. V eni skupini se je večina bolnikov zdravila z daklatasvirjem + sofosbuvirjem + ribavirinom 12 tednov. Delež ponovitev je znašal približno 15 % in je bil pri bolnikih z okvaro jeter Child-Pugh A, B ali C podoben. Programi niso omogočali neposredne primerjave učinkovitosti 12- in 24-tedenskega režima zdravljenja.

#### *Daklatasvir v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom*

Študiji AI444042 in AI444010 sta bili randomizirani, dvojno slepi študiji, ki sta vrednotili učinkovitost in varnost daklatasvirja v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom (pegIFN/RBV) pri zdravljenju kronične okužbe s HCV pri predhodno še nezdravljenih odraslih s kompenzirano boleznijo jeter (vključno s cirozo). V študijo AI444042 so bili vključeni bolniki z okužbo z genotipom 4 HCV, v študijo AI444010 pa bolniki z okužbo z genotipom 1 ali 4. Študija AI444043 je bila odprta, enoskupinska študija uporabe daklatasvirja v kombinaciji s pegIFN/RBV pri zdravljenju predhodno še nezdravljenih odraslih bolnikov s kronično okužbo z genotipom 1 HCV in sočasno okužbo z virusom HIV.

AI444042: Bolniki so 24 tednov prejeli daklatasvir v odmerku 60 mg enkrat na dan (n=82) ali placebo (n=42) in pegIFN/RBV. Bolniki v skupini, zdravljeni z daklatasvirjem, ki niso imeli nezaznavne ravni HCV RNA v obeh tednih, to je v 4. in 12. tednu, in vsi bolniki, ki so prejeli placebo, so nadaljevali zdravljenje s pegIFN/RBV nadaljnjih 24 tednov. Mediana starost zdravljenih bolnikov je bila 49 let (razpon: od 20 do 71 let), 77 % bolnikov je bilo belcev, 19 % bolnikov črncev/Afroameričanov, 4 % bolnikov pa so bili hispanskega ali latinskega porekla. Deset odstotkov bolnikov je imelo kompenzirano cirozo, 75 % bolnikov pa je imelo ne-CC genotipe IL-28B

rs12979860. Izidi zdravljenja v študiji AI444042 so prikazani v tabeli 13. Odziv je bil hiter (v 4. tednu je imelo 91 % bolnikov, zdravljenih z daklatasvirjem, vrednost HCV RNA < LLOQ). Pri bolnikih s CC genotipi IL-28B so bili deleži SVR12 višji kot pri bolnikih z ne-CC genotipi in bolnikih z izhodiščno vrednostjo HCV RNA manjšo od 800.000 i.e./ml, vendar v vseh podskupinah dosledno višji pri bolnikih, ki so se zdravili z daklatasvirjem, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

AI444010: Bolniki so prejeli daklatasvir v odmerku 60 mg enkrat na dan (n=158) ali placebo (n=78) in pegIFN/RBV do 12. tedna. Bolniki, ki so bili razporejeni v skupino, ki je prejela daklatasvir v odmerku 60 mg enkrat na dan, in so v 4. tednu imeli vrednost HCV RNA < LLOQ ter nezaznavno v 10. tednu, so bili nato za nadaljnjih 12 tednov randomizirani na prejetje daklatasvirja v odmerku 60 mg + pegIFN/RBV ali placebo + pegIFN/RBV, tako da je zdravljenje v celoti trajalo 24 tednov. Bolniki, ki so bili prvotno razporejeni v skupino s placebom in bolniki v skupini z daklatasvirjem, ki v 4. tednu niso dosegli vrednost HCV RNA < LLOQ in nezaznavne ravni v 10. tednu, so nadaljevali zdravljenje s pegIFN/RBV celotno 48-tedensko obdobje zdravljenja. Mediana starost zdravljenih bolnikov je bila 50 let (razpon: od 18 do 67 let), 79 % bolnikov je bilo belcev, 13 % bolnikov črncev/Afroameričanov, 1 % bolnikov Azijcev, 9 % bolnikov pa hispanskega ali latinskega porekla. Sedem odstotkov bolnikov je imelo kompenzirano cirozo jeter, 92 % bolnikov je imelo genotip 1 HCV (72 % 1a in 20 % 1b) ter 8 % bolnikov genotip 4 HCV. 65 % bolnikov je imelo ne-CC genotipe IL-28B rs12979860.

Izidi zdravljenja v študiji AI444010 pri bolnikih z genotipom 4 HCV so prikazani v tabeli 13. Pri bolnikih, ki so se zdravili z daklatasvirjem + pegIFN/RBV, je delež SVR12 pri genotipu 1 HCV znašal 64 % (54 % za 1a in 84 % za 1b), pri bolnikih, ki so se zdravili s placebom + pegIFN/RBV, pa 36 %. Pri z daklatasvirjem zdravljenih bolnikih z ovrednoteno vrednostjo HCV RNA pri obeh kontrolnih obiskih, to je v 12. in 24. tednu, je bila pri genotipu 1 HCV ugotovljena 97-% skladnost med SVR12 in SVR24, pri genotipu 4 HCV pa 100-% skladnost.

**Tabela 13: Izidi zdravljenja, daklatasvir v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom (pegIFN/RBV), predhodno nezdravljeni bolniki z genotipom 4 HCV**

	Študija AI444042		Študija AI444010	
	daklatasvir + pegIFN/RBV N=82	pegIFN/RB V N=42	daklatasvir + pegIFN/RBV N=12	pegIFN/RB V N=6
Konec zdravljenja				
HCV RNA nezaznavna	74 (90 %)	27 (64 %)	12 (100 %)	4 (67 %)
SVR12*	67 (82 %)	18 (43 %)	12 (100 %)	3 (50 %)
Brez ciroze	56/69 (81 %)**	17/38 (45 %)	12/12 (100 %)	3/6 (50 %)
S cirozo	7/9 (78 %)**	1/4 (25 %)	0	0
<b>Virusni neodziv</b>				
Virusni neodziv med zdravljenjem	8 (10 %)	15 (36 %)	0	0
Ponovitev	2/74 (3 %)	8/27 (30 %)	0	1/4 (25 %)

\* Bolniki z manjkajočim podatkom pri obisku v 12. tednu so bili obravnavani kot bolniki z odzivom, če je bila naslednja razpoložljiva vrednost HCV RNA manjša od LLOQ.

\*\* Pri štirih bolnikih v skupini z daklatasvirjem + pegIFN/RBV o statusu ciroze niso poročali.

AI444043: 301 predhodno nezdravljen bolnik z okužbo z genotipom 1 HCV in sočasno okužbo z virusom HIV (10 % s kompenzirano cirozo) se je zdravil z daklatasvirjem v kombinaciji s

pegIFN/RBV. Odmerek daklatasvirja je bil 60 mg enkrat na dan, odmerek pa so prilagajali v skladu s sočasno uporabljenimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 4.5). Bolniki z virološkim odzivom [nezaznavna raven HCV RNA v 4. in 12. tednu] so zdravljenje končali po 24 tednih, bolniki brez virološkega odziva pa so se še dodatnih 24 tednov zdravili s pegIFN/RBV tako, da je zdravljenje v študiji v celoti trajalo 48 tednov. V tej študiji je bil SVR12 dosežen pri 74 % bolnikov (genotip 1a: 70 %, genotip 1b: 79 %).

#### Podatki o dolgoročni učinkovitosti

Na voljo so omejeni podatki iz študije, ki trenutno še poteka in vrednoti trajanje odziva do 3 let po zdravljenju z daklatasvirjem. Pri bolnikih, ki so pri zdravljenju z daklatasvirjem in sofosbuvirjem ( $\pm$  ribavirin) dosegli SVR12, 15 mesecev (mediana vrednost trajanja spremljanja) po-SVR12 ni prišlo do ponovitve. Pri bolnikih, ki so pri zdravljenju z daklatasvirjem + pegIFN/RBV dosegli SVR12, je v 22 mesecih (mediana vrednost trajanja spremljanja) po-SVR12 do ponovitve prišlo pri 1 % bolnikov.

#### Odpornost v kliničnih študijah

##### *Pogostnost RAV NS5A (RAV - resistance-associated variants) v izhodišču*

V kliničnih študijah daklatasvirja so v izhodišču pogosto opazili RAV NS5A. V 9 fazi 2/3 študij z daklatasvirjem v kombinaciji s peginterferonom alfa + ribavirinom ali v kombinaciji s sofosbuvirjem +/- ribavirinom so opazili naslednje pogostnosti takšnih RAV v izhodišču: 7 % pri okužbi z genotipom 1a (M28T, Q30, L31 in/ali Y93), 11 % pri okužbi z genotipom 1b (L31 in/ali Y93H), 51 % pri okužbi z genotipom 2 (L31M), 8 % pri okužbi z genotipom 3 (Y93H) ter 64 % pri okužbi z genotipom 4 (L28 in/ali L30).

#### ***Daklatasvir v kombinaciji s sofosbuvirjem***

##### *Vpliv izhodiščnih RAV NS5A na deleže ozdravitve*

Zgoraj opisane izhodiščne RAV NS5A niso imele pomembnega vpliva na delež ozdravitev pri bolnikih, ki so se zdravili s sofosbuvirjem + daklatasvirjem +/- ribavirinom, z izjemo RAV Y93H pri okužbi z genotipom 3 (opažena pri 16/192 [8 %] bolnikov). Pri bolnikih z okužbo z genotipom 3 s to RAV je bil delež SVR12 manjši (v praksi kot ponovitev po končanem odzivu na zdravljenje), še posebej pri bolnikih s cirozo. Celokupen delež ozdravitev pri bolnikih z okužbo z genotipom 3, ki so se zdravili 12 tednov s sofosbuvirjem + daklatasvirjem (brez ribavirina), je v prisotnosti RAV Y93H znašal 54 % (7/13), v njeni odsotnosti pa 92 % (134/145). Pri bolnikih, okuženih z genotipom 3, ki so se 12 tednov zdravili s sofosbuvirjem + daklatasvirjem + ribavirinom, RAV Y93H v izhodišču ni bila prisotna, zato teh izidov SVR ni mogoče ovrednotiti.

##### *Pojav odpornosti*

V združeni analizi 629 bolnikov, ki so v študijah 2. in 3. faze 12 ali 24 tednov prejeli daklatasvir in sofosbuvir, z ribavirinom ali brez njega, je 34 bolnikov izpolnjevalo pogoje za analizo odpornosti zaradi virusnega neodziva ali zgodnje izključitve iz študije in so imeli vrednost HCV RNA večjo od 1.000 i.e./ml. Opažen pojav RAV NS5A je prikazan v tabeli 14.

**Tabela 14: Povzetek opaženih novih pojavov substitucij NS5A HCV med zdravljenjem ali spremljanjem pri zdravljenih bolnikih brez SVR12, okuženih z genotipi 1 do 3 HCV**

Kategorija/substitucija, n (%)	Genotip 1a	Genotip 1b	Genotip 2	Genotip 3
	N=301	N=79	N=44	N=197
Brez odziva (brez-SVR12)	14*	1	2*	21**
s sekvenco v izhodišču in kasneje	12	1	1	20
s pojavom RAV NS5A ***	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-delecija	0	1 (100 %)	0	0
H58: D, P	2 (17 %)	--	--	--
S62: L	--	--	--	2 (10 %)
Y93: C, H, N	2 (17 %)	0	0	11 (55 %)

\* Podatki o spremljanju bolnikov niso na voljo.

\*\* Pri enem bolniku SVR ni bil dosežen zaradi neupoštevanja protokola (brez-SVR)

\*\*\* Nadzirane RAV NS5A na aminokislinskih pozicijah so 28, 29, 30, 31, 32, 58, 62, 92 in 93.

Substitucija S282T, povezana z odpornostjo proti sofosbuvirju, se je pojavila le pri 1 bolniku, okuženem z genotipom 3, pri katerem SVR12 ni bil dosežen.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z daklatasvirjem in sofosbuvirjem z/brez ribavirina, podatki o trajanju substitucij, povezanih z odpornostjo proti daklatasvirju, več kot 6 mesecev po zdravljenju niso na voljo. Za substitucije, povezane z odpornostjo proti daklatasvirju, ki so se pojavile med zdravljenjem, je bilo dokazano, da so prisotne še 2 leti po zdravljenju in dlje pri bolnikih, zdravljenih z drugimi režimi na osnovi daklatasvirja.

#### ***Daklatasvir v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom***

RAV NS5A v izhodišču (pri M28T, Q30, L31 in Y93 za genotip 1a; pri L31 in Y93 za genotip 1b) povečajo tveganje za neodzivnost pri predhodno nezdravljenih bolnikih z okužbo z genotipom 1a in genotipom 1b. Vpliv RAV NS5A v izhodišču na delež ozdravitve pri okužbi z genotipom 4 ni opažen.

V primeru neodzivnosti na zdravljenje s kombinacijo daklatasvir + peginterferon alfa + ribavirin, so se običajno pojavile RAV NS5A ob neuspehu (139/153 pri genotipu 1a in 49/57 pri genotipu 1b). Najpogosteje odkrite RAV NS5A so vključevale Q30E ali Q30R v kombinaciji z L31M. Večina neodziva pri genotipu 1a je bila povezana s pojavom variant NS5A, odkritih pri Q30 (127/139 [91 %]), večina neodziva pri genotipu 1b pa s pojavom variant NS5A, odkritih pri L31 (37/49 [76 %]) in/ali Y93H (34/49 [69 %]). Pri omejenem številu z genotipom 4 okuženih neodzivnih bolnikov, so ob neuspehu opazili substitucije L28M in L30H/S.

#### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z daklatasvirjem za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje kroničnega hepatitisa C (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetične lastnosti daklatasvirja so vrednotili pri zdravih odraslih osebah in bolnikih s kronično okužbo s HCV. Pri ponavljajočih se peroralnih odmerkih daklatasvirja v odmerku 60 mg enkrat na dan v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom pri predhodno nezdravljenih bolnikih s kronično okužbo z genotipom 1 HCV so bile geometrijske srednje (KV %) vrednosti daklatasvirja naslednje: vrednost  $C_{max}$  1.534 (58) ng/ml, vrednost  $AUC_{0-24h}$  14.122 (70) ng•h/ml, vrednosti  $C_{min}$  pa 232 (83) ng/ml.

### Absorpcija

Daklatasvir v obliki tablete se pri ponavljajočih se peroralnih odmerkih hitro absorbira. Največje koncentracije v plazmi so dosežene med 1 in 2 urami.

Vrednosti  $C_{max}$ , AUC in  $C_{min}$  daklatasvirja se povečujejo skoraj sorazmerno z odmerkom. Pri uporabi zdravila enkrat na dan je bilo stanje dinamičnega ravnovesja doseženo po 4 dneh. Pri uporabi 60 mg odmerka je bila izpostavljenost daklatasvirju pri zdravih osebah in bolnikih, okuženih s HCV, podobna.

*In vitro* ter *in vivo* študije so pokazale, da je daklatasvir substrat za P-gp. Absolutna biološka uporabnost zdravila v obliki tablete je 67 %.

### Vpliv hrane na absorpcijo pri peroralni uporabi

Pri zdravih osebah sta se pri uporabi daklatasvirja v obliki 60-mg tablete po obroku z visoko vsebnostjo maščob vrednosti  $C_{max}$  in AUC daklatasvirja zmanjšali, in sicer  $C_{max}$  za 28 %, AUC pa za 23 %, v primerjavi z uporabo na tešče. Pri uporabi daklatasvirja v obliki 60-mg tablete po lahkem obroku se izpostavljenost daklatasvirju ni spremenila.

### Porazdelitev

Pri s HCV okuženih bolnikih je vezava daklatasvirja na beljakovine v stanju dinamičnega ravnovesja znašala približno 99 % in v razponu preiskovanih odmerkov (1 mg do 100 mg) ni bila odvisna od odmerka. Pri bolnikih, ki so peroralno prejeli 60-mg tableto daklatasvirja, ki ji je sledil intravenski 100- $\mu$ g odmerek [ $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ]-daklatasvirja, je ocenjeni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja znašal 47 l. *In vitro* študije kažejo, da daklatasvir aktivno in pasivno prehaja v hepatocite. Aktivni transport poteka s pomočjo OCT1 in z drugimi neznanimi prenašalci privzema, ne pa tudi s prenašalcem organskih anionov (OAT - organic anion transporter) 2, polipeptidnim soprenašalcem za natrijev tavroholat (NTCP - sodium-taurocholate cotransporting polypeptide) ali polipeptidnimi prenašalci organskih anionov (OATP - organic anion transporting polypeptide).

Daklatasvir je zaviralec P-gp, OATP 1B1 in rezistentnega proteina pri raku dojke (BCRP - breast cancer resistance protein). Daklatasvir je *in vitro* zaviralec ledvičnih prenašalcev privzema, OAT1 in 3 ter OCT2, vendar pa kliničnega učinka na farmakokinetiko substratov za te prenašalce ne pričakujemo.

### Biotransformacija

*In vitro* ter *in vivo* študije kažejo, da je daklatasvir substrat za CYP3A, pri čemer je CYP3A4 glavna izooblika CYP, odgovorna za presnovo. Ugotovljena količina presnovkov v obtoku ni presegala 5 % koncentracije izhodne učinkovine. Daklatasvir *in vitro* ni zaviral ( $IC_{50} > 40 \mu\text{M}$ ) encimov CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ali 2D6.

### Izločanje

Po enkratnem peroralnem odmerku z radioaktivnim izotopom  $^{14}\text{C}$  označenega daklatasvirja se je pri zdravih osebah 88 % celotne radioaktivnosti izločilo z blatom (53 % v obliki nespremenjenega zdravila), 6,6 % pa z urinom (v glavnem v nespremenjeni obliki). Ti podatki kažejo, da se daklatasvir pri ljudeh v največji meri izloča preko jeter. *In vitro* študije kažejo, da daklatasvir aktivno in pasivno prehaja v hepatocite. Aktivni transport poteka s pomočjo OCT1 in z drugimi neznanimi prenašalci privzema. Pri uporabi ponavljajočih se odmerkov daklatasvirja pri z virusom HIV okuženih bolnikih se je končni razpolovni čas daklatasvirja gibal v razponu od 12 do 15 ur. Pri bolnikih, ki so peroralno prejeli 60-mg tableto daklatasvirja, ki ji je sledil intravenski 100- $\mu$ g odmerek [ $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ]-daklatasvirja, je skupni očistek znašal 4,24 l/h.

### Posebne populacije

#### *Okvara ledvic*

Farmakokinetiko daklatasvirja po enkratnem peroralnem 60-mg odmerku so proučevali pri osebah z okvaro ledvic brez okužbe s HCV. Ocenjena vrednost AUC nevezanega daklatasvirja je bila pri osebah z vrednostjo kreatininskega očistka (CLcr) 60 ml/min večja za 18 %, pri osebah z vrednostjo CLcr 30 ml/min večja za 39 %, pri osebah z vrednostjo CLcr 15 ml/min pa za 51 % večja kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic. Pri osebah s končno odpovedjo ledvic, ki potrebujejo zdravljenje s hemodializo, je bila vrednost AUC daklatasvirja večja za 27 %, vrednost AUC

nevezanega daklatasvirja pa večja za 20 % kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic (glejte poglavje 4.2).

#### *Okvara jeter*

Farmakokinetiko daklatasvirja po enkratnem 30-mg peroralnem odmerku so preučevali pri bolnikih brez okužbe s HCV z blago (Child-Pugh A), zmerno (Child-Pugh B) in hudo (Child-Pugh C) okvaro jeter v primerjavi z osebami brez okvare jeter. Vrednosti  $C_{max}$  in AUC skupnega daklatasvirja (prosto in na beljakovine vezano zdravilo) so bile pri bolnikih z okvaro jeter manjše, vendar pa okvara jeter ni imela klinično pomembnega učinka na proste koncentracije daklatasvirja (glejte poglavje 4.2).

#### *Starostniki*

Analiza podatkov populacijske farmakokinetike iz kliničnih študij je pokazala, da starost ni opazno vplivala na farmakokinetiko daklatasvirja.

#### *Pediatrična populacija*

Farmakokinetike daklatasvirja pri pediatričnih bolnikih niso vrednotili.

#### *Spol*

Analiza populacijske farmakokinetike je pokazala, da je spol statistično pomembna kovariata za navidezni peroralni očistek daklatasvirja (CL/F), pri čemer je bila vrednost CL/F pri ženskah nekoliko nižja, obseg učinka na izpostavljenost daklatasvirju pa ni bil klinično pomemben.

#### *Rasa*

Analiza podatkov populacijske farmakokinetike iz kliničnih študij kaže, da je rasa (kategoriji "drugi" [bolniki, ki niso belci, črnici ali Azijci] in "črni") statistično pomembna kovariata za navidezni peroralni očistek daklatasvirja (CL/F) in navidezni volumen porazdelitve (V<sub>c</sub>/F), pri čemer so bile izpostavljenosti nekoliko višje v primerjavi z bolniki bele rase, obseg učinka na izpostavljenost daklatasvirju pa ni bil klinično pomemben.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

#### Toksičnost

Pri študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri živalih so pri izpostavljenostih, ki so bile na osnovi vrednosti AUC enake ali nekoliko večje od izpostavljenosti pri klinični uporabi, opazili učinke na jetra (hipertrofija/hiperplazija Kupfferjevih celic, infiltrati mononuklearnih celic in hiperplazija žolčnih izvodil) in učinke na nadledvično žlezo (spremembe v citoplazemski vakuolizaciji in hipertrofija/hiperplazija skorje nadledvične žleze). Pri psih so pri izpostavljenosti, ki je bila na osnovi vrednosti AUC 9-krat večja od izpostavljenosti pri klinični uporabi, opazili hipocelularnost kostnega mozga s pripadajočimi kliničnimi patološkimi spremembami. Nobenega od teh učinkov niso opazili pri človeku.

#### Karcinogeneza in mutageneza

Daklatasvir pri miših pri izpostavljenosti, ki je bila na osnovi vrednosti AUC 8-krat večja od izpostavljenosti pri klinični uporabi, ali pri podganah pri izpostavljenosti, ki je bila na osnovi vrednosti AUC 4-krat večja od izpostavljenosti pri klinični uporabi, ni deloval karcinogeno. Pri *in vitro* testih mutagenosti (Amesov test), testih mutacij na sesalskih ovarijskih celicah kitajskega hrčka ter *in vivo* študiji mikronukleusov pri podganah niso opazili znakov mutagenega ali klastogenega delovanja.

#### Plodnost

Daklatasvir pri nobenem preizkušenem odmerku ni vplival na plodnost samic podgan. Pri neprizadetih samicah je največja vrednost AUC bila 18-krat večja od vrednosti AUC pri klinični uporabi. Pri samcih podgan so bili pri odmerku 200 mg/kg/dan učinki na reproduktivne opazovane parametre omejeni na zmanjšanje mase prostate/seminalne vezikule in minimalno povečanje količine dismorfičnega semena, vendar pa nobena od teh ugotovitev ni negativno vplivala na plodnost ali število živih oploditev. Vrednost AUC, povezana s tem odmerkom pri samcih, je bila 19-krat večja od vrednosti AUC pri klinični uporabi.



### Razvoj zarodkov in plodov

Pri podganah in kunčicah je daklatasvir pri izpostavljenostih, ki so bile vsaj 4-krat (podgane) in 16-krat (kunčice) večje od vrednosti AUC pri klinični uporabi, deloval embriotoksično in teratogeno. Toksični učinki za razvoj so vključevali večjo smrtnost zarodkov in plodov, manjšo telesno maso zarodkov in večjo pojavnost malformacij in odstopanj pri zarodkih. Pri podganah so malformacije v glavnem prizadele možgane, lobanjo, oči, ušesa, nos, ustnice, nebo ali ude, pri kunčicah pa rebra in kardiovaskularni predel. Toksičnost za matere je vključevala pogine, splave, neželene klinične znake, zmanjšanje telesne mase in manjše uživanje hrane, kar so opazili pri obeh vrstah pri izpostavljenosti, ki so bile na osnovi vrednosti AUC 25-krat (podgane) in 72-krat (kunčice) večje od izpostavljenosti pri klinični uporabi.

V študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja pri podganah pri odmerkih do 50 mg/kg/dan, kar ustreza vrednostim AUC, ki so 2-krat večje od vrednosti AUC pri klinični uporabi, niso ugotovili niti toksičnih učinkov za mater niti za razvoj. Pri največjem odmerku (100 mg/kg/dan) je toksičnost za matere vključevala pogine in distokijo, toksičnost za razvoj pa nekoliko zmanjšano sposobnost mladičev za preživetje v perinatalnem in postnatalnem obdobju ter manjšo telesno maso mladičev ob kotitvi, ki se je ohranila v odraslo dobo. Vrednost AUC, povezana s tem odmerkom, je bila 4-krat večja od vrednosti AUC pri klinični uporabi.

### Izločanje v mleko

Daklatasvir se je izločal v mleko doječih podgan v koncentracijah, ki so bile od 1,7-krat do 2-krat večje od vrednosti v plazmi matere.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

brezvodna laktoza  
mikrokristalna celuloza  
premreženi natrijev karmelozat  
silicijev dioksid (E551)  
magnezijev stearat

#### Filmska obloga tablete

hipromeloza  
titanov dioksid (E171)  
makrogol 400  
indigotin (E132)  
rumeni železov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Daklinza 30 mg in 60 mg filmsko obložene tablete  
30 mesecev

Daklinza 90 mg filmsko obložene tablete  
2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Prozoren pretisni omot iz polivinilklorida/poliklorotrifluoroetilena (PVC/PCTFE), prekrit z aluminijasto folijo.

Velikost pakiranja: 28 filmsko obloženih tablet v perforiranih enoodmernih pretisnih omotih.

Velikost pakiranja: 28 filmsko obloženih tablet v neperforiranih koledarskih pretisnih omotih.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH

Velika Britanija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 22. avgust 2014

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

{MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

## B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
  - ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Da bi lahko ugotovili ponovitev hepatocelularnega karcinoma, povezanega z zdravilom Daklinza, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti in predložiti rezultate prospektivne študije varnosti s podatki, ugotovljenimi v kohortah natančno določenih skupin bolnikov, dogovorjenih v protokolu. Končno poročilo o študiji mora biti predloženo do:	Q2 2021

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****BESEDILO NA ŠKATLI****1. IME ZDRAVILA**

Daklinza 30 mg filmsko obložene tablete  
daklatasvir

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg daklatasvirja (v obliki daklatasvirjevega diklorida).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo.  
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

28 filmsko obloženih tablet  
28 x 1 filmsko obložena tableta

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/14/939/001 28 tablet (koledarsko pakiranje)  
EU/1/14/939/002 28 x 1 tableta

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Daklinza 30 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**BESEDILO NA ENOODMERNEM (PERFORIRANEM) PRETISNEM OMOTU**

**1. IME ZDRAVILA**

Daklinza 30 mg tablete  
daklatasvir

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

BMS

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**BESEDILO NA KOLEDARSKEM (NEPERFORIRANEM) PRETISNEM OMOTU**

**1. IME ZDRAVILA**

Daklinza 30 mg tablete  
daklatasvir

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

Ponedeljek Torek Sreda Četrtek Petek Sobota Nedelja

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****BESEDILO NA ŠKATLI****1. IME ZDRAVILA**

Daklinza 60 mg filmsko obložene tablete  
daklatasvir

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 60 mg daklatasvirja (v obliki daklatasvirjevega diklorida).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo.  
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

28 filmsko obloženih tablet  
28 x 1 filmsko obložena tableta

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/14/939/003 28 tablet (koledarsko pakiranje)  
EU/1/14/939/004 28 x 1 tableta

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Daklinza 60 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**BESEDILO NA ENOODMERNEM (PERFORIRANEM) PRETISNEM OMOTU**

**1. IME ZDRAVILA**

Daklinza 60 mg tablete  
daklatasvir

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

BMS

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**BESEDILO NA KOLEDARSKEM (NEPERFORIRANEM) PRETISNEM OMOTU**

**1. IME ZDRAVILA**

Daklinza 60 mg tablete  
daklatasvir

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

Ponedeljek Torek Sreda Četrtek Petek Sobota Nedelja

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****BESEDILO NA ŠKATLI****1. IME ZDRAVILA**

Daklinza 90 mg filmsko obložene tablete  
daklatasvir

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 90 mg daklatasvirja (v obliki daklatasvirjevega diklorida).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo.  
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

28 filmsko obloženih tablet  
28 x 1 filmsko obložena tableta

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/14/939/005 28 tablet (koledarsko pakiranje)  
EU/1/14/939/006 28 x 1 tableta

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Daklinza 90 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**BESEDILO NA ENOODMERNEM (PERFORIRANEM) PRETISNEM OMOTU**

**1. IME ZDRAVILA**

Daklinza 90 mg tablete  
daklatasvir

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

BMS

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**BESEDILO NA KOLEDARSKEM (NEPERFORIRANEM) PRETISNEM OMOTU**

**1. IME ZDRAVILA**

Daklinza 90 mg tablete  
daklatasvir

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

Ponedeljek Torek Sreda Četrtek Petek Sobota Nedelja

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

**Daklinza 30 mg filmsko obložene tablete**  
**Daklinza 60 mg filmsko obložene tablete**  
**Daklinza 90 mg filmsko obložene tablete**  
daklatasvir

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Daklinza in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Daklinza
3. Kako jemati zdravilo Daklinza
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Daklinza
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

## **1. Kaj je zdravilo Daklinza in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilna učinkovina zdravila Daklinza je daklatasvir. Daklatasvir uporabljamo za zdravljenje odraslih s hepatitisom C. Hepatitis C je nalezljiva bolezen, ki prizadene jetra in je posledica okužbe z virusom hepatitisa C.

Zdravilo deluje tako, da virusu hepatitisa C prepreči razmnoževanje in okužbo novih celic. Na ta način zmanjša količino virusa hepatitisa C v telesu in sčasoma virus odstrani iz krvi.

Zdravilo Daklinza je treba vedno uporabljati skupaj z drugimi zdravili proti okužbi z virusom hepatitisa C in se ga nikoli ne sme uporabljati samega.

Zelo pomembno je, da preberete tudi navodila za uporabo drugih zdravil, ki jih boste uporabljali skupaj z zdravilom Daklinza. Če imate o predpisanih zdravilih kakršno koli vprašanje, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Daklinza**

### **Ne jemljite zdravila Daklinza**

- če ste alergični na daklatasvir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6 tega navodila).
- če jemljete (skozi usta ali na drug način, ki vpliva na celo telo) katero koli od naslednjih zdravil:
  - fenitoin, karbamazepin, okskarbazepin ali fenobarbital, ki se uporabljajo za zdravljenje epileptičnih napadov.
  - rifampicin, rifabutin ali rifapentin, antibiotiki za zdravljenje tuberkuloze.
  - deksametazon, kortikosteriod za zdravljenje alergijskih in vnetnih bolezni.

- zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

Ta zdravila zmanjšajo učinek zdravila Daklinza, zato zdravljenje z njim morda ne bo uspešno. Če jemljete katero koli od teh zdravil, o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika.

Ker je treba zdravilo Daklinza vedno uporabljati v kombinaciji z drugimi zdravili proti okužbi z virusom hepatitisa C, morate prebrati poglavje "Ne jemljite zdravila" v navodilih za uporabo teh zdravil. Če imate o informacijah v teh navodilih kakršno koli vprašanje ali ste kakor koli negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Daklinza se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Povejte zdravniku, če se kar koli od naslednjega nanaša na vas:

- jemljete ali ste v zadnjih nekaj mesecih jemali zdravilo amiodaron za zdravljenje nerednega srčnega utripa (če jemljete ali ste jemali to zdravilo, bo zdravnik morda razmislil o drugih možnostih zdravljenja).
- če imate ali ste imeli okužbo z virusom hepatitisa B, ker vas bo zdravnik morda bolj skrbno spremljal.
- če imate okvaro jeter, zaradi katere jetra ne delujejo pravilno (dekompensirana bolezen jeter).

Takoj obvestite zdravnika, če jemljete katero koli zdravilo za zdravljenje težav s srcem in med zdravljenjem opazite:

- zasoplost,
- omotico,
- palpitacije (neprijetne občutke ob hitrem ali močnem utripanju srca),
- omedlevalo.

### **Otroci in mladostniki**

Uporaba zdravila Daklinza pri bolnikih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva. Pri otrocih in mladostnikih uporabe zdravila Daklinza še niso raziskali.

### **Druga zdravila in zdravilo Daklinza**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Daklinza lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil, nekatera druga zdravila pa lahko vplivajo na delovanje zdravila Daklinza. Zdravnik bo odmerik zdravila Daklinza morda moral prilagoditi ali pa zdravila Daklinza skupaj z nekaterimi drugimi zdravili ne boste smeli jemati.

Ne jemljite zdravila Daklinza, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil:

- fenitoin, karbamazepin, okskarbazepin ali fenobarbital, ki se uporabljajo za zdravljenje epileptičnih napadov.
- rifampicin, rifabutin ali rifapentin, antibiotiki za zdravljenje tuberkuloze.
- deksametazon, kortikosteroid za zdravljenje alergijskih in vnetnih bolezni.
- zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

Ta zdravila zmanjšajo učinek zdravila Daklinza, zato zdravljenje z njim ne bo uspešno. Če jemljete katero koli od teh zdravil, o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika.

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil:

- amiodaron ali digoksin, ki se uporabljata za zdravljenje nerednega srčnega utripa.
- atazanavir/ritonavir, atazanavir/kobicistat, elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviridizoproksil fumarat v obliki kombinirane tablete, etravirin, nevirapin ali efavirenz, ki se uporabljajo za zdravljenje okužbe z virusom HIV.
- boceprevir ali telaprevir, ki se uporabljata za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C.
- klaritromicin, telitromicin ali eritromicin, ki se uporabljajo za zdravljenje bakterijskih okužb.
- dabigatran eteksilat, ki se uporablja za preprečevanje nastanka krvnih strdkov.

- ketokonazol, itraconazol, posakonazol ali vorikonazol, ki se uporabljajo za zdravljenje glivičnih okužb.
- verapamil, diltiazem, nifedipin ali amlodipin, ki se uporabljajo za zniževanje krvnega tlaka.
- rosuvastatin, atorvastatin, fluvastatin, simvastatin, pitavastatin ali pravastatin, ki se uporabljajo za zniževanje holesterola v krvi.
- peroralne kontraceptive.

Pri sočasni uporabi nekaterih navedenih zdravil bo zdravnik odmerek zdravila Daklinza morda moral prilagoditi.

### **Nosečnost in kontracepcija**

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, o tem obvestite zdravnika. Če med zdravljenjem z zdravilom Daklinza zanosite, takoj prenehajte jemati zdravilo in o tem nemudoma obvestite zdravnika.

Če ste noseči, zdravila Daklinza ne smete jemati.

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še 5 tednov po zdravljenju z zdravilom Daklinza uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Zdravilo Daklinza se včasih uporablja skupaj z ribavirinom. Ribavirin lahko škoduje nerojenemu otroku. Če se zdravite (ali se vaš partner zdravi) s tem zdravilom, je zelo pomembno, da med zdravljenjem s tem zdravilom ne zanosite.

### **Dojenje**

Ni znano, če se zdravilo Daklinza izloča v materino mleko. Med zdravljenjem z zdravilom Daklinza ne smete dojiti.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Nekateri bolniki so pri uporabi zdravila Daklinza skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C poročali o pojavu omotice, težavah s koncentracijo in težavah z vidom. V primeru pojava takšnih neželenih učinkov ne smete voziti vozil ali upravljati z orodji ali s stroji.

### **Zdravilo Daklinza vsebuje laktozo**

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev (npr. laktoze), se pred začetkom jemanja zdravila Daklinza posvetujte s svojim zdravnikom.

## **3. Kako jemati zdravilo Daklinza**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Priporočeni odmerek**

Priporočeni odmerek zdravila Daklinza je **60 mg enkrat na dan**. Tableto pogoltnite celo. Tableta je zelo neprijetnega okusa, zato je ne smete žvečiti ali drobiti. Zdravilo Daklinza lahko jemljete skupaj s hrano ali brez nje.

Nekatera druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Daklinza in spremenijo količino zdravila Daklinza v telesu. Če jemljete katero koli od teh zdravil, lahko zdravnik spremeni dnevni odmerek zdravila Daklinza, da zagotovi, da bo zdravljenje varno in učinkovito.

Ker je zdravilo Daklinza treba vedno uporabljati skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C, preberite ustrezna navodila za uporabo. Če imate kakršno koli vprašanje, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Kako dolgo jemati zdravilo Daklinza**

Zdravilo Daklinza morate jemati tako dolgo, kot vam je to predpisal zdravnik.

Zdravljenje z zdravilom Daklinza lahko traja 12 ali 24 tednov. Trajanje zdravljenja je odvisno od predhodnega zdravljenja okužbe z virusom hepatitisa C, stanja jeter in vrste zdravil, ki jih jemljete skupaj z zdravilom Daklinza. Zdravljenje z drugimi zdravili lahko traja drugačen čas.

#### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Daklinza, kot bi smeli**

Če ste pomotoma vzeli več tablet zdravila Daklinza kot bi smeli, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom ali poiščite zdravniško pomoč v najbližji bolnišnici. S seboj vzemite ovojnino zdravila, da boste zdravstvenemu osebju lažje pojasnili, kaj ste vzeli.

#### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Daklinza**

Pomembno je, da odmerka tega zdravila ne pozabite vzeti.

Če ste pozabili vzeti odmerek:

- in od običajnega časa, ko vzamete zdravilo Daklinza, še ni minilo več kot 20 ur, tableto vzemite takoj, ko je to mogoče, nato pa vzemite naslednji odmerek ob običajnem času.
- in je od običajnega časa, ko vzamete zdravilo Daklinza, minilo že 20 ur ali več, počakajte in vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka (dveh odmerkov skupaj).

#### **Če ste prenehali jemati zdravilo Daklinza**

Pomembno je, da zdravilo Daklinza ves čas zdravljenja jemljete redno. V nasprotnem zdravilo proti virusu hepatitisa C morda ne bo delovalo. **Ne prenehajte z jemanjem zdravila Daklinza, razen če vam tako naroči zdravnik.**

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pri uporabi zdravila Daklinza skupaj s sofosbuvirjem (brez ribavirina) so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

**Zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- glavobol, utrujenost

**Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- težave s spanjem
- omotica
- migrena
- navzea (siljenje na bruhanje), driska, bolečina v trebuhu
- bolečina v sklepih, bolečina ali občutljivost v mišicah, ki nista posledica telesne aktivnosti

Pri uporabi zdravila Daklinza skupaj s sofosbuvirjem in z ribavirinom so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

**Zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- glavobol, navzea (siljenje na bruhanje), utrujenost
- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija)

**Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšanje apetita
- težave s spanjem, razdražljivost
- omotica
- migrena
- oteženo dihanje, kašelj, kongestija nosne sluznice (zamašen nos)
- vročinski oblivi

- suha koža, neobičajno izpadanje ali redčenje las, izpuščaj, srbenje
- driska, bruhanje, bolečina v trebuhu, zaprtost, zgaga, nabiranje plinov v želodcu ali črevesu
- suha usta
- bolečina v sklepih, bolečina ali občutljivost v mišicah, ki nista posledica telesne aktivnosti

Pri uporabi zdravila Daklinza skupaj s peginterferonom alfa in z ribavirinom so poročali o enakih neželenih učinkih, kot so navedeni v navodilih za uporabo teh zdravil. V nadaljevanju so navedeni le najpogostejši od teh neželenih učinkov.

**Zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšanje apetita
- težave s spanjem
- glavobol
- oteženo dihanje
- siljenje na bruhanje
- utrujenost
- gripi podobna bolezen, zvišana telesna temperatura
- srbenje, suha koža, neobičajno izpadanje ali redčenje las, izpuščaj
- driska
- kašelj
- bolečina v sklepih, bolečina ali občutljivost v mišicah, ki nista posledica telesne aktivnosti, nenavadna oslabelost
- razdražljivost
- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija), zmanjšanje števila belih krvnih celic

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

### **5. Shranjevanje zdravila Daklinza**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

### **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

#### **Kaj vsebuje zdravilo Daklinza**

- Zdravilna učinkovina je daklatasvir. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg, 60 mg ali 90 mg daklatasvirja (v obliki daklatasvirjevega diklorida).
- Druge sestavine zdravila so:
  - *Jedro tablete*: brezvodna laktoza (glejte poglavje 2), mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, silicijev dioksid (E551) in magnezijev stearat.
  - *Filmska obloga*: hipromeloza, titanov dioksid (E171), makrogol 400, indigotin (E132) in rumeni železov oksid (E172).



### **Izgled zdravila Daklinza in vsebina pakiranja**

Daklinza 30 mg: zelena, obojestransko izbočena, peterokotna filmsko obložena tableta z vtisnjeno oznako "BMS" na eni in "213" na drugi strani.

Daklinza 60 mg: svetlo zelena, obojestransko izbočena, peterokotna filmsko obložena tableta z vtisnjeno oznako "BMS" na eni in "215" na drugi strani.

Daklinza 90 mg: svetlo zelena, obojestransko izbočena, okrogla filmsko obložena tableta z vtisnjeno oznako "BMS" na eni in "011" na drugi strani.

Daklinza 30 mg, 60 mg in 90 mg filmsko obložene tablete so na voljo v pakiranjih po 28 tablet v neperforiranih koledarskih pretisnih omotih in perforiranih enoodmernih pretisnih omotih.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

#### **Izdelovalec**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **Belgique/België/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **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

**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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne <{MM/LLLL}>.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.