

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Daklinza 30 mg filmom obložene tablete

Daklinza 60 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Daklinza 30 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži daklatavir diklorid u količini koja odgovara 30 mg daklatavira.

Daklinza 60 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži daklatavir diklorid u količini koja odgovara 60 mg daklatavira.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta od 30 mg sadrži 58 mg laktoze (bezvodne).

Jedna filmom obložena tableta od 60 mg sadrži 116 mg laktoze (bezvodne).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Daklinza 30 mg filmom obložene tablete

Zelena bikonveksna peterokutna tableta dimenzija 7,2 mm x 7,0 mm, s utisnutom oznakom "BMS" na jednoj i "213" na drugoj strani.

Daklinza 60 mg filmom obložene tablete

Svjetlozelena bikonveksna peterokutna tableta dimenzija 9,1 mm x 8,9 mm, s utisnutom oznakom "BMS" na jednoj i "215" na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Daklinza je indicirana u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje kronične infekcije virusom hepatitisa C (HCV) u odraslih (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

Za aktivnost protiv pojedinog HCV genotipa vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Daklinza mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju kroničnog hepatitisa C.

Doziranje

Preporučena doza lijeka Daklinza je 60 mg jedanput na dan, a uzima se peroralno neovisno o obrocima.

Daklinza se mora primjenjivati u kombinaciji s drugim lijekovima. Prije početka liječenja lijekom Daklinza, treba pročitati i Sažetke opisa svojstava drugih lijekova koji se primjenjuju u tom režimu.

Tablica 1: Preporučeni režim liječenja lijekom Daklinza u kombiniranoj terapiji bez interferona

Populacija bolesnika*	Režim i trajanje
<i>HCV GT 1 ili 4</i>	
Bolesnici bez ciroze	Daklinza + sofosbuvir tijekom 12 tjedana
Bolesnici s cirozom <i>CP A ili B</i>	Daklinza + sofosbuvir + ribavirin tijekom 12 tjedana ili Daklinza + sofosbuvir (bez ribavirina) tijekom 24 tjedna
<i>CP C</i>	Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirin tijekom 24 tjedna (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1)
<i>HCV GT 2</i>	
Bolesnici bez ciroze	Daklinza + sofosbuvir tijekom 12 tjedana
Bolesnici s cirozom	Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirin tijekom 24 tjedna (vidjeti dio 5.1)
<i>Povrat infekcije HCV-om nakon presađivanja jetre (GT 1, 3 ili 4)</i>	
Bolesnici bez ciroze	Daklinza + sofosbuvir + ribavirin tijekom 12 tjedana (vidjeti dio 5.1)
Bolesnici s cirozom CP stadija A ili B GT 1 ili 4 GT 3	Daklinza + sofosbuvir + ribavirin tijekom 12 tjedana Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirin tijekom 24 tjedna
Bolesnici s cirozom CP stadija C	Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirin tijekom 24 tjedna (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1)

GT: genotip; CP: Child Pugh

* Uključite bolesnike s istodobnom infekcijom virusom humane imunodeficiencije (HIV). Za preporuku doziranja s antivirusnim lijekovima za HIV pogledajte dio 4.5.

Daklinza + peginterferon alfa + ribavirin

Ovo je alternativni preporučeni režim za bolesnike s infekcijom genotipom 4, bez ciroze ili s kompenziranim cirozom. Daklinza se primjenjuje tijekom 24 tjedna, u kombinaciji s 24 – 48 tjedana liječenja peginterferonom alfa i ribavirinom:

ako je razina HCV RNK nemjerljiva i u 4. i u 12. tjednu liječenja, primjenu sva 3 lijeka u režimu treba nastaviti tijekom ukupno 24 tjedna.

ako se postigne nemjerljiva razina HCV RNK, ali ne i u 4. i u 12. tjednu, primjenu lijeka Daklinza treba prekinuti nakon 24 tjedna, a primjenu peginterferona alfa i ribavirina nastaviti tijekom ukupno 48 tjedana.

Smjernice za doziranje ribavirina

Doza ribavirina, kada se primjenjuje u kombinaciji s lijekom Daklinza, određuje se na temelju tjelesne težine (1000 mg ili 1200 mg u bolesnika teških < 75 kg odnosno ≥75 kg). Vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin.

Za bolesnike s cirozom Child-Pugh stadija A, B ili C ili povratom infekcije HCV-om nakon presađivanja jetre, preporučena početna doza ribavirina iznosi 600 mg na dan, a uzima se s hranom. Ako bolesnik dobro podnosi početnu dozu, ona se može povećati do najviše 1000 – 1200 mg na dan (prijelomna vrijednost: 75 kg). Ako bolesnik ne podnosi dobro početnu dozu, treba je smanjiti sukladno kliničkoj potrebi, na temelju izmjerenih vrijednosti hemoglobina i klirensa kreatinina (vidjeti Tablicu 2).

Tablica 2: Smjernice za doziranje ribavirina pri njegovoj istodobnoj primjeni s režimom liječenja lijekom Daklinza u bolesnika s cirozom ili nakon presađivanja

Laboratorijska vrijednost/Klinički kriteriji	Smjernica za doziranje ribavirina
Hemoglobin	
>12 g/dl	600 mg na dan
> 10 i ≤12 g/dl	400 mg na dan
> 8,5 i ≤10 g/dl	200 mg na dan
≤8,5 g/dl	Obustaviti primjenu ribavirina
Klirens kreatinina	
>50 ml/min	Slijediti gore navedene smjernice za hemoglobin
>30 i ≤50 ml/min	200 mg svaki drugi dan
≤30 ml/min ili hemodijaliza	Obustaviti primjenu ribavirina

Prilagodba doze, privremeni prekid primjene i obustava liječenja

Ne preporučuje se prilagođavanje doze lijeka Daklinza radi zbrinjavanja nuspojava. Ako se primjena drugih lijekova u režimu mora privremeno prekinuti zbog nuspojava, Daklinza se ne smije davati u monoterapiji.

Nema pravila o prekidu virološkog liječenja koja bi se mogla primijeniti na kombinaciju lijeka Daklinza sa sofosbuvironom.

Prekid liječenja u bolesnika s neodgovarajućim virološkim odgovorom tijekom liječenja lijekom Daklinza, peginterferonom alfa i ribavirinom

Malo je vjerojatno da će bolesnici s neodgovarajućim virološkim odgovorom tijekom liječenja postići produljen virološki odgovor (SVR, eng. sustained virologic response); stoga se prekid liječenja preporučuje u tih bolesnika. Granične vrijednosti HCV RNK koje upućuju na prekid liječenja (tj. pravila prekida liječenja) navedene su u Tablici 3.

Tablica 3: Pravila prekida liječenja u bolesnika koji su primali lijek Daklinza u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom s neodgovarajućim virološkim odgovorom tijekom liječenja

HCV RNK	Postupak
4. tjedan liječenja: >1000 IU/ml	Isključiti lijek Daklinza, peginterferon alfa i ribavirin
12. tjedan liječenja: ≥25 IU/ml	Isključiti lijek Daklinza, peginterferon alfa i ribavirin

Tablica 3: Pravila prekida liječenja u bolesnika koji su primali lijek Daklinza u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom s neodgovarajućim virološkim odgovorom tijekom liječenja

HCV RNK	Postupak
24. tjedan liječenja: ≥ 25 IU/ml	Isključiti peginterferon alfa i ribavirin (liječenje lijekom Daklinza je završeno u 24. tjednu)

Preporuke za doziranje istodobno primijenjenih lijekova

Jaki inhibitori citokroma P450 enzima 3A4 (CYP3A4)

Doza lijeka Daklinza mora se smanjiti na 30 mg jedanput na dan ako se uzima istodobno s jakim inhibitorima CYP3A4.

Umjereni induktori CYP3A4

Dozu lijeka Daklinza treba povećati na 90 mg jedanput na dan kada se uzima istodobno s umjerenim induktorima CYP3A4. Vidjeti dio 4.5.

Propuštene doze

Bolesnike treba uputiti da, zaborave li uzeti dozu lijeka Daklinza, propuštenu dozu trebaju uzeti što je prije moguće, pod uvjetom da je to unutar 20 sati od predviđenog vremena uzimanja. Međutim, ako se bolesnici sjetu da su propustili dozu više od 20 sati nakon što su je trebali uzeti, zaboravljenu dozu treba preskočiti, a sljedeću uzeti prema uobičajenom rasporedu.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Daklinza u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Daklinza u bolesnika s bilo kojim stupnjem oštećenja bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A, vrijednost: 5 – 6), umjerenim (Child-Pugh stadij B, vrijednost: 7 – 9) ili teškim (Child-Pugh stadij C, vrijednost: ≥ 10) oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Daklinza u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema podataka o primjeni u djece.

Način primjene

Daklinza se uzima peroralno, neovisno o obrocima. Bolesnike treba uputiti da tabletu progutaju cijelu. Filmom obložena tableta ne smije se žvakati niti drobiti jer djelatna tvar ima neugodan okus.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena s lijekovima koji snažno induciraju citokrom P450 3A4 (CYP3A4) i transporter P-glikoprotein (P-gp) mogu smanjiti izloženost lijeku Daklinza i dovesti do gubitka njegove djelotvornosti. Spomenute djelatne tvari uključuju, između ostalih, fenitoin, karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, rifampicin, rifabutin, rifapentin, sistemski deksametazon i biljni lijek gospinu travu (*Hypericum perforatum*).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Daklinza se ne smije primjenjivati u monoterapiji. Daklinza se mora primjenjivati u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje kronične infekcije HCV-om (vidjeti dijelove 4.1 i 4.2).

Teška bradikardija i srčani blok

Slučajevi teške bradikardije i srčanog bloka uočeni su kada se Daklinza koristi u kombinaciji sa sofosbuvikom i istovremeno s amiodaronom s ili bez drugih lijekova koji snižavaju srčanu frekvenciju. Mehanizam nije utvrđen.

Istovremena primjena amiodarona bila je ograničena tijekom kliničkog razvoja sofosbuvira uz izravno djelujuće antivirote. Slučajevi su potencijalno opasni po život, stoga se amiodaron smije koristiti samo u bolesnika koji primaju lijek Daklinza i sofosbuvir u slučajevima kada se drugi zamjenski antiaritmici ne podnose ili su kontraindicirani.

Ako se istovremena primjena amiodarona smatra neophodnom, preporučuje se da se bolesnike pažljivo prati prilikom početka uzimanja lijeka Daklinza u kombinaciji sa sofosbuvikom. Bolesnike kojima je utvrđen visok rizik od bradiaritmije treba se kontinuirano nadzirati tijekom 48 sati i odgovarajućem kliničkom okruženju.

Zbog dugog poluvijeka amiodarona, treba također provesti odgovarajuće nadziranje bolesnika koji su prekinuli uzimanje amiodarona unutar nekoliko posljednjih mjeseci, a započeli terapiju lijekom Daklinza u kombinaciji sa sofosbuvikom.

Sve bolesnike koji primaju lijek Daklinza i sofosbuvir u kombinaciji s amiodaronom s ili bez drugih lijekova koji snižavaju frekvenciju srca treba također upozoriti na simptome bradikardije i srčanog bloka te ih treba savjetovati da hitno potraže liječnički savjet u slučaju osjete iste.

Aktivnost protiv pojedinog genotipa

Za preporučene režime liječenja s obzirom na različite genotipove HCV-a, vidjeti dio 4.2. Za virološku i kliničku aktivnost protiv pojedinog genotipa, vidjeti dio 5.1.

Podaci koji podupiru liječenje infekcije genotipom 2 lijekom Daklinza i sofosbuvikom su ograničeni.

Podaci iz ispitivanja ALLY-3 (AI444218) podupiru terapiju lijekom Daklinza + sofosbuvikom u trajanju od 12 tjedana u liječenju prethodno neličenih i liječenih bolesnika s infekcijom genotipom 3 bez ciroze. Niže stope SVR-a zabilježene su kod bolesnika s cirozom (vidjeti dio 5.1). Podaci iz programa milosrdnog davanja lijeka koji su još u tijeku uključivali su bolesnike s infekcijom genotipom 3 i cirozom, podržavaju primjenu lijeka Daklinza + sofosbuvira kroz 24 tjedna u tih bolesnika. Značajnost dodavanja ribavirina tom režimu nije jasna (vidjeti dio 5.1).

Klinički podaci koji podupiru primjenu lijeka Daklinza i sofosbuvira u bolesnika s infekcijom HCV-om genotipa 4 i 6 su ograničeni. Nema kliničkih podataka o primjeni u bolesnika s infekcijom genotipom 5 (vidjeti dio 5.1).

Bolesnici s bolešću jetre Child-Pugh stadija C

Sigurnost i djelotvornost lijeka Daklinza u liječenju infekcije HCV-om u bolesnika s bolešću jetre Child-Pugh stadija C ustanovljene su u kliničkom ispitivanju ALLY-1 (AI444215, Daklinza + sofosbuvir + ribavirin tijekom 12 tjedana); međutim, stope SVR-a bile su niže nego u bolesnika s bolešću Child-Pugh stadija A i B. Stoga se za bolesnike s bolešću Child-Pugh stadija C preporučuje konzervativan režim liječenja lijekom Daklinza + sofosbuvikom +/- ribavirinom u trajanju od 24 tjedna (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1). Ribavirin se može dodati na temelju kliničke ocjene pojedinog bolesnika.

Istodobna infekcija HCV-om i HBV-om (virusom hepatitisa B)

Tijekom ili nakon liječenja antivirusicima koji djeluju izravno, zabilježeni su slučajevi reaktivacije virusa hepatitisa B (HBV), neki od njih sa smrtnim ishodom. Probir na HBV mora se provesti u svih bolesnika prije početka liječenja. Bolesnici istodobno zaraženi HBV-om/HCV-om izloženi su riziku od reaktivacije HBV-a te ih stoga treba pratiti i liječiti sukladno važećim kliničkim smjernicama.

Ponovno liječenje daklatazvirom

Djelotvornost lijeka Daklinza kao dijela režima ponovnog liječenja u bolesnika prethodno izloženih NS5A inhibitorima nije dokazana.

Trudnoća i kontracepcija

Daklinza se ne smije uzimati u trudnoći niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. Vrlo učinkovitu kontracepciju treba nastaviti koristiti još 5 tjedana nakon završetka terapije lijekom Daklinza (vidjeti dio 4.6).

Kada se Daklinza primjenjuje u kombinaciji s ribavirinom, primjenjive su kontraindikacije i upozorenja koja vrijede za taj lijek. U svih životinjskih vrsta izloženih ribavirinu primijećeni su značajni teratogeni i/ili embriocidni učinci; stoga je potrebno strogo paziti da se izbjegne trudnoća u bolesnica i partnerica bolesnika (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin).

Interakcije s drugim lijekovima

Istodobna primjena lijeka Daklinza može izmijeniti koncentracije drugih lijekova, a drugi lijekovi mogu izmijeniti koncentraciju daklatazvira. Vidjeti dio 4.3 za popis lijekova čija je istodobna primjena s lijekom Daklinza kontraindicirana zbog mogućeg gubitka terapijskog učinka. Vidjeti dio 4.5 za potvrđene i druge moguće interakcije s drugim lijekovima.

Primjena u bolesnika s dijabetesom

Nakon uvođenja liječenja HCV infekcije lijekom direktno djelujući antivirusik / DAA, bolesnici s dijabetesom mogu imati bolju kontrolu glukoze u krvi, što može dovesti do simptomatske hipoglikemije. Razine glukoze u bolesnika s dijabetesom koji započinju liječenje lijekom direktno djelujući antivirusik / DAA treba pažljivo nadzirati, posebno unutar prvih tri mjeseca, te prema potrebi prilagoditi lijek protiv dijabetesa. Liječnik zadužen za praćenje dijabetesa u bolesnika mora biti obaviješten o uvođenju terapije lijekom direktno djelujući antivirusik / DAA.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena lijeka Daklinza u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer sigurnost i djelotvornost u toj populaciji nisu ustanovljene.

Važne informacije o nekim sastojcima lijeka Daklinza

Daklinza sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim problemima nepodnošenja galaktoze, nedostatka laktaze ili malapsorpcije glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Bolesnici na prehrani s ograničenjem unosa natrija

Daklinza sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po maksimalnoj dozi od 90 mg tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kontraindikacije za istodobnu primjenu (vidjeti dio 4.3)

Daklinza je kontraindicirana u kombinaciji s lijekovima koji snažno induciraju CYP3A4 i P-gp, kao što su fenitoin, karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, rifampicin, rifabutin, rifapentin, sistemski deksametazon i biljni lijek gospina trava (*Hypericum perforatum*), jer oni mogu smanjiti izloženost lijeka Daklinza i dovesti do gubitka njegove djelotvornosti.

Moguće interakcije s drugim lijekovima

Daklatazvir je supstrat CYP3A4, P-gp i organskog kationskog transportera (OCT) 1. Snažni ili umjereni induktori CYP3A4 i P-gp mogu smanjiti razine daklatazvira u plazmi i njegov terapijski učinak. Istodobna primjena sa snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp je kontraindicirana, a pri istodobnoj primjeni s umjerenim induktorima ili snažnim inhibitorima CYP3A4 i P-gp preporučuje se prilagoditi dozu lijeka Daklinza (vidjeti Tablicu 4). Snažni inhibitori CYP3A4 mogu povećati razine daklatazvira u plazmi. Preporučuje se prilagodba doze lijeka Daklinza kada se primjenjuje istodobno sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (vidjeti Tablicu 4). Istodobna primjena s lijekovima koji inhibiraju aktivnost P-gp-a ili OCT1 mogla bi imati ograničen učinak na izloženost daklatazviru.

Daklatazvir je inhibitor P-gp-a, organskog anionskog transportnog polipeptida (OATP) 1B1, OCT1 te proteina rezistencije na rak dojke (BCRP). Primjena lijeka Daklinza može povećati sistemsku izloženost lijekovima koji su supstrati za P-gp, OATP 1B1, OCT1 ili BCRP, što može pojačati ili produljiti njihov terapijski učinak i nuspojave. Potreban je oprez ako lijek ima uzak terapijski raspon (vidjeti Tablicu 4).

Daklatazvir je vrlo slab induktor CYP3A4 i uzrokuje smanjenje izloženosti midazolamu od 13%. No s tim ograničenim učinkom, prilagodba doze istodobno primijenjenog supstrata CYP3A4 nije potrebna.

Za informacije o interakcijama ostalih lijekova u režimu, pročitajte Sažetke opisa svojstava tih lijekova.

Bolesnici liječeni antagonistima vitamina K

Budući da tijekom liječenja lijekom Daklinza može doći do promjene u funkciji jetre, preporučuje se pomno praćenje vrijednosti međunarodnog normaliziranog omjera (INR).

Tablični sažetak interakcija

U Tablici 4 navode se informacije iz ispitivanja interakcija između daklatazvira i drugih lijekova, uključujući kliničke preporuke za utvrđene ili potencijalno značajne interakcije između lijekovima. Klinički značajan porast koncentracije označen je kao “↑”, klinički značajan pad kao “↓”, a stanje bez klinički značajne promjene kao “↔”. Ondje gdje su dostupni, prikazani su omjeri geometrijskih srednjih vrijednosti, uz intervale pouzdanosti (engl. confidence interval, CI) od 90% navedene u zagradama. Ispitivanja prikazana u Tablici 4 provedena su u zdravim odraslim ispitanicima, osim ako nije drugačije navedeno. Tablica ne uključuje sve.

Tablica 4: Interakcije i preporuke za doziranje kod primjene s drugim lijekovima

Lijekovi prema terapijskim područjima	Interakcija	Preporuke za istodobnu primjenu
ANTIVIROTICI, HCV		
<i>Nukleotidni analogni inhibitor polimeraze</i>		
sofosbuvir 400 mg jedanput na dan (daklatazvir 60 mg jedanput na dan)	↔ daklatazvir* AUC: 0,95 (0,82; 1,10) C _{max} : 0,88 (0,78; 0,99) C _{min} : 0,91 (0,71; 1,16)	Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Daklinza ni sofosbuvira.
Ispitivanje je provedeno u bolesnika s kroničnom infekcijom HCV-om.	↔ 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)	
*Usporedba za daklatazvir temelji se na podacima iz prethodnih ispitivanja (podaci iz 3 ispitivanja daklatazvira u dozi od 60 mg jedanput na dan u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom). **GS-331007 je glavni cirkulirajući metabolit predlijeka sofosbuvira.		

Tablica 4: Interakcije i preporuke za doziranje kod primjene s drugim lijekovima

Lijekovi prema terapijskim područjima	Interakcija	Preporuke za istodobnu primjenu
Inhibitori proteaze (PI)		
boceprevir	Interakcija nije ispitivana. <i>Budući da boceprevir inhibira CYP3A4, očekuje se:</i> ↑ daklatazvir	Dozu lijeka Daklinza treba smanjiti na 30 mg jedanput na dan kada se primjenjuje istodobno s boceprevirom ili drugim snažnim inhibitorima CYP3A4.
simeprevir 150 mg jedanput na dan (daklatazvir 60 mg jedanput na dan)	↑ daklatazvir AUC: 1,96 (1,84; 2,10) C _{max} : 1,50 (1,39; 1,62) C _{min} : 2,68 (2,42; 2,98) ↑ simeprevir AUC: 1,44 (1,32; 1,56) C _{max} : 1,39 (1,27; 1,52) C _{min} : 1,49 (1,33; 1,67)	Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Daklinza pri primjeni simeprevira.
telaprevir 500 mg svakih 12 sati (daklatazvir 20 mg jedanput na dan)	↑ daklatazvir AUC: 2,32 (2,06; 2,62) C _{max} : 1,46 (1,28; 1,66) ↔ telaprevir AUC: 0,94 (0,84; 1,04) C _{max} : 1,01 (0,89; 1,13) ↑ daklatazvir AUC: 2,15 (1,87; 2,48) C _{max} : 1,32 (1,04; 1,44) ↔ telaprevir AUC: 0,99 (0,95; 1,03) C _{max} : 1,02 (0,95; 1,09) Telaprevir inhibira CYP3A4	Pri istodobnoj primjeni s telaprevirom ili drugim snažnim inhibitorima CYP3A4, dozu lijeka Daklinza treba smanjiti na 30 mg jedanput na dan.
telaprevir 750 mg svakih 8 sati (daklatazvir 20 mg jedanput na dan)		
Drugi antivirotici za liječenje HCV-a		

Tablica 4: Interakcije i preporuke za doziranje kod primjene s drugim lijekovima

Lijekovi prema terapijskim područjima	Interakcija	Preporuke za istodobnu primjenu
peginterferon alfa 180 µg jedanput na tjedan i ribavirin 1000 mg ili 1200 mg na dan u dvije odvojene doze (daklatazvir 60 mg jedanput na dan) Ispitivanje je provedeno u bolesnika s kroničnom infekcijom HCV-om.	↔ daklatazvir AUC: ↔* C_{max}: ↔* C_{min}: ↔* ↔ peginterferon alfa C_{min}: ↔* ↔ ribavirin AUC: 0,94 (0,80; 1,11) C_{max}: 0,94 (0,79; 1,11) C_{min}: 0,98 (0,82; 1,17) *U ovom su ispitivanju farmakokinetički parametri daklatazvira pri istodobnoj primjeni s peginterferonom alfa i ribavirinom bili slični onima primijećenima u ispitivanju 14-dnevne monoterapije daklatazvirom u ispitanika s infekcijom HCV-om. Najviše vrijednosti farmakokinetičkih parametara peginterferona alfa u bolesnika koji su primili peginterferon alfa, ribavirin i daklatazvir bile su slične onima u bolesnika koji su primili peginterferon alfa, ribavirin i placebo.	Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Daklinza, peginterferona alfa ni ribavirina.
ANTIVIROTICI, HIV ili HBV		
<i>Inhibitori proteaze (PI)</i>		
atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg jedanput na dan (daklatazvir 20 mg jedanput na dan)	↑ daklatazvir AUC*: 2,10 (1,95; 2,26) C_{max}*: 1,35 (1,24; 1,47) C_{min}*: 3,65 (3,25; 4,11) Ritonavir inhibira CYP3A4 *rezultati su normalizirani za dozu od 60 mg.	Pri istodobnoj primjeni s atazanavirom/ritonavirom, atazanavirom/kobicistatom ili drugim snažnim inhibitorima CYP3A4, dozu lijeka Daklinza treba smanjiti na 30 mg jedanput na dan.
atazanavir/kobicistat	Interakcija nije ispitivana. <i>Budući da atazanavir/kobicistat inhibira CYP3A4 očekuje se</i> ↑ daklatazvir	

Tablica 4: Interakcije i preporuke za doziranje kod primjene s drugim lijekovima

Lijekovi prema terapijskim područjima	Interakcija	Preporuke za istodobnu primjenu
darunavir 800 mg/ritonavir 100 mg jedanput na dan (daklatazvir 30 mg jedanput na dan)	↔ daklatazvir AUC: 1,41 (1,32; 1,50) C _{max} : 0,77 (0,70; 0,85) ↔ darunavir AUC: 0,90 (0,73; 1,11) C _{max} : 0,97 (0,80; 1,17) C _{min} : 0,98 (0,67; 1,44)	Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Daklinza 60 mg jedanput na dan, darunavira/ritonavira (800/100 mg jedanput na dan ili 600/100 mg dva puta na dan) ni darunavira/kobicistata.
darunavir/kobicistat	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↔ daklatazvir	
lopinavir 400mg/ritonavir 100 mg dva puta na dan (daklatazvir 30 mg jedanput na dan)	daklatazvir AUC: 1,15 (1,07; 1,24) C _{max} : 0,67 (0,61; 0,74) ↔ lopinavir* AUC: 1,15 (0,77; 1,72) C _{max} : 1,22 (1,06; 1,41) C _{min} : 1,54 (0,46; 5,07) * učinak daklatazvira od 30 mg na lopinavir može biti viši	Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Daklinza 60 mg jedanput na dan ni lopinavira/ritonavira.
<i>Nukleozidni/nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze (NkTI)</i>		
tenofovir dizoproksilfumarat 300 mg jedanput na dan (daklatazvir 60 mg jedanput na dan)	↔ daklatazvir AUC: 1,1 (1,01; 1,21) C _{max} : 1,06 (0,98; 1,15) C _{min} : 1,15 (1,02; 1,30) ↔ tenofovir AUC: 1,10 (1,05; 1,15) C _{max} : 0,95 (0,89; 1,02) C _{min} : 1,17 (1,10; 1,24)	Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Daklinza ni tenofovira.
lamivudin zidovudin emtricitabin abakavir didanozin stavudin	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↔ daklatazvir ↔ NRTI	Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Daklinza ni NRTI-ja.
<i>Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI)</i>		
efavirenz 600 mg jedanput na dan (daklatazvir 60 mg jedanput na dan / 120 mg jedanput na dan)	↓ daklatazvir AUC*: 0,68 (0,60; 0,78) C _{max} *: 0,83 (0,76; 0,92) C _{min} *: 0,41 (0,34; 0,50) Efavirenz inducira CYP3A4. *rezultati su normalizirani za dozu od 60 mg.	Pri istodobnoj primjeni s efavirenzom dozu lijeka Daklinza treba povećati na 90 mg jedanput na dan.

Tablica 4: Interakcije i preporuke za doziranje kod primjene s drugim lijekovima

Lijekovi prema terapijskim područjima	Interakcija	Preporuke za istodobnu primjenu
etravirin nevirapin	Interakcija nije ispitivana. <i>Budući da etravirin i nevirapin induciraju CYP3A4, očekuje se:</i> ↓ daklatazvir	Zbog nedostatka podataka ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Daklinza s etravirinom ili nevirapinom.
rilpivirin	Interakcija nije ispitivana. <i>Očekuje se:</i> ↔ daklatazvir ↔ rilpivirin	Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Daklinza ni rilpivirina.
<i>Inhibitor integraze</i>		
dolutegravir 50 mg jedanput na dan (daklatazvir 60 mg jedanput na dan)	↔ daklatazvir AUC: 0,98 (0,83; 1,15) C _{max} : 1,03 (0,84; 1,25) C _{min} : 1,06 (0,88; 1,29) ↑ dolutegravir AUC: 1,33 (1,11; 1,59) C _{max} : 1,29 (1,07; 1,57) C _{min} : 1,45 (1,25; 1,68) Daklatazvir inhibira P-gp i P-gp.	Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Daklinza ni dolutegravira.
raltegravir	Interakcija nije ispitivana. <i>Očekuje se:</i> ↔ daklatazvir ↔ raltegravir	Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Daklinza ni raltegravira.
elvitegravir, kobicistat, emtricitabin, tenofovir dizoproksil fumarat	Interakcija nije ispitivana za tabletu s ovom fiksnom kombinacijom. <i>Budući da kobicistat inhibira CYP3A4 očekuje se:</i> ↓ daklatazvir	Dozu lijeka daklinza potrebno je smanjiti na 30 mg jedanput na dan kada se primjenjuje istodobno s kobicistatom ili drugim snažnim inhibitorima CYP3A4.
<i>Inhibitor fuzije</i>		
enfuvirtid	Interakcija nije ispitivana. <i>Očekuje se:</i> ↔ daklatazvir ↔ enfuvirtid	Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Daklinza ni enfuvirtida.
<i>Antagonist receptora CCR5</i>		
maravirok	Interakcija nije ispitivana. <i>Očekuje se:</i> ↔ daklatazvir ↔ maravirok	Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Daklinza ni maraviroka.
ANTACIDI		
<i>Antagonisti H₂-receptora</i>		
famotidin u pojedinačnoj dozi od 40 mg (daklatazvir u pojedinačnoj dozi od 60 mg)	↔ daklatazvir AUC: 0,82 (0,70; 0,96) C _{max} : 0,56 (0,46; 0,67) C _{min} : 0,89 (0,75; 1,06) Povećanje želučanog pH.	Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Daklinza.

Tablica 4: Interakcije i preporuke za doziranje kod primjene s drugim lijekovima

Lijekovi prema terapijskim područjima	Interakcija	Preporuke za istodobnu primjenu
<i>Inhibitori protonske pumpe</i>		
omeprazol 40 mg jedanput na dan (daklatazvir u pojedinačnoj dozi od 60 mg)	↔ daklatazvir AUC: 0,84 (0,73; 0,96) C _{max} : 0,64 (0,54, 0,77) C _{min} : 0,92 (0,80; 1,05) Povećanje želučanog pH.	Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Daklinza.
ANTIBAKTERIJSKI LIJEKOVI		
klaritromicin telitromicin	Interakcija nije ispitivana. <i>Budući da antibakterijski lijekovi inhibiraju CYP3A4, očekuje se:</i> ↑ daklatazvir	Pri istodobnoj primjeni s klaritromicinom, telitromicinom ili drugim snažnim inhibitorima CYP3A4, dozu lijeka Daklinza treba smanjiti na 30 mg jedanput na dan.
eritromicin	Interakcija nije ispitivana. <i>Budući da antibakterijski lijekovi inhibiraju CYP3A4, očekuje se:</i> ↑ daklatazvir	Primjena lijeka Daklinza s eritromicinom može povećati koncentracije daklatazvira. Preporučuje se oprez.
azitromicin ciprofloksacin	Interakcija nije ispitivana. <i>Očekuje se:</i> ↔ daklatazvir ↔ azitromicin ili ciprofloksacin	Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Daklinza, azitromicina ni ciprofloksacina.
ANTIKOAGULANSI		
dabigatran eteksilat	Interakcija nije ispitivana. <i>Budući da daklatazvir inhibira P-gp, očekuje se:</i> ↑ dabigatran eteksilat	Preporučuje se praćenje sigurnosti kada se lijek Daklinza uvodi u bolesnika koji primaju dabigatran eteksilat ili druge supstrate za crijevni P-gp uskog terapijskog raspona.
Varfarin i drugi antagonisti vitamina K	Interakcija nije ispitivana. <i>Očekuje se:</i> ↔ daklatazvir ↔ varfarin	Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Daklinza ni varfarina. Preporučuje se pomno praćenje vrijednosti međunarodnog normaliziranog omjera (INR) sa svim antagonistima vitamina K zbog mogućih promjena u funkciji jetre tijekom liječenja lijekom Daklinza.
ANTI-KONVULZIVI		
karbamazepin oks-karbazepin fenobarbital fenitoin	Interakcija nije ispitivana. <i>Budući da antikonvulzivi induciraju CYP3A4, očekuje se:</i> ↓ daklatazvir	Istodobna primjena lijeka Daklinza s karbamazepinom, okskarbazepinom, fenobarbitalom, fenitoinom ili drugim snažnim induktorima CYP3A4 je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Tablica 4: Interakcije i preporuke za doziranje kod primjene s drugim lijekovima

Lijekovi prema terapijskim područjima	Interakcija	Preporuke za istodobnu primjenu
ANTIDEPRESIVI		
Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina		
escitalopram 10 mg jedanput na dan (daklatazvir 60 mg jedanput na dan)	↔ daklatazvir AUC: 1,12 (1,01; 1,26) C _{max} : 1,14 (0,98; 1,32) C _{min} : 1,23 (1,09; 1,38) ↔ escitalopram AUC: 1,05 (1,02; 1,08) C _{max} : 1,00 (0,92; 1,08) C _{min} : 1,10 (1,04; 1,16)	Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Daklinza ni escitaloprama.
ANTIFUNGICI		
ketokonazol 400 mg jedanput na dan (daklatazvir u pojedinačnoj dozi od 10 mg)	↑ daklatazvir AUC: 3,00 (2,62; 3,44) C _{max} : 1,57 (1,31; 1,88) Ketokonazol inhibira CYP3A4.	Pri istodobnoj primjeni s ketokonazolom ili drugim snažnim inhibitorima CYP3A4, dozu lijeka Daklinza treba smanjiti na 30 mg jedanput na dan.
itrakonazol posakonazol vorikonazol	Interakcija nije ispitivana. <i>Budući da antifungici inhibiraju CYP3A4, očekuje se:</i> ↑ daklatazvir	
flukonazol	Interakcija nije ispitivana. <i>Budući da antifungici inhibiraju CYP3A4, očekuje se:</i> ↑ daklatazvir ↔ flukonazol	
ANTIMIKOBAKTERIJSKI LIJEKOVI		
rifampicin 600 mg jedanput na dan (daklatazvir u pojedinačnoj dozi od 60 mg)	↓ daklatazvir AUC: 0,21 (0,19; 0,23) C _{max} : 0,44 (0,40; 0,48) Rifampicin inducira CYP3A4.	Istodobna primjena lijeka Daklinza s rifampicinom, rifabutinom, rifapentinom ili drugim snažnim induktorima CYP3A4 je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
rifabutin rifapentin	Interakcija nije ispitivana. <i>Budući da antimikobakterijski lijekovi induciraju CYP3A4, očekuje se:</i> ↓ daklatazvir	
LIJEKOVI S DJELOVANJEM NA KARDIOVASKULARNI SUSTAV		
Antidigoksini		
digoksin 0,125 mg jedanput na dan (daklatazvir 60 mg jedanput na dan)	↑ digoksin AUC: 1,27 (1,20; 1,34) C _{max} : 1,65 (1,52; 1,80) C _{min} : 1,18 (1,09; 1,28) Daklatazvir inhibira P-gp.	Potreban je oprez kada se digoksin primjenjuje istodobno s lijekom Daklinza. Inicijalno treba propisati najnižu dozu digoksina. Koncentracije digoksina u serumu treba nadzirati i na temelju njih titrirati dozu digoksina kako bi se postigao željeni klinički učinak.

Tablica 4: Interakcije i preporuke za doziranje kod primjene s drugim lijekovima

Lijekovi prema terapijskim područjima	Interakcija	Preporuke za istodobnu primjenu
Amiodaron	Interakcija nije ispitana.	Smije se koristiti samo ako nije dostupno niti jedno zamjensko liječenje. Preporučuje se pažljivo praćenje, ako se ovaj lijek primjenjuje s lijekom Daklinza u kombinaciji sa sofosbuvikom (vidjeti dio 4.4. i 4.8.)
Blokatori kalcijevih kanala		
diltiazem nifedipin amlodipin	Interakcija nije ispitivana. <i>Budući da blokatori kalcijevih kanala inhibiraju CYP3A4, očekuje se:</i> ↑ daklatazvir	Primjena lijeka Daklinza s bilo kojim od navedenih blokatora kalcijevih kanala može povećati koncentracije daklatazvera. Preporučuje se oprez.
verapamil	Interakcija nije ispitivana. <i>Budući da verapamil inhibira CYP3A4 i P-gp:</i> ↑ daklatazvir	Primjena lijeka Daklinza s verapamilom može dovesti do povećane koncentracije daklatazvera. Preporučuje se oprez.
KORTIKOSTEROIDI		
sistemski deksametazon	Interakcija nije ispitivana. <i>Budući da deksametazon inducira CYP3A4, očekuje se:</i> ↓ daklatazvir	Istodobna primjena lijeka Daklinza sa sistemskim deksametazonom ili drugim snažnim induktorima CYP3A4 je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
BILJNI PRIPRAVCI		
gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interakcija nije ispitivana. <i>Budući da gospina trava inducira CYP3A4, očekuje se:</i> ↓ daklatazvir	Istodobna primjena lijeka Daklinza s gospinom travom ili drugim snažnim induktorima CYP3A4 je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
HORMONSKI KONTRACEPTIVI		
etinilestradiol 35 µg jedanput na dan tijekom 21 dana + norgestimat 0,180/0,215/0,250 mg jedanput na dan tijekom 7/7/7 dana (daklatazvir 60 mg jedanput na dan)	↔ etinilestradiol AUC: 1,01 (0,95; 1,07) C _{max} : 1,11 (1,02, 1,20) ↔ norelgestromin AUC: 1,12 (1,06; 1,17) C _{max} : 1,06 (0,99; 1,14) ↔ norgestrel AUC: 1,12 (1,02; 1,23) C _{max} : 1,07 (0,99; 1,16)	Preporučuje se primjena oralnog kontraceptiva koji sadrži 35 µg etinilestradiola i 0,180/0,215/0,250 mg norgestimata s lijekom Daklinza. Drugi oralni kontraceptivi nisu ispitivani.

Tablica 4: Interakcije i preporuke za doziranje kod primjene s drugim lijekovima

Lijekovi prema terapijskim područjima	Interakcija	Preporuke za istodobnu primjenu
IMUNOSUPRESIVI		
ciklosporin u pojedinačnoj dozi od 400 mg (daklatazvir 60 mg jedanput na dan)	↔ daklatazvir AUC: 1,40 (1,29; 1,53) C _{max} : 1,04 (0,94; 1,15) C _{min} : 1,56 (1,41; 1,71) ↔ ciklosporin AUC: 1,03 (0,97; 1,09) C _{max} : 0,96 (0,91; 1,02)	Kada se Daklinza primjenjuje s ciklosporinom, takrolimusom, sirolimusom ili mikofenolat mofetilom, nije potrebno prilagođavati dozu niti jednog lijeka.
takrolimus u pojedinačnoj dozi od 5 mg (daklatazvir 60 mg jedanput na dan)	↔ daklatazvir AUC: 1,05 (1,03; 1,07) C _{max} : 1,07 (1,02; 1,12) C _{min} : 1,10 (1,03; 1,19) ↔ takrolimus AUC: 1,00 (0,88; 1,13) C _{max} : 1,05 (0,90; 1,23)	
sirolimus mikofenolat mofetil	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↔ daklatazvir ↔ imunosupresiv	
LIJEKOVI ZA SNIŽAVANJE LIPIDA		
Inhibitori HMG-KoA reduktaze		
rosuvastatin u pojedinačnoj dozi od 10 mg (daklatazvir 60 mg jedanput na dan)	↑ rosvastatin AUC: 1,58 (1,44; 1,74) C _{max} : 2,07 (1,83; 2,26) Daklatazvir inhibira OATP1B1 i BCRP.	Potreban je oprez kada se Daklinza primjenjuje istodobno s rosvastatinom ili drugim supstratima za OATP 1B1 ili BCRP.
atorvastatin fluvastatin simvastatin pitavastatin pravastatin	Interakcija nije ispitivana. Budući da daklatazvir inhibira OATP 1B1 i/ili BCRP, očekuje se: ↑ koncentracija statina	

Tablica 4: Interakcije i preporuke za doziranje kod primjene s drugim lijekovima

Lijekovi prema terapijskim područjima	Interakcija	Preporuke za istodobnu primjenu
NARKOTIČKI ANALGETICI		
buprenorfin/nalokson, individualizirana doza od 8/2 mg do 24/6 mg jedanput na dan* (daklatazvir 60 mg jedanput na dan) *Ocijenjeno u odraslih osoba ovisnih o opioidima koje su primale stabilnu terapiju održavanja buprenorfinom/naloksonom.	↔ daklatazvir AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↔* ↔↑ buprenorfin AUC: 1,37 (1,24; 1,52) C _{max} : 1,30 (1,03; 1,64) C _{min} : 1,17 (1,03; 1,32) ↔↑ norbuprenorfin AUC: 1,62 (1,30; 2,02) C _{max} : 1,65 (1,38; 1,99) C _{min} : 1,46 (1,12; 1,89) * U usporedbi s podacima iz prethodnih ispitivanja.	Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Daklinza ni buprenorfina, ali se preporuča motriti bolesnike zbog moguća toksičnosti opijata
metadon, individualizirana doza od 40-120 mg jedanput na dan* (daklatazvir 60 mg jedanput na dan) * Ocijenjeno u odraslih osoba ovisnih o opioidima koje su primale stabilnu terapiju održavanja metadonom.	↔ daklatazvir AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↔* ↔ R-metadon AUC: 1,08 (0,94; 1,24) C _{max} : 1,07 (0,97; 1,18) C _{min} : 1,08 (0,93; 1,26) * U usporedbi s podacima iz prethodnih ispitivanja.	Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Daklinza ni metadona.
SEDATIVI		
<i>Benzodiazepini</i>		
midazolam u pojedinačnim dozi od 5 mg (daklatazvir 60 mg jedanput na dan)	↔ midazolam AUC: 0,87 (0,83; 0,92) C _{max} : 0,95 (0,88; 1,04)	Nije potrebno prilagođavati dozu midazolama, drugih benzodiazepina ni drugih supstrata za CYP3A4 pri istodobnoj primjeni s lijekom Daklinza.
triazolam alprazolam	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↔ triazolam ↔ alprazolam	

Ne očekuju se klinički značajni učinci na farmakokinetiku niti jednog lijeka kada se daklatazvir primjenjuje istodobno s nekim od sljedećih lijekova: inhibitorima PDE 5, lijekovima iz razreda ACE inhibitora (npr. enalaprilom), lijekovima iz razreda antagonista receptora angiotenzina II (npr. losartanom, irbesartanom, olmesartanom, kandesartanom, valsartanom), dizopiramidom, propafenonom, flekainidom, meksilitinom, kinidinom ili antacidima.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni daklatazvara u trudnica.

Ispitivanja daklatazvara na životinjama ukazala su na embriotoksične i teratogene učinke (vidjeti dio 5.3). Moguć rizik za ljude je nepoznat.

Daklinza se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju (vidjeti dio 4.4.). Vrlo učinkovitu kontracepciju treba nastaviti koristiti još 5 tjedana nakon završetka terapije lijekom Daklinza (vidjeti dio 4.5).

Budući da se Daklinza primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima, primjenjive su kontraindikacije i upozorenja koja vrijede za te lijekove.

Za detaljne preporuke o trudnoći i kontracepciji, pročitajte Sažetke opisa svojstava lijeka za ribavirin i peginterferon alfa.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se daklatazvir u humano mlijeko. Dostupni farmakokinetički i toksikološki podaci iz istraživanja na životinjama pokazali su da se daklatazvir i metaboliti izlučuju u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik na novorođenčće/dojenčće. Majkama treba napomenuti da ne smiju dojit ako uzimaju lijek Daklinza.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o utjecaju daklatazvara na plodnost u ljudi.

U štakora nije zamišćen utjecaj na parenje ili plodnost. (vidjeti dio 5.3)

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tijekom liječenja lijekom Daklinza u kombinaciji sa sofosbuvrirom prijavljena je omaglica, dok su tijekom liječenja lijekom Daklinza u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom prijavljeni omaglica, poremećaj pažnje, zamagljen vid i smanjena oštrina vida.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupan profil sigurnosti daklatazvara temelji se na podacima prikupljenima u 2215 bolesnika s kroničnom infekcijom HCV-om koji su primali lijek Daklinza jedanput na dan u kombinaciji sa sofosbuvrirom, uz ribavirin ili bez njega (n=679, objedinjeni podaci) ili u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom (n=1536, objedinjeni podaci) u ukupno 14 kliničkih ispitivanja.

Daklinza u kombinaciji sa sofosbuvrirom

Najčešće prijavljene nuspojave bile su umor, glavobolja i mučnina. Nuspojave 3. stupnja prijavljene su u manje od 1% bolesnika, a nijedan bolesnik nije imao nuspojavu 4. stupnja. Četiri su bolesnika prekinula liječenje režimom koji je uključivao lijek Daklinza zbog nuspojava, od kojih se samo jedna smatrala povezanom s ispitivanom terapijom.

Daklinza u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom

Najčešće prijavljene nuspojave bile su umor, glavobolja, pruritus, anemija, bolest nalik gripi, mučnina, nesanica, neutropenija, astenija, osip, smanjen tek, suha koža, alopecija, pireksija, mialgija, povećana žiljivost, kašalj, proljev, dispneja i artralgijska. Najčešće prijavljene nuspojave najmanje 3. stupnja težine (učestalost: 1% ili više) bile su neutropenija, anemija, limfopenija i trombocitopenija. Sigurnosni profil daklatazvara u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom bio je sličan onome kod primjene peginterferona alfa i ribavirina samostalno, čak i među bolesnicima s cirozom.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su u Tablici 5 popisane prema režimu, organskim sustavima i učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$) i vrlo

rijetko (<1/10 000). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 5: Nuspojave u kliničkim ispitivanjima

Organski sustav	Nuspojave	
Učestalost	<i>Daklinza +sofosbuvir + ribavirin N=203</i>	<i>Daklinza +sofosbuvir N=476</i>
Poremećaji krvi i limfnog sustava		
vrlo često	anemija	
Poremećaji metabolizma i prehrane		
često	smanjen tek	
Psihijatrijski poremećaji		
često	nesanica, razdražljivost	nesanica
Poremećaji živčanog sustava		
vrlo često	glavobolja	glavobolja
često	omaglica, migrena	omaglica, migrena
Krvožilni poremećaji		
često	navala vrućine	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja		
često	dispneja, dispneja u naporu, kašalj, konjestija nosa	
Poremećaji probavnog sustava		
vrlo često	mučnina	
često	proljevi, povraćanje, bol u abdomenu, gubitak apetita, ezofagealna refluksna bolest, konstipacija, suha usta, flatulencija	mučnina, proljev, bol u abdomenu
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
često	osip, alopecija, pruritus, suha koža	
Poremećaji mišićno-koštanoog sustava i vezivnog tkiva		
često	artralgija, mialgija	artralgija, mialgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		
vrlo često	umor	umor

Odstupanja laboratorijskih vrijednosti

U kliničkim ispitivanjima lijeka Daklinza u kombinaciji sa sofosbuvrirom s ribavirinom ili bez njega, 2% bolesnika imalo je smanjenje razine hemoglobina 3. stupnja; svi su ti bolesnici primali lijek Daklinza + sofosbuvir + ribavirin. Povećanja vrijednosti ukupnog bilirubina 3./4. stupnja primijećena su u 5% bolesnika (sva u bolesnika s istodobnom infekcijom HIV-om koji su istodobno primali i atazanavir, bolesnika s cirozom Child-Pugh stadija A, B ili C te bolesnika kojima je presađena jetra).

Opći odabrani nuspojave

Srčane aritmije

Slučajevi teške bradikardije i srčanog bloka uočeni su kada je Daklinza korišten u kombinaciji sa sofosbuvrirom i istovremeno s amiodaronom i/ili drugim lijekovima koji snižavaju srčanu frekvenciju (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Daklinza u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema podataka o primjeni u djece.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Ograničena su iskustva sa slučajnim predoziranjem daklatazvirom u kliničkim ispitivanjima. U kliničkim ispitivanjima faze I, zdravi ispitanici koji su primali do 100 mg jedanput na dan tijekom najdulje 14 dana ili jednokratne doze do najviše 200 mg, nisu imali neočekivanih nuspojava.

Nema poznatog protulijeka za predoziranje daklatazvirom. Liječenje predoziranja daklatazvirom treba obuhvaćati opće potporne mjere, uključujući nadzor vitalnih znakova te praćenje kliničkog statusa bolesnika. Budući da se daklatazvir u velikoj mjeri veže za proteine (99%) i ima molekularnu težinu > 500, nije vjerojatno da bi dijaliza značajno smanjila koncentracije daklatazvira u plazmi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antivirusni lijek s izravnim djelovanjem, ATC oznaka: J05AP07

Mehanizam djelovanja

Daklatazvir je inhibitor nestrukturnog proteina 5A (NS5A), multifunkcionalnog proteina koji je neophodan dio kompleksa za replikaciju HCV-a. Daklatazvir inhibira i replikaciju virusne RNK i sklapanje viriona.

Antivirusno djelovanje u staničnoj kulturi

Daklatazvir je inhibitor replikacije HCV-a genotipova 1a i 1b u testovima replikona u staničnoj kulturi, s vrijednostima efektivne koncentracije (smanjenje za 50%, EC₅₀) od 0,003 - 0,050 odnosno 0,001 - 0,009 nM, ovisno o metodi testiranja. EC₅₀ vrijednosti daklatazvira iznosile su 0,003 – 1,25 nM protiv replikona genotipova 3a, 4a, 5a i 6a, 0,034 – 19 nM protiv replikona genotipa 2a te 0,020 nM protiv infektivnog virusnog genotipa 2a (JFH-1).

U kombiniranim ispitivanjima u kojima se koristio sustav replikona HCV-a razvijen na staničnoj kulturi, daklatazvir je pokazao aditivne do sinergističke interakcije s interferonom alfa, inhibitorima proteaze nestrukturnog proteina 3 (NS3) HCV-a, nenukleozidnim inhibitorima nestrukturnog proteina 5B (NS5B) HCV-a i nenukleozidnim analozima NS5B HCV-a. Nisu primijećeni antagonistički učinci na antivirusnu aktivnost.

Nije primijećena klinički značajna antivirusna aktivnost protiv niza različitih RNK i DNK virusa, uključujući HIV, što potvrđuje da je daklatazvir, koji inhibira ciljno mjesto specifično za HCV, visoko selektivan za HCV.

Rezistencija u staničnoj kulturi

U sustavu replikona razvijenom na staničnoj kulturi, supstitucije koje su uzrokovale rezistenciju genotipova 1 – 4 na daklatazvir primijećene su u regiji od 100 aminokiselina na N-kraju proteina NS5A. L31V i Y93H bile su često primijećene supstitucije koje uzrokuju rezistenciju genotipa 1b, dok su M28T, L31V/M, Q30E/H/R i Y93C/H/N bile često primijećene supstitucije koje uzrokuju rezistenciju genotipa 1a. Te su supstitucije uzrokovale rezistenciju niskog stupnja (EC₅₀ < 1 nM) kod genotipa 1b te rezistenciju višeg stupnja kod genotipa 1a (EC₅₀ do 350 nM). Najrezistentnije varijante sa samo jednom aminokiselinskom zamjenom u genotipu 2a odnosno genotipu 3a bile su F28S (EC₅₀ > 300 nM) odnosno Y93H (EC₅₀ > 1000 nM). Kod genotipa 4 često su se izdvajale aminokiselinske supstitucije na položajima 30 i 93 (EC₅₀ < 16 nM).

Križna rezistencija

Replikoni HCV-a s ekspresijom supstitucija koje uzrokuju rezistenciju na daklatazvir i dalje su bili potpuno osjetljivi na interferon alfa i druge lijekove protiv HCV-a s drugačijim mehanizmima djelovanja, poput (nukleozidnih i nenukleozidnih) inhibitora NS3 proteaze i NS5B polimeraze.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U većini kliničkih ispitivanja daklatazvira u kombinaciji sa sofosbuvikom ili peginterferonom alfa i ribavirinom, vrijednosti HCV RNK u plazmi mjerene su COBAS TaqMan HCV testom (verzija 2.0), namijenjenim za uporabu sa sustavom High Pure System, uz donju granicu kvantifikacije (engl. lower limit of quantification, LLOQ) od 25 IU/ml. HCV RNK vrijednosti u ispitivanju ALLY-3C (AI444379) mjerene su Roche COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV testom (verzija 2.0) uz donju granicu kvantifikacije od 15 IU/ml. SVR je bio je primarna mjera ishoda za određivanje stope izlječenja od HCV-a, koje se definiralo kao razina HCV RNK manja od LLOQ 12 tjedana nakon završetka liječenja (SVR12) u ispitivanjima AI444040, ALLY-1 (AI444215), ALLY-2 (AI444216), ALLY-3 (AI444218), ALLY-3C (AI444379), AI444042 i AI444043 te kao nemjerljiva razina HCV RNK 24 tjedna nakon završetka liječenja (SVR24) u ispitivanju AI444010.

Daklatazvir u kombinaciji sa sofosbuvikom

Djelotvornost i sigurnost daklatazvira u dozi od 60 mg jedanput na dan u kombinaciji sa sofosbuvikom u dozi od 400 mg jedanput na dan u liječenju bolesnika s kroničnom infekcijom HCV-om bile su ocijenjene u pet otvorenih ispitivanja (AI444040, ALLY-1, ALLY-2, ALLY-3 i ALLY-3C).

U ispitivanju AI444040, 211 odraslih osoba s infekcijom HCV-om genotipa 1, 2 ili 3 i bez ciroze je primilo daklatazvir i sofosbuvir, sa ili bez ribavirina. Od 167 bolesnika s infekcijom HCV-om genotipa 1, njih 126 prethodno nije bilo liječeno, a 41 bolesnik nije odgovorio na prethodno liječenje režimom koji je uključivao inhibitor proteaze (boceprevir ili telaprevir). Niti jedan od 44 bolesnika s infekcijom HCV-om genotipa 2 (n=26) ili 3 (n=18) prethodno nije bio liječen. Liječenje 82 prethodno neliječena bolesnika s HCV-om genotipa 1 trajalo je 12 tjedana, a liječenje svih preostalih bolesnika koji su sudjelovali u ispitivanju 24 tjedna. Tih 211 bolesnika imalo je medijan dobi od 54 godine (raspon: 20 do 70); 83% bolesnika bili su bijeli, 12% crnci/Afroamerikanci, 2% Azijati, a njih 20% bilo je hispanskog ili latinoameričkog podrijetla. Srednja vrijednost rezultata na FibroTestu (validiran i neinvazivan dijagnostički test) iznosila je 0,466 (raspon: 0,03 do 0,89). Pretvorba rezultata s FibroTesta u odgovarajući METAVIR rezultat pokazuje da je 35% svih bolesnika (49% bolesnika koji nisu odgovorili na prethodno liječenje inhibitorom proteaze, 30% bolesnika s genotipom 2 ili 3) imalo fibrozu jetre stupnja $\geq$ F3. Većina bolesnika (71%, uključujući 98% bolesnika koji nisu odgovorili na prethodno liječenje inhibitorom proteaze) imala je polimorfizam IL-28B rs12979860 koji nije CC genotipa.

SVR12 je postiglo 96% bolesnika s HCV-om genotipa 1, 96% bolesnika s genotipom 2 i 89% onih s genotipom 3 (vidjeti Tablicu 6 i 7). Odgovor je bio brz (virusno opterećenje u 4. tjednu pokazalo je da je više od 97% bolesnika odgovorilo na liječenje), a na njega nisu utjecali podtip HCV-a (1a/1b), genotip IL28B ni primjena ribavirina. Među prethodno neliječenim bolesnicima koji su postigli željenu razinu HCV RNK i u 12. i u 24. tjednu praćenja, podudarnost između SVR12 i SVR24 iznosila je 99,3% neovisno o trajanju liječenja.

Prethodno neliječeni bolesnici s HCV-om genotipa 1 liječeni tijekom 12 tjedana imali su sličan odgovor kao i oni liječeni tijekom 24 tjedna (Tablica 6).

Tablica 6: Ishodi liječenja, daklatavir u kombinaciji sa sofosbuvvirom, HCV genotipa 1 u ispitivanju AI444040

	Prethodno neliječeni bolesnici			Bolesnici koji nisu odgovorili na prethodno liječenje telaprevirom ili boceprevirom		
	daklatavir + sofosbuvir N=70	daklatavir + sofosbuvir + ribavirin N=56	svi N=126	daklatavir + sofosbuvir N=21	daklatavir + sofosbuvir + ribavirin N=20	svi N=41
Kraj liječenja HCV RNK nemjerljive razine	70 (100%)	56 (100%)	126 (100%)	19 (91%)	19 (95%)	38 (93%)
SVR12 (ukupno)*	70 (100%)	55 (98%)*	125 (99%)*	21 (100%)	20 (100%)	41 (100%)
12-tjedno liječenje	41/41 (100%)	40/41 (98%)	81/82 (99%)	--	--	--
24-tjedno liječenje	29/29 (100%)	15/15 (100%)	44/44 (100%)	21 (100%)	20 (100%)	41 (100%)
fibroza jetre stupnja ≥ F3	--	--	41/41 (100%)	--	--	20/20 (100%)

* Za bolesnike za koje su nedostajali podaci u 12. tjednu praćenja smatralo se da su odgovorili na liječenje ako im je sljedeća dostupna razina HCV RNK bila <LLOQ. Za jednog prethodno neliječnog bolesnika nedostajali su podaci i iz 12. i iz 24. tjedna nakon liječenja.

Tablica 7: Ishodi liječenja, daklatavir u kombinaciji sa sofosbuvvirom tijekom 24 tjedna, prethodno neliječeni bolesnici s HCV-om genotipa 2 ili 3 u ispitivanju AI444040

	Genotip 2			Genotip 3		
	daklatavir + sofosbuvir N=17	daklatavir + sofosbuvir + ribavirin N=9	svi s genotipom 2 N=26	daklatavir + sofosbuvir N=13	daklatavir + sofosbuvir + ribavirin N=5	svi s genotipom 3 N=18
Kraj liječenja HCV RNK nemjerljive razine	17 (100%)	9 (100%)	26 (100%)	11 (85%)	5 (100%)	16 (89%)
SVR12*	17 (100%)	8 (89%)*	25 (96%)*	11 (85%)	5 (100%)	16 (89%)
fibroza jetre stupnja ≥ F3			8/8 (100%)			5/5 (100%)
Virološki neuspjeh						
Virološki proboj**	0	0	0	1 (8%)	0	1 (6%)
Relaps**	0	0	0	1/11 (9%)	0	1/16 (6%)

* Za bolesnike za koje su nedostajali podaci u 12. tjednu praćenja smatralo se da su odgovorili na liječenje ako im je sljedeća dostupna razina HCV RNK bila <LLOQ. Za jednog bolesnika s infekcijom HCV-om genotipa 2 nedostajali su podaci i iz 12. i iz 24. tjedna nakon liječenja.

** Bolesnik s virološkim probojem zadovoljio je izvornu protokolarnu definiciju potvrđene razine HCV RNK < LLOQ, koja je bila mjerljiva u 8. tjednu liječenja. Relaps je definiran kao HCV RNK ≥ LLOQ tijekom praćenja, nakon što je na kraju liječenja HCV RNK bio < LLOQ. Relaps obuhvaća opažanja do kraja 24. tjedna praćenja.

Bolesnici s uznapredovalom cirozom i bolesnici kojima je presađena jetra (ALLY-1)

U ispitivanju ALLY-1 ocjenjivao se 12-tjedni režim liječenja daklatavirirom, sofosbuvvirom i ribavirinom u 113 odraslih bolesnika s kroničnim hepatitisom C i cirozom Child-Pugh stadija A, B ili C (n=60) ili povratom HCV-a nakon presađivanja jetre (n=53). U ispitivanju su mogli sudjelovati bolesnici s infekcijom HCV-om genotipa 1, 2, 3, 4, 5 ili 6. Bolesnici su primali daklatavir u dozi od 60 mg jedanput na dan, sofosbuvir u dozi od 400 mg jedanput na dan i ribavirin (početna doza od

600 mg) tijekom 12 tjedana te su bili praćeni tijekom 24 tjedna nakon liječenja. Demografske značajke bolesnika i glavne značajke bolesti sažeto su prikazane u Tablici 8.

Tablica 8: Demografske značajke bolesnika i glavne značajke bolesti u ispitivanju ALLY-1

	Kohorta s cirozom N = 60	Bolesnici kojima je presađena jetra N = 53
Dob (godine): medijan (raspon)	58 (19 – 75)	59 (22 – 82)
Rasa: bijela	57 (95%)	51 (96%)
crna/afroamerička	3 (5%)	1 (2%)
druga	0	1 (2%)
Genotip HCV-a:		
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%)
Stadij fibroze		
F0	0	6 (11%)
F1	1 (2%)	10 (19%)
F2	3 (5%)	7 (13%)
F3	8 (13%)	13 (25%)
F4	48 (80%)	16 (30%)
Nije prijavljeno	0	1 (2%)
CP stadij		NU
CP A	12 (20%)	
CP B	32 (53%)	
CP C	16 (27%)	
MELD skor		NU
srednja vrijednost	13,3	
medijan	13,0	
Q1, Q3	10, 16	
min., maks.	8, 27	

NU: nije utvrđeno

SVR12 postiglo je 83% (51/60) bolesnika u kohorti s cirozom, uz značajnu razliku između bolesnika s bolešću Child-Pugh stadija A ili B (92 – 94%) u odnosu na one s bolešću Child-Pugh stadija C, te 94% bolesnika kojima je presađena jetra (Tablica 9). Stope SVR-a bile su usporedive neovisno o dobi, rasi, spolu, statusu alela IL28B ili početnoj razini HCV RNK. U kohorti s cirozom, 4 bolesnika s hepatocelularnim karcinomom bila su podvrgnuta presađivanju jetre nakon 1 – 71 dana liječenja; u 3 od tih 4 bolesnika liječenje se nakon presađivanja jetre produljilo za 12 tjedana, dok se u 1 bolesnika, koji je primao liječenje tijekom 23 dana prije presađivanja, liječenje nije produljilo. Sva 4 bolesnika postigla su SVR12.

Tablica 9: Ishodi liječenja, daklatavir u kombinaciji sa sofosbuvvirom i ribavirinom tijekom 12 tjedana, bolesnici s cirozom i povratom HCV-a nakon presađivanja jetre, ispitivanje ALLY-1

	Kohorta s cirozom N=60	Bolesnici kojima je presađena jetra N=53
Kraj liječenja	58/60 (97%)	53/53 (100%)

Tablica 9: Ishodi liječenja, daklatavir u kombinaciji sa sofosbuvikom i ribavirinom tijekom 12 tjedana, bolesnici s cirozom i povratom HCV-a nakon presađivanja jetre, ispitivanje ALLY-1

	Kohorta s cirozom N=60		Bolesnici kojima je presađena jetra N=53	
Nemjerljiva razina HCV RNK				
	SVR12	Relaps	SVR12	Relaps
Svi bolesnici	50/60 (83%)	9/58* (16%)	50/53 (94%)	3/53 (6%)
Ciroza			NU	NU
CP A	11/12 (92%)	1/12 (8%)		
CP B	30/32 (94%)	2/32 (6%)		
CP C	9/16 (56%)	6/14 (43%)		
Genotip 1	37/45 (82%)	7/45 (16%)	39/41 (95%)	2/41 (5%)
1a	26/34 (77%)	7/33 (21%)	30/31 (97%)	1/31 (3%)
1b	11/11 (100%)	0%	9/10 (90%)	1/10 (10%)
Genotip 2	4/5 (80%)	1/5 (20%)	--	--
Genotip 3	5/6 (83%)	1/6 (17%)	10/11 (91%)	1/11 (9%)
Genotip 4	4/4 (100%)	0%	--	--
Genotip 6	--	--	1/1 (100%)	0%

NU: nije utvrđeno

*2 bolesnika imala su nemjerljivu razinu HCV RNL na kraju liječenja; 1 od tih bolesnika postigao je SVR.

Istodobna infekcija HCV-om i HIV-om (ALLY-2)

U ispitivanju ALLY-2 ocjenjivalo se 12-tjedno liječenje kombinacijom daklatavira i sofosbuvira u 153 odrasle osobe s istodobnim kroničnim hepatitisom C i infekcijom HIV-om; 101 bolesnik prethodno nije primao liječenje za HCV, a 52 bolesnika nisu uspješno odgovorila na prethodnu terapiju za HCV. U ispitivanju su mogli sudjelovati bolesnici s infekcijom HCV-om genotipa 1, 2, 3, 4, 5 ili 6, uključujući bolesnike s kompenziranom cirozom (Child-Pugh stadij A). Doza daklatavira prilagođavala se prema istodobno primjenjenim antiretrovirusnim lijekovima. Demografske značajke bolesnika i početne značajke bolesti sažeto su prikazane u Tablici 10.

Tablica 10: Demografske značajke bolesnika i početne značajke bolesti u ispitivanju ALLY-2

Značajke bolesnika	daklatavir + sofosbuvir 12 tjedana N = 153
Doziranje (godine): medijan (raspon)	53 (24 – 71)
Rasa:	
bijela	97 (63%)
crna/afroamerička	50 (33%)
druga	6 (4%)
Genotip HCV-a:	
1a	104 (68%)
1b	23 (15%)
2	13 (8%)
3	10 (7%)

Tablica 10: Demografske značajke bolesnika i početne značajke bolesti u ispitivanju ALLY-2

Značajke bolesnika	daklatavir + sofosbuvir 12 tjedana N = 153
4	3 (2%)
Kompenzirana ciroza	24 (16%)
Istodobna terapija za HIV:	
utemeljena na PI	70 (46%)
utemeljena na NNRTI	40 (26%)
druga	41 (27%)
nikakva	2 (1%)

Ukupno je SVR12 postiglo 97% (149/153) bolesnika koji su primali daklatavir + sofosbuvir tijekom 12 tjedana u ispitivanju ALLY-2. Stope SVR-a bile su > 94% uz sve režime kombinirane antiretrovirusne terapije, uključujući terapije utemeljene na pojačanom inhibitoru proteaze, nenukleozidnom inhibitoru reverzne transkriptaze (NNRTI) i inhibitoru integraze (INTI). Stope SVR-a bile su usporedive neovisno o režimu liječenja HIV-a, dobi, rasi, spolu, statusu alela IL28B ili početnoj razini HCV RNK. Ishodi prema prethodnom terapijskom iskustvu prikazani su u Tablici 11.

Treća liječena skupina u ispitivanju ALLY-2 uključivala je 50 bolesnika s istodobnom infekcijom HIV-om koji prethodno nisu primali liječenje za HCV i koji su u ovom ispitivanju primali daklatavir i sofosbuvir tijekom 8 tjedana. Demografske i početne značajke tih 50 bolesnika načelno su bile usporedive s onima u bolesnika koji su primili 12 tjedana kombinirane terapije. Stopa SVR-a u bolesnika liječenih tijekom 8 tjedana bila je niža kod ovog trajanja liječenja, što je i sažeto prikazano u Tablici 11.

Tablica 11: Ishodi liječenja, daklatavir u kombinaciji sa sofosbuvvirom u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om u ispitivanju ALLY-2

	8 tjedana terapije	12 tjedana terapije	
	Prethodno nелиječeni za HCV N=50	Prethodno neliječeni za HCV N=101	Prethodno liječeni za HCV* N=52
Kraj liječenja			
Nemjerljiva razina HCV RNK	50/50 (100%)	100/101 (99%)	52/52 (100%)
SVR12	38/50 (76%)	98/101 (97%)	51/52 (98%)
Bez ciroze**	34/44 (77%)	88/90 (98%)	34/34 (100%)
S cirozom**	3/5 (60%)	8/9 (89%)	14/15 (93%)
Genotip 1	31/41 (76%)	80/83 (96%)	43/44 (98%)
1a	28/35 (80%)	68/71 (96%)	32/33 (97%)
1b	3/6 (50%)	12/12 (100%)	11/11 (100%)
Genotip 2	5/6 (83%)	11/11 (100%)	2/2 (100%)
Genotip 3	2/3 (67%)	6/6 (100%)	4/4 (100%)
Genotip 4	0	1/1 (100%)	2/2 (100%)
Virološki neuspjeh			
Mjerljive razine HCV RNK na kraju liječenja	0	1/101 (1%)	0

Tablica 11: Ishodi liječenja, daklatavir u kombinaciji sa sofosbuvrirom u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om u ispitivanju ALLY-2

	8 tjedana terapije	12 tjedana terapije	
	Prethodno neliječeni za HCV N=50	Prethodno neliječeni za HCV N=101	Prethodno liječeni za HCV* N=52
Relaps	10/50 (20%)	1/100 (1%)	1/52 (2%)
Nedostaju podaci nakon liječenja	2/50 (4%)	1/101 (1%)	0

* Pretežno terapija utemeljena na interferonu +/- inhibitoru proteaze NS3/4.

** Ciroza se utvrđivala biopsijom jetre, vrijednošću > 14,6 kPa izmjenom uređajem FibroScan ili rezultatom $\geq 0,75$ prema FibroTestu i indeksom omjera aspartat aminotransferaze (AST) i trombocita (engl. aspartate aminotransferase: platelet ratio index, APRI) > 2. U 5 se bolesnika status ciroze nije mogao odrediti.

HCV genotipa 3 (ALLY-3)

U ispitivanju ALLY-3, kombinacija daklatavira i sofosbuvira primijenjena tijekom 12 tjedana bila je procijenjena kod 152 odrasle osobe zaražene HCV-om genotipa 3; 101 bolesnik je bio prethodno neliječen a u 51 bolesnika prijašnja antivirusna terapija nije uspjela. Medijan dob bio je 55 godina (raspon: 24 do 73); 90% bolesnika su bili bijelci; 4% crnci/Afroamerikanci; 5% Azijati; 16% su bili hispano ili latino porijekla. Medijan virusnog opterećenja bio je $6,42 \times 10^6$ IU/ml te je 21% bolesnika imalo kompenziranu cirozu. Većina bolesnika (61%) imala je IL-28B rs 2979860 ne-CC genotipa.

SVR12 je postignut kod 90% prethodno neliječenih bolesnika te kod 86% onih koji su već bili liječeni. Odgovor je bio brz (virusno opterećenje u 4. tjednu je pokazalo da je više od 95% bolesnika odgovorilo na terapiju) te nije bio pod utjecajem IL28B genotipa. Stope SVR12 bile su niže kod bolesnika s cirozom (vidjeti Tablicu 12).

Tablica 12: Ishodi liječenja, daklatavir u kombinaciji sa sofosbuvrirom tijekom 12 tjedana, bolesnici s HCV-om genotipa 3 u ispitivanju ALLY-3

	Prethodno neliječeni N=101	Prethodno liječeni* N=51	Ukupno N=152
Kraj liječenja			
HCV RNK nemjerljiva razina	100 (99%)	51 (100%)	151 (99%)
SVR12	91 (90%)	44 (86%)	135 (89%)
Bez ciroze**	73/75 (97%)	32/34 (94%)	105/109 (96%)
S cirozom**	11/19 (58%)	9/13 (69%)	20/32 (63%)
Virusni neuspjeh			
Virusni proboj	0	0	0
Mjerljiva HCV RNK na kraju liječenja	1 (1%)	0	1 (0,7%)
Relaps	9/100 (9%)	7/51 (14%)	16/151 (11%)

* Pretežno terapija temeljena na interferonu, ali 7 bolesnika je primilo sofosbuvir + ribavirin te su 2 bolesnika primila inhibitor ciklofilina.

** Ciroza je bila određena biopsijom jetre (METAVIR F4) za 14 bolesnika, FibroScan >14,6 kPa za 11 bolesnika ili rezultat FibroTesta $\geq 0,75$ te indeks omjera aspartat aminotransferaza (AST): trombociti (APRI) >2 za 7 bolesnika. Za 11 bolesnika, status ciroze je nedostajao ili nije bio jasan (rezultat FibroTesta >0,48 do <0,75 ili APRI >1 do ≤ 2).

Bolesnici s HCV - om genotipa 3 s kompenziranom cirozom (ALLY-3C)

U ispitivanju ALLY-3C, kombinacija daklatavira, sofosbuvira i ribavarina primijenjena tijekom 24 tjedna bila je procijenjena kod 78 odraslih osoba zaraženih HCV-om genotipa 3 s kompenziranom cirozom; većina bolesnika su bili muškarci (57 [73,1%]); s medijanom dobi od 55 godina (raspon od 33 do 70); 88,5% su bili bijelci; 9% su bili Azijati i 2,6 % su bili američki Indijanci ili domoroci Aljaske; 54 (69,2%) bolesnika su bili bez prethodne terapije i 24 (30,8%) bolesnika su bili prethodno liječeni. Ukupni medijan HCV RNK je bio 6,38 log₁₀ IU/ml; većina bolesnika (59%) imala je genotip IL-28B rs12979860 ne-CC. Sedamdeset i sedam (77 [98,7%]) od liječenih bolesnika u tom ispitivanju bilo je zaraženo virusom HCV GT-3a i 1 bolesnik (1,3%) bio je zaražen virusom HCV GT-3b.

Stope SVR12 postignute su kod 88,5% bolesnika, što uključuje 92,6% prethodno neliječenih bolesnika i 79,2% onih koji su već bili liječeni (vidjeti Tablicu 13). Stope SVR12 bile su ujednačeno visoke kroz većinu podgrupa uključujući spol, dob, rasu, početnoj razini HCV RNK i genotip IL28B. Sva 3 bolesnika istodobno zaražena virusima HCV/HIV postigli su SVR12.

Tablica 13: Ishodi liječenja, daklatavir u kombinaciji sa sofosbuvvirom i ribavirinom tijekom 24 tjedna, bolesnici s HCV-om genotipa 3, i s cirozom u ispitivanju ALLY-3C

	Prethodno neliječeni N=54	Prethodno liječeni N=24	Ukupno N=78
Kraj liječenja	54/54 (100,0%)	21/24 (87,5%)	75/78 (96,2%)
HCV RNK nemjerljive razine	54/54 (100,0%)	21/24 (87,5%)	75/78 (96,2%)
Koji su odgovorili na terapiju (SVR12)	50/54 (92,6%)	19/24 (79,2%)	69/78 (88,5%)*
Koji nisu odgovorili na terapiju (ne-SVR12)	4/54 (7,4%)	5/24 (20,8%)	9/78 (11,5%)
Virološki neuspjeh			
Virološki proboj	0	0	0
Mjerljiva HCV RNK na kraju liječenja	0	2/24 (8,3%)	2/78 (2,6%)
Relaps	0	2/21 (9,5%)	2/75 (2,7%)
Ne-virološki neuspjeh			
Ostali bolesnici koji nisu odgovorili**	4/54 (7,4%)	0	4/78 (5,1%)
Bez HCV RNK za vrijeme liječenja	0	1/24 (4,2%)	1/78 (1,3%)

* Jedan prethodno liječeni bolesnik postigao je SVR12 prema lokalnim rezultatima HCV RNK.

**Ostali bolesnici koji nisu odgovorili na terapiju obuhvaćaju 4 bolesnika s HCV RNK < LLOQ TND (*eng. target not detected*) na kraju liječenja, ali su koja su bila izgubljena za praćenje u 12. tjednu nakon liječenja i ostalim zakazanim terminima, i jednog bolesnika koji nije imao rezultate HCV RNK tijekom liječenja zbog ranog isključenja.

Milosrdno davanje lijeka

Bolesnici s infekcijom HCV-om (svih genotipova) s visokim rizikom od dekompenzacije ili smrti unutar 12 mjeseci u slučaju neliječenja, liječeni su u okviru programa milosrdnog davanja lijeka. Bolesnici s infekcijom genotipom 3, liječeni su kombinacijom daklatavir + sofosbuvir +/- ribavirin tijekom 12 ili 24 tjedna, pri čemu je dulje liječenje bilo povezano s manjim rizikom od relapsa (oko 5%) u preliminarnim analizama. Značajnost uključivanja ribavirina u 24-tjedni režim liječenja je nejasna. U jednoj kohorti većina bolesnika liječena je kombinacijom daklatavir + sofosbuvir + ribavirin tijekom 12 tjedana. Stopa relapsa je bila oko 15%, i slično u bolesnika s Child-Pugh stadijem

A, B i C. Programi ne dozvoljavaju direktnu usporedbu djelotvornosti 12-tjednog i 24-tjednog režima liječenja.

Daklatazvir u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom

Ispitivanja AI444042 i AI444010 bila su randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja u kojima su se ocjenjivale djelotvornost i sigurnost daklatazvira u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom (pegIFN/RBV) u liječenju kronične infekcije HCV-om u prethodno neliječenih odraslih bolesnika s kompenziranom bolešću jetre (uključujući cirozu). U ispitivanje AI444042 uključeni su bolesnici s infekcijom HCV-om genotipa 4, a u ispitivanje AI444010 bolesnici s genotipom 1 ili 4. Ispitivanje AI444043 bilo je otvoreno, ispitivanje daklatazvira s pegIFN/RBV u jednoj skupini prethodno neliječenih odraslih bolesnika s kroničnom infekcijom HCV-om genotipa 1, koji su istodobno imali infekciju HIV-om.

AI444042: Bolesnici su primali daklatazvir u dozi od 60 mg jedanput na dan (n=82) ili placebo (n=42) u kombinaciji s pegIFN/RBV tijekom 24 tjedna. Bolesnici u skupini liječenoj daklatazvirom koji nisu imali nemjerljivu razinu HCV RNK i u 4. i u 12. tjednu te svi bolesnici koji su primali placebo nastavili su liječenje kombinacijom pegIFN/RBV još 24 tjedna. Medijan dobi liječenih bolesnika bio je 49 godina (raspon: 20 do 71); 77% bolesnika bili su bijelci, 19% crnci/Afroamerikanci, a 4% hispanskog ili latinoameričkog podrijetla. Deset posto bolesnika imalo je kompenziranu cirozu, a 75% bolesnika imalo je polimorfizam IL-28B rs12979860 koji nije CC genotipa. Ishodi liječenja iz ispitivanja AI444042 prikazani su u Tablici 14. Odgovor je bio brz (u 4. tjednu je 91% bolesnika liječenih daklatazvirom imalo HCV RNK <LLOQ). Stope SVR12 bile su više u bolesnika koji su imali CC genotip za IL-28B nego u onih koji nisu imali CC genotip te u bolesnika u kojih je početna razina HCV RNK bila manja od 800 000 IU/ml, ali su u svim podskupinama bile dosljedno više u bolesnika liječenih daklatazvirom nego u onih koji su primali placebo.

AI444010: Bolesnici su tijekom 12 tjedana primali daklatazvir u dozi od 60 mg jedanput na dan (n=158) ili placebo (n=78) u kombinaciji s pegIFN/RBV. Bolesnici u skupini liječenoj daklatazvirom u dozi od 60 mg jedanput na dan koji su u 4. tjednu imali HCV RNK <LLOQ, a u 10. tjednu nemjerljive razine, randomizirani su da dodatnih 12 tjedana primaju ili daklatazvir u dozi od 60 mg + pegIFN/RBV ili placebo + pegIFN/RBV, do ukupno 24 tjedna liječenja. Bolesnici koji su izvorno randomizirani za primanje placeba i koji u skupini liječenoj daklatazvirom koji u 4. tjednu nisu imali HCV RNK < LLOQ, niti nemjerljive razine HCV RNK u 10. tjednu, nastavili su liječenje kombinacijom pegIFN/RBV do ukupno 24 tjedna liječenja. Medijan dobi liječenih bolesnika iznosio je 50 godina (raspon: 18 do 67); 72% bolesnika bili su bijelci, 13% crnci/Afroamerikanci, 1% Azijati, a njih 9% bilo je hispanskog ili latinoameričkog podrijetla. Sedam posto bolesnika imalo je kompenziranu cirozu; 92% imalo je HCV genotipa 1 (72% 1a i 20% 1b), a 8% imalo je HCV genotipa 4; 65% bolesnika imalo je polimorfizam IL-28B rs12979860 koji nije CC genotipa.

Ishodi liječenja u ispitivanju AI444010 za bolesnike s HCV-om genotipa 4 prikazani su u Tablici 14. Stope SVR12 za HCV genotipa 1 iznosile su 64% (54% za 1a; 84% za 1b) za bolesnike liječene daklatazvirom + pegIFN/RBV te 36% za bolesnike koji su primali placebo + pegIFN/RBV. U bolesnika liječenih daklatazvirom koji su postigli željene razine HCV RNK i u 12. i u 24. tjednu praćenja, podudarnost između SVR12 i SVR24 iznosila je 97% za HCV genotipa 1 te 100% za HCV genotipa 4.

Tablica 14: Ishodi liječenja, daklatazvir u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom (pegIFN/RBV), prethodno neliječeni bolesnici s HCV-om genotipa 4

	Ispitivanje AI444042		Ispitivanje AI444010	
	daklatazvir + pegIFN/RBV N=82	pegIFN/RB V N=42	daklatazvir + pegIFN/RBV N=12	pegIFN/RB V N=6
Kraj liječenja	74 (90%)	27 (64%)	12 (100%)	4 (67%)

Tablica 14: Ishodi liječenja, daklatavir u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom (pegIFN/RBV), prethodno neliječeni bolesnici s HCV-om genotipa 4

	Ispitivanje AI444042		Ispitivanje AI444010	
	daklatavir + pegIFN/RBV N=82	pegIFN/RB V N=42	daklatavir + pegIFN/RBV N=12	pegIFN/RB V N=6
HCV RNK nemjerljive razine				
SVR12*	67 (82%)	18 (43%)	12 (100%)	3 (50%)
bez ciroze	56/69 (81%)**	17/38 (45%)	12/12 (100%)	3/6 (50%)
sa cirozom	7/9 (78%)**	1/4 (25%)	0	0
Virološki neuspjeh				
Virološki neuspjeh tijekom liječenja	8 (10%)	15 (36%)	0	0
Relaps	2/74 (3%)	8/27 (30%)	0	1/4 (25%)

* Za bolesnike za koje su nedostajali podaci u 12. tjednu praćenja smatralo se da su odgovorili na liječenje ako im je sljedeća dostupna razina HCV RNK bila <LLOQ.

** Status ciroze nije bio prijavljen za četiri bolesnika u skupini koja je primila daklatavir + pegIFN/RBV.

AI444043: 301 prethodno neliječen bolesnik s infekcijom HCV-om genotipa 1 i istodobnom HIV infekcijom (10% s kompenziranom cirozom) liječeno je daklatavirom u kombinaciji s pegIFN/RBV. Doza daklatavira bila je 60 mg jedanput na dan s prilagodbom doze kod istodobne primjene antiretrovirusnih lijekova (vidjeti dio 4.5). Bolesnici koji su postigli virološki odgovor [nemjerljive razine HCV RNK u 4. i 12. tjednu] završili su terapiju nakon 24 tjedna, dok su oni koji nisu postigli virološki odgovor primili dodatno liječenje od 12 tjedna s pegIFN/RBV, kako bi završili terapiju u ukupnom trajanju od 48 tjedana. SVR12 je postignut kod 74% bolesnika u ovom ispitivanju (genotip 1a: 70%, genotip 1b: 79%).

Podaci o dugoročnoj djelotvornosti

Dostupni su podaci iz ispitivanja praćenja koje je završeno, a u kojem se ocjenjuje postojanost odgovora otprilike 3 godine nakon liječenja daklatavirom. Među 258 bolesnika koji su postigli SVR12 uz primjenu daklatavira i sofosbuvira ($\pm$ ribavirin), uz medijan trajanja praćenja nakon SVR12 od 38 mjeseci, nije došlo do relapsa (relaps se definira kao potvrđeni ili zadnji dostupan HCV RNK $\geq$ LLOQ). Među 302 bolesnika koji su postigli SVR12 uz primjenu daklatavira + pegIFN-a/RBV-a, uz medijan trajanja praćenja nakon SVR12 od 44 mjeseca, u 2% (n=6) bolesnika došlo je do relapsa.

Rezistencija u kliničkim ispitivanjima

Učestalost početnih varijanti proteina NS5A koje su povezane s rezistencijom

Početne varijante NS5A koje su povezane s rezistencijom često su primijećene u kliničkim ispitivanjima daklatavira. U 9 ispitivanja faze 2/3 s daklatavirom u kombinaciji s peginterferonom alfa + ribavirinom ili u kombinaciji sa sofosbuvikom +/- ribavirinom primijećene su sljedeće učestalosti početnih varijanti povezanih s rezistencijom: 7% bolesnika s infekcijom genotipom 1b (M28T, Q30, L31 i/ili Y93), 11% s infekcijom u genotipom 1b (L31 i/ili Y93H), 51% bolesnika s infekcijom genotipom 2 (L31M), 8% bolesnika s infekcijom genotipom 3 (Y93H) te 64% bolesnika s infekcijom genotipom 4 (L28 i/ili L30).

Daklatavir u kombinaciji sa sofosbuvikom

Utjecaj početnih varijanti proteina NS5A koje su povezane s rezistencijom na stope izlječenja

Početne varijante NS5A koje su povezane s rezistencijom opisane u prethodnom odlomku nisu značajno utjecale na stope izlječenja u bolesnika liječenih sofosbuvikom + daklatavirom +/-

ribavirinom, uz izuzetak varijante Y93H kod infekcije genotipom 3 (opažene u 16/192 [8%] bolesnika). Stopa SVR12 smanjena je u bolesnika s infekcijom genotipom 3 koji imaju tu varijantu (u praksi se to manifestira kao relaps nakon odgovora na kraju liječenja), osobito u bolesnika s cirozom. Ukupna stopa izlječenja u bolesnika s infekcijom genotipom 3 koji su se 12 tjedana liječili sofosbuvikom + daklatazvirom (bez ribavirina) iznosila je 7/13 (54%) u prisustvu, a 134/145 (92%) u odsustvu varijante Y93H. Varijanta Y93H nije bila prisutna na početku liječenja u bolesnika s infekcijom genotipom 3 koji su se liječili sofosbuvikom + daklatazvirom + ribavirinom tijekom 12 tjedana i stoga se ne mogu ocijeniti ishodi s obzirom na SVR.

Rezistencija koja se razvija tijekom liječenja

Prema analizi objedinjenih podataka prikupljenih u 629 bolesnika koji su primali daklatazvir i sofosbuvir (s ribavirinom ili bez njega) tijekom 12 ili 24 tjedna u ispitivanjima faze 2 i 3, 34 bolesnika kvalificiralo se za analizu rezistencije zbog virološkog neuspjeha ili ranog prekida ispitivanog liječenja i razine HCV RNK veće od 1000 IU/ml. Primijećene varijante NS5A koje su uzrokovale rezistenciju, a pojavile su se tijekom liječenja, prikazane su u Tablici 15.

Tablica 15: Sažetak primijećenih novonastalih supstitucija u proteinu NS5A HCV-a koje su se razvile tijekom liječenja ili tijekom praćenja liječenih ispitanika s infekcijom HCV-om genotipa 1 – 3 koji nisu postigli SVR12

Kategorija/ supstitucija, n (%)	Genotip 1a N=301	Genotip 1b N=79	Genotip 2 N=44	Genotip 3 N=197
Bolesnici bez odgovora (bez SVR12)	14*	1	2*	21**
sa sekvencama na početku i nakon početka liječenja	12	1	1	20
s varijantama NS5A koje uzrokuju rezistenciju nastalima tijekom liječenja***	10 (83%)	1 (100%)	0	16 (80%)
M28: T	2 (17%)	--	--	0
Q30: H, K, R	9 (75%)	--	--	--
L31: I, M, V	2 (17%)	0	0	1 (5%)
delecija P32	0	1 (100%)	0	0
H58: D, P	2 (17%)	--	--	--
S62: L	--	--	--	2 (10%)
Y93: C, F, N	2 (17%)	0	0	11 (55%)

* Bolesnici iz objedinjenog praćenja

** Jedan bolesnik za kojeg se smatralo da nije udovoljavao zahtjevima protokola (bolesnik bez SVR-a) postigao je SVR

*** Praćene varijante NS5A koje uzrokuju rezistenciju nalazile su se na aminokiselinskim položajima 28, 29, 30, 31, 32, 58, 62, 92 i 93

Supstitucija S282T, koja je povezana s rezistencijom na sofosbuvir, pojavila se u samo 1 bolesnika s infekcijom genotipom 3 koji nije postigao SVR12.

Pokazalo se da su supstitucije koje uzrokuju rezistenciju na daklatazvir, a javljaju se tijekom liječenja, održane tijekom 3 godine nakon liječenja i dulje u bolesnika liječenih režimima utemeljenima na daklatazviru.

Daklatazvir u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom

Početne varijante NS5A koje su povezane s rezistencijom (M28T, Q30, L31 i Y93 za genotip 1a; L31 i Y93 za genotip 1b) povećavaju rizik za izostanak odgovora na liječenje u prethodno neliječenih bolesnika s infekcijom genotipom 1a i genotipom 1b. Utjecaj početnih varijanti NS5A koje su povezane s rezistencijom na stopu izlječenja infekcije genotipom 4 nije vidljiv.

U slučaju izostanka odgovora na terapiju s daklatazavirom + peginterferonom alfa + ribavirinom, varijante NS5A koje uzrokuju rezistenciju načelno su se javljale kod neuspjeha liječenja (139/153 bolesnika s genotipom 1a te 49/57 bolesnika s genotipom 1b). Najčešće pronađene varijante NS5A koje su povezane s rezistencijom uključivale su Q30E ili Q30R u kombinaciji s L31M. U većine bolesnika s genotipom 1a koji nisu odgovorili na liječenje varijante NS5A pronađene su na Q30 (127/139 [91%]), dok su u većine bolesnika s genotipom 1b koji nisu odgovorili na liječenje varijante NS5A pronađene na L31 (37/49 [76%]) i/ili Y93H (34/49 [69%]). U ograničenog broja bolesnika s infekcijom genotipom 4 koji nisu odgovorili na terapiju, zamjene L28M i L30H/S su primjećene kod neuspjeha liječenja.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja daklatazvira u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje kroničnog hepatitisa C (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva daklatazvira ocijenjena su u zdravih odraslih ispitanika i bolesnika s kroničnim HCV-om. Nakon višestrukih peroralnih doza daklatazvira od 60 mg jedanput na dan u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom u prethodno neliječenih bolesnika s kroničnim HCV-om genotipa 1, geometrijska srednja vrijednost (CV%) C_{max} daklatazvira iznosila je 1534 (58) ng/ml, AUC_{0-24h} je bio 14122 (70) ng•h/ml, a C_{min} 232 (83) ng/ml.

Apsorpcija

Daklatazvir u obliku tablete se nakon primjene višestrukih peroralnih doza brzo apsorbirao, a vršne koncentracije u plazmi postignute su 1 do 2 sata nakon primjene.

C_{max} , AUC , i C_{min} daklatazvira povećavali su se gotovo proporcionalno dozi. Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je nakon 4 dana primjene jedanput na dan. Pri dozi od 60 mg, izloženost daklatazviru bila je slična među zdravim ispitanicima i bolesnicima s infekcijom HCV-om.

In vitro i *in vivo* ispitivanja pokazala su da je daklatazvir supstrat za P-gp. Apsolutna bioraspoloživost lijeka u obliku tablete iznosi 67%.

Utjecaj hrane na apsorpciju nakon peroralne primjene

U zdravih je ispitanika primjena daklatazvira u obliku tablete od 60 mg nakon obroka s visokim udjelom masti smanjila C_{max} daklatazvira za 28%, a AUC za 23% u usporedbi s primjenom natašte. Primjena tablete daklatazvira od 60 mg nakon laganog obroka nije smanjila izloženost daklatazviru.

Distribucija

U stanju dinamičke ravnoteže je vezivanje daklatazvira za proteine u bolesnika s infekcijom HCV-om iznosilo približno 99% te nije ovisilo o dozi u ispitivanom rasponu doza (1 mg do 100 mg). U bolesnika koji su nakon peroralne primjene daklatazvir tablete od 60 mg primili intravensku dozu [^{13}C , ^{15}N]-daklatazvira od 100 µg, procijenjeni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je 47 l. *In vitro* ispitivanja pokazuju da se daklatazvir aktivno i pasivno prenosi u hepatocite. Aktivni prijenos posredovan je pomoću OCT1 i drugih neidentificiranih transportera preuzimanja, ali ne i pomoću organskog anionskog transportera (OAT) 2, natrij-taurokolat polipeptida (NTCP), ili CATP-a.

Daklatazvir je inhibitor P-gp-a, OATP 1B2 i BCRP-a. *In vitro* je daklatazvir inhibitor bubrežnih transportnih proteina, OAT 1 i 3 te organskog kationskog prijenosnika (engl. organic cation transporter, OCT2) ali ne očekuje se da će imati kliničkog učinka na farmakokinetiku supstrata za te prijenosnike.

Biotransformacija

Ispitivanja *in vitro* i *in vivo* pokazala su da je daklatazvir supstrat za CYP3A, a CYP3A4 je najvažniji CYP izooblik odgovoran za metabolizam. Niti jedan cirkulirajući metabolit nije bio prisutan u koncentraciji većoj od 5% koncentracije osnovnog spoja. Daklatazvir nije inhibirao ($IC_{50} > 40$ µM) enzime CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ni 2D6 *in vitro*.

Eliminacija

Nakon peroralne primjene jednokratne doze ^{14}C -daklatavira u zdravih ispitanika, 88% ukupne radioaktivnosti otkriveno je u fecesu (53% u neizmijenjenju obliku), a 6,6% izlučeno je kroz mokraću (prvenstveno u neizmijenjenju obliku). Ovi podaci pokazuju da je jetra glavni organ za uklanjanje daklatavira u ljudi. *In vitro* ispitivanja pokazuju da se daklatavir aktivno i pasivno prenosi u hepatocite. Aktivni prijenos je posredovan pomoću OCT1 i drugih neidentificiranih transportera preuzimanja. Nakon primjene višestrukih doza daklatavira u bolesnika s infekcijom HCV-om, terminalno poluvrijeme eliminacije daklatavira kretalo se u rasponu od 12 do 15 sati. U bolesnika koji su nakon peroralne primjene tablete daklatavira od 60 mg primili intravensku dozu [^{13}C , ^{15}N]-daklatavira od 100 μg , ukupni je klirens iznosio 4,24 l/h.

Posebne populacije

Oštećenje bubrežne funkcije

Farmakokinetika daklatavira nakon primjene jednokratne peroralne doze od 60 mg ocijenjena je u ispitanika s oštećenjem bubrežne funkcije koji nisu imali infekciju HCV-om. Procijenjeno je da je AUC nevezanog daklatavira bio 18%, 39% odnosno 51% veći u ispitanika u kojima je klirens kreatinina (CLcr) bio 60, 30 odnosno 15 ml/min nego u ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom. Ispitanici s terminalnim stadijem bubrežne bolesti kojima je bila potrebna dijaliza imali su 27% veći AUC daklatavira i 20% veći AUC nevezanog daklatavira nego ispitanici s normalnom bubrežnom funkcijom (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Farmakokinetika daklatavira nakon primjene jednokratne peroralne doze od 30 mg ispitivana je u bolesnika bez infekcije HCV-om s blagim (Child-Pugh A), umjerenim (Child-Pugh B) i teškim (Child-Pugh C) oštećenjem jetrene funkcije u usporedbi s ispitanicima sa zdravom jetrenom funkcijom. C_{max} i AUC ukupnog daklatavira (slobodnog i vezanog za proteine) bili su niži u ispitanika s oštećenjem jetrene funkcije; međutim, oštećenje jetrene funkcije nije imalo klinički značajnog učinka na koncentracije slobodnog daklatavira (vidjeti dio 4.2).

Starije osobe

Populacijska farmakokinetička analiza podataka iz kliničkih ispitivanja pokazala je da dob nema vidljivog učinka na farmakokinetiku daklatavira.

Pedijatrijska populacija

Nije ocijenjena farmakokinetika daklatavira u pedijatrijskih bolesnika.

Spol

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi utvrđeno je da spol predstavlja statistički značajnu kovarijantu za prividni klirens daklatavira (CL/F) nakon peroralne primjene jer je CL/F bio nešto niži u žena, ali opseg tog učinka na izloženost daklataviru nije klinički značajan.

Rasa

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi podataka iz kliničkih ispitivanja utvrđeno je da rasa (kategorije „drugi“ [bolesnici koje nisu bijele rase, crne rase ili Azijati] i „crna rasa“) predstavlja statistički značajnu kovarijantu za prividni oralni klirens (CL/F) i prividni volumen distribucije (Vc/F) daklatavira, a rezultira blago većom izloženosti u usporedbi s bolesnicima bijele rase; međutim, utjecaj tog učinka na izloženost daklataviru ne smatra se klinički važnim.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksikologija

U toksikološkim ispitivanjima s ponovljenim dozama na životinjama primijećeni su učinci na jetru (hipertrofija/hiperplazija Kupfferovih stanica, mononuklearni stanični infiltrati i hiperplazija žučnih vodova) te učinci na nadbubrežnu žlijezdu (promjene u citoplazmatskoj vakuolizaciji te hipertrofija/hiperplazija kore nadbubrežne žlijezde) s izloženosti koja je nešto veća od kliničke AUC

izloženosti. Hipocelularna koštana srž s povezanom kliničkom patologijom primijećena je u pasa kod izloženosti 9 puta veće od kliničke AUC izloženosti. Nijedan od ovih učinaka nije primijećen u ljudi.

Kancerogenost i mutagenost

Daklatazvir nije bio kancerogen u miševa niti u štakora pri izloženosti 8 puta, odnosno 4 puta većoj od kliničke AUC izloženosti. U *in vitro* testovima reverzne mutacije (Amesov test), testovima genskih mutacija stanica sisavaca na stanicama jajnika kineskog hrčka te *in vivo* mikronukleusnom testu nakon peroralne primjene u štakora, nisu opaženi dokazi mutagenih ni klastogenih učinaka.

Plodnost

Daklatazvir nije utjecao na plodnost ženki štakora ni pri jednoj ispitivanoj dozi. Najviša vrijednost AUC-a u ženki kod kojih lijek nije utjecao na plodnost bila je 18 puta veća od AUC-a nakon primjene preporučene doze za ljude. U mužjaka štakora su učinci na reproduktivni sustav bili ograničeni na smanjenu težinu prostate/sjemenih mjehurića te minimalno povećan broj morfološki defektnih spermija pri dozi od 200 mg/kg/dan; međutim, ni jedno ni drugo nije štetno utjecalo na plodnost niti na broj začetih vijabilnih zametaka. AUC nakon primjene navedene doze u mužjaka je 19 puta veća od AUC-a nakon primjene preporučene doze za ljude.

Embriofetalni razvoj

Daklatazvir je embriotoksičan i teratogen u štakora i kunića pri izloženosti na 4 i preko 4 puta (štakor) i 16 puta (kunić) većim od AUC-a nakon kliničke izloženosti u ljudi. Razvojna toksičnost obuhvaćala je povećanu embriofetalnu smrtnost, smanjenu tjelesnu težinu ploda te povećanu incidenciju malformacija i varijacija. U štakora malformacije su uglavnom zahvaćale mozak, lubanju, oči, uši, usne, nepce ili udove, a u kunića rebra i kardiovaskularno područje. Toksičnost za majku koja je uključivala smrtnost, pobačaje, štetne kliničke znakove, smanjenje tjelesne težine i smanjen unos hrane, primijećena je u obje vrste životinja, pri izloženosti 25 puta (štakor) i 72 puta (kunić) većoj od AUC-a nakon kliničke izloženosti u ljudi.

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja u štakora, nisu primijećene ni toksičnost za majku ni razvojna toksičnost pri dozama do 50 mg/kg na dan, uz vrijednosti AUC-a 2 puta veće od AUC-a nakon kliničke izloženosti u ljudi. Pri najvišoj dozi (100 mg/kg na dan) toksičnost za majku uključivala smrtnosti i distociju; razvojna toksičnost uključivala je blaga smanjenja vijabilnosti potomstva u perinatalnom i neonatalnom razdoblju te smanjenje tjelesne težine pri okotu, koja je ostala smanjena i u odrasloj dobi. Vrijednost AUC-a nakon primjene te doze je 4 puta veća od AUC-a nakon kliničke izloženosti u ljudi.

Izlučivanje u mlijeko

Daklatazvir se izlučivao u mlijeko ženki štakora u laktaciji u koncentracijama 1,7 do 2 puta većima od razina lijeka u plazmi majke.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Podaci pomoćnih tvari

Jedna tableta

laktoza, bezvodna
celuloza, mikrokristalična
hipromeloza, umrežena
silicijev dioksid (E551)
magnezijev stearat

Film ovojnica tablete

hipromeloza
titanijski dioksid (E171)
makrogol 400
boja indigo carmine aluminum lake (E132)

željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirni polivinilklorid/poliklorotrifluoroetilen (PVC/PCTFE) blister prekriven aluminiziranim folijom. Veličina pakiranja: 28 filmom obloženih tableta u perforiranim blisterima djeljivima na pojedinačne doze.

Veličina pakiranja: 28 filmom obloženih tableta u neperforiranim kalendarski označenim blisterima.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. kolovoza 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI I ODODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU
PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), a koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se procijenilo ponovno pojavljivanje hepatocelularnog karcinoma povezanog s primjenom lijeka Daklinza, nositelj odobrenja mora provesti i dostaviti rezultate prospektivnog ispitivanja sigurnosti, koristeći podatke koji proizlaze iz kohorte dobro definirane skupine bolesnika, na temelju dogovorenog protokola. Završno izvješće o ispitivanju treba dostaviti u:	Drugom tromjesječju 2023. godine

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**TEKST NA KUTIJI****1. NAZIV LIJEKA**

Daklinza 30 mg filmom obložene tablete
daklatazvir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 30 mg daklatazvira (u obliku daklatazavir diklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 filmom obloženih tableta
28 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/939/001 28 tableta (kalendarski označeno pakiranje)
EU/1/14/939/002 28 x 1 tableta

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Daklinza 30 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
CN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

TEKST BLISTERA DJELJIVOG NA POJEDINAČNE DOZE (PERFORIRANOG)

1. NAZIV LIJEKA

Daklinza 30 mg tablete
daklatazvir

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BMS

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
TEKST KALENDARSKI OZNAČENOG BLISTERA (NEPERFORIRANOG)

1. NAZIV LIJEKA

Daklinza 30 mg tablete
daklatazvir

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. DRUGO

Ponedjeljak Utorak Srijeda Četvrtak Petak Subota Nedjelja

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

TEKST NA KUTIJI

1. NAZIV LIJEKA

Daklinza 60 mg filmom obložene tablete
daklatazvir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 60 mg daklatazvira (u obliku daklatazvir diklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 filmom obloženih tableta
28 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/939/003 28 tableta (kalendarski označeno pakiranje)
EU/1/14/939/004 28 x 1 tableta

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Daklinza 60 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
CN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

TEKST BLISTERA DJELJIVOG NA POJEDINAČNE DOZE (PERFORIRANOG)

1. NAZIV LIJEKA

Daklinza 60 mg tablete
daklatazvir

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BMS

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
TEKST KALENDARSKI OZNAČENOG BLISTERA (NEPERFORIRANOG)

1. NAZIV LIJEKA

Daklinza 60 mg tablete
daklatazvir

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. DRUGO

Ponedjeljak Utorak Srijeda Četvrtak Petak Subota Nedjelja

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Daklinza 30 mg filmom obložene tablete

Daklinza 60 mg filmom obložene tablete

daklatavir

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Daklinza i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Daklinza
3. Kako uzimati lijek Daklinza
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Daklinza
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Daklinza i za što se koristi

Daklinza sadrži djelatnu tvar daklatavir. Koristi se za liječenje odraslih osoba s hepatitisom C, zaraznom bolesti koja zahvaća jetru, uzročnikom virusom hepatitisa C.

Ovaj lijek djeluje tako da zaustavlja umnažanje virusa hepatitisa C i zaražavanje novih stanica. To smanjuje količinu virusa u tijelu te ga vremenom uklanja iz krvi.

Daklinza se uvijek mora uzimati zajedno s drugim lijekovima protiv infekcije hepatitisom C i nikada se ne smije uzimati samostalno.

Vrlo je važno da pročitate Uputu o lijeku ostalih lijekova koje ćete uzimati s lijekom Daklinza. Ako imate bilo kakva pitanja o tim lijekovima, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Daklinza

Nemojte uzimati lijek Daklinza

- ako ste alergični na daklatavir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6. ove Upute)
- ako uzimate (kroz usta ili na drugi način koji utječe na cijelo tijelo) neki od sljedećih lijekova
 - fenitoin, karbamazepin, okskarbazepin ili fenobarbital, koji se koriste za liječenje epileptičkih napadaja
 - rifampicin, rifabutin ili rifapentin, antibiotike koji se koriste za liječenje tuberkuloze
 - deksametazon, kortikosteroid koji se koristi za liječenje alergijskih i upalnih bolesti
 - lijekove koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*, biljni pripravak)

Navedeni lijekovi oslabljuju učinak lijeka Daklinza što može dovesti do toga da liječenje neće biti djelotvorno. Ako uzimate neki od tih lijekova, odmah o tome obavijestite svog liječnika.

Budući da se Daklinza uvijek mora uzimati u kombinaciji s drugim lijekovima protiv infekcije hepatitisom C, obavezno pročitajte dio "Nemojte uzimati" u Uputama o tim lijekovima. Ako imate pitanja o bilo kojoj informaciji koja se navodi u tim Uputama o lijeku, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Daklinza.

Obratite se svom liječniku ako se nešto od navedenog odnosi na Vas:

- trenutno uzimate, ili ste u posljednjih nekoliko mjeseci uzimali lijek amiodaron za liječenje nepravilnih otkucaja srca (Vaš liječnik može razmotriti zamjensko liječenje ako ste uzimali ovaj lijek)
- imate ili ste prethodno imali infekciju virusom hepatitisa B jer će Vas liječnik možda htjeti pobliže pratiti
- jetra Vam je oštećena i ne radi pravilno (dekompenzirana bolest jetre)
- imate šećernu bolest. Nakon što počnete uzimati lijek Daklinza, možda ćete trebati pažljivo pratiti razinu glukoze u krvi i/ili prilagoditi lijek protiv šećerne bolesti. U nekim bolesnicima sa šećernom bolesti zabilježene su niske razine šećera u krvi (hipoglikemija) nakon početka liječenja lijekovima kao što je Daklinza.

Odmah obavijestite svojeg liječnika ako uzimate bilo kakve lijekove za srčane probleme i tijekom liječenja osjetite:

- nedostatak zraka
- ošamućenost
- lupanje srca
- nesvjesticu

Djeca i adolescenti

Daklinza se ne preporučuje za bolesnike mlađe od 18 godina. Daklinza još nije ispitana u djece i adolescenata.

Drugi lijekovi i Daklinza

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To je stoga što Daklinza može utjecati na način kako djeluju neki lijekovi. I obratno, neki lijekovi mogu utjecati na način kako djeluje Daklinza. Vaš liječnik će možda morati prilagoditi dozu lijeka Daklinza ili neće moći uzimati lijek Daklinza s određenim lijekovima.

Ne uzimajte lijek Daklinza ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- fenitoin, karbamazepin, oksikabazepin ili fenobarbital, koji se koriste za liječenje epileptičkih napadaja
- rifampicin, rifabutin ili rifapentin, antibiotike koji se koriste za liječenje tuberkuloze
- deksametazon, kortikosteroid koji se koristi za liječenje alergijskih i upalnih bolesti
- lijekove koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*, biljni lijek)

Navedeni lijekovi smanjuju učinak lijeka Daklinza pa Vaše liječenje neće biti djelotvorno. Ako uzimate neki od navedenih lijekova obavijestite odmah svog liječnika.

Recite liječniku ili ljekarniku ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- amiodaron ili digoksin koji se koristi za liječenje nepravilnih otkucaja srca
- atazanavir/ritonavir, atazanavir/kobicistat, elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir dizoproksil fumarat tableta koja sadrži sve djelatne tvari u kombinaciji, etravirin, nevirapin ili efavirenz koji se koristi za liječenje HIV infekcije
- boceprevir ili telaprevir, koji se koriste za liječenje hepatitisa C
- klaritromicin, telitromicin ili eritromicin, koji se koriste za liječenje bakterijskih infekcija
- varfarin i drugi slični lijekovi pod nazivom antagonisti vitamina K koji se primjenjuju za razrjeđivanje krvi. Vaš će liječnik možda trebati povećati učestalost krvnih pretraga kako bi provjerio kako se Vaša krv zgrušava.
- dabigatran eteksilat, koji se koristi za sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka

- ketokonazol, itrakonazol, posakonazol ili vorikonazol, koji se koriste za liječenje gljivičnih infekcija
- verapamil, diltiazem, nifedipin ili amlodipin, koji se koriste za snižavanje krvnog tlaka
- rosuvastatin, atorvastatin, fluvastatin, simvastatin, pitavastatin ili pravastatin, koji se koriste za snižavanje razine kolesterola u krvi
- oralne kontraceptive

Uz primjenu nekog od ovih lijekova Vaš liječnik će morati prilagoditi dozu lijeka Daklinza.

Trudnoća i kontracepcija

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku.

Ako zatrudnite, odmah prestanite uzimati lijek Daklinza i obratite se svom liječniku.

Ako ste trudni, ne smijete uzimati lijek Daklinza.

Ako biste mogli zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Daklinza i još 5 tjedana nakon završetka liječenja.

Daklinza se ponekad uzima zajedno s ribavirinom. Ribavirin može naškoditi nerođenoj djeci. Stoga je vrlo važno da Vi (ili Vaša partnerica) ne zatrudnite tijekom liječenja.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Daklinza u majčino mlijeko. Ne smijete dojiti tijekom liječenja lijekom Daklinza.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neki su bolesnici prijavili omaglicu, poteškoće s koncentracijom i tegobe s vidom tijekom liječenja lijekom Daklinza u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje infekcije hepatitisom C. Ako imate bilo koju od tih nuspojava, nemojte upravljati vozilom niti raditi sa strojevima.

Daklinza sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere (npr. laktozu), savjetujte se s njime prije uzimanja lijeka Daklinza.

Daklinza sadrži natrij

Daklinza sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po maksimalnoj dozi od 90 mg tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek Daklinza

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom, ako niste sigurni.

Preporučena doza

Preporučena doza lijeka Daklinza je **60 mg jedanput na dan**. Tabletu progutajte cijelu. Tabletu nemojte žvakati niti drobiti jer je jako neugodna okusa. Daklinza se može uzimati neovisno o obrocima.

Neki drugi lijekovi mogu djelovati na lijek Daklinza i tako utjecati na njegove koncentracije u organizmu. Ako uzimate neki od tih lijekova, liječnik će možda odlučiti promijeniti dnevnu dozu lijeka Daklinza kako bi bio siguran da je liječenje sigurno i djelotvorno.

Budući da se Daklinza uvijek mora uzimati u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje infekcije hepatitisom C, pročitajte Upute o lijeku tih lijekova. Ako imate bilo kakvih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Koliko dugo uzimati lijek Daklinza

Lijek Daklinza morate uzimati onoliko dugo koliko Vam je rekao Vaš liječnik.

Liječenje lijekom Daklinza trajat će 12 ili 24 tjedna. Trajanje liječenja ovisit će o tome jeste li prethodno već primili liječenje za infekciju hepatitisom C, o stanju jetre i o lijekovima koje ćete uzimati istodobno s lijekom Daklinza. Možda ćete morati uzimati druge lijekove u različitim vremenskim periodima.

Ako uzmete više lijeka Daklinza nego što ste trebali

Ako nehotice uzmete više Daklinza tableta nego što Vam je liječnik preporučio, odmah se obratite svom liječniku ili zatražite savjet u najbližoj bolnici. Ponesite blister s tabletama sa sobom kako biste mogli s lakoćom opisati što ste uzeli.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Daklinza

Važno je da ne propustite uzeti dozu ovog lijeka.

Ako zaboravite uzeti dozu:

- i primijetite to unutar 20 sati od uobičajenog vremena uzimanja lijeka, dozu morate uzeti što je prije moguće. Sljedeću dozu uzmite u uobičajeno vrijeme.
- i primijetite to 20 ili više sati nakon što obično uzimate lijek Daklinza, pričekajte i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu (dvije doze u prekidom razdoblju).

Ako prestanete uzimati lijek Daklinza

Važno je da nastavite uzimati lijek Daklinza tijekom čitavog razdoblja liječenja. U suprotnom, lijek možda neće djelovati protiv virusa hepatitisa C. **Nemojte prestati uzimati lijek Daklinza osim ako Vam to ne kaže liječnik.**

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Kada se Daklinza uzima zajedno sa sofosbuvirovom (bez ribavirina) prijavljene su sljedeće nuspojave.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- glavobolja, umor

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- tegobe sa spavanjem
- omaglica
- migrena
- mučnina, proljev, bol u trbuhu
- bol u zglobovima, bol u mišićima ili osjetljivost mišića na dodir koja nije posljedica tjelovježbe

Kada se Daklinza koristi zajedno sa sofosbuvirovom i ribavirinom, prijavljene su sljedeće nuspojave.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- glavobolja, mučnina, umor
- smanjenje broja crvenih krvnih stanica (anemija)

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- smanjen tek
- tegobe sa spavanjem, razdražljivost
- omaglica
- migrena
- nedostatak zraka, kašalj, kongestija nosa (začepljen nos)
- navala vrućine
- suha koža, neuobičajeno opadanje ili stanjivanje kose, osip, svrbež

- proljev, povraćanje, bol u trbuhu, zatvor, žgaravica, prekomjerna količina plinova u želucu ili crijevima
- suha usta
- bol u zglobovima, bol u mišićima ili osjetljivost mišića na dodir koja nije posljedica tjelovježbe

Kada se Daklinza koristi zajedno s peginterferonom alfa i ribavirinom, prijavljene nuspojave jednake su onima navedenima u Uputama o lijeku za te lijekove. U nastavku se navode najčešće od tih nuspojava.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- smanjen tek
- tegobe sa spavanjem
- glavobolja
- nedostatak zraka
- mučnina
- umor
- bolest nalik gripi, vrućica
- svrbež, suha koža, neuobičajeno opadanje ili stanjivanje kose, osip
- proljev
- kašalj
- bol u zglobovima; bol u mišićima ili osjetljivost mišića na dodir koja nije posljedica tjelovježbe; neuobičajena slabost
- razdražljivost
- smanjenje broja crvenih krvnih stanica (anemija), smanjenje broja bijelih krvnih stanica

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti ljecnik ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Daklinza

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake "EXP" ili "Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Sadržaj pakiranja

Sadržaj pakiranja je daklatavir. Jedna filmom obložena tableta sadrži 30 mg ili 60 mg i daklatavira (u obliku daklatavir diklorida).

- Drugi sastojci su
 - *Jezgra tablete*: bezvodna laktoza (pogledajte dio 2), mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, silicijev dioksid (E551) i magnezijev stearat
 - *Film-ovojnica*: hipromeloza, titanijev dioksid (E171), makrogol 400, boja indigo carmine aluminum lake (E132), žuti željezov oksid (E172)

Kako Daklinza izgleda i sadržaj pakiranja

Daklinza 30 mg: filmom obložena tableta je zelena bikonveksna peterokutna tableta s utisnutom oznakom "BMS" na jednoj i "213" na drugoj strani.

Daklinza 60 mg: filmom obložena tableta je svijetlozelena bikonveksna peterokutna tableta s utisnutom oznakom "BMS" na jednoj i "215" na drugoj strani.

Daklinza 30 mg i 60 mg filmom obložene tablete dostupne su u pakiranjima s 28 tableta u neperforiranim kalendarski označenim blisterima i perforiranim blisterima djeljivima na pojedinačne doze.

Na tržištu u Vašoj zemlji ne moraju se nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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 22 36 9140

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 89 121 12-0

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 21 250

Sverige

Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 70 17 10

United Kingdom

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{MM/ GG/ GG}>

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.