

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Daklinza 30 mg kalvopäällysteiset tabletit
Daklinza 60 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Daklinza 30 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää daklatasviiridihydrokloridia vastaten 30 mg:aa daklatasviiria.

Daklinza 60 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää daklatasviiridihydrokloridia vastaten 60 mg:aa daklatasviiria.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi 30 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 58 mg laktoosia (vedetöntä).
Yksi 60 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 116 mg laktoosia (vedetöntä).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Daklinza 30 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vihreä, kaksoiskupera, viisikulmainen tabletti, jonka mitat ovat 7,2 mm x 7,0 mm ja jonka toisella puolella on uppopainatus ”BMS” ja toisella puolella ”213”.

Daklinza 60 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleanvihreä, kaksoiskupera, viisikulmainen tabletti, jonka mitat ovat 9,1 mm x 8,9 mm ja jonka toisella puolella on uppopainatus ”BMS” ja toisella puolella ”215”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Daklinza on tarkoitettu yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa C-hepatiittiviruksen (HCV) aiheuttaman kroonisen infektion hoitoon aikuisille (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

Teho HCV:n eri genotyyppien suhteen, ks. kohdat 4.4 ja 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Daklinza-hoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin tulee olla perehtynyt kroonisen C-hepatiitin hoitoon.

Annostus

Daklinzan suositusannos on 60 mg kerran vuorokaudessa. Annos otetaan suun kautta joko aterian yhteydessä tai tyhjiin mahaan.

Daklinza on annettava yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa. Ennen Daklinza-hoidon aloittamista on katsottava myös hoito-ohjelmaan kuuluvien muiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedot.

Taulukko 1: Suositeltu Daklinza-yhdistelmähoito ilman interferonia

Potilasryhmä*	Hoito-ohjelma ja hoidon kesto
<i>HCV GT 1 tai 4</i>	
Potilaat, joilla ei ole kirroosia	Daklinza + sofosbuviiri 12 viikon ajan
Potilaat, joilla on kirroosi <i>CP A tai B</i>	Daklinza + sofosbuviiri + ribaviriini 12 viikon ajan tai Daklinza + sofosbuviiri (ilman ribaviriinia) 24 viikon ajan
<i>CP C</i>	Daklinza + sofosbuviiri + ribaviriini 24 viikon ajan (ks. kohdat 4.4 ja 5.1)
<i>HCV GT 3</i>	
Potilaat, joilla ei ole kirroosia	Daklinza + sofosbuviiri 12 viikon ajan
Potilaat, joilla on kirroosi	Daklinza + sofosbuviiri +/- ribaviriini 24 viikon ajan (ks. kohta 5.1)
<i>Maksansiirtopotilaat, joilla on oltava HCV-infektioita (GT 1, 3 tai 4)</i>	
Potilaat, joilla ei ole kirroosia	Daklinza + sofosbuviiri + ribaviriini 12 viikon ajan (ks. kohta 5.1)
Potilaat, joilla on CP A- tai B -kirroosi GT 1 tai 4 GT 3	Daklinza + sofosbuviiri + ribaviriini 12 viikon ajan Daklinza + sofosbuviiri +/- ribaviriini 24 viikon ajan
Potilaat, joilla on CP C -kirroosi	Daklinza + sofosbuviiri +/- ribaviriini 24 viikon ajan (ks. kohdat 4.4 ja 5.1)

GT: Genotyyppi, CP: Child-Pugh

* Mukana potilaat, joilla myös HIV (ihmisen immuunikatovirus) -infektio. Annossuositukset HIV-viruslääkkeille, ks. kohta 4.5.

Daklinza + pegyloitu alfainterferoni + ribaviriini

Tämä on vaihtoehtoinen suositeltu hoito genotyypin 4 potilaille, joilla on infektio ilman kirroosia tai kompensaatiossa oleva kirroosi. Daklinza-hoitoa annetaan 24 viikon ajan yhdessä pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin kanssa, joita annetaan 24–48 viikkoa:

- Jos HCV RNA on mittaamattoman alhainen sekä hoitoviikolla 4 että 12, kaikkia kolmea hoitoon kuuluvaa lääkettä annetaan yhteensä 24 viikkoa.
- Jos mittaamattoman alhainen HCV RNA -taso saavutetaan, muttei molemmilla viikoilla 4 ja 12, Daklinza pitää lopettaa viikon 24 kohdalla ja pegyloitua alfainterferonia ja ribaviriinia jatkaa yhteensä 48 viikkoa.

Ribaviriinin annosteluohjeet

Daklinza-hoitoon yhdistettävä ribaviriiniannos määräytyy ruumiinpainon perusteella (1 000 mg, jos potilas painaa < 75 kg, tai 1 200 mg, jos potilas painaa ≥ 75 kg). Katso ribaviriinin valmisteyhteenveto.

Potilaille, joiden kirroosi on luokkaa Child–Pugh A, B tai C tai maksansiirron jälkeen toistuvia HCV-infektioita sairastaville potilaille suositeltu ribaviriinin aloitusannos on 600 mg päivässä ruoan kanssa. Jos potilas sietää aloitusannoksen hyvin, annosta voidaan nostaa maksimissaan 1 000–1 200 mg:aan päivässä (raja-arvo 75 kg). Jos potilas ei siedä aloitusannosta hyvin, annosta tulee laskea kliinisen tilan mukaan hemoglobiini- ja kreatiniinipuhdistuma-arvojen perusteella (ks. taulukko 2).

Taulukko 2: Ribaviriinin annosteluohjeet Daklinza-yhdistelmähoidossa kirroosi- tai maksansiirtopotilaille

Laboratorioarvo / Kliininen kriteeri	Ribaviriinin annosteluohje
Hemoglobiini	
>12 g/dl	600 mg päivässä
> 10, ≤12 g/dl	400 mg päivässä
> 8,5, ≤10 g/dl	200 mg päivässä
≤8,5 g/dl	Keskeytä ribaviriini
Kreatiniinipuhdistuma	
>50 ml/min	Not data ylläolevia hemoglobiiniohjeita
>30, ≤50 ml/min	200 mg joka toinen päivä
≤30 ml/min tai hemodialyysi	Keskeytä ribaviriini

Annoksen muuttaminen, hoidon keskeyttäminen ja lopettaminen

Daklinza-annoksen muuttamista haittavaikutusten hoitamiseksi ei suositella. Jos hoito-ohjelmaan kuuluvien lääkkeiden käyttö on keskeytettävä haittavaikutusten vuoksi, Daklinzaa ei saa antaa yksinään.

Daklinzan ja sofosbuviriinin yhdistelmää eivät koske mitkään virologisen hoidon lopettamista koskevat säännöt.

Hoidon lopettaminen, jos potilaan hoidon aikana virologinen vaste on riittämätön Daklinzan, pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidon aikana

Potilas, jonka virologinen vaste hoidon aikana on riittämätön, ei todennäköisesti saavuta pitkäkestoista virologista vastetta (SVR); siksi tällaisen potilaan hoito suositellaan lopetettavaksi. Taulukossa 3 on esitetty HCV RNA-kynnysarvot, joiden perusteella hoito lopetetaan (eli hoidon lopettamissäännöt).

Taulukko 3: Daklinzan, pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidon lopettamissäännöt, jos potilaan virologinen vaste hoidon aikana on riittämätön

HCV RNA	Toimenpide
Hoitoviikko 4: > 1 000 IU/ml	Lopeta Daklinza, pegyloitu alfainterferoni ja ribaviriini
Hoitoviikko 12: ≥ 25 IU/ml	Lopeta Daklinza, pegyloitu alfainterferoni ja ribaviriini
Hoitoviikko 24: ≥ 25 IU/ml	Lopeta pegyloitu alfainterferoni ja ribaviriini (Daklinza-hoito päättyy viikolla 24)

*Suosittelun annos käytettäessä samanaikaisesti muita lääkevalmisteita
Sytokromi P450 3A4 (CYP3A4) -entsyymin voimakkaat estäjät*

käyttää potilailla, joita hoidetaan Daklinza- ja sofosbuviri-valmisteilla, vain silloin, kun potilaat eivät voi käyttää muita rytmihäiriölääkkeitä tai kun ne ovat vasta-aiheisia.

Jos amiodaronin samanaikaista käyttöä pidetään tarpeellisena, on suositeltavaa, että potilaita seurataan tiiviisti Daklinza-lääkitystä aloitettaessa yhdessä sofosbuviriin kanssa. Potilaita, joilla on todettu olevan suuri bradyarytmian riski, on seurattava 48 tunnin ajan asianmukaisessa hoitopaikassa.

Amiodaronin pitkän puoliintumisajan vuoksi asianmukainen seuranta on tarpeen myös niille potilaille, jotka ovat lopettaneet amiodaronihoidon muutaman viime kuukauden aikana ja joille aloitetaan Daklinza-hoito yhdessä sofosbuviriin kanssa.

Kaikkia potilaita, jotka saavat Daklinza- ja sofosbuviri-valmisteita amiodaronin sekä muiden sykettä hidastavien lääkkeiden kanssa tai ilman niitä, on varoitettava bradykardian ja johtumishäiriöiden oireista, ja heitä on kehoitettava hakeutumaan välittömästi lääkäriin, jos näitä oireita ilmenee.

Teho eri genotyyppien suhteen

Suosittelut hoito-ohjelmat HCV:n eri genotyypeille, ks. kohta 4.2. Virologinen ja kliininen teho eri genotyyppien suhteen, ks. kohta 5.1.

Daklinzan ja sofosbuviriin yhdistelmähoidosta genotyyppin 2 infektiossa on saatavilla vain vähän tietoa.

ALLY-3 (AI444218) -tutkimustulokset tukevat 12 viikon pituista hoitoa, joka on Daklinzalla ja sofosbuviriin aiemmin hoitamattomille sekä aiemmin hoidetuille genotyyppin 3 infektiopotilaille, joilla ei ole kirroosia. Kirroosipotilailla havaittiin matalampia SVR-arvoja (ks. kohta 5.1).

Erytysluvalliset tutkimukset tukevat Daklinzan ja sofosbuviriin yhdistelmän käyttöä 24 viikon ajan kirroosia sairastavilla genotyyppin 3 infektiopotilailla. Ribaviriinin lisäämisen merkitys kyseiseen hoito-ohjelmaan on epäselvä (ks. kohta 5.1).

Daklinzan ja sofosbuviriin yhdistelmähoidon käytöstä genotyyppien 4 ja 6 HCV-infektiopotilaille on saatavilla vain vähän kliinistä tietoa. Genotyyppin 5 potilaiden hoidosta ei ole saatavilla kliinistä tietoa (ks. kohta 5.1).

Potilaat, joiden maksasairaus on luokkaa Child–Pugh C

Daklinzan turvallisuus ja teho on varmistettu ALLY-1-tutkimuksessa (AI444215, Daklinza + sofosbuviri + ribaviriini 12 viikon ajan) sellaisen HCV-infektiopotilaan hoidossa, jonka maksasairaus on luokkaa Child–Pugh C. SVR-arvot olivat kuitenkin matalammat kuin potilailla, joiden sairaus oli luokkaa Child–Pugh A ja B. Siksi Child–Pugh C -potilaille ehdotetaan konservatiivista 24 viikon hoitoa yhdistelmällä Daklinza + sofosbuviri +/- ribaviriini (ks. kohdat 4.2 ja 5.1). Ribaviriini voidaan yhdistää hoitoon potilaan kliinisen tilan arvion perusteella.

Samanaikainen HCV/HBV (hepatiitti B -virus) -infektio

Suoravaikutteisten viruslääkkeiden käytön aikana tai sen jälkeen on raportoitu hepatiitti B -viruksen (HBV) uudelleenaktivoitumista joissakin tapauksissa, joista osa on johtanut kuolemaan. Kaikille potilaille on tehtävä HBV-seulonta ennen hoidon aloittamista. HBV/HCV-koinfektiopotilaille on HBV:n uudelleenaktivoitumisen riski, ja heitä on siksi tarkkailtava ja hallittava voimassa olevien kliinisten ohjeiden mukaisesti.

Uusintahoito daklatasviriinillä

Daklinzan tehoa osana uusintahoitoa ei ole varmistettu tilanteessa, jossa potilas on aiemmin saanut ei-rakenteellisen replikaatioproteiini 5A:n (NS5A) estäjää.

Raskaus ja ehkäisyvaatimukset

Daklinzaa ei pidä käyttää raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä. Hyvin luotettavan ehkäisyn käyttöä on jatkettava 5 viikon ajan Daklinza-hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Daklinzan ja ribaviriinin yhteiskäytössä noudatetaan ribaviriinivalmisteen vasta-aiheita ja varoituksia. Kaikilla ribaviriinille altistetuilla eläinlajeilla on osoitettu merkittäviä teratogeenisiä ja/tai alkion

kuolemaan johtavia vaikutuksia. Siksi naispotilaan ja miespotilaan naiskumppanin on noudatettava äärimmäistä varovaisuutta raskauden välttämiseksi (ks. ribaviriinin valmisteyhteenvedo).

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Daklinzan samanaikainen anto voi muuttaa muiden lääkevalmisteiden pitoisuuksia ja muut lääkevalmisteet voivat muuttaa daklatasviiripitoisuutta. Katso kohdasta 4.3 luettelo lääkevalmisteista, joita ei saa käyttää yhdessä Daklinzan kanssa hoitovaikutuksen mahdollisen menettämisen vuoksi. Katso kohdasta 4.5 vahvistetut ja muut mahdollisesti merkitsevät lääke-lääkeyhteisvaikutukset.

Käyttö diabetespotilailla

Diabetespotilaiden glukoositasapaino saattaa parantua sen jälkeen, kun hepatiitti C:tä on alettu hoitaa daklatasviirivalmisteella. Tämä voi aiheuttaa symptomaattista hypoglykemiaa. Niiden diabetespotilaiden, joille aloitetaan hoito daklatasviirivalmisteella, glukoosipitoisuutta on seurattava varsinkin kolmen ensimmäisen kuukauden aikana, ja heidän diabeteslääkitystään on tarvittaessa muutettava. Potilaan diabeteksen hoidosta vastaavalle lääkärille on ilmoitettava daklatasviirihoitoon aloittamisesta.

Pediatriset potilaat

Daklinzaa ei suositella alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoitoon, koska sen käytön turvallisuutta ja tehoa näille potilaille ei ole varmistettu.

Tärkeää tietoa Daklinzan sisältämästä aineesta

Daklinza sisältää laktoosia. Tämä lääke ei sovi potilaalle, jolla on harvinaisen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö.

Potilaat, joilla on ruokavalion natriumrajoitus

Daklinza sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 90 mg:n enimmäisannos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaisen käytön vasta-aiheet (ks. kohta 4.3)

Daklinzaa ei saa antaa yhdessä vahvojen sekä CYP3A4:n että P-gp:n induktoreiden kanssa. Näitä ovat esimerkiksi fenytoiini, karbamatseniini, okskarbatsepiini, fenobarbitaali, rifampisiini, rifabutiini, rifapentiini, systeeminen deksametasoni ja mäkikuisma (*Hypericum perforatum*). Yhteiskäyttö voisi pienentää altistusta Daklinzalle ja viedä sen tehon.

Mahdollinen yhteisvaikutus muiden lääkevalmisteiden kanssa

Daklatasviiri on CYP3A4:n, P-gp:n ja orgaanisten kationien kuljettaja (OCT) 1:n substraatti. Vahvat tai keskivahvat CYP3A4:n ja P-gp:n induktorit voivat pienentää plasman daklatasviiripitoisuutta ja heikentää daklatasviirin hoitovaikutusta. Daklinzaa ei saa antaa yhdessä vahvojen CYP3A4:n ja P-gp:n induktoreiden kanssa; toisaalta suositellaan Daklinza-annoksen muuttamista, jos potilas saa samanaikaisesti CYP3A4:n ja P-gp:n keskivahvoja induktoreita (ks. taulukko 4). Vahvat CYP3A4:n estäjät voivat suurentaa plasman daklatasviiripitoisuutta. Daklinza-annoksen muuttamista suositellaan, jos potilas saa samanaikaisesti vahvoja CYP3A4:n estäjiä (ks. taulukko 4). P-gp- tai OCT1-aktiivisuutta estävien lääkkeiden samanaikainen anto vaikuttaa daklatasviirialtistukseen odennäköisesti vain vähän.

Daklatasviiri estää P-gp:tä, orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidiä (OATP) 1B1, OCT 1:tä ja BCRP-proteiinia (breast cancer resistance protein). Daklinzan anto voi suurentaa systeemistä altistusta lääkeaineille, jotka ovat P-gp:n, OATP 1B1:n, OCT1:n tai BCRP:n substraatteja, jolloin näiden lääkeaineiden hoitovaikutus ja haittavaikutukset voivat lisääntyä tai pitkittyä. Varovaisuutta on noudatettava, jos lääkeaineen terapeuttinen alue on kapea (ks. taulukko 4).

Daklatasviiri indusoi CYP3A4:ää hyvin vähän, ja se pienensi altistusta midatsolaamille 13 %. Koska tämä vaikutus on vähäinen, samanaikaisesti annettujen CYP3A4-substraattien annosta ei tarvitse muuttaa.

Katso hoito-ohjelman muiden lääkevalmisteiden lääkeyhteisvaikutukset kyseisten valmisteiden valmisteyhteenvedoista.

K-vitamiinin antagonisteilla hoidetut potilaat

Koska maksan toiminta voi muuttua Daklinza-hoidon aikana, INR-arvoja on syytä seurata tarkasti.

Yhteisvaikutusten taulukko

Taulukossa 4 on tietoa daklatasviirilla tehdyistä lääkeyhteisvaikutustutkimuksista ja kliinisiä suosituksia, jotka koskevat vahvistettuja tai mahdollisesti merkittäviä lääkeyhteisvaikutuksia. Kliinisesti merkityksellinen pitoisuuden suureneminen on merkitty ”↑”, kliinisesti merkityksellinen pitoisuuden pieneneminen ”↓” ja kliinisesti merkityksetön muutos ”↔”. Saatavilla olevat geometriset keskiarvot on ilmoitettu sulkeissa 90 %:n luottamusvälillä. Taulukossa 4 mainitut tutkimukset on tehty terveille aikuisille, jollei muuta ole mainittu. Taulukon tiedot eivät ole tyhjentyviä.

Taulukko 4: Yhteisvaikutukset ja annossuosituksset muiden lääkeaineiden kanssa

Lääkeaineet terapeuttisen ryhmän mukaan	Yhteisvaikutus	Yhteisantoa koskeva suositus
VIRUSLÄÄKKEET, HCV		
<i>Nukleotidianaloginen polymeraasinestäjä</i>		
Sofosbuviiri 400 mg kerran vuorokaudessa (daklatasviiri 60 mg kerran vuorokaudessa) Tutkimus tehty kroonista HCV-infektiota sairastaneille potilaille	↔ Daklatasviiri* AUC: 0,95 (0,82–1,11) C _{max} : 0,88 (0,78–0,99) C _{min} : 0,91 (0,71–1,16) ↔ GS-331007** AUC: 1,0 (0,95–1,08) C _{max} : 0,8 (0,77–0,90) C _{min} : 1,4 (1,35–1,53) *Daklatasviiriä verrattiin aiempiin tutkimustuloksiin (3 tutkimuksesta, joissa daklatasviiriä annettiin 60 mg kerran vuorokaudessa pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin kanssa). **GS-331007 on sofosbuviiri-aihiolääkkeen päämetaboliitti verenkierrassa.	Daklinzan tai sofosbuviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
<i>Proteasiinestäjät (PI)</i>		
Bosepreviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Odotettavissa, koska bosepreviiri estää CYP3A4:ää: ↑ Daklatasviiri	Daklinza-annos on pienennettävä 30 mg:aan kerran vuorokaudessa yhteisannossa bosepreviirin tai muiden vahvojen CYP3A4:n estäjien kanssa.

Taulukko 4: Yhteisvaikutukset ja annossuositukset muiden lääkeaineiden kanssa

Lääkeaineet terapeuttisen ryhmän mukaan	Yhteisvaikutus	Yhteisantoa koskeva suositus
Simepreviiri 150 mg kerran vuorokaudessa (daklatasviiri 60 mg kerran vuorokaudessa)	<p>↑ Daklatasviiri AUC: 1,96 (1,84–2,10) C_{max}: 1,50 (1,39–1,62) C_{min}: 2,68 (2,42–2,98)</p> <p>↑ Simepreviiri AUC: 1,44 (1,32–1,56) C_{max}: 1,39 (1,27–1,52) C_{min}: 1,49 (1,33–1,67)</p>	Daklinzan tai simepreviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
Telapreviiri 500 mg 12 tunnin välein (daklatasviiri 20 mg kerran vuorokaudessa)	<p>↑ Daklatasviiri AUC: 2,32 (2,06–2,62) C_{max}: 1,46 (1,28–1,66)</p> <p>↔ Telapreviiri AUC: 0,94 (0,84–1,04) C_{max}: 1,01 (0,89–1,14)</p>	Daklinza annos on pienennettävä 30 mg:aan kerran vuorokaudessa yhteisannossa telapreviirin tai muiden vävojen CYP3A4:n estäjien kanssa.
Telapreviiri 750 mg 8 tunnin välein (daklatasviiri 20 mg kerran vuorokaudessa)	<p>↑ Daklatasviiri AUC: 2,15 (1,87–2,48) C_{max}: 1,22 (1,04–1,44)</p> <p>↔ Telapreviiri AUC: 0,99 (0,95–1,03) C_{max}: 1,02 (0,95–1,09)</p> <p>Telapreviiri estää CYP3A4:ää.</p>	
<i>Muut HCV-viruslääkkeet</i>		

Taulukko 4: Yhteisvaikutukset ja annossuositukset muiden lääkeaineiden kanssa

Lääkeaineet terapeuttisen ryhmän mukaan	Yhteisvaikutus	Yhteisantoa koskeva suositus
<p>Pegyyloitu alfainterferoni 180 mikrog kerran viikossa ja ribaviriini 1 000 mg tai 1 200 mg/vrk jaettuna kahteen annokseen (daklatasviiri 60 mg kerran vuorokaudessa)</p> <p>Tutkimus kroonista HCV-infektiota sairastaneilla potilailla</p>	<p>↔ Daklatasviiri AUC: ↔* C_{max}: ↔* C_{min}: ↔*</p> <p>↔ Pegyyloitu alfainterferoni C_{min}: ↔*</p> <p>↔ Ribaviriini AUC: 0,94 (0,80–1,11) C_{max}: 0,94 (0,79–1,11) C_{min}: 0,98 (0,82–1,17)</p> <p>*Daklatasviirin farmakokineettiset parametrit yhteisannossa pegyyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin kanssa olivat tässä tutkimuksessa samankaltaiset kuin mitä havaittiin tutkimuksessa, jossa HCV-infektiopotilaille annettiin pelkkää daklatasviiriä 1 vuorokautta. Pegyyloidun alfainterferonin pienimmät farmakokineettiset pitoisuudet (C_{min}), ribaviriinia ja daklatasviiriä saaneilla potilailla olivat samaa luokkaa kuin potilailla, jotka saivat pegyyloitua alfainterferonia, ribaviriinia ja lunelääkettä.</p>	<p>Daklinzan, pegyyloidun alfainterferonin tai ribaviriinin annosta ei tarvitse muuttaa.</p>
<p>VIRUSLÄÄKKEET, HIV tai HBV</p>		
<p><i>Proteaasineistäjät (PI)</i></p>		
<p>Atatsanaviiri 300 mg / ritonaviiri 100 mg kerran vuorokaudessa (daklatasviiri 20 mg kerran vuorokaudessa)</p>	<p>↑ Daklatasviiri AUC*: 2,10 (1,95–2,26) C_{max}*: 1,35 (1,24–1,47) C_{min}*: 3,65 (3,25–4,11)</p> <p>Ritonaviiri estää CYP3A4:ää.</p> <p>*tulokset on normalisoitu annoksen 60 mg:n mukaan.</p>	<p>Daklinza-annos on pienennettävä 30 mg:aan kerran vuorokaudessa yhteisannossa atatsanaviirin/ritonaviirin, atatsanaviirin/kobisistaatin tai muiden vahvojen CYP3A4:n estäjien kanssa.</p>
<p>Atatsanaviiri/kobisistaatti</p>	<p>Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa, koska atatsanaviiri/kobisistaatti estää CYP3A4:ää:</i> ↑ Daklatasviiri</p>	

Taulukko 4: Yhteisvaikutukset ja annossuositukset muiden lääkeaineiden kanssa

Lääkeaineet terapeuttisen ryhmän mukaan	Yhteisvaikutus	Yhteisantoa koskeva suositus
Darunaviiri 800 mg/ritonaviiri 100 mg kerran vuorokaudessa (daklatasviiri 30 mg kerran vuorokaudessa)	↔ Daklatasviiri AUC: 1,41 (1,32–1,50) C _{max} : 0,77 (0,70–0,85) ↔ Darunaviiri AUC: 0,90 (0,73–1,11) C _{max} : 0,97 (0,80–1,17) C _{min} : 0,98 (0,67–1,44)	Daklinzan 60 mg kerran vuorokaudessa, darunaviirin/ritonaviirin (800/100 mg kerran vuorokaudessa tai 600/100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) tai darunaviirin/kobisistaatin annosta ei tarvitse muuttaa.
Darunaviiri/kobisistaatti	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Daklatasviiri	
Lopinaviiri 400 mg/ritonaviiri 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (daklatasviiri 30 mg kerran vuorokaudessa)	↔ Daklatasviiri AUC: 1,15 (1,07–1,24) C _{max} : 0,67 (0,61–0,74) ↔ Lopinaviiri* AUC: 1,15 (0,77–1,72) C _{max} : 1,22 (1,06–1,41) C _{min} : 1,54 (0,46–5,07) * Daklatasviiri 60 mg:n vaikutus lopinaviiriin voi olla suurempi.	Daklinzan 60 mg kerran vuorokaudessa tai lopinaviirin/ritonaviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
<i>Nukleosidi-/nukleotidirakenteiset käänteisokopioijaentsyymien estäjät (NRTI-lääkkeet)</i>		
Tenofoviirisoprosiilifumaraatti 300 mg kerran vuorokaudessa (daklatasviiri 60 mg kerran vuorokaudessa)	↔ Daklatasviiri AUC: 1,10 (1,01–1,21) C _{max} : 1,06 (0,98–1,15) C _{min} : 1,15 (1,02–1,30) ↔ Tenofoviiri AUC: 1,10 (1,05–1,15) C _{max} : 0,95 (0,89–1,02) C _{min} : 1,17 (1,10–1,24)	Daklinzan tai tenofoviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
Lamivudiini Tsidovudiini Emtrisitabiini Abakaviiri Didanosiini Stavudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Daklatasviiri ↔ NRTI	Daklinzan tai NRTI-lääkkeen annosta ei tarvitse muuttaa.
<i>Muut kuin nukleosidirakenteiset käänteisokopioijaentsyymien estäjät (NNRTI-lääkkeet)</i>		
Efavirensi 600 mg kerran vuorokaudessa (daklatasviiri 60 mg kerran vuorokaudessa / 120 mg kerran vuorokaudessa)	↓ Daklatasviiri AUC*: 0,68 (0,60–0,78) C _{max} *: 0,83 (0,76–0,92) C _{min} *: 0,41 (0,34–0,50) Efavirensi indusoi CYP3A4:ää. *tulokset on normalisoitu annoksen 60 mg:n mukaan.	Daklinza-annos on suurennettava 90 mg:aan kerran vuorokaudessa yhteisannossa efavirensin kanssa.

Taulukko 4: Yhteisvaikutukset ja annossuositukset muiden lääkeaineiden kanssa

Lääkeaineet terapeuttisen ryhmän mukaan	Yhteisvaikutus	Yhteisantoa koskeva suositus
Etraviriini Nevirapiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa, koska etraviriini ja nevirapiini indusoivat CYP3A4:ää:</i> ↓ Daklatasviiri	Tutkimustietojen puutteen vuoksi Daklinzan yhteisanto etraviriinin tai nevirapiinin kanssa ei ole suositeltavaa.
Rilpiviriini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Daklatasviiri ↔ Rilpiviriini	Daklinzan tai rilpiviriinin annosta ei tarvitse muuttaa.
<i>Integraasinestäjät</i>		
Dolutegraviiri 50 mg kerran vuorokaudessa (daklatasviiri 60 mg kerran vuorokaudessa)	↔ Daklatasviiri AUC: 0,98 (0,83–1,15) C _{max} : 1,03 (0,84–1,25) C _{min} : 1,06 (0,88–1,29) ↑ Dolutegraviiri AUC: 1,33 (1,11–1,59) C _{max} : 1,29 (1,07–1,57) C _{min} : 1,45 (1,25–1,68) Daklatasviiri estää P-gp:tä ja BCRP:tä	Daklinzan tai dolutegraviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
Raltegraviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Daklatasviiri ↔ Raltegraviiri	Daklinzan tai raltegraviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
Elvitegraviiri, kobisistaatti, emtrisitabiini, tenofoviiri, disoproksiilifumaraatti	Yhteisvaikutuksia tälle yhdistelmälääketabletille ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa, koska kobisistaatti estää CYP3A4:ää:</i> ↑ Daklatasviiri	Daklinza-annos on pienennettävä 30 mg:aan kerran vuorokaudessa silloin, kun potilas saa samanaikaisesti kobisistaattia tai muita vahvoja CYP3A4:n estäjiä.
<i>Fuusionestäjä</i>		
Enfuvirtidi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Daklatasviiri ↔ Enfuvirtidi	Daklinzan tai enfuvirtidin annosta ei tarvitse muuttaa.
<i>CCR5-antagonisti</i>		
Maraviroki	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Daklatasviiri ↔ Maraviroki	Daklinzan tai maravirokin annosta ei tarvitse muuttaa.
LUKAHAPPOISUUDEN HOITOON TARKOITETUT LÄÄKKEET		
<i>Histamiinin H₂-reseptorin salpaajat</i>		
Famotidiini 40 mg kerta-annoksena (daklatasviiri 60 mg kerta-annoksena)	↔ Daklatasviiri AUC: 0,82 (0,70–0,96) C _{max} : 0,56 (0,46–0,67) C _{min} : 0,89 (0,75–1,06) Mahalaukun pH-arvon suureneminen	Daklinzan annosta ei tarvitse muuttaa.

Taulukko 4: Yhteisvaikutukset ja annossuositukset muiden lääkeaineiden kanssa

Lääkeaineet terapeuttisen ryhmän mukaan	Yhteisvaikutus	Yhteisantoa koskeva suositus
<i>Protonipumpun estäjät</i>		
Omepratsoli 40 mg kerran vuorokaudessa (daklatasviiri 60 mg kerta-annoksena)	↔ Daklatasviiri AUC: 0,84 (0,73–0,96) C _{max} : 0,64 (0,54–0,77) C _{min} : 0,92 (0,80–1,05) Mahalaukun pH-arvon suureneminen	Daklinzan annosta ei tarvitse muuttaa.
BAKTEERILÄÄKKEET		
Klaritromysiini Telitromysiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa, koska bakteerilääkkeet estävät CYP3A4:ää:</i> ↑ Daklatasviiri	Daklinza-annos on pienennetty 30 mg:aan kerran vuorokaudessa silloin, kun potilas saa samanaikaisesti klaritromysiiniä, telitromysiiniä tai muita vahvoja CYP3A4:n estäjiä.
Erytromysiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa, koska bakteerilääkkeet estävät CYP3A4:ää:</i> ↑ Daklatasviiri	Daklinzan anto erytromysiinin kanssa voi suurentaa daklatasviiripitoisuutta. Varovaisuutta on noudatettava.
Atsitromysiini Siprofloksasiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Daklatasviiri ↔ Atsitromysiini tai siprofloksasiini	Daklinzan tai atsitromysiinin tai siprofloksasiinin annosta ei tarvitse muuttaa.
ANTIKOAGULANTIT		
Dabigatraanieteksilaatti	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa, koska daklatasviiri estää P-gp:tä:</i> ↑ Dabigatraanieteksilaatti	Hoidon turvallisuutta kehoitetaan seuraamaan silloin, kun Daklinza-hoito aloitetaan potilaalle, joka saa samanaikaisesti dabigatraanieteksilaattia tai muita suoliston P-gp:n substraatteja, joiden terapeuttinen alue on kapea.
Varfariini ja muut K-vitamiinin antagonitit	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Daklatasviiri ↔ Varfariini	Daklinzan tai varfariinin annosta ei tarvitse muuttaa. INR-arvoja on syytä seurata kaikkien K-vitamiinin antagonistien yhteydessä. Tämä johtuu siitä, että maksan toiminta voi muuttua Daklinza-hoidon aikana.

Taulukko 4: Yhteisvaikutukset ja annossuositukset muiden lääkeaineiden kanssa

Lääkeaineet terapeuttisen ryhmän mukaan	Yhteisvaikutus	Yhteisantoa koskeva suositus
KOURISTUSKOHTAUKSIA ESTÄVÄT LÄÄKKEET		
Karbamatsepiini Okskarbatsepiini Fenobarbitaali Fenytoiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa, koska kouristuskohtauksia estävät lääkkeet indusoivat CYP3A4:ää:</i> ↓ Daklatasviiri	Daklinzaa ei saa antaa samanaikaisesti karbamatsepiinin, okskarbatsepiinin, fenobarbitaalin, fenytoiinin tai muiden vahvojen CYP3A4:n induktoreiden kanssa (ks. kohta 4.3).
MASENNUSLÄÄKKEET		
<i>Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät</i>		
Essitalopraami 10 mg kerran vuorokaudessa (daklatasviiri 60 mg kerran vuorokaudessa)	↔ Daklatasviiri AUC: 1,12 (1,01–1,26) C _{max} : 1,14 (0,98–1,32) C _{min} : 1,23 (1,09–1,38) ↔ Essitalopraami AUC: 1,05 (1,02–1,08) C _{max} : 1,00 (0,92–1,08) C _{min} : 1,10 (1,04–1,16)	Daklinzaa tai essitalopraamin annosta ei tarvitse muuttaa.
SIENILÄÄKKEET		
Ketokonatsoli 400 mg kerran vuorokaudessa (daklatasviiri 10 mg kerta-annoksena)	↑ Daklatasviiri AUC: 3,00 (2,61–3,44) C _{max} : 1,57 (1,31–1,88) Ketokonatsoli estää CYP3A4:ää.	Daklinza-annos on pienennettävä 30 mg:aan kerran vuorokaudessa yhteisannossa ketokonatsolin tai muiden vahvojen CYP3A4:n estäjien kanssa.
Itrakonatsoli Posakonatsoli Vorikonatsoli	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa, koska sienilääkkeet estävät CYP3A4:ää:</i> ↑ Daklatasviiri	
Flukonatsoli	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa, koska sienilääkkeet estävät CYP3A4:ää:</i> ↑ Daklatasviiri ↔ Flukonatsoli	Daklatasviiripitoisuuden vähäinen suureneminen on odotettavaa, mutta Daklinzan tai flukonatsolin annosta ei tarvitse muuttaa.
MYKOBakteerilääkkeet		
Rifampisiini 600 mg kerran vuorokaudessa (daklatasviiri 60 mg kerta-annoksena)	↓ Daklatasviiri AUC: 0,21 (0,19–0,23) C _{max} : 0,44 (0,40–0,48) Rifampisiini indusoi CYP3A4:ää.	Daklinzaa ei saa antaa yhdessä rifampisiinin, rifabutiinin, rifapentiinin tai muiden vahvojen CYP3A4:n induktoreiden kanssa (ks. kohta 4.3).
Rifabutiini Rifapentiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa, koska mykobakteerilääkkeet indusoivat CYP3A4:ää:</i> ↓ Daklatasviiri	

Taulukko 4: Yhteisvaikutukset ja annossuositukset muiden lääkeaineiden kanssa

Lääkeaineet terapeuttisen ryhmän mukaan	Yhteisvaikutus	Yhteisantoa koskeva suositus
SYDÄN- JA VERISUONISAIRAUKSIEN LÄÄKKEET		
<i>Rytmihäiriölääkkeet</i>		
Digoksiini 0,125 mg kerran vuorokaudessa (daklatasviiri 60 mg kerran vuorokaudessa)	↑ Digoksiini AUC: 1,27 (1,20–1,34) C _{max} : 1,65 (1,52–1,80) C _{min} : 1,18 (1,09–1,28) Daklatasviiri estää P-gp:tä.	Varovaisuutta on noudatettava digoksiinin yhteisannossa Daklinzan kanssa. Aluksi on määrättävä pienin mahdollinen digoksiiniannos. Serumissa digoksiinipitoisuutta on seurattava ja digoksiiniannosta muutettava tulosten mukaan halutun klinisen vaikutuksen saavuttamiseksi.
Amiodaroni	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu.	Käytettävä vain, jos vaihtoehtoja ei ole saatavilla. Tiivistä seurantaa suositellaan, jos tätä lääkevalmistetta annetaan Daklinza- ja sofosbuviri-valmisteiden kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).
<i>Kalsiuminestäjät</i>		
Diltiatseemi Nifedipiini Amlodipiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa, koska kalsiuminestäjät estävät CYP3A4:ää:</i> ↑ Daklatasviiri	Daklinzan anto näistä minkä tahansa kalsiuminestäjän kanssa voi suurentaa daklatasviiripitoisuutta. Varovaisuutta on noudatettava.
Verapamiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa, koska verapamiili estää CYP3A4:ää ja P-gp:tä:</i> ↑ Daklatasviiri	Daklinzan anto verapamiilin kanssa voi suurentaa daklatasviiripitoisuutta. Varovaisuutta on noudatettava.
KORTIKOSTEROIDIT		
Systeeminen deksametasoni	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa, koska deksametasoni indusoi CYP3A4:ää:</i> ↓ Daklatasviiri	Daklinzaa ei saa antaa samanaikaisesti systeemisen deksametasonin tai muiden vahvojen CYP3A4:n induktoreiden kanssa (ks. kohta 4.3).
KASVIFEIJÄISET LISÄAINEVALMISTEET		
Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa, koska mäkikuisma indusoi CYP3A4:ää:</i> ↓ Daklatasviiri	Daklinzaa ei saa antaa samanaikaisesti mäkikuisman tai muiden vahvojen CYP3A4:n induktoreiden kanssa (ks. kohta 4.3).

Taulukko 4: Yhteisvaikutukset ja annossuositukset muiden lääkeaineiden kanssa

Lääkeaineet terapeuttisen ryhmän mukaan	Yhteisvaikutus	Yhteisantoa koskeva suositus
HORMONAALISET EHKÄISYVALMISTEET		
Etinyyliestradioli 35 mikrog kerran vuorokaudessa 21 päivän ajan + norgestimaatti 0,180/0,215/0,250 mg kerran vuorokaudessa 7/7/7 päivän ajan (daklatasviiri 60 mg kerran vuorokaudessa)	<p>↔ Etinyyliestradioli AUC: 1,01 (0,95–1,07) C_{max}: 1,11 (1,02–1,20)</p> <p>↔ Norelgestromiini AUC: 1,12 (1,06–1,17) C_{max}: 1,06 (0,99–1,14)</p> <p>↔ Norgestreeli AUC: 1,12 (1,02–1,23) C_{max}: 1,07 (0,99–1,16)</p>	Daklinzan kanssa suositellaan suun kautta otettavaa ehkäisyvalmistetta, joka sisältää 35 mikrog etinyyliestradiolia ja 0,180/0,215/0,250 mg norgestimaattia. Muuta suun kautta otettavia ehkäisyvalmisteita ei ole tutkittu.
IMMUNOSUPPRESSANTIT		
Siklosporiini 400 mg kerta-annoksena (daklatasviiri 60 mg kerran vuorokaudessa)	<p>↔ Daklatasviiri AUC: 1,40 (1,29–1,53) C_{max}: 1,04 (0,94–1,15) C_{min}: 1,56 (1,41–1,71)</p> <p>↔ Siklosporiini AUC: 1,03 (0,97–1,09) C_{max}: 0,96 (0,91–1,02)</p>	Lumimankaan lääkeaineen annosta ei tarvitse muuttaa silloin, kun Daklinzaa annetaan yhdessä siklosporiinin, takrolimuusin, sirolimuusin tai mykofenolaattimofetiilin kanssa.
Takrolimuusi 5 mg kerta-annoksena (daklatasviiri 60 mg kerran vuorokaudessa)	<p>↔ Daklatasviiri AUC: 1,05 (1,03–1,07) C_{max}: 1,07 (1,02–1,12) C_{min}: 1,10 (1,03–1,19)</p> <p>↔ Takrolimuusi AUC: 1,00 (0,88–1,13) C_{max}: 1,05 (0,90–1,23)</p>	
Sirolimuusi Mykofenolaattimofetiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Daklatasviiri ↔ Immunosuppressantti	
LIPIDEJÄ MUUNTAVAT LÄÄKKEET		
<i>HMG-CoA-reduktiaasin estäjät</i>		
Rosuvastatiini 10 mg kerta-annoksena (daklatasviiri 60 mg kerran vuorokaudessa)	<p>↑ Rosuvastatiini AUC: 1,58 (1,44–1,74) C_{max}: 2,04 (1,83–2,26)</p> <p>Daklatasviiri estää OATP1B1:tä ja BCRP:tä.</p>	Varovaisuutta on noudatettava, jos Daklinzaa annetaan yhdessä rosuvastatiinin tai muiden OATP1B1:n tai BCRP:n substraattien kanssa.
Atorvastatiini Fluvastatiini Simvastatiini Pitavastatiini Pravastatiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa, koska daklatasviiri estää OATP1B1:tä ja/tai BCRP:tä:</i> ↑ Statiinipitoisuus	

Taulukko 4: Yhteisvaikutukset ja annossuositukset muiden lääkeaineiden kanssa

Lääkeaineet terapeuttisen ryhmän mukaan	Yhteisvaikutus	Yhteisantoa koskeva suositus
HUUMAAVAT KIPULÄÄKKEET		
Buprenorfiini/naloksoni, 8/2–24/6 mg kerran vuorokaudessa yksilöllisenä annoksena* (daklatasviiri 60 mg kerran vuorokaudessa) *Arvioitu opioidiriippuvaisilla aikuisilla, jotka saivat vakiintunutta ylläpitohoitoa buprenorfiinilla/naloksonilla.	↔ Daklatasviiri AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↔* ↑ Buprenorfiini AUC: 1,37 (1,24–1,52) C _{max} : 1,30 (1,03–1,64) C _{min} : 1,17 (1,03–1,32) ↑ Norbuprenorfiini AUC: 1,62 (1,30–2,02) C _{max} : 1,65 (1,38–1,99) C _{min} : 1,46 (1,12–1,89) *Aiempiin tietoihin verrattuna	Daklinzan tai buprenorfiinin annosmuutoksia ei välttämättä tarvita, mutta on suositeltavaa seurata potilaita opiaattitoksisuuden merkkien varalta.
Metadoni 40–120 mg kerran vuorokaudessa yksilöllisenä annoksena* (daklatasviiri 60 mg kerran vuorokaudessa) *Arvioitu opioidiriippuvaisilla aikuisilla, jotka saivat vakiintunutta ylläpitohoitoa metadonilla.	↔ Daklatasviiri AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↔* ↔ R-metadoni AUC: 1,08 (0,94–1,24) C _{max} : 1,07 (1,97–1,18) C _{min} : 1,05 (0,93–1,26) *Aiempiin tietoihin verrattuna	Daklinzan tai metadonin annosta ei tarvitse muuttaa.
RAUHOITAVAT LÄÄKKEET		
<i>Bentsodiatsepiinit</i>		
Midatsolaami 5 mg kerran annoksena (daklatasviiri 60 mg kerran vuorokaudessa)	↔ Midatsolaami AUC: 0,87 (0,83–0,92) C _{max} : 0,95 (0,88–1,04)	Midatsolaamin, muiden bentsodiatsepiinien tai muiden CYP3A4-substraattien annosta ei tarvitse muuttaa silloin, kun potilas saa samanaikaisesti Daklinzaa.
Triatsolaami, Alpratsolaami	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Triatsolaami ↔ Alpratsolaami	

Kummallakaan lääkevalmisteella ei odoteta kliinisesti merkityksellisiä farmakokineettisiä vaikutuksia, silloin kun daklatasviiriä annetaan yhdessä jonkin seuraavan lääkeaineen kanssa: PDE-5:n estäjät, ACE:n estäjiin kuuluvat lääkeaineet (esim. enalapriili), angiotensiinireseptori II:n salpaajiin kuuluvat lääkeaineet (esim. losartaani, irbesartaani, olmesartaani, kandesartaani, valsartaani), disopyramidi, propafenoni, flekainidi, meksiletiini, kinidiini tai liikkahappoisuuden hoitoon tarkoitetut lääkkeet.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja daklatasviirin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläimillä tehdyissä daklatasviiritutkimuksissa on osoitettu alkio toksisia ja teratogeenisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta.

Daklinzaa ei pidä käyttää raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä (ks. kohta 4.4). Hyvin luotettavan ehkäisymenetelmän käyttöä on jatkettava 5 viikon ajan Daklinza-hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Koska Daklinzaa käytetään yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa, niiden vasta-aiheet ja varoitukset on otettava huomioon.

Katso ribaviriinin ja pegyloidun alfainterferonin valmisteyhteenvedoista yksityiskohtaiset suositukset näiden lääkeaineiden käytöstä raskauden aikana ja ehkäisystä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö daklatasviiri ihmisen rintamaitoon. Saatavilla olevien eläimiä koskevien farmakokineettisten ja toksikologisten tietojen mukaan daklatasviiri ja sen metaboliitit erittyvät rintamaitoon (ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvaa riskiä ei voida poissulkea. Äitiä on kehoitettava olemaan imettämättä Daklinzan käytön aikana.

Hedelmällisyys

Saatavilla ei ole tietoja Daklinzan vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen.

Rotilla ei todettu mitään vaikutusta paritteluun tai hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Heitehuimausta on ilmoitettu esiintyneen Daklinza-hoidon aikana, jonka yhteydessä potilas on saanut myös sofosbuviriia. Samoin Daklinzan, pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidon aikana on ilmoitettu esiintyneen heitehuimausta tarkkaavuushäiriöitä, näkökyvyn sumenemista ja näöntarkkuuden heikkenemistä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin tiivistelmä

Daklatasviirin kokonaisturvallisuusprofiili perustuu yhteensä 14 kliinisen tutkimuksen tietoihin 2 215 potilaasta, joilla oli krooninen HCV-infektio ja jotka saivat kerran vuorokaudessa annetun Daklinza-annoksen lisäksi joko sofosbuviriia ribaviriinin kanssa tai ilman sitä (n = 679, yhdistetyt tulokset) tai pegyloidun alfainterferonia ja ribaviriinia (n = 1536, yhdistetyt tulokset).

Daklinza yhdessä sofosbuviriin kanssa

Useimmin ilmoitetut haittavaikutukset olivat väsymys, päänsärky ja pahoinvointi.

Asteen 3 haittavaikutuksia ilmoitettiin alle 1 %:lla potilaista, eikä yhdelläkään potilaalla ollut asteen 4 haittavaikutuksia. Neljä potilasta keskeytti Daklinza-hoidon haittatapahtumien vuoksi. Näistä haittatapahtumista vain yhden katsottiin liittyvän tutkimushoitoon.

Daklinza yhdessä pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin kanssa

Useimmin ilmoitetut haittavaikutukset olivat väsymys, päänsärky, kutina, anemia, influenssan kaltainen sairaus, pahoinvointi, unettomuus, neutropenia, voimattomuus, ihottuma, ruokahalun heikkeneminen, ihon kuivuminen, hiustenlähtö, kuume, lihaskipu, ärtyneisyys, yskä, ripuli, hengenahdistus ja nivelkipu. Useimmin (esiintymistiheys vähintään 1 %) ilmoitetut vähintään asteen 3 haittavaikutukset olivat neutropenia, anemia, lymfopenia ja trombosytopenia. Daklatasviirin turvallisuusprofiili yhteiskäytössä pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin kanssa oli samankaltainen kuin pelkällä pegyloidulla alfainterferonilla ja ribaviriinilla todettu, mukaan lukien kirroosipotilaat.

Haittavaikutukset taulukoituina

Haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 5 hoito-ohjelmittain, elinjärjestelmittain ja esiintymistiheyksittäin: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintymistiheysluokassa vakavuudeltaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 5: Haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa

Elinluokka	Haittavaikutukset	
Esiintymistiheys	<i>Daklinza + sofosbuviiri + ribaviriini N=203</i>	<i>Daklinza + sofosbuviiri N=476</i>
Veri ja imukudos		
hyvin yleinen	anemia	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		
yleinen	ruokahalun heikkeneminen	
Psykkiset häiriöt		
yleinen	unettomuus, ärtyneisyys	unettomuus
Hermosto		
hyvin yleinen	päänsärky	päänsärky
yleinen	heitehuimaus, migreeni	heitehuimaus, migreeni
Verisuonisto		
yleinen	kuumat aallot	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		
yleinen	hengenahdistus, rasituksen liittyvä hengenahdistus, yskä, nenän tukkoisuus	
Ruoansulatuselimistö		
hyvin yleinen	pahoinvointi	
yleinen	ripuli, oksentelu, vatsakipu, ruokatorven refluksitauti, ummetus, suun kuivuminen, ilmavaivat	pahoinvointi, ripuli, vatsakipu
Iho ja ihonalainen kudos		
yleinen	ihottuma, hiustenlähtö, kutina, ihon kuivuminen	
Luusto, lihakset ja sidekudos		
yleinen	nivelkipu, lihaskipu	nivelkipu, lihaskipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		
hyvin yleinen	väsymys	väsymys

Laboratorioarvojen poikkeamat

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa Daklinzaa käytettiin yhdessä sofosbuviirin ja ribaviriinin kanssa tai ilman ribaviriinia, 2 %:lla potilaista hemoglobiinipitoisuus laski asteen 3 tasoisesti. Näistä potilaista kaikki saivat Daklinzaa yhdessä sofosbuviirin ja ribaviriinin kanssa. Kokonaisbilirubiini suureni asteen 3/4 tasoisesti 5 %:lla potilaista (kaikilla potilailla oli jokin seuraavista: HIV-infektio ja samanaikainen atsanaviirilääkitys, Child–Pugh A, B, tai C -tason kirroosi tai aiempi maksansiirto).

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Sydämen rytmihäiriöt

Vakavia bradykardia- ja johtumishäiriötapauksia on havaittu, kun Daklinza-valmistetta käytetään yhdessä sofosbuvuiri-valmisteen ja samanaikaisesti amiodaronin ja/tai muiden sykettä hidastavien lääkkeiden kanssa tai ilman niitä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Pediatriset potilaat

Daklinzan turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta*.

4.9 Yliannostus

Daklatasviirin tahattomista yliannostuksista kliinisissä tutkimuksissa on vain vään kokemusta. Ensimmäisen vaiheen kliinisissä tutkimuksissa ei ilmennyt odottamattomia haittavaikutuksia terveillä tutkittavilla, jotka saivat enintään 100 mg kerran vuorokaudessa enintään 14 päivän ajan tai enintään 200 mg:n kerta-annoksia.

Daklatasviirin yliannostukseen ei tunneta mitään vastalääkettä. Daklatasviirin yliannostusta hoidetaan yleisin tukitoimin, joihin kuuluvat myös peruselintoimintojen seuranta ja potilaan kliinisen tilan tarkkailu. Dialyysi ei todennäköisesti pienennä plasman daklatasviiripitoisuutta merkittävästi, koska daklatasviiri sitoutuu proteiineihin suuressa määrin (99 %) ja sen molekyylipaino on > 500.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Viruksen vaikuttavat lääkeaineet, ATC-koodi: J05AP07

Vaikutusmekanismi

Daklatasviiri on ei-rakenteellisen replikaatioproteiini 5A:n (NS5A) estäjä. NS5A-proteiinilla on monia eri tehtäviä, ja se on olennainen osa HCV-replikaatiokompleksia. Daklatasviiri estää sekä viruksen RNA:n monistumista että virionin kokoamista.

Antiviraalinen tehon sovitteilyssä

Daklatasviiri estää HCV:n genotyyppien 1a ja 1b monistumista solupohjaisissa replikonin määritysmenetelmissä; sen efektiivinen pitoisuus (50 %:n pieneneminen, EC₅₀) on määritysmenetelmän mukaan 0,003–0,050 nM genotyypille 1a ja 0,001–0,009 nM genotyypille 1b. Daklatasviirin EC₅₀-arvo replikonimäärityksessä oli 0,003–1,25 nM genotyypeille 3a, 4a, 5a ja 6a, 0,001–0,009 nM genotyypille 2a ja 0,020 nM genotyypin 2a (JFH-1) infektiiviselle virukselle.

Daklatasviirilla osoitettiin solupohjaista HCV-replikonijärjestelmää käyttäneissä yhdistelmä tutkimuksissa sekä additiivisia että synergistisiä yhteisvaikutuksia alfainterferonin, HCV:n ei-rakenteellisen proteiini 3:n (NS3) proteaasimestäjien (PI), HCV:n ei-rakenteellisen proteiini 5B:n (NS5B) ei-nukleosidirakenteisten estäjien ja HCV NS5B:n nukleosidianalogien kanssa. Antiviraalisen tehon antagonismia ei havaittu.

Daklatasviirilla ei havaittu kliinisesti merkityksellistä antiviraalista tehoa useita erilaisia RNA- ja DNA-virusia, ei myöskään HI-virusta, vastaan. Tämä vahvistaa, että HCV-spesifistä kohdetta estävä daklatasviiri on HCV:n suhteen erittäin selektiivinen.

Resistenssi soluviljelyssä

Solupohjaisessa replikonimääritysmenetyksessä havaittiin genotyypeissa 1–4 daklatasviiriresistenssiä aiheuttavia substituutioita NS5A:n aminoterminalisen pään aminohappoalueella 100. Usein havaittuja resistenssiä aiheuttavia substituutioita genotyypissä 1b olivat L31V ja Y93H ja genotyypissä 1a puolestaan M28T, L31V/M, Q30E/H/R ja Y93C/H/N. Nämä substituutiot tuottivat vähäistä resistenssiä ($EC_{50} < 1$ nM) genotyyppiin 1b suhteen ja suurempaa resistenssiä genotyyppiin 1a suhteen (EC_{50} enintään 350 nM). Vastustuskykyisimmät variantit, joissa oli yhden aminohapon substituutio, olivat genotyypissä 2a F28S ($EC_{50} > 300$ nM) ja genotyypissä 3a Y93H ($EC_{50} > 1$ 000 nM). Genotyypissä 4 substituutiot kohdissa 30 ja 93 ($EC_{50} < 16$ nM) valikoituivat usein.

Ristiresistenssi

HCV-replikonit, jotka ilmensivät daklatasviiriin liittyviä resistenssiä aiheuttavia substituutioita, pysyivät täysin herkinä alfainterferonille ja muille vaikutusmekanismiltaan erilaisille HCV-lääkkeille, kuten NS3-proteasainestäjille ja NS5B-polymeraasin (nukleosidi- ja ei-nukleosidirakenteisille) estäjille.

Kliininen teho ja turvallisuus

Useimmissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa daklatasviiriä käytettiin yhdessä sofosbuviriin tai pegyloidyn alfainterferonin ja ribaviriinin kanssa, plasman HCV RNA -pitoisuus määritettiin COBAS TaqMan HCV -testillä (versio 2.0), jota käytetään High Pure System -järjestelmän kanssa ja jossa alempi mittausraja (*lower level of quantification*, LLOQ) on 25 IU/ml. ALLY-3C-tutkimuksessa (AI444379) HCV RNA -pitoisuus määritettiin Roche COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV-testillä (versio 2.0), jossa LLOQ on 15 IU/ml. HCV:n paranemisen ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden lukumäärä, joilla saavutettiin SVR. SVR:n määrittelyä AI444040-, ALLY-1 (AI444215)-, ALLY-2 (AI444216)-, ALLY-3 (AI444218)-, ALLY-3C (AI444379)-, AI444042- ja AI444043-tutkimuksissa oli HCV RNA -pitoisuus alle alemman mittausrajan 12 viikon kuluttua hoidon päättymisestä (SVR12) ja AI444010-tutkimuksessa HCV RNA:ta ei saanut olla havaittavissa 24 viikon kuluttua hoidon päättymisestä (SVR24).

Daklatasviiri yhdessä sofosbuviriin kanssa

Kerran vuorokaudessa annetun 60 mg:n daklatasviiriannoksen ja kerran vuorokaudessa annetun 400 mg:n sofosburiiviannoksen yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta kroonista HCV-infektiota sairastavilla potilailla arvioitiin viidessä randoimessa satunnaistetussa tutkimuksessa (AI444040, ALLY-1, ALLY-2, ALLY-3 ja ALLY-3C).

AI444040-tutkimuksessa 211 aiempaa, joilla oli genotyyppi 1, 2 tai 3 HCV-infektio eikä kirroosia, sai daklatasviiriä ja sofosbuviriin ja ribaviriinin kanssa tai ilman sitä. Genotyyppi 1 HCV-infektiopotilaita oli 167, joista 126 ei ollut saanut aiempaa hoitoa ja 41:llä aiempi hoito proteasainestäjällä (PI) (bosepreviiri tai telapreviiri) oli epäonnistunut. Yksikään 44 potilaasta, joilla oli genotyyppi 2 (n = 26) tai 3 (n = 18) HCV-infektio, ei ollut saanut aiempaa hoitoa. Hoito kesti 12 viikkoa 82:lla aiemmin hoitamattomalla genotyyppi 1 HCV-infektiopotilaalla ja 24 viikkoa tutkimuksen kaikilla muilla potilailla. Potilaiden (n = 211) mediaani-ikä oli 54 vuotta (vaihteluväli 20–70 v). Potilaista 83 % oli valkoihoisia, 12 % mustaihoisia/afroamerikkalaisia, 2 % aasialaisia ja 20 % latinalaisamerikkalaisia tai Yhdysvalloissa asuvia latinalaisamerikkalaisia. Keskimääräinen pistemäärä FibroTestistä (validoitu, kajoamaton diagnostinen määrittely) oli 0,460 (vaihteluväli 0,03–0,89). FibroTest-pistemäärän muutuminen vastaavaksi Metavir-pistemääräksi viittaa siihen, että 35 %:lla kaikista potilaista (35 %:lla potilaista, joiden aiempi proteasainestäjähoito oli epäonnistunut; 30 %:lla genotyyppi 2 tai 3 potilaista) oli \geq vaikeusasteen F3 maksafibroosi. Useimmilla potilaista (71 %:lla, mukaan lukien 98 % potilaista, joiden aiempi proteasainestäjähoito oli epäonnistunut) oli IL-28B rs12979860 ja muu kuin CC-genotyyppi.

SVR12:n saavutti 99 % genotyyppi 1 HCV-potilaista, 96 % genotyyppi 2 HCV-potilaista ja 89 % genotyyppi 3 potilaista (ks. taulukot 6 ja 7). Vaste oli nopea (viruskuorma viikolla 4 osoitti, että yli 97 % potilaista vastasi hoitoon), eivätkä siihen vaikuttaneet HCV-alytppi (1a/1b), IL-28B-genotyyppi tai ribaviriinin käyttö. Niillä aiemmin hoitamattomilla potilailla, joilta HCV RNA -pitoisuudet saatiin määritettyä molemmilla seurantaviikoilla 12 ja 24, SVR12:n ja SVR24:n konkordanssi oli 99,45 % hoidon kestästä riippumatta.

Hoitovaste oli aiemmin hoitamattomilla genotyypin 1 HCV-potilailla samankaltainen riippumatta siitä, kestäkö hoito 12 vai 24 viikkoa (taulukko 6).

Taulukko 6: Hoitotulokset – daklatasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmä genotyypin 1 HCV-potilaille AI444040-tutkimuksessa

	Aiemmin hoitamattomat			Aiempi telapreviiri- tai bosepreviirihoito epäonnistunut		
	daklatasviiri + sofosbuviiri n = 70	daklatasviiri + sofosbuviiri + ribaviriini n = 56	Yhteensä n = 126	daklatasviiri + sofosbuviiri n = 21	daklatasviiri + sofosbuviiri + ribaviriini n = 20	Yhteensä n = 41
Hoidon loputtua HCV RNA ei havaittavissa	70 (100 %)	56 (100 %)	126 (100 %)	19 (91 %)	19 (95 %)	38 (93 %)
SVR12 (yhteensä)*	70 (100 %)	55 (98 %)*	125 (99 %)*	21 (100 %)	20 (100 %)	41 (100 %)
12 viikon hoito	41/41 (100 %)	40/41 (98 %)	81/82 (99 %)	--	--	--
24 viikon hoito	29/29 (100 %)	15/15 (100 %)	44/44 (100 %)	21 (100 %)	20 (100 %)	41 (100 %)
≥ F3 maksafibroosi	--	--	41/41 (100 %)	--	--	20/20 (100 %)

* Potilaita, joiden tiedot puuttuivat seurantaviikolta 12, pidettiin hoitoon vastanneina, jos heiltä seuraavaksi saatu HCV RNA -arvo oli < LLOQ. Yhdeltä aiemmin hoitamattomalta potilaalta puuttuivat tiedot molemmilta hoidon jälkeisiltä seurantaviikoilta 12 ja 24.

Taulukko 7: Hoitotulokset – daklatasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmä 24 viikon ajan aiemmin hoitamattomille genotyypin 2 tai 3 HCV-potilaille AI444040-tutkimuksessa

	Genotyyppi 2			Genotyyppi 3		
	daklatasviiri + sofosbuviiri n = 17	daklatasviiri + sofosbuviiri + ribaviriini n = 9	Genotyypin 2 potilaita yhteensä n = 26	daklatasviiri + sofosbuviiri n = 13	daklatasviiri + sofosbuviiri + ribaviriini n = 5	Genotyypin 3 potilaita yhteensä n = 18
Hoidon loputtua HCV RNA ei havaittavissa	17 (100 %)	9 (100 %)	26 (100 %)	11 (85 %)	5 (100 %)	16 (89 %)
SVR12*	17 (100 %)	8 (89 %)*	25 (96 %)*	11 (85 %)	5 (100 %)	16 (89 %)
≥ F3 maksafibroosi			8/8 (100 %)			5/5 (100 %)
Virologinen epäonnistuminen						
Virologisen vasteen menettäminen**	0	0	0	1 (8 %)	0	1 (6 %)
Relapsi**	0	0	0	1/11 (9 %)	0	1/16 (6 %)

* Potilaita, joiden tiedot puuttuivat seurantaviikolta 12, pidettiin hoitoon vastanneina, jos heiltä seuraavaksi saatu HCV RNA -arvo oli < LLOQ. Yhdeltä genotyypin 2 HCV-potilaalta puuttuivat tiedot molemmilta hoidon jälkeisiltä seurantaviikoilta 12 ja 24.

** Virologisen vasteen menettänyt potilas täytti alkuperäisen tutkimussuunnitelman määritelmän, jonka mukaan HCV RNA -arvon oli vahvistetusti oltava < LLOQ ja havaittavissa viikolla 8. Relapsi määriteltiin HCV RNA -pitoisuudeksi ≥ LLOQ seurannassa, sen jälkeen kun HCV RNA oli < LLOQ hoidon loputtua. Relapsi sisältää havainnot seurantaviikon 24 loppuun saakka.

Pitkälle edennyt kirroosi ja maksansiirto (ALLY-1)

ALLY-1-tutkimuksessa daklatasviiria, sofosbuviiria ja ribaviriinia annosteltiin 12 viikon ajan. Hoitoa arvioitiin 113 aikuisella, joilla oli krooninen hepatiitti C sekä Child–Pugh A, B tai C -kirroosi (n=60) tai toistuva HCV-infektio maksansiirron jälkeen (n=53). Tutkimukseen soveltuvia potilaita olivat genotyypin 1, 2, 3, 4, 5 ja 6 HCV-infektiopotilaat. Potilaat saivat kerran päivässä 60 mg daklatasviiria, kerran päivässä 400 mg sofosbuviiria sekä ribaviriinia (aloitusannos 600 mg) 12 viikon ajan, ja heitä seurattiin 24 viikon ajan hoidon jälkeen. Potilaiden demografiset tiedot ja sairauksien pääpiirteet on koottu taulukkoon 8.

Taulukko 8: Demografiset tiedot ja sairauksien pääpiirteet ALLY-1-tutkimuksessa

	Kirroosikohortti N = 60	Maksansiirtopotilaat N = 53
Ikä (vuosia): mediaani (vaihteluväli)	58 (19–75)	59 (22–82)
Rotu: valkoihoinen	57 (95 %)	51 (96 %)
mustaihoinen/afroamerikkalainen	3 (5 %)	1 (2 %)
muu	0	1 (2 %)
HCV-genotyyppi:		
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 %)
Fibroosin aste		
F0	0	6 (11 %)
F1	1 (2 %)	10 (19 %)
F2	3 (5 %)	7 (13 %)
F3	8 (13 %)	13 (25 %)
F4	43 (80 %)	16 (30 %)
Ei raportoitu	0	1 (2 %)
CP-luokat		EM
CP A	12 (20 %)	
CP B	32 (53 %)	
CP C	16 (27 %)	
MELD-pisteet		EM
keskiarvo	13,3	
mediaani	13,0	
Q1, Q3	10, 16	
min, max	8, 27	

EM: Ei määritetty

83 % (50/60) kirroosikohortin ja 94 % maksansiirtokohortin potilaista saavutti SVR12:n. Child–Pugh A tai B -potilaiden (92–94 %) ja Child–Pugh C -potilaiden välillä oli ilmeinen ero (taulukko 9). SVR-arvot olivat vertailukelpoisia iästä, rodusta, sukupuolesta, IL28B-alleelistatuksesta tai lähtötilanteen HCV RNA -tasosta riippumatta. Kirroosikohortissa 4 hepatosellulaarista karsinoomaa sairastavaa potilasta sai maksansiirron 1–71 päivää hoidosta, 4:stä potilaasta 3 sai 12 viikon laajennetun hoidon maksansiirron jälkeen ja 1 potilas (hoidon kesto 23 päivää ennen siirtoa) ei saanut laajennettua hoitoa. Kaikki 4 potilasta saavuttivat SVR12:n.

Taulukko 9: Hoidon tulokset, daklatasviiria sofosbuviirin ja ribaviriinin kanssa 12 viikon ajan saaneet kirroosipotilaat tai potilaat, joilla maksansiirron jälkeen on ollut toistuvia HCV-infektioita, ALLY-1-tutkimus

	Kirroosikohortti N=60	Maksansiirtopotilaat N=53
Hoidon loputtua	58/60 (97 %)	53/53 (100 %)

Taulukko 9: Hoidon tulokset, daklatasviiria sofosbuviirin ja ribaviriinin kanssa 12 viikon ajan saaneet kirroosipotilaat tai potilaat, joilla maksansiirron jälkeen on ollut toistuvia HCV-infektioita, ALLY-1-tutkimus

	Kirroosikohortti N=60		Maksansiirtopotilaat N=53	
HCV RNA ei havaittavissa	SVR12	Relapsi	SVR12	Relapsi
Kaikki potilaat	50/60 (83 %)	9/58* (16 %)	50/53 (94 %)	3/53 (6 %)
Kirroosi			EM	EM
CP A	11/12 (92 %)	1/12 (8 %)		
CP B	30/32 (94 %)	2/32 (6 %)		
CP C	9/16 (56 %)	6/14 (43 %)		
Genotyyppi 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 %)
Genotyyppi 2	4/5 (80 %)	1/5 (20 %)	--	--
Genotyyppi 3	5/6 (83 %)	1/6 (17 %)	10/11 (91 %)	1/11 (9 %)
Genotyyppi 4	4/4 (100 %)	0 %	--	--
Genotyyppi 6	--	--	1/1 (100 %)	0 %

EM: Ei määritetty

* 2 potilaalla oli HCV RNA:ta määritettävissä hoidon päätyttyä. 1 näistä potilaista saavutti SVR:n.

Samanaikainen HCV/HIV-infektio (ALLY-2)

ALLY-2-tutkimuksessa 153 aikuista potilasta, joilla oli sekä krooninen hepatiitti C että HIV-infektio, hoidettiin 12 viikon ajan daklatasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmällä. Potilaista 101 ei ollut aiemmin saanut HCV-hoitoa ja 52 potilasta oli saanut aiemmin HCV-hoitoa, joka oli epäonnistunut.

Tutkimukseen soveltuvia potilasta olivat genotyypin 1, 2, 3, 4, 5 ja 6 HCV-potilaat, mukaan lukien sellaiset potilaat, joilla kirroosi on kompensaatiossa (Child–Pugh A). Daklatasviiriannosta säädettiin sopimaan samanaikaiseen antiretroviraaliseen lääkitykseen. Potilaiden demografiset tiedot ja lähtötilanteen sairaustiedot on koottu taulukkoon 10.

Taulukko 10: Demografiset tiedot ja lähtötilannetiedot ALLY-2-tutkimuksessa

Tiedot potilaista	daklatasviiri + sofosbuviiri 12 viikkoa N = 153
Ikä (vuosina): mediaani (vaihteluväli)	53 (24–71)
Kotutu:	
valkoihoinen	97 (63 %)
mustaihoinen/afroamerikkalainen	50 (33 %)
muu	6 (4 %)
HCV-genotyyppi:	
1a	104 (68 %)
1b	23 (15 %)
2	13 (8 %)
3	10 (7 %)
4	3 (2 %)

Taulukko 10: Demografiset tiedot ja lähtötilannetiedot ALLY-2-tutkimuksessa

Tiedot potilaista	daklatasviiri + sofosbuviiri 12 viikkoa N = 153
Kompensaatiossa oleva kirroosi	24 (16 %)
Samanaikainen HIV-hoito:	
PI-pohjainen	70 (46 %)
NNRTI-pohjainen	40 (26 %)
Muu	41 (27 %)
Ei mikään	2 (1 %)

SVR12:n saavutti 97 % (149/153) potilaista, jotka saivat daklatasviiriä ja sofosbuviiriä 12 viikon ajan ALLY-2-tutkimuksessa. SVR-arvot olivat > 94 % kaikissa antiretroviraalisissa yhdistelmähoidoissa (cART), PI- ja NNRTI-hoidoissa sekä integraasin estäjähoidoissa (INSTI). SVR-arvot olivat verrannollisia HIV-hoidosta, potilaan iästä, rodusta, sukupuolesta, IL28B-alleelistatuksesta tai lähtötilanteen HCV RNA -tasosta riippumatta. Tulokset aiemman hoidon mukaan ryhmiteltynä ovat taulukossa 11.

ALLY-2-tutkimuksen kolmanteen hoitoryhmään kuului 50 HCV-potilasta, joilla oli myös HIV-infektio ja jotka eivät olleet saaneet aiempaa HCV-hoitoa. Potilaat saivat daklatasviiriä ja sofosbuviiriä 8 viikon ajan. Näiden 50 potilaan demografiset tiedot ja lähtötilannetiedot olivat yleisesti ottaen verrannollisia 12 viikkoa tutkimushoitoa saaneisiin potilaisiin. 8 viikkoa hoitoa saaneiden potilaiden SVR-arvo oli tällä hoidon kestolla matalampi, yhteenveto esitetään taulukossa 11.

Taulukko 11: Hoidon tulokset, daklatasviiriä yhdessä sofosbuviirin kanssa saaneet HCV/HIV-potilaat, ALLY-2-tutkimus

	8 viikon hoito	12 viikon hoito	
	HCV-potilaat, ei aiempaa hoitoa N=50	HCV-potilaat, ei aiempaa hoitoa N=101	HCV-potilaat, saaneet aiempaa hoitoa* N=52
Hoidon loputtua	50/50 (100 %)	100/101 (99 %)	52/52 (100 %)
HCV RNA ei havaittavissa			
SVR12	38/50 (76 %)	98/101 (97 %)	51/52 (98 %)
Ei kirroosia**	34/44 (77 %)	88/90 (98 %)	34/34 (100 %)
Kirroosi**	3/5 (60 %)	8/9 (89 %)	14/15 (93 %)
Genotyyppi 1	31/41 (76 %)	80/83 (96 %)	43/44 (98 %)
Genotyyppi 1b	28/35 (80 %)	68/71 (96 %)	32/33 (97 %)
Genotyyppi 2	3/6 (50 %)	12/12 (100 %)	11/11 (100 %)
Genotyyppi 3	5/6 (83 %)	11/11 (100 %)	2/2 (100 %)
Genotyyppi 4	2/3 (67 %)	6/6 (100 %)	4/4 (100 %)
Genotyyppi 4	0	1/1 (100 %)	2/2 (100 %)
Virologinen epäonnistuminen			
HCV RNA havaittavissa hoidon lopussa	0	1/101 (1 %)	0
Relapsi	10/50 (20 %)	1/100 (1 %)	1/52 (2 %)

Taulukko 11: Hoidon tulokset, daklatasviiria yhdessä sofosbuviirin kanssa saaneet HCV/HIV-potilaat, ALLY-2-tutkimus

	8 viikon hoito		12 viikon hoito	
	HCV-potilaat, ei aiempaa hoitoa N=50	HCV-potilaat, ei aiempaa hoitoa N=101	HCV-potilaat, saaneet aiempaa hoitoa*	HCV-potilaat, saaneet aiempaa hoitoa* N=52
Hoidon jälkeinen tieto puuttuu	2/50 (4 %)	1/101 (1 %)		0

* Pääasiassa interferonipohjainen hoito +/-NS3/4 PI.

** Kirroosi määritettiin maksabiopsialla, FibroScanilla (>14,6 kPa) tai FibroTest-pistemäärällä (≥0,75) ja aspartaattiaminotransferaasi: verihiutaleiden määrä -suhdeluvulla [(ASAT): platelet ratio index (APRI) >2]. 5 potilaan kirroosistatusta ei voitu määrittää.

HCV genotyyppi 3 (ALLY-3)

ALLY-3-tutkimuksessa 12 viikon ajan annetun daklatasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmää arvioitiin 152 aikuisella, joilla oli genotyyppin 3 HCV-infektio; potilaista 101 oli aiemmin hoitamattomia ja 51 potilaan aiempi antiviraalinen hoito oli epäonnistunut. Mediaani-ikä oli 55 vuotta (vaihteluväli 24–73); 90 % potilaista oli valkoihoisia; 4 % oli mustaihoisia/afroamerikkalaisia; 5 % oli aasialaisia; 16 % latinalaisamerikkalaisia tai Yhdysvalloissa asuvia latinalaisamerikkalaisia. Mediaani viruskuorma oli 6,42 log₁₀ IU/ml, ja 21 %:lla potilaista oli kompensoitu kirroosi. Useimmilla potilaista (61 %) oli IL-28B rs12979860 ja muu kuin CC-genotyyppi.

SVR12:n saavutti 90 % aiemmin hoitamattomista potilaista ja 86 % aiemmin hoidetuista potilaista. Vaste oli nopea (viruskuorma viikolla 4 osoitti, että yli 95 % potilaista vastasi hoitoon) eikä IL-28B-genotyyppi vaikuttanut siihen. SVR12-arvot olivat matalampia kirroosipotilailla (ks. taulukko 12).

Taulukko 12: Hoitotulokset – daklatasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmä 12 viikon ajan genotyyppin 3 HCV-potilaille ALLY-3-tutkimuksessa

	Aiemmin hoitamattomat N=101	Aiemmin hoidetut* N=51	Yhteensä N=152
Hoidon loputtua			
HCV RNA ei havaittavissa	100 (99 %)	51 (100 %)	151 (99 %)
SVR12	91 (90 %)	44 (86 %)	135 (89 %)
Ei kirroosia**	73/75 (97 %)	32/34 (94 %)	105/109 (96 %)
Kirroosi**	11/19 (58 %)	9/13 (69 %)	20/32 (63 %)
Virologinen epäonnistuminen			
Virologisen vasteen menetäminen	0	0	0
HCV RNA havaittavissa hoidon loputtua	1 (1 %)	0	1 (0,7 %)
Relapsi	9/100 (9 %)	7/51 (14 %)	16/151 (11 %)

* Pääasiassa interferonipohjainen hoito, mutta 7 potilasta sai sofosbuviiria + ribaviirinia ja 2 potilasta sai syklofiiliiniin estäjää.

** Kirroosi määritettiin 14 potilaalla maksabiopsialla (METAVIR F4), 11 potilaalla FibroScanilla (>14,6 kPa) ja 7 potilaalla FibroTest-pistemäärällä (≥0,75) ja aspartaattiaminotransferaasi: verihiutaleiden määrä -suhdeluvulla [(ASAT): platelet ratio index (APRI) >2]. Kirroosistatus ei ollut tiedossa tai sen määrittäminen oli tulokseton (FibroTest-pistemäärä >0,48 - <0,75 tai APRI >1 - ≤2) 11 potilaalla.

HCV genotyyppi 3 ja kompensoitu kirroosi (ALLY-3C)

ALLY-3C-tutkimuksessa 24 viikon ajan annetun daklatasviirin, sofosbuviirin ja ribaviriinin yhdistelmää arvioitiin 78 aikuisella, joilla oli genotyyppin 3 HCV-infektio ja kompensoitu kirroosi. Suurin osa potilaista oli miehiä (57 [73,1 %]); mediaani-ikä oli 55 vuotta (vaihteluväli 33–70); 88,5 % potilaista oli valkoihoisia; 9,0 % oli aasialaisia; 2,6 % oli Amerikan intiaaneja tai Alaskan alkuperäiskansojen väestöä; potilaista 54 (69,2 %) oli aiemmin hoitamattomia ja 24 (30,8 %) oli saanut aiemmin hoitoa. Mediaani HCV RNA oli 6,38 log₁₀ IU/mL; suurimmalla osalla potilaista (59 %) oli IL-28B rs12979860 ja muu kuin CC-genotyyppi. Tutkimuksessa hoidetuista potilaista seitsemälläkymmenelläseitsemällä (77 [98,7 %]) oli genotyyppin 3a HCV-infektio ja 1 potilaalla (1,3 %) oli genotyyppin 3b HCV-infektio.

SVR12:n saavutti 88,5 % potilaista: aiemmin hoitamattomista 92,6 % ja aiemmin hoitoa saaneista 79,2 % (ks. taulukko 13). SVR12 saavutettiin useimmissa alaryhmissä usein, mukaan lukien sukupuoli, ikä, rotu, lähtötilan HCV RNA ja IL-28B-genotyyppi. Kaikki 3 potilasta, joilla oli samanaikainen HCV/HIV-infektio saavuttivat SVR12:n.

Taulukko 13: Hoitotulokset – daklatasviirin, sofosbuviirin ja ribaviriinin yhdistelmä 24 viikon ajan potilaille, joilla on genotyyppin 3 HCV ja kirroosi ALLY-3C-tutkimuksessa

	Aiemmin hoitamattomat N=54	Aiemmin hoidetut N=24	Yhteensä N=78
Hoidon loputtua HCV RNA ei havaittavissa	54/54 (100,0 %)	21/24 (87,5 %)	75/78 (96,2 %)
Hoitoon vastanneet potilaat (SVR12)	50/54 (92,6 %)	19/24 (79,2 %)	69/78 (88,5 %)*
Hoitoon vastaamattomat potilaat (ei-SVR12)	4/54 (7,4 %)	5/24 (20,8 %)	9/78 (11,5 %)
Virologinen epäonnistuminen			
Virologisen vasteen menettäminen	0	0	0
HCV RNA havaittavissa hoidon loputtua	0	2/24 (8,3 %)	2/78 (2,6 %)
Relapsi	0	2/21 (9,5 %)	2/75 (2,7 %)
Muu kuin virologinen epäonnistuminen			
Muu hoitoon vastannut potilas**	4/54 (7,4 %)	0	4/78 (5,1 %)
Ei HCV RNA:ta hoidon aikana	0	1/24 (4,2 %)	1/78 (1,3 %)

* Yksi aiemmin hoitoa saanut potilas saavutti SVR12:n paikallisin HCV RNA -tuloksin.

** Muiden hoitoon vastaamattomien potilaiden joukossa oli 4 potilasta, joilla HCV RNA < LLOQ, eli joiden HCV RNA:n määrää ei ollut mitattavissa (*target not detected*, TND) hoidon loputtua, mutta potilaat menetettiin hoidon jälkeisessä seurannassa viikolla 12 tai sen jälkeen sekä 1 potilas, josta ei ole hoidon aikaisia HCV RNA-tuloksia, koska hänen hoitonsa keskeytyi varhaisessa vaiheessa.

Erityisluvallinen käyttö

Erityisluvallisissa tutkimuksissa hoidettiin HCV-infektiopotilaat (kaikki genotyypit), joilla oli suuri dekompensoitun tai kuoleman riski ilman hoitoa seuraavan 12 kuukauden aikana. Genotyyppin 3 infektiopotilaita hoidettiin daklatasviirilla + sofosbuviirilla +/- ribaviriinilla 12 tai 24 viikon ajan. Alustavassa analyysissä pidempi hoidon kesto oli yhteydessä pienempään (noin 5 %) relapsin riskiin. Ribaviriinin lisäämisen merkittävyydestä 24 viikon hoito-ohjelmaan ei ole saatavilla tietoa. Yhdessä

kohortissa suurinta osaa potilaista hoidettiin daklatasviirilla + sofosbuviirilla + ribaviriinilla 12 viikon ajan. Relapsien esiintyvyys oli noin 15 %, ja samankaltainen kuin Child–Pugh A, B ja C -luokituksen potilailla. Tehokkuusvertailu 12 ja 24 viikon hoito-ohjelmien kesken ei ole mahdollista erityisluvallisisissa tutkimuksissa.

Daklatasviiri yhdessä pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin kanssa

AI444042 ja AI444010 olivat satunnaistettuja kaksoissokkotutkimuksia, joissa arvioitiin daklatasviirin, pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin (PEG-IFN/RBV) yhdistelmähoidon tehoa ja turvallisuutta kroonisen HCV-infektion hoidossa aiemmin hoitamattomilla aikuisilla, joilla oli jokin kompensoitu maksasairaus (mukaan lukien kirroosi). AI444042-tutkimukseen otettiin genotyypin 4 HCV-potilaita ja AI444010-tutkimukseen sekä genotyypin 1 että 4 HCV-potilaita. AI444043 oli avoin, yhden hoitoryhmän tutkimus, jossa arvioitiin daklatasviirin ja PEG-IFN/RBV-yhdistelmähoidon kroonisen genotyypin 1 HCV-infektion hoidossa aiemmin hoitamattomilla aikuisilla, joilla oli myös HIV.

AI444042: Potilaat saivat joko daklatasviiria 60 mg kerran vuorokaudessa (n = 82) tai lumelääkettä (n = 42) yhdessä PEG-IFN/RBV:n kanssa 24 viikon ajan. PEG-IFN/RBV-hoitoa jatkettiin vielä 24 viikon ajan niillä daklatasviirilla hoidetuilla potilailla, joilla havaittiin HCV RNA:ta joko viikolla 4 tai 12, sekä kaikilla lumelääkettä saaneilla potilailla. Hoidettujen potilaiden mediaani-ikä oli 49 vuotta (vaihteluväli 20–71); 77 % potilaista oli valkoihoisia; 19 % oli mustaihoisia/afroamerikkalaisia; 4 % oli latinalaisamerikkalaisia tai Yhdysvalloissa asuvia latinalaisamerikkalaisia. Kymmenellä prosentilla potilaista oli kompensoitu kirroosi, ja 75 %:lla potilaista oli IL-28B rs12979860 ja muu kuin CC-genotyyppi. AI444042-tutkimuksen hoitotulokset on esitetty taulukossa 14. Vaste oli nopea (HCV RNA oli viikolla 4 < LLOQ 91 %:lla daklatasviirilla hoidetuista potilaista). SVR12:n saavuttivat useammin ne potilaat, joilla oli IL-28B ja CC-genotyyppi, kuin ne, joilla oli muu kuin CC-genotyyppi, tai ne, joiden lähtötilanteen HCV RNA -pitoisuus oli alle 800 000 IU/ml. Daklatasviirilla hoidetut potilaat saavuttivat kuitenkin SVR12:n useammin kuin lumelääkkeellä hoidetut potilaat yhdenmukaisesti kaikissa alaryhmissä.

AI444010: Potilaat saivat joko daklatasviiria 60 mg kerran vuorokaudessa (n = 158) tai lumelääkettä (n = 78) yhdessä PEG-IFN/RBV:n kanssa viikon 12 loppuun asti. Ne potilaat, jotka saivat daklatasviiria 60 mg kerran vuorokaudessa ja joiden HCV RNA oli < LLOQ viikolla 4 eikä enää havaittavissa viikolla 10, satunnaistettiin saamaan vielä 12 viikon ajan joko 60 mg daklatasviiria + PEG-IFN/RBV:tä tai lumelääkettä + PEG-IFN/RBV:tä, jolloin hoidon kokonaiskesto oli 24 viikkoa. Alun perin lumelääkeryhmään satunnaistettut potilaat ja ne daklatasviiriryhmään kuuluneet, joiden HCV RNA ei ollut < LLOQ viikolla 4 ja joilla HCV RNA:ta oli havaittavissa viikolla 10, jatkoivat PEG-IFN/RBV-hoitoa 48 viikon ajan. Hoidettujen potilaiden mediaani-ikä oli 50 vuotta (vaihteluväli 18–67). Potilaista 79 % oli valkoihoisia, 13 % mustaihoisia/afroamerikkalaisia, 1 % aasialaisia ja 9 % latinalaisamerikkalaisia tai Yhdysvalloissa asuvia latinalaisamerikkalaisia. Potilaista 7 %:lla oli kompensoitu kirroosi; 22 %:lla oli genotyypin 1 HCV (72 %:lla 1a ja 20 %:lla 1b) ja 8 %:lla genotyypin 4 HCV. Potilaista 65 %:lla oli IL-28B rs12979860 ja muu kuin CC-genotyyppi.

Taulukossa 14 on esitetty AI444010-tutkimuksen hoitotulokset genotyypin 4 HCV-potilailla. SVR12:n saavutti 64 % genotyypin 1 HCV-potilaista (54 %:lla 1a ja 84 %:lla 1b), jotka saivat daklatasviirin ja PEG-IFN/RBV:n yhdistelmää, ja 36 % potilaista, jotka saivat lumelääkkeen ja PEG-IFN/RBV:n yhdistelmää. Niillä daklatasviirilla hoidetuilla potilailla, joilta saatiin HCV RNA -tulokset molemmilla seurantaaviikoilla 12 ja 24, SVR12:n ja SVR24:n konkordanssi oli 97 % HCV:n genotyypin 1 suhteen ja 100 % HCV:n genotyypin 4 suhteen.

Taulukko 14: Hoitotulokset – daklatasviirin, pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin (PEG-IFN/RBV) yhdistelmä aiemmin hoitamattomille genotyypin 4 HCV-potilaille

	Tutkimus AI444042		Tutkimus AI444010	
	daklatasviiri + PEG-IFN/RBV n = 82	PEG-IFN/R BV n = 42	daklatasviiri + PEG-IFN/RBV n = 12	PEG-IFN/R BV n = 6
Hoidon loputtua				
HCV RNA ei havaittavissa	74 (90 %)	27 (64 %)	12 (100 %)	4 (67 %)
SVR12*	67 (82 %)	18 (43 %)	12 (100 %)	3 (50 %)
Ei kirroosia	56/69 (81 %)**	17/38 (45 %)	12/12 (100 %)	3/6 (50 %)
Kirroosi	7/9 (78 %)**	1/4 (25 %)	0	0
Virologinen epäonnistuminen				
Virologisen vasteen menettäminen hoidon aikana	8 (10 %)	15 (36 %)	0	0
Relapsi	2/74 (3 %)	8/27 (30 %)	0	1/4 (25 %)

* Potilaita, joiden tiedot puuttuivat seuranta- viikolta 12, pidettiin hoitoon vastanneina, jos heiltä seuraavaksi saatu HCV RNA -arvo oli < LLOQ.

** Neljän daklatasviiri + PEG-IFN/RBV -ryhmään kuuluneen potilaan kirroosistatusta ei ilmoitettu.

AI444043: 301:ä aikaisemmin hoitamattomaa genotyypin 1 HCV-potilasta, joilla oli myös HIV (10 %:lla kompensoitu kirroosi) hoidettiin daklatasviirin ja PEG-IFN/RBV-yhdistelmähoidolla. Daklatasviirin annos oli 60 mg kerran vuorokaudessa; tarvittaessa sitä muutettiin samanaikaisesti käytettävien viruslääkkeiden vuoksi (ks. kohta 4.5). Potilaat, jotka saivat virologista vastetta [HCV RNA ei havaittavissa viikoilla 4 ja 12], lopettivat lääkehoidon 24 viikon jälkeen, kun taas ne potilaat, jotka eivät saaneet virologista vastetta, saivat 24 viikon PEG-IFN/RBV-lisähoitoa saaden yhteensä 48 viikkoa tutkimuslääkettä. SVR12:n saavutti 74 % tämän tutkimuksen potilaista (genotyyppi 1a: 70 %, genotyyppi 1b: 79 %).

Tehoa koskevat pitkäaikaiset tulokset

Tietoja on saatavilla päättyneestä seuranta-tutkimuksesta, jossa arvioitiin vasteen pysyvyyttä noin 3 vuoden ajan daklatasviirihoidon jälkeen. Yhtään relapsia ei ilmennyt niillä daklatasviiria ja sofosbuviriinia (± ribaviriinia) saaneilla 258 potilaalla, jotka saavuttivat SVR12:n ja joita seurattiin tämän jälkeen 38 kuukauden (mediaani) ajan. Relapsin määritelmä oli, että vahvistettu tai viimeisin saatavilla oleva HCV RNA oli ≥ LLOQ seurannassa. Niistä daklatasviirin ja PEG-IFN/RBV:n yhdistelmähoidon saaneista 302 potilaasta, jotka saavuttivat SVR12:n ja joita seurattiin tämän jälkeen 44 kuukautta (mediaani), 2 % (n = 6) potilaista relapsoitui.

Resistenssi kliinisissä tutkimuksissa

Lähtötilanteessa ilmenevien NS5A-resistenssiin liittyvien varianttien (RAV) esiintyvyys

Lähtötilanteessa ilmeneviä NS5A-resistenssiin liittyviä variantteja havaittiin kliinisissä tutkimuksissa daklatasviirista useasti. Yhdeksässä vaiheen 2/3 tutkimuksessa, joissa daklatasviiria annettiin yhdessä pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin kanssa tai yhdessä sofosbuviriinin ja ribaviriinin kanssa tai ilman ribaviriinia, tällaisia NS5A-resistenssiin liittyviä variantteja havaittiin lähtötilanteessa seuraavasti: 7 % oli genotyypin 1a infektiota (M28T, Q30, L31 ja/tai Y93), 11 % genotyypin 1b infektiota (L31 ja/tai Y93H), 51 % genotyypin 2 infektiota (L31M), 8 % genotyypin 3 infektiota (Y93H) ja 64 % genotyypin 4 infektiota (L28 ja/tai L30).

Daklatasviiri yhdessä sofosbuviriinin kanssa

Lähtötilanteen NS5A-resistenssiin liittyvien varianttien (RAV) vaikutus parantuneiden osuuteen
Yllä kuvatuilla lähtötilanteen NS5A-resistenssiin liittyvillä varianteilla ei ollut merkittävää vaikutusta parantuneiden osuuteen, kun potilaita hoidettiin yhdistelmällä sofosbuviiri + daklatasviiri +/- ribaviriini, poikkeuksena Y93H RAV genotyypin 3 infektiopotilailla (havaittiin 16/192 [8 %] potilaalla). SVR12-arvo genotyypin 3 infektiopotilailla, joilla oli kyseinen RAV, oli alentunut (käytännössä relapsina hoitovasteen loppumisen jälkeen), etenkin kirroosipotilailla. Yleinen paranemisaste 12 viikkoa sofosbuviiria ja daklatasviiria (ilman ribaviriinia) saaneilla genotyypin 3 infektiopotilailla, joilla oli Y93H RAV, oli 7/13 (54 %), kun se potilailla ilman Y93H RAV:a oli 134/145 (92 %). 12 viikkoa sofosbuviiria, daklatasviiria ja ribaviriinia saaneilla genotyypin 3 infektiopotilailla ei ollut lähtötilanteessa Y93H RAV:a, minkä takia SVR-tuloksia ei voida arvioida.

Resistenssin kehittyminen

Yhdistetyssä analyysissä daklatasviiria ja sofosbuviiria ribanaviirin kanssa tai ilman sitä vaiheen 2 ja 3 tutkimuksissa saaneita potilaita oli 629 ja he saivat hoitoa 12 tai 24 viikkoa. Näistä potilaista 34 täyttivät resistenssianalyysin kriteerit virologisen epäonnistumisen tai tutkimuksen aikaisen keskeyttämisen takia tai siksi, että HCV RNA oli yli 1 000 IU/ml. Havaitut kehittyvät NS5A-resistenssiin liittyvät variantit on raportoitu taulukossa 15.

Taulukko 15: Yhteenveto havaituista tuoreista HCV NS5A -substituutioista hoidon tai seurannan aikana genotyypin 1–3 HCV-infektiopotilailla ilman SVR12:a

Kategoria/ Substituutio n (%)	Genotyyppi 1a N=301	Genotyyppi 1b N=79	Genotyyppi 2 N=44	Genotyyppi 3 N=197
Hoitoon vastaamattomat potilaat (ei-SVR12)	14*	1	2*	21**
joilla sekvenssi lähtötilanteessa ja sen jälkeen	12	1	1	20
joilla kehittynyt NS5A RAV***	10 (83 %)	1 (100 %)	0	16 (80 %)
M28: T	2 (17 %)	--	--	0
Q30: H, K, R	2 (75 %)	--	--	--
L31: I, M, V	2 (17 %)	0	0	1 (5 %)
P32-deleetio	0	1 (100 %)	0	0
H58: D, P	2 (17 %)	--	--	--
S62: L	--	--	--	2 (10 %)
Y93: C, H, N	2 (17 %)	0	0	11 (55 %)

* Potilas/potilaita menetetty seurannassa

** Yksi potilas/virheeksi katsottu potilas (ei-SVR) saavutti SVR:n

*** Seuratut NS5A RAV-aminohappopositiot ovat 28, 29, 30, 31, 32, 58, 62, 92, ja 93

Sofosbuviiri-resistenssiin liittyvä substituutio S282T havaittiin vain yhdellä genotyypin 3 potilaalla ilman SVR12:a.

Daklatasviiripohjaisia hoitoja saaneilla potilailla daklatasviiri-resistenssiin liittyvien substituutioiden on osoitettu kestävän 3 vuotta hoidon jälkeen ja sitä kauemmin.

Daklatasviiri yhdessä pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin kanssa

NS5A-resistenssiin liittyvät variantit (kohdissa M28T, Q30, L31 ja Y93 genotyypin 1a osalta sekä L31 ja Y93 genotyypin 1b osalta) lisäävät hoitoon vastaamattomuuden riskiä potilailla, jotka eivät ole saaneet aiempaa hoitoa ja joilla on genotyypin 1a ja 1b infektiot. Lähtötilanteessa ilmenevillä NS5A-resistenssiin liittyvillä varianteilla ei ole ilmeistä vaikutusta parantuneiden osuuteen potilailla, joilla on genotyypin 4 infektiot.

Kun daklatasviiria annettiin yhdessä pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin kanssa eikä hoitovastetta todettu, NS5A-resistenssiin liittyviä variantteja ilmeni yleisesti epäonnistumisen

yhteydessä (139/153 genotyypin 1a potilailla ja 49/57 genotyypin 1b potilailla). Useimmin todetut NS5A-resistenssiin liittyvät variantit olivat Q30E tai Q30R yhdessä L31M:n kanssa. Suurimmalla osalla genotyypin 1a potilaista, joiden hoito epäonnistui, todettiin kehittyviä NS5A-variantteja kohdassa Q30 (127/139 [91 %]). Suurimmalla osalla genotyypin 1b potilaista, joiden hoito epäonnistui, todettiin kehittyviä NS5A-variantteja kohdassa L31 (37/49 [76 %]) ja/tai kohdassa Y93H (34/49 [69 %]). Pienellä määrällä potilaita, joilla oli genotyypin 4 infektio ja jotka eivät vastanneet hoitoon, havaittiin substituutioita L28M ja L30H/S epäonnistumisen yhteydessä.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset daklatasviirin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien kroonisen hepatiitti C:n hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Daklatasviirin farmakokineettisiä ominaisuuksia on arvioitu terveillä aikuisilla ja kroonista HCV-infektiota sairastaneilla potilailla. Kun aiemmin hoitamattomille potilaille, joilla oli krooninen genotyypin 1 HCV-infektio, annettiin toistuvasti daklatasviiria 60 mg kerran vuorokaudessa suun kautta yhdessä pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin kanssa, daklatasviirin C_{max} -arvon geometrinen keskiarvo (CV%) oli 1 534 (58) ng/ml, AUC_{0-24h} oli 1 4122 (70) ng·h/ml ja C_{min} oli 232 (83) ng/ml.

Imeytyminen

Tablettina annettu daklatasviiri imeytyi nopeasti toistuvassa annoksella suun kautta, ja huippupitoisuus plasmassa saavutettiin 1–2 tunnissa.

Daklatasviirin C_{max} -, AUC - ja C_{min} -arvot suurenevät lähes suhteessa annokseen. Kun daklatasviiria annettiin kerran vuorokaudessa, vakaa tila saavutettiin noin kahden päivän kuluttua. Daklatasviirialtistus oli 60 mg:n annoksella samaa luokkaa terveillä tutkittavilla ja HCV-infektiota sairastaneilla potilailla. *In vitro*- ja *in vivo* -tutkimukset osoittivat, että daklatasviiri on P-gp:n substraatti. Tablettimuodon absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 67 %.

Ruoan vaikutus suun kautta annetun lääkkeen imeytymiseen

Kun terveille tutkittaville annettiin 60 mg:n daklatasviiritabletti hyvin rasvaisen aterian jälkeen, daklatasviirin C_{max} -arvo pieneni 28 % ja AUC -arvo 23 % verrattuna paastoarvoihin. Kevyen aterian jälkeen annettu 60 mg:n daklatasviiritabletti ei pienentänyt daklatasviirialtistusta.

Jakautuminen

Daklatasviiri sitoutui vakaa-tilassa HCV-infektiopotilailla proteiineihin noin 99-prosenttisesti riippumatta annoksesta annettulla annosvälillä (1–100 mg). Niillä potilailla, jotka saivat 60 mg:n daklatasviiritablettia suun kautta ja sen jälkeen 100 mikrog [^{13}C , ^{15}N]-daklatasviiria laskimoon, arvioitu vakaa-tilan jakautumistilavuus oli 47 litraa. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että daklatasviiri kulkeutuu maksan soluihin aktiivisesti ja passiivisesti. Aktiivisen kuljetuksen välittäjinä toimivat OCT1 ja muut tuotantomat takaisinottoon osallistuvat kuljettajaproteiinit, mutta eivät orgaanisten anionien kuljettaja (CAT) 2, natriumin ja taurokolaatin yhteiskuljettajapolypeptidi (NTCP) tai OATP:t.

Daklatasviiri estää P-gp:tä, OATP 1B1:tä ja BCRP:tä. Daklatasviiri estää munuaisten takaisinoton kuljettajia, OAT 1:tä ja 3:a ja OCT2:a, mutta sillä ei odotettavasti ole kliinistä vaikutusta näiden kuljettajien substraattien farmakokinetiikkaan.

Biotransformaatio

In vitro- ja *in vivo* -tutkimusten mukaan daklatasviiri on CYP3A:n substraatti, ja CYP3A4 on tärkein metaboliasta vastaava CYP-isoentsyymi. Metaboliittien pitoisuus verenkierrassa oli enintään 5 % kanta-aineen pitoisuudesta. Daklatasviiri ei estänyt *in vitro* ($IC_{50} > 40$ mikrog) CYP-entsyymejä 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ja 2D6.

Eliminaatio

Kun terveille tutkittaville annettiin suun kautta kerta-annos ^{14}C -daklatasviiria, 88 % koko radioaktiivisuudesta mitattiin ulosteista (53 % muuttumattomana lääkeaineena) ja 6,6 % erittyi virtsaan (pääasiassa muuttumattomana lääkeaineena). Nämä tutkimustulokset osoittavat, että maksa on pääasiallinen daklatasviiria puhdistava elin ihmisillä. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että daklatasviiri kulkeutuu maksasoluihin aktiivisesti ja passiivisesti. Aktiivisen kuljetuksen välittäjinä toimivat OCT1 ja muut tuntemattomat takaisinottoon osallistuvat kuljettajaproteiinit. Kun HCV-infektiopotilaille annettiin daklatasviiria toistuvasti, eliminaation terminaalinen puoliintumisaika oli 12–15 tuntia. Kokonaispuhdistuma oli 4,24 l/h niillä potilailla, jotka saivat 60 mg:n daklatasviiritabletin suun kautta ja sen jälkeen 100 mikrog [^{13}C , ^{15}N]-daklatasviiria laskimoon.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Daklatasviirin farmakokinetiikkaa on tutkittu suun kautta annetun 60 mg:n kerta-annoksen jälkeen tutkittavilla, joilla ei ollut HCV-infektiota mutta joilla oli munuaisten vajaatoiminta. Sitoutumattoman daklatasviirin AUC-arvo arvioitiin 18 % suuremmaksi niillä, joiden glomerulussuodospainus (GFRe-CG_r) oli 60 ml/min; 39 % suuremmaksi niillä, joiden GFRe-CG_r oli 30 ml/min ja 51 % suuremmaksi niillä, joiden GFRe-CG_r oli 15 ml/min. Verrattuna tutkittaviin, joiden munuaiset toimivat normaalisti, hemodialyysia tarvinneilla loppuvaiheen munuaissairautta sairastaneilla daklatasviirin AUC-arvo suureni 27 % ja sitoutumattoman daklatasviirin AUC-arvo 20 % (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Daklatasviirin farmakokinetiikkaa suun kautta annetun 30 mg:n kerta-annoksen jälkeen on tutkittu vertaamalla tutkittavia, joilla ei ollut HCV-infektiota mutta joista osalla oli lievä (Child–Pugh A), keskivaikea (Child–Pugh B) tai vaikea (Child–Pugh C) maksan vajaatoiminta ja joista osalla maksantoiminta oli normaalia. Daklatasviirin C_{max}- ja AUC-arvot (sekä sitoutumaton että proteiineihin sitoutunut lääkeaine) olivat pienemmät tutkittavilla, joilla ei ollut maksan vajaatoiminta. Maksan vajaatoiminta ei kuitenkaan vaikuttanut kliinisesti merkittävästi sitoutumattoman daklatasviirin pitoisuuteen (ks. kohta 4.2).

Iäkkäät

Kliinisten tutkimustulosten populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, ettei iällä ole ilmeistä vaikutusta daklatasviirin farmakokinetiikkaan.

Pediatriset potilaat

Daklatasviirin farmakokinetiikkaa pediatrisissa potilaissa ei ole arvioitu.

Sukupuoli

Sukupuoli tunnistettiin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä tilastollisesti merkitseväksi kovariaatiksi suun kautta annetun daklatasviirin näennäisessä puhdistumassa (CL/F): naistutkittavien CL/F oli hieman pienempi kuin miehillä. Daklatasviirialtistukseen kohdistuvan vaikutuksen suuruusluokka ei ollut kliinisesti tärkeä.

Rotu

Kliinisten tutkimustulosten populaatiofarmakokineettisessä analyysissä rotu (luokat ”muut” [potilaat, jotka eivät ole valkoihoisia, mustaihoisia eivätkä aasialaisia] ja ”mustaihoiset”) tunnistettiin tilastollisesti merkitseväksi kovariaatiksi daklatasviirin näennäisessä puhdistumassa suun kautta (CL/F) ja näennäisessä jakautumistilavuudessa (V_d/F); tämän vuoksi altistus on hieman suurempi kuin valkoihoisilla potilailla. Vaikutus daklatasviirialtistukseen ei ole kuitenkaan suuruudeltaan kliinisesti merkittävä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksikologia

Eläimille tehdyissä toistuvan altistuksen toksisuustutkimuksissa havaittiin maksaan (Kupffer-solujen hypertrofia/hyperplasia, mononukleaarisolujen infiltraatit ja sappitiehyyden hyperplasia) ja lisämunuaisiin (sytoplasman vakuolisaatiomuutokset ja lisämunuaisten kuorikerroksen

hypertrofia/hyperplasia) kohdistuvia vaikutuksia altistustasoilla, jotka olivat samaa luokkaa tai hieman suuremmat kuin kliininen AUC-altistus. Koirilla havaittiin solumäärän vähenemistä luuytimessä ja tähän korreloivia kliinis-patologisia muutoksia, kun altistus oli 9 kertaa suurempi kuin kliininen AUC-altistus. Mitään näistä vaikutuksista ei ole havaittu ihmisillä.

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Daklatasviiri ei ollut karsinogeeninen hiirelle, kun altistus oli 8 kertaa suurempi kuin kliininen AUC-altistus, eikä rotalle, kun altistus oli 4 kertaa suurempi kuin kliininen AUC-altistus. Näyttöä mutageenisesta tai klastogeenisestä aktiivisuudesta ei havaittu *in vitro* -mutageenisuustesteissä (Amesin testi), nisäkkään mutaatiotesteissä kiinanhamsterin munasarjasoluilla eikä *in vivo* suun kautta annossa rotan mikrotumatesteissä.

Hedelmällisyys

Yhdelläkään tutkittulla daklatasviiriannoksella ei ollut vaikutuksia naarasrottien hedelmällisyyteen. Naarailla, joilla ei ilmennyt mitään vaikutuksia, suurin AUC-arvo oli 18 kertaa suurempi kuin kliininen AUC-altistus. Urosroilla ainoat lisääntymisen päätapahtumiin kohdistuneet vaikutukset olivat eturauhasen/rakkularauhasen painonmuutokset ja epämuodostuneiden siittiöiden hyvin vähäinen lisääntyminen annoksella 200 mg/kg/vrk. Kumpikaan näistä löydöksistä ei kuitenkaan heikentänyt hedelmällisyyttä eikä vähentänyt uroksen siittämien elinkelpoisten sikiöiden lukumäärää. Tähän annokseen liittyvä AUC-arvo oli uroksilla 19 kertaa suurempi kuin kliininen AUC-altistus.

Alkioiden ja sikiöiden kehitys

Daklatasviiri on alkio toksinen ja teratogeeninen rotalle, kun altistus on vähintään 4 kertaa suurempi kuin kliininen AUC-altistus, ja kaniinille, kun altistus on vähintään 16 kertaa suurempi kuin kliininen AUC-altistus. Kehitystoksisuus ilmeni alkioiden ja sikiöiden letanteetin lisääntymisenä, sikiöpainon pienenemisenä ja sikiön epämuodostumien ja erilaisten variaatioiden ilmaantuvuuden lisääntymisenä. Epämuodostumat kohdistuivat rotalla lähinnä aivoihin, kalloon, silmiin, korviin, nenään, huuliin, suulakeen tai raajoihin ja kaniinilla kylkiluihin ja verenkiertoelimistöön. Näillä kummallakin eläinlajilla havaittiin emotoksisuutta, joka ilmeni kuolemina, keskenmenoina, haitallisina kliinisinä merkkeinä, laihtumisena ja ruoankulutuksen vähenemisenä, silloin kun altistus rotalla oli 25 kertaa suurempi ja kaniinilla 72 kertaa suurempi kuin kliininen AUC-altistus.

Rotan pre- ja postnataalista kehitystä selvittäneessä tutkimuksessa ei ilmennyt emo- eikä kehitystoksisuutta, kun annos oli enintään 50 mg/kg/vrk ja siihen liittynyt AUC-arvo 2 kertaa suurempi kuin kliininen AUC-altistus. Suurimman annoksen (100 mg/kg/vrk) aiheuttama emotoksisuus ilmeni kuolemina ja dystokiana; kehitystoksisuus ilmeni jälkeläisten elinkelpoisuuden lievänä heikkenemisenä pre- ja neonataalisina kausina sekä syntymäpainon pienenemisenä, joka säilyi täyskasvuisuuteen asti. Tähän annokseen liittyvä AUC-arvo on 4 kertaa suurempi kuin kliininen AUC-altistus.

Erittyminen maitoon

Daklatasviiri erittyi imettävän rotan maitoon pitoisuutena, joka on 1,7–2 kertaa suurempi kuin daklatasviirin pitoisuus emon plasmassa.

6 FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosi, vedetön
Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Piidioksidi (E551)
Magnesiumstearaatti

Tabletin kalvopäällyste
Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 400
Indigokarmiinalumiini (E132)
Rautaoksidi, keltainen (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

30 kuukautta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Polyvinyylidikloridi/polyklooritrifluorieteeni (PVC/PCTFE), läpinäkyvä
lämpösuojakuoppa/alumiinifoliotausta.
Pakkauskoko 28 kalvopäällysteistä tablettia yksittäispakatuissa lämpösuojapakkauksissa, joissa on repäisylinjat.
Pakkauskoko 28 kalvopäällysteistä tablettia kalenteripakkauksissa, joissa ei ole repäisylinjoja.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bristol-Myers Squibb Pharma E EIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/939/001
EU/1/14/939/002
EU/1/14/939/003
EU/1/14/939/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22. elokuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{KK/VVVV}

Lisätietoä tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja aikaisissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääkeurvytoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmä muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).
- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Jotta voidaan arvioida Daklinzaan liittyvää maksasolusyövän uusiutumista, myyntiluvan haltijan on toteutettava sovitun protokollan mukainen prospektiivinen turvallisuustutkimus käyttämällä hyvin määritellystä potilaskohortista saatuja tietoja ja toimitettava tutkimuksen tulokset. Lopullinen tutkimusraportti on toimitettava:	vuoden 2023 toiseen vuosineljännekseen mennessä

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELON TEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Daklinza 30 mg kalvopäällysteiset tabletit
daklatasviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 30 mg daklatasviiria (dihydrokloridina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 kalvopäällysteistä tablettia
28 x 1 kalvopäällysteinen tabletti

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/939/001 28 tablettia (kalenteripakkaus)
EU/1/14/939/002 28 x 1 tabletti

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Daklinza 30 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSITTÄISPAKATUN (REPÄISYLINJAT) LÄPIPAINOPAKKAUKSEN TEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Daklinza 30 mg tabletit
daklatasviiri

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

BMS

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

KALENTERIPAKKAUKSEN (EI REPÄISYLINJOJA) TEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Daklinza 30 mg tabletit
daklatasviiri

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai Tiistai Keskiviikko Torstai Perjantai Lauantai Sunnuntai

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELON TEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Daklinza 60 mg kalvopäällysteiset tabletit
daklatasviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 60 mg daklatasviiria (dihydrokloridina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 kalvopäällysteistä tablettia
28 x 1 kalvopäällysteinen tabletti

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/939/003 28 tablettia (kalenteripakkaus)
EU/1/14/939/004 28 x 1 tabletti

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Daklinza 60 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

YKSITTÄISPAKATUN (REPÄISYLINJAT) LÄPIPAINOPAKKAUKSEN TEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Daklinza 60 mg tabletit
daklatasviiri

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

BMS

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

KALENTERIPAKKAUKSEN (EI REPÄISYLINJOJA) TEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Daklinza 60 mg tabletit
daklatasviiri

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai Tiistai Keskiviikko Torstai Perjantai Lauantai Sunnuntai

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Daklinza 30 mg kalvopäällysteiset tabletit Daklinza 60 mg kalvopäällysteiset tabletit daklatasviiri

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Daklinza on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Daklinzaa
3. Miten Daklinzaa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Daklinzan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Daklinza on ja mihin sitä käytetään

Daklinzan vaikuttava aine on daklatasviiri. Sitä käytetään aikuisille C-hepatiitin hoitoon. C-hepatiitti on C-hepatiittiviruksen aiheuttama infektiosairaus, joka vaikuttaa maksaan.

Tämä lääke estää C-hepatiittiviruksen lisääntymistä ja uusien solujen tartuttamista. Tämä pienentää C-hepatiittiviruksen määrää elimistössä ja poistaa virusta verestä ajan myötä.

Daklinzaa käytetään aina yhdessä muiden C-hepatiitti-infektioilääkkeiden kanssa: sitä ei saa koskaan käyttää yksinään.

Sinun on hyvin tärkeää lukea myös muiden Daklinzan kanssa käyttämiesi lääkkeiden pakkausselosteet. Jos sinulla on kysyttävää lääkkeistäsi, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Daklinzaa

Älä ota Daklinzaa

- jos olet allerginen daklatasviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu tämän pakkausselosteen kohdassa 6).
- jos käytät parhaillaan jotakin seuraavista lääkkeistä (joko suun kautta tai jollain muulla koko elimistöön vaikuttavalla tavalla):
 - fenytoiini, karbamatsepiini, okskarbatsepiini tai fenobarbitaali, joita käytetään epilepsiakohtausten hoitoon
 - rifampisiini, rifabutiini tai rifapentiini, antibiootteja tuberkuloosin hoitoon
 - deksametasoni, steroidilääke allergia- ja tulehdussairauksien hoitoon
 - mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*, kasvirohdosvalmiste) sisältävät lääkkeet.

Nämä lääkkeet heikentävät Daklinzan vaikutusta ja tämä saattaa johtaa siihen, että hoito ei tehoa. Jos käytät jotakin näistä lääkkeistä, kerro siitä heti lääkärillesi.

Koska Daklinzaa käytetään aina yhdessä muiden C-hepatiitti-infektioilääkkeiden kanssa, tutustu näiden muiden lääkkeiden pakkausselosteiden kohtaan ”Älä ota”. Jos pakkausselosteiden tiedot herättävät kysymyksiä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin otat Daklinzaa.

Kerro lääkärille, jos jokin seuraavista koskee sinua:

- käytät tällä hetkellä tai olet käyttänyt muutaman viime kuukauden aikana amiodaronia, jota käytetään rytmihäiriöiden hoitoon (jos olet käyttänyt tätä lääkettä, lääkäri voi harkita muita lääkkeitä)
- sinulla on tai on ollut hepatiitti B -virusinfektio, sillä lääkäri saattaa tällöin haluta tarkastella sinua tarkemmin
- maksasi on vaurioitunut eikä toimi kunnolla (dekompensoitu maksasairaus)
- sinulla on diabetes. Veresi glukoosipitoisuutta on ehkä seurattava tavallista tarkemmin ja/tai diabeteslääkitystäsi pitää muuttaa Daklinza-hoidon aloittamisen jälkeen. Joidenkin potilaiden verensokeripitoisuus on pienentynyt (hypoglykemia) Daklinza-valmisteen kaltaisilla lääkkeillä annettavan hoidon aloittamisen jälkeen.

Kerro lääkärille heti, jos käytät jotakin lääkettä sydänvaivoihin ja jos olet hoidon aikana joitakin seuraavista oireista:

- hengenahdistus
- huimauksen tunne
- sydämentykytys
- pyörtyminen.

Lapset ja nuoret

Daklinzaa ei suositella alle 18-vuotiaille potilaille. Daklinzan käyttöä lapsille ja nuorille ei ole vielä tutkittu.

Muut lääkevalmisteet ja Daklinza

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä siksi, koska Daklinza voi vaikuttaa toisten lääkkeiden toimintaan. Lisäksi toiset lääkkeet voivat vaikuttaa Daklinzan toimintaan. Lääkäri saattaa muuttaa Daklinzan annostusta tai saattaa olla, että et voi ottaa Daklinzaa tiettyjen lääkkeiden kanssa.

Älä ota Daklinzaa, jos käytät samanaikaisesti jotakin seuraavista lääkkeistä:

- fenytoiini, karbamatsepiini, okskarbatsepiini tai fenobarbitaali, joita käytetään epilepsiahoitoon
- rifampisiini, rifabutiini tai rifapentiini, antibiootteja tuberkuloosin hoitoon
- deksametasoni, steroidilääke allergia- ja tulehdussairauksien hoitoon
- nälkikuismaa (*Hypericum perforatum*, kasvirohdosvalmiste) sisältävät lääkkeet.

Nämä lääkkeet heikentävät Daklinzan vaikutusta, jolloin hoitosi ei tehoa. Jos otat jotakin näistä lääkkeistä, kerro siitä heti lääkärille.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle seuraavien lääkkeiden mahdollisesta käytöstä:

- amiodaroni tai digoksiini, käytetään rytmihäiriöiden hoitoon
- atatsanaviiri/ritonaviiri, atatsanaviiri/kobisistaatti, elvitegraviiri/kobisistaatti/emtrisitabiini/tenofoviiri disoproksiilifumaraatti -yhdistelmätabletti, etraviriini, nevirapiini tai efavirentsi, joilla hoidetaan HIV-infektiota
- bosepreviiri tai telapreviiri, joilla hoidetaan C-hepatiitti-infektiota
- klaritromysiini, telitromysiini tai erytromysiini, joilla hoidetaan bakteeri-infektioita

- varfariini ja muut samankaltaiset K-vitamiinin antagonisteiksi kutsutut lääkkeet, joita käytetään veren ohentamiseen. Lääkärisi saattaa lyhentää verikokeiden ottoväliä, jotta veresi hyytymiskykyä voidaan tarkkailla
- dabigatraanieteksilaaatti, jolla ehkäistään veritulppia
- ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli tai vorikonatsoli, joilla hoidetaan sieni-infektioita
- verapamiili, diltiatseemi, nifedipiini tai amlodipiini, joilla lasketaan verenpainetta
- rosuvastatiini, atorvastatiini, fluvastatiini, simvastatiini, pitavastatiini tai pravastatiini, joilla pienennetään veren kolesterolipitoisuutta
- suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet.

Lääkärin on ehkä muutettava Daklinza-annostasi, jos käytät sen kanssa samanaikaisesti joitakin näistä lääkkeistä.

Raskaus ja ehkäisy

Kerro lääkäriille, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista. Jos tulet raskaaksi, lopeta Daklinzan käyttö ja kerro asiasta heti lääkäriille.

Jos olet raskaana, älä ota Daklinzaa.

Jos voit tulla raskaaksi, käytä luotettavaa ehkäisymenetelmää Daklinza-hoidon aikana ja 5 viikon ajan sen päättymisen jälkeen.

Daklinzaa käytetään joskus yhdessä ribaviriinin kanssa. Ribaviriini voi vammauttaa syntymätöntä lasta. Siksi on hyvin tärkeää, ettet sinä (tai kumppanisi) tule raskaaksi tämän hoidon aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö Daklinza ihmisen rintamaitoon. Älä imetä Daklinza-hoidon aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jotkut potilaat ovat ilmoittaneet heitehuimausta, keskittymisvaikeuksia ja näköhäiriöitä, kun he ovat ottaneet Daklinzaa yhdessä muiden C-hepatiitti-infektio lääkkeiden kanssa. Jos sinulla ilmenee jokin tällainen haittavaikutus, älä aja äläkä käytä mitään työkaluja tai koneita.

Daklinza sisältää laktoosia

Jos lääkäri on kertonut sinulle, että elimistösi ei siedä jotakin sokerilajia (esim. laktoosia), keskustele lääkärin kanssa ennen Daklinzan ottamista.

Daklinza sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 90 mg:n enimmäisannos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Daklinzaa otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkärintä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittu annos

Daklinzan suositusannos on **60 mg kerran päivässä**. Niele tabletti kokonaisuena. Älä pureskele tai murskaa tablettia, sillä se maistuu hyvin epämiellyttävältä. Daklinzan voi ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Joillakin muilla lääkkeillä voi olla yhteisvaikutuksia Daklinzan kanssa, jolloin Daklinzan pitoisuus elimistössä muuttuu. Jos käytät tällaisia lääkkeitä samanaikaisesti, lääkäri voi muuttaa päivittäistä Daklinza-annostasi varmistaakseen hoidon turvallisuuden ja tehon.

Koska Daklinzaa on aina käytettävä yhdessä muiden C-hepatiitti-infektio lääkkeiden kanssa, tutustu niiden pakkausselosteisiin. Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Kuinka pitkään Daklinzaa on otettava

Ota Daklinzaa niin kauan kuin lääkäri on määrännyt.

Daklinza-hoito kestää joko 12 tai 24 viikkoa. Hoidon kesto riippuu C-hepatiitti-infektion mahdollisesta aiemmasta hoidosta, maksasi kunnosta ja Daklinzan kanssa samanaikaisesti ottamistasi muista lääkkeitä. Saatat joutua ottamaan muita lääkkeitä eri pituisen ajan.

Jos otat enemmän Daklinzaa kuin sinun pitäisi

Jos vahingossa otat useampia Daklinza-tabletteja kuin mitä lääkäri on suositellut, ota heti yhteyttä lääkäriin tai lähimpään sairaalaan neuvoja varten. Pidä tablettiläpipainopakkaus mukanas, jotta voit helposti kuvailla, mitä olet ottanut.

Jos unohdat ottaa Daklinzaa

On tärkeää, ettet unohda ottaa tämän lääkkeen annosta.

Jos kuitenkin unohdat annoksen

- ja huomaat asian 20 tunnin kuluessa Daklinza-annoksen tavanomaisesta ottohetkestä, ota tabletti mahdollisimman pian. Ota tämän jälkeen seuraava annos tavanomaiseen aikaan.
- ja huomaat asian, kun Daklinza-annoksen tavanomaisesta ottohetkestä on yli 20 tuntia, odota ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta (kahta annosta lähes peräkkäin).

Jos lopetat Daklinzan oton

On tärkeää ottaa Daklinzaa koko hoitajakson ajan. Muuten lääke ei ehkä tehoa C-hepatiittivirukseen.

Älä lopeta Daklinzan ottamista, jollei lääkäri niin kehota.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käännä lääkäriin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Daklinzan ja sofosbuviirin (ilman ribaviriinia) yhteiskäytössä on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia.

Hyvin yleiset (saattaa ilmetä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- pääsärky, väsymys

Yleiset (saattaa ilmetä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- univaikeudet
- heitehuimaus
- migreeni
- pahoinvointi, ripuli, vatsakipu
- nivelkipu; lihassärky tai -aristus, joka ei johdu fyysisestä rasituksesta

Daklinzan yhteiskäytössä sofosbuviirin ja ribaviriinin kanssa on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia.

Hyvin yleiset (saattaa ilmetä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- pääsärky, pahoinvointi, väsymys
- punasolumäärän pieneneminen (anemia)

Yleiset (saattaa ilmetä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- ruokahalun heikkeneminen
- univaikeudet, ärtyneisyys
- heitehuimaus

- migreeni
- hengenahdistus, yskä, nenän tukkoisuus
- kuumat aallot
- ihon kuivuminen, poikkeava hiustenlähtö, ihottuma, kutina
- ripuli, oksentelu, vatsakipu, ummetus, närästys, liiallinen kaasunmuodostus mahalaukussa tai suolistossa
- suun kuivuminen
- nivelkipu; lihassärky tai -aristus, joka ei johdu fyysisestä rasituksesta

Daklinzan, pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidossa ilmoitetut haittavaikutukset ovat samoja kuin näiden lääkkeiden pakkausselosteissa on lueteltu. Yleisimmät näistä haittavaikutuksista on lueteltu seuraavassa.

Hyvin yleiset (saattaa ilmetä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- ruokahalun heikkeneminen
- univaikeudet
- päänsärky
- hengenahdistus
- pahoinvointi
- väsymys
- flunssankaltainen sairaus, kuume
- kutina, ihon kuivuminen, poikkeava hiustenlähtö tai hiusten oheneminen, ihottuma
- ripuli
- yskä
- nivelkipu, lihassärky tai -aristus, joka ei johdu fyysisestä rasituksesta, poikkeava voimattomuus
- ärtyneisyys
- punasolumäärän pieneneminen (anemia), valkosolujen määrän pieneneminen

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) esitellyn kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Daklinzan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkettä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Daklinza sisältää

- Vaikuttava aine on daklatasviiri. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 30 mg tai 60 mg daklatasviiria (dihydrokloridina).
- Muut aineet ovat
 - *Tabletin ydin*: vedetön laktoosi (ks. kohta 2), mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, piidioksidi (E551) ja magnesiumstearaatti.

- *Kalvopäällyste*: hypromelloosi, titaanidioksidi (E171), makrogoli 400, indigokarmiinalumiini (E132), keltainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

Daklinza 30 mg: Vihreä, kaksoiskupera, viisikulmainen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on uppopainatus ”BMS” ja toisella puolella ”213”.

Daklinza 60 mg: Vaaleanvihreä, kaksoiskupera, viisikulmainen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on uppopainatus ”BMS” ja toisella puolella ”215”.

Daklinza 30 mg ja 60 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat saatavana 28 tabletin kalenteripakkauksessa (ei repäisylinjoja) ja yksittäispakatuissa (repäisylinjat) läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanti

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 9206 550

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 (0) 21 42-0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: + 353 (0)1 483 3625

Ísland

Bristol-Myers Squibb AB hjá 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 Kft.
Tel: +371 67708347

Portugal

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

România

Bristol-Myers Squibb 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 76 4 71 00

United Kingdom

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

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi: <KK.VVVV>

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>.