

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Daklinza 30 mg filmtabletta  
Daklinza 60 mg filmtabletta  
Daklinza 90 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

### Daklinza 30 mg filmtabletta

Minden filmtabletta daklataszvir-dihidrokloridot tartalmaz, ami 30 mg daklataszvirral egyenértékű.

### Daklinza 60 mg filmtabletta

Minden filmtabletta daklataszvir-dihidrokloridot tartalmaz, ami 60 mg daklataszvirral egyenértékű.

### Daklinza 90 mg filmtabletta

Minden filmtabletta daklataszvir-dihidrokloridot tartalmaz, ami 90 mg daklataszvirral egyenértékű.

### Ismert hatású segédanyag(ok)

Minden 30 mg-os filmtabletta 58 mg laktózt (vízmentes) tartalmaz.  
Minden 60 mg-os filmtabletta 116 mg laktózt (vízmentes) tartalmaz.  
Minden 90 mg-os filmtabletta 173 mg laktózt (vízmentes) tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

### Daklinza 30 mg filmtabletta

Zöld, mindkét oldalán domború, ötszögletű, 7,2 mm × 7,0 mm-es tablettá, egyik oldalán „BMS”, a másik oldalán „213” mélynyomással.

### Daklinza 60 mg filmtabletta

Világoszöld, mindkét oldalán domború, ötszögletű, 9,1 mm × 8,9 mm-es tablettá, egyik oldalán „BMS”, a másik oldalán „215” mélynyomással.

### Daklinza 90 mg filmtabletta

Világoszöld, mindkét oldalán domború, kerek, 10,16 mm átmérőjű tablettá, egyik oldalán „BMS”, a másik oldalán „011” dombornyomással.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Daklinza más gyógyszerekkel kombinációban a hepatitis C vírus (HCV) okozta krónikus fertőzés kezelésére javallott felnőtteknél (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

A HCV genotípus specifikus aktivitást lásd a 4.4 és 5.1 pontban.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A Daklinza-kezelést a krónikus hepatitis C kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

#### Adagolás

A Daklinza javasolt adagja naponta egyszer 60 mg, szájon át bevéve, étellel együtt vagy anélkül.

A Daklinza-t más gyógyszerekkel kombinációban kell adni. A Daklinza-kezelés elkezdése előtt el kell olvasni a terápiás sémában alkalmazott egyéb gyógyszerek alkalmazási előírását is.

### 1. táblázat: Javasolt kezelés az interferon nélküli Daklinza kombinált kezelés esetén

Betegpopuláció*	Adagolási rend és a kezelés időtartama
<i>HCV 1. vagy 4. GT</i>	
Betegek cirrhosis nélkül	Daklinza + szofoszbuvir 12 héten át
Betegek cirrhosisal <i>CP A vagy B stádium</i>	Daklinza + szofoszbuvir + ribavirin 12 héten át vagy Daklinza + szofoszbuvir (ribavirin nélkül) 24 héten át
<i>CP C stádium</i>	Daklinza + szofoszbuvir +/- ribavirin 24 héten át (lásd 4.4 és 5.1 pont)
<i>HCV 3. GT</i>	
Betegek cirrhosis nélkül	Daklinza + szofoszbuvir 12 héten át
Betegek cirrhosisal	Daklinza + szofoszbuvir +/- ribavirin 24 héten át (lásd 5.1 pont)
<i>Májtranszplantációt követően kiújuló HCV fertőzés (1., 3. vagy 4. GT)</i>	
Betegek cirrhosis nélkül	Daklinza + szofoszbuvir + ribavirin 12 héten át (lásd 5.1 pont)
Betegek A vagy B stádiumú CP cirrhosisal 1. vagy 4. GT 3. GT	Daklinza + szofoszbuvir + ribavirin 12 héten át Daklinza + szofoszbuvir +/- ribavirin 24 héten át
Betegek C stádiumú CP cirrhosisal	Daklinza + szofoszbuvir +/- ribavirin 24 héten át (lásd 4.4 és 5.1 pont)

GT: genotípus; CP: Child-Pugh

\* Beleértve a humán immundeficiencia vírus (HIV) társfertőzésben szenvedő betegeket is. A HIV vírusellenes szerekkel történő együttes adagolásra vonatkozó javaslatokat lásd a 4.5 pontban.

### *Daklinza + peginterferon alfa + ribavirin*

Ez egy alternatív javasolt adagolási rend 4. genotípusú fertőzésben szenvedő betegeknél, cirrhosis nélkül vagy kompenzált cirrhosisal. A Daklinza-t 24 héten át kell adni, 24-48 hétig peginterferon alfával és ribavirinnel kombinálva:

- Ha a betegnél a HCV-RNS nem kimutatható sem 4 hetes, sem 12 hetes kezelés után, a terápiás séma mindhárom összetevőjét folytatni kell, összesen 24 hétig.
- Ha a beteg HCV-RNS-szintje detektálhatatlanná vált, de nem mindkét (4 és 12 hét utáni) időpontban, akkor 24 hét után abba kell hagyni a Daklinza-t, a peginterferon alfa- és ribavirin-kezelést pedig összesen 48 hetes időtartamig folytatni kell.

### *Ribavirin adagolási útmutatók*

A Daklinza-val kombinációban adott ribavirin adagja a testtömeg alapján (a < 75 kg-os betegeknél 1000 mg, a ≥ 75 kg-os betegeknél pedig 1200 mg). Lásd a ribavirin alkalmazási előírását.

Child-Pugh A, B vagy C stádiumú cirrhosisban szenvedő betegeknél, vagy májtranszplantációt követően kiújuló HCV fertőzés esetén a ribavirin javasolt kezdő adagja napi 600 mg étkezés közben. Ha a kezdő adag jól tolerálható, az adag maximum napi 1000 vagy 1200 mg-ig (a határérték 75 kg) emelhető. Ha a kezdő adag nem jól tolerálható, a dózist a haemoglobin és kreatinin-clearance értékek alapján klinikailag indokolt mértékben csökkenteni kell (lásd 2. táblázat).

## **2. táblázat: A ribavirin adagolási útmutatói Daklinza rezsimmel történő együttes alkalmazás esetén cirrhotikus vagy szervtranszplantáción átesett betegeknél**

<b>Laboratóriumi érték/ Klinikai feltétel</b>	<b>Ribavirin adagolási útmutató</b>
Haemoglobin	
>12 g/dl	napi 600 mg
> 10 ≤12 g/dl	napi 400 mg
> 8,5 ≤10 g/dl	napi 200 mg
≤ 8,5 g/dl	A ribavirin kezelést meg kell szakítani
Kreatinin clearance	
>50 ml/perc	A fenti, haemoglobinra vonatkozó útmutatót kell követni
>30 to ≤50 ml/perc	Másnaponta 200 mg
≤30 ml/perc vagy haemodialysis	A ribavirin kezelést meg kell szakítani

### *Dózismódosítás, a kezelés megszakítása és a kezelés abbahagyása*

A mellékhatások kezelése érdekében a Daklinza dózisének módosítása nem javasolt. Ha mellékhatások miatt a terápiás séma egyes összetevőivel végzett kezelés megszakítása szükséges, akkor sem adható a Daklinza monoterápiában.

A Daklinza és szofosbuvir kombináció esetében nincs a vírusellenes kezelés leállítására vonatkozó szabály.

### *A kezelés megszakítása azon betegek esetében, akiknél a Daklinza + peginterferon alfa + ribavirin kezelés során nem megfelelő a virológiai válasz*

Azok a betegek, akiknél a kezelés során nem alakul ki virológiai válasz, valószínűleg nem fogják elérni a tartós virológiai választ (SVR), ezért ezeknél a betegeknél ajánlott a kezelés megszakítása. A kezelés megszakítását igénylő HCV-RNS küszöbértékek (azaz a kezelés leállítására vonatkozó szabályok) a 3. táblázatban találhatók.

**3. táblázat: A kezelés leállítására vonatkozó szabályok a Daklinza + peginterferon alfa + ribavirin kombinációt kapó, és a kezelés során nem megfelelő virológiai választ elérő betegek esetében**

HCV-RNS	Teendő
4. kezelési hét: >1000 NE/ml	Hagyja abba a Daklinza + peginterferon alfa + ribavirin kombináció alkalmazását
12. kezelési hét: $\geq$ 25 NE/ml	Hagyja abba a Daklinza + peginterferon alfa + ribavirin kombináció alkalmazását
24. kezelési hét: $\geq$ 25 NE/ml	Hagyja abba a peginterferon alfa + ribavirin kombináció alkalmazását (a Daklinza alkalmazása a 24. héten véget ér)

*Adagolásra vonatkozó javaslat egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek esetén*

*A citokróm P450 3A4 enzim (CYP3A4) erős inhibitorai:*

A Daklinza dózisát naponta egyszer 30 mg-ra kell csökkenteni, ha a CYP3A4 erős inhibitoraival adják egyidejűleg.

*A CYP3A4 közepesen erős induktorai:*

A Daklinza dózisát naponta egyszer 90 mg-ra kell emelni, ha a CYP3A4 közepesen erős induktoraival adják egyidejűleg. Lásd 4.5 pont.

*Kihagyott adagok*

A betegeket arra kell utasítani, hogy ha kimarad egy Daklinza adag, az adagot amilyen hamar csak lehet, be kell bevenni, ha az a tervezett adagolási időhöz képest 20 órán belül eszükbe jut. Ha azonban a kihagyott adag a tervezett adagolási időhöz képest több mint 20 óra múlva jut eszükbe, hagyják ki az adagot, és a következő dózist a megfelelő időpontban vegyék be.

*Speciális populációk*

*Idősek*

A  $\geq$  65 éves betegeknél nem szükséges a Daklinza dózisának módosítása (lásd 5.2 pont).

*Vesekárosodás*

Nem szükséges a Daklinza dózisának módosítása olyan betegeknél, akik bármilyen mértékű vesekárosodásban szenvednek (lásd 5.2 pont).

*Májkárosodás*

Nem szükséges a Daklinza dózisának módosítása az enyhe (Child-Pugh A stádium, 5-6 pont), közepes mértékű (Child-Pugh B, 7-9 pont) vagy súlyos (Child-Pugh C,  $\geq$ 10 pont) májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.4 és 5.2 pont).

*Gyermekek és serdülők*

A Daklinza biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

*Az alkalmazás módja*

A Daklinza-t szájon át kell szedni, étellel együtt vagy anélkül. A betegeket arra kell utasítani, hogy a tablettát egészben nyeljék le. A filmtablettát a hatóanyag kellemetlen íze miatt nem szabad összerágni vagy összetörni.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Egyidejű alkalmazás olyan gyógyszerekkel, amelyek a citokróm P450 3A4 (CYP3A4) és a P-glikoprotein transzporter (P-gp) erős induktorai, ezáltal alacsonyabb expozícióhoz és a Daklinza hatásosságának csökkenéséhez vezethetnek. Ezek közé a hatóanyagok közé tartozik többek között a fenitoin, a karbamazepin, az oxkarbazepin, a fenobarbitál, a rifampicin, a rifabutin, a rifapentin, a szisztémás dexametazon és a lyukaslevelű orbáncfű (*Hypericum perforatum*) gyógynövénykészítmény.

#### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

A Daklinza-t tilos monoterápiában alkalmazni. A Daklinza-t a krónikus HCV-fertőzés kezelésére más gyógyszerekkel kombinációban kell alkalmazni (lásd 4.1 és 4.2 pont).

##### Súlyos bradikardia és szívblokk

A súlyos bradikardia és szívblokk eseteit figyelték meg a Daklinza-nak a szofoszbuvirral kombinációban történő alkalmazásakor, ha azt amiodaronnal együttesen kapta a beteg, függetlenül attól, hogy más, a pulzusszámot csökkentő gyógyszert szedett-e. Ennek a gyógyszerkölsönhatásnak a mechanizmusa nem ismert.

Az amiodaron egyidejű alkalmazása a szofoszbuvir és a közvetlenül ható vírusellenes szerek klinikai fejlesztése során korlátozott volt. Az esetek potenciálisan életet veszélyeztetőek, ezért az amiodaron a Daklinza- és szofoszbuvir-kezelést kapó betegeknél csak akkor alkalmazható, ha az egyéb alternatív antiaritmiás kezelések nem tolerálhatók vagy ellenjavalltak.

Amennyiben szükségesnek tartják az amiodaron egyidejű alkalmazását, a Daklinza-val kombinált szofoszbuvir-kezelés elkezdésekor ajánlott a beteget szoros megfigyelés alatt tartani. A bradikardia szempontjából magas kockázatúként azonosított betegeket 48 órán keresztül folyamatosan meg kell figyelni megfelelő klinikai környezetben.

Az amiodaron hosszú felezési ideje miatt azoknál a betegeknél is megfelelő monitorozást kell végezni, akik az előző néhány hónap során hagyták abba az amiodaron kezelést, és el kell kezdeniük a Daklinza-val kombinált szofoszbuvir-kezelést.

Minden, a Daklinza-t és szofoszbuvirt amiodaronnal kombinációban kapó beteg – függetlenül attól, hogy más, a pulzusszámot csökkentő gyógyszert szed-e – figyelmét fel kell hívni a bradikardia és a szívblokk tüneteire, illetve arra, hogy sürgősen forduljon orvoshoz, amennyiben ezeket tapasztalja.

##### Genotípus-specifikus aktivitás

A különböző HCV-genotípusok esetén javasolt adagolási rendeket lásd a 4.2 pontban. A genotípus-specifikus virológiai és klinikai aktivitást lásd az 5.1 pontban.

A 2. genotípusú fertőzés Daklinza-val és szofoszbuvirral történő kezelését alátámasztó adatok korlátozottak.

Az ALLY-3 (AI444218) vizsgálatból származó adatok alátámasztják a Daklinza + szofoszbuvir 12 hetes kezelési időtartamát a korábban még nem kezelt és kezelésben már részesült, 3. genotípusú fertőzésben szenvedő, nem cirrhotikus betegeknél. A cirrhotikus betegeknél alacsonyabb tartós virológiai válaszarányokat figyeltek meg (lásd 5.1 pont). A kivételes körülmények által indokolt alkalmazással zajló programokból származó adatok, amelyekben 3. genotípusú fertőzésben és cirrhotikusban szenvedő betegek vettek részt, alátámasztják a Daklinza + szofoszbuvir 24 hetes alkalmazását ezeknél a betegeknél. Az adagolási rend ribavirinnel történő kiegészítésének relevanciája nem világos (lásd 5.1 pont).

Korlátozott mennyiségű klinikai adat áll rendelkezésre a Daklinza + szofoszbuvir kombinációnak a 4. és 6. genotípusú HCV-fertőzött betegeknél történő alkalmazására vonatkozóan. Az 5. genotípusú betegekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai adatok (lásd 5.1 pont).

##### Child-Pugh C stádiumú májbetegségben szenvedő betegek

A Daklinza HCV-fertőzés kezelésében mutatott biztonságosságát és hatásosságát Child-Pugh C stádiumú májbetegségben szenvedő betegeknél az ALLY-1 (AI444215, Daklinza +

szofoszbuvir + ribavirin 12 héten át) klinikai vizsgálatban állapították meg; az SVR arányok azonban alacsonyabbak voltak, mint a Child-Pugh A és B stádiumú betegségben szenvedőknél. Ezért Child-Pugh C stádiumú betegeknek a 24 héten át adott Daklinza + szofoszbuvir +/- ribavirin konzervatív adagolási rend javasolt. A kezelés az adott beteg klinikai vizsgálata alapján ribavirinnel kiegészíthető.

Hepatitis B vírus (HBV) reaktiválódást, köztük halálos kimenetelű eseteket is jelentettek direkt hatású antivirális szerekkel való kezelés alatt vagy után. A kezelés megkezdése előtt minden betegnél HBV szűrővizsgálatot kell végezni. HBV/HCV társfertőzésben szenvedő betegeknek fennáll a HBV reaktiválódás kockázata, ezért őket az érvényes klinikai irányelveknek megfelelően kell monitorozni és kezelni.

#### Ismételt kezelés daklataszvirrel

A Daklinza hatásosságát a korábban NS5A gátlót kapó betegek ismételt kezelési sémájának részeként nem állapították meg.

#### Terhesség és fogamzásgátlási előfeltételek

A Daklinza nem alkalmazható terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást. A nagy hatékonyságú fogamzásgátlást a Daklinza-kezelés befejezése után 5 hétig folytatni kell (lásd 4.6 pont).

Ha a Daklinza-t ribavirinnel kombinációban alkalmazzák, akkor annak a gyógyszernek az ellenjavallatai és a vele kapcsolatos figyelmeztetések is érvényesek. A ribavirin-expozíciónak kitett összes állatfajnál jelentős teratogén és/vagy embriocid hatásokat igazoltak. Ezért a nőbetegeknek és a férfi betegek nőpartnereinek rendkívüli elővigyázatosság szükséges a terhesség elkerülése érdekében (lásd a ribavirin alkalmazási előírását).

#### Kölcsönhatás gyógyszerekkel

A Daklinza egyidejű alkalmazása megváltoztathatja más gyógyszerek koncentrációját, és más gyógyszerek megváltoztathatják a daklataszvir koncentrációját. Kérjük, olvassa el a 4.3 pontban azoknak a gyógyszereknek a felsorolását, amelyek Daklinza-val együtt történő alkalmazása ellenjavallt a terápiás hatás potenciális csökkenése miatt. Az igazolt és egyéb, potenciálisan jelentős gyógyszerkölcsönhatásokért kérjük, olvassa el a 4.5 pontot.

#### Gyermekek és serdülők

A Daklinza alkalmazása 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem javasolt, mert a biztonságosságát és hatásosságát ebben a populációban nem igazolták.

#### Fontos információk a Daklinza egyes összetevőiről

A Daklinza laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

### **4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók**

#### Az egyidejű alkalmazás ellenjavallatai (lásd 4.3 pont)

Ellenjavallt a Daklinza kombinált alkalmazása olyan gyógyszerekkel, amelyek erősen indukálják a CYP3A4-et és a P-gp-t, pl. a fenitoin, a karbamazepin, az oxkarbazepin, a fenobarbitál, a rifampicin, a rifabutin, a rifapentin, a szisztémás dexametazon és a lyukaslevelű orbáncfű (*Hypericum perforatum*) gyógynövénykészítmény, mert ez alacsonyabb expozícióhoz és a Daklinza hatásosságának csökkenéséhez vezethet.

#### Más gyógyszerekkel való kölcsönhatás lehetősége

A daklataszvir a CYP3A4, a P-gp és a szerves kation-transzporter (OCT) 1 szubsztrátja. A CYP3A4 és a P-gp erős vagy közepesen erős induktorai csökkenthetik a daklataszvir plazmaszintjét és terápiás hatását. Erős CYP3A4- és P-gp-induktorokkal történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt, míg a Daklinza dózisának módosítása javasolt, amikor közepesen erős CYP3A4- és P-gp-inhibitorokkal adják együtt (lásd 4. táblázat). A CYP3A4 erős inhibitorai megnövelhetik a daklataszvir plazmaszintjét. A Daklinza dózisának módosítása javasolt, amikor a CYP3A4 erős inhibitoraival

együtt alkalmazzák (lásd 4. táblázat). Az olyan gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazásának, amelyek csak a P-gp vagy az OCT1 aktivitást gátolják, valószínűleg korlátozott hatása van a daklataszvir-expozícióra.

A daklataszvir gátolja a P-gp-t, a szerves anion transzporter polipeptid (OATP) 1B1-et, az OCT1-et, valamint az emlőrákrezisztencia fehérjét (BCRP). A Daklinza alkalmazása növelheti a P-gp, az OATP 1B1, OCT1, illetve a BCRP szubsztrátjai közé tartozó gyógyszerek szisztémás expozícióját, ami fokozhatja vagy megnyújthatja azok terápiás hatását és mellékhatásait. Elővigyázatosság szükséges, ha a gyógyszer terápiás tartománya szűk (lásd 4. táblázat).

A daklataszvir nagyon gyenge CYP3A4-induktor és 13%-kal csökkentette a midazolám expozícióját. Azonban, mivel ez korlátozott hatás, az egyidejűleg alkalmazott CYP3A4-szubsztrátok dózisének módosítása nem szükséges.

A terápiás sémában lévő egyéb gyógyszerek gyógyszerkölcsonhatásaival kapcsolatban olvassa el a megfelelő alkalmazási előírást.

#### A kölcsönhatások táblázatos összefoglalása

A 4. táblázat ad tájékoztatást a daklataszvirrel végzett gyógyszerinterakciós vizsgálatokról, beleértve az igazolt vagy a potenciálisan jelentős gyógyszerkölcsonhatásokkal kapcsolatos klinikai javaslatokat is. A koncentráció klinikailag jelentős növekedését a „↑”, klinikailag jelentős csökkenését a „↓”, és a klinikailag jelentős változás hiányát a „↔” jel mutatja. A geometriai átlagok aránya – zárójelben a 90%-os konfidencia-intervallummal – is fel van tüntetve, ha rendelkezésre áll. Ha másképp nincs feltüntetve, a 4. táblázatban bemutatott vizsgálatokat egészséges felnőtt vizsgálati alanyokkal végezték. A táblázat nem tartalmaz minden kölcsönhatást.

#### **4. táblázat: Kölcsönhatások és az adagolásra vonatkozó javaslatok más gyógyszerekkel történő együttes adás esetén**

Gyógyszerek terápiás területenként	Interakció	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó javaslatok
<b>ANTIVIRÁLIS SZEREK - HCV</b>		
<i>Nukleotid-analóg polimerázgátló</i>		
<b>Szofoszbuvir, naponta egyszer 400 mg</b> (naponta egyszer 60 mg daklataszvir)  A vizsgálatot krónikus HCV-fertőzésben szenvedő betegekkel végezték	↔ Daklataszvir* AUC: 0,95 (0,82, 1,10) C <sub>max</sub> : 0,88 (0,78, 0,99) C <sub>min</sub> : 0,91 (0,71, 1,16)  ↔ GS-331007** AUC: 1,0 (0,95, 1,08) C <sub>max</sub> : 0,8 (0,77, 0,90) C <sub>min</sub> : 1,4 (1,35, 1,53)  *A daklataszvirt egy korábbi referenciacsoporttal hasonlították össze (a naponta egyszer 60 mg daklataszvirrel plusz peginterferon alfával és ribavirinnel végzett 3 vizsgálatból származó adatokból). **GS-331007 a prodrug szofoszbuvir fő keringő metabolitja.	Nem szükséges a Daklinza vagy a szofoszbuvir dózisének módosítása.



**4. táblázat: Kölcsönhatások és az adagolásra vonatkozó javaslatok más gyógyszerekkel történő együttes adás esetén**

Gyógyszerek terápiás területenként	Interakció	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó javaslatok
<i>Proteázgátlók (PI)</i>		
<b>Boceprevir</b>	A kölcsönhatást nem vizsgálták. <i>A boceprevir okozta CYP3A4-gátlás miatt várható:</i> ↑ Daklatazvir	A Daklinza dózisát naponta egyszer 30 mg-ra kell csökkenteni, boceprevirrel vagy a CYP3A4 más erős inhibitoraival történő egyidejű alkalmazás esetén.
<b>Szimeprevir naponta egyszer 150 mg</b> (naponta egyszer 60 mg daklatazvir)	↑ Daklatazvir AUC: 1,96 (1,84, 2,10) C <sub>max</sub> : 1,50 (1,39, 1,62) C <sub>min</sub> : 2,68 (2,42, 2,98)  ↑ Szimeprevir AUC: 1,44 (1,32, 1,56) C <sub>max</sub> : 1,39 (1,27, 1,52) C <sub>min</sub> : 1,49 (1,33, 1,67)	Nem szükséges a Daklinza vagy a szimeprevir dózisának módosítása.
<b>Telaprevir 500 mg 12 óránként</b> (naponta egyszer 20 mg daklatazvir)  <b>Telaprevir 750 mg 8 óránként</b> (naponta egyszer 20 mg daklatazvir)	↑ Daklatazvir AUC: 2,32 (2,06, 2,62) C <sub>max</sub> : 1,46 (1,28, 1,66)  ↔ Telaprevir AUC: 0,94 (0,84, 1,04) C <sub>max</sub> : 1,01 (0,89, 1,14)  ↑ Daklatazvir AUC: 2,15 (1,87, 2,48) C <sub>max</sub> : 1,22 (1,04, 1,44)  ↔ Telaprevir AUC: 0,99 (0,95, 1,03) C <sub>max</sub> : 1,02 (0,95, 1,09)  A telaprevir okozta CYP3A4-gátlás.	A Daklinza dózisát naponta egyszer 30 mg-ra kell csökkenteni, telaprevirrel vagy a CYP3A4 más erős inhibitoraival történő egyidejű alkalmazás esetén.

**4. táblázat: Kölcsönhatások és az adagolásra vonatkozó javaslatok más gyógyszerekkel történő együttes adás esetén**

Gyógyszerek terápiás területenként	Interakció	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó javaslatok
<i>Egyéb HCV antivirális szerek</i>		
<p><b>Peginterferon alfa, 180 µg hetente egyszer és ribavirin 1000 mg vagy 1200 mg naponta, két részre osztva</b> (naponta egyszer 60 mg daklatazsvir)</p> <p>A vizsgálatot krónikus HCV-fertőzésben szenvedő betegekkel végezték</p>	<p>↔ Daklatazsvir AUC: ↔* C<sub>max</sub>: ↔* C<sub>min</sub>: ↔*</p> <p>↔ Peginterferon alfa C<sub>min</sub>: ↔*</p> <p>↔ Ribavirin AUC: 0,94 (0,80, 1,11) C<sub>max</sub>: 0,94 (0,79, 1,11) C<sub>min</sub>: 0,98 (0,82, 1,17)</p> <p>*A daklatazsvir farmakokinetikai paraméterei, amikor peginterferon alfával és ribavirinnel együtt adták ebben a vizsgálatban, hasonlóak voltak a HCV-fertőzött betegek vizsgálatában adott 14 napos daklatazsvir-monoterápiával megfigyeltekhez. A peginterferon alfát, ribavirint és daklatazsvirt kapó betegeknél a peginterferon alfa koncentrációja maradékhata idején hasonló volt ahhoz, mint amit a peginterferon alfát, ribavirint és placebót kapó betegeknél észleltek.</p>	<p>Nem szükséges a Daklinza, a peginterferon alfa vagy a ribavirin dózisének módosítása.</p>

**4. táblázat: Kölcsönhatások és az adagolásra vonatkozó javaslatok más gyógyszerekkel történő együttes adás esetén**

Gyógyszerek terápiás területenként	Interakció	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó javaslatok
<b>ANTIVIRÁLIS SZEREK - HIV vagy HBV</b>		
<i>Proteázgátlók (PI)</i>		
<b>Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg, naponta egyszer</b> (naponta egyszer 20 mg daklataszvir)	<p>↑ Daklataszvir AUC*: 2,10 (1,95, 2,26) C<sub>max</sub>*: 1,35 (1,24, 1,47) C<sub>min</sub>*: 3,65 (3,25, 4,11)</p> <p>A ritonavir okozta CYP3A4-gátlás</p> <p>*az eredményeket a 60 mg-os dózissra normalizálták.</p>	A Daklinza dózisát naponta egyszer 30 mg-ra kell csökkenteni, ha atazanavirrel/ritonavirrel, atazanavirrel/kobicisztáttal vagy a CYP3A4 más erős inhibitoraival adják egyidejűleg.
<b>Atazanavir/kobicisztát</b>	<p>A kölcsönhatást nem vizsgálták. Az atazanavir/kobicisztát okozta CYP3A4-gátlás miatt várható: ↑ Daklataszvir</p>	
<b>Darunavir 800 mg/ritonavir 100 mg, naponta egyszer</b> (naponta egyszer 30 mg daklataszvir)	<p>↔ Daklataszvir AUC: 1,41 (1,32, 1,50) C<sub>max</sub>: 0,77 (0,70, 0,85)</p> <p>↔ Darunavir AUC: 0,90 (0,73, 1,11) C<sub>max</sub>: 0,97 (0,80, 1,17) C<sub>min</sub>: 0,98 (0,67, 1,44)</p>	Nem szükséges a naponta egyszer 60 mg Daklinza, a darunavir/ritonavir (naponta egyszer 800/100 mg vagy naponta kétszer 600/100 mg) vagy a darunavir/kobicisztát dózisának módosítása.
<b>Darunavir/kobicisztát</b>	<p>A kölcsönhatást nem vizsgálták. Várható: ↔ Daklataszvir</p>	
<b>Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg, naponta kétszer</b> (naponta egyszer 30 mg daklataszvir)	<p>↔ Daklataszvir AUC: 1,15 (1,07, 1,24) C<sub>max</sub>: 0,67 (0,61, 0,74)</p> <p>↔ Lopinavir* AUC: 1,15 (0,77, 1,72) C<sub>max</sub>: 1,22 (1,06, 1,41) C<sub>min</sub>: 1,54 (0,46, 5,07)</p> <p>* a 60 mg daklataszvir lopinavirra gyakorolt hatása erősebb lehet.</p>	Nem szükséges a naponta egyszer 60 mg Daklinza vagy a lopinavir/ritonavir dózisának módosítása.
<i>Nukleozid/nukleotid reverz transzkriptáz inhibitorok (NRTI-k)</i>		

**4. táblázat: Kölcsönhatások és az adagolásra vonatkozó javaslatok más gyógyszerekkel történő együttes adás esetén**

Gyógyszerek terápiás területenként	Interakció	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó javaslatok
<b>Tenofovir-dizoproxil-fumarát, naponta egyszer 300 mg</b> (naponta egyszer 60 mg daklatazsvir)	↔ Daklatazsvir AUC: 1,10 (1,01, 1,21) C <sub>max</sub> : 1,06 (0,98, 1,15) C <sub>min</sub> : 1,15 (1,02, 1,30)  ↔ Tenofovir AUC: 1,10 (1,05, 1,15) C <sub>max</sub> : 0,95 (0,89, 1,02) C <sub>min</sub> : 1,17 (1,10, 1,24)	Nem szükséges a Daklinza vagy a tenofovir dózisének módosítása.
<b>Lamivudin Zidovudin Emtricitabin Abakavir Didanozin Sztavudin</b>	A kölcsönhatást nem vizsgálták. <i>Várható:</i> ↔ Daklatazsvir ↔ NRTI	Nem szükséges a Daklinza vagy az NRTI dózisének módosítása.
<i>Nem nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor (NNRTI-k)</i>		
<b>Efavirenz, naponta egyszer 600 mg</b> (daklatazsvir, naponta egyszer 60 mg/naponta egyszer 120 mg)	↓ Daklatazsvir AUC*: 0,68 (0,60, 0,78) C <sub>max</sub> *: 0,83 (0,76, 0,92) C <sub>min</sub> *: 0,41 (0,34, 0,50)  Az efavirenz okozta CYP3A4-indukció  *az eredményeket 60 mg-os dózisra normalizálták.	Az efavirenzzel történő egyidejű alkalmazásakor a Daklinza dózisének naponta egyszer 90 mg-ra kell emelni.
<b>Etravirin Nevirapin</b>	A kölcsönhatást nem vizsgálták. <i>Az etravirin vagy nevirapin okozta CYP3A4-indukció miatt várható:</i> ↓ Daklatazsvir	A Daklinza és etravirin vagy nevirapin egyidejű alkalmazása nem javasolt az adatok hiánya miatt.
<b>Rilpivirin</b>	A kölcsönhatást nem vizsgálták. <i>Várható:</i> ↔ Daklatazsvir ↔ Rilpivirin	Nem szükséges a Daklinza vagy a rilpivirin dózisének módosítása.
<i>Integrásgátlók</i>		
<b>Dolutegravir, naponta egyszer 50 mg</b> (naponta egyszer 60 mg daklatazsvir)	↔ Daklatazsvir AUC: 0,98 (0,83; 1,15) C <sub>max</sub> : 1,03 (0,84; 1,25) C <sub>min</sub> : 1,06 (0,88; 1,29)  ↑ Dolutegravir AUC: 1,33 (1,11; 1,59) C <sub>max</sub> : 1,29 (1,07; 1,57) C <sub>min</sub> : 1,45 (1,25; 1,68)  Daklatazsvir okozta P-gp- és BCRP-gátlás.	Nem szükséges a Daklinza vagy a dolutegravir dózisének módosítása.

**4. táblázat: Kölcsönhatások és az adagolásra vonatkozó javaslatok más gyógyszerekkel történő együttes adás esetén**

Gyógyszerek terápiás területenként	Interakció	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó javaslatok
<b>Raltegravir</b>	A kölcsönhatást nem vizsgálták. <i>Várható:</i> ↔ Daklataszvir ↔ Raltegravir	Nem szükséges a Daklinza vagy a raltegravir dózisának módosítása.
<b>Elvitegravir, kobicisztát, emtricitabin, tenofovir-dizoproxil-fumarát</b>	Ezen fix dóziséjú, kombinált tabletták esetén a kölcsönhatást nem vizsgálták. <i>A kobicisztát okozta CYP3A4-gátlás miatt várható:</i> ↑ Daklataszvir	A Daklinza dózisát naponta egyszer 30 mg-ra kell csökkenteni, ha kobicisztáttal vagy a CYP3A4 más, erős inhibitoraival adják egyidejűleg.
<i>Fúziógátló</i>		
<b>Enfuvirtid</b>	A kölcsönhatást nem vizsgálták. <i>Várható:</i> ↔ Daklataszvir ↔ Enfuvirtid	Nem szükséges a Daklinza vagy az enfuvirtid dózisának módosítása.
<i>CCR5-receptor antagonisták</i>		
<b>Maravirok</b>	A kölcsönhatást nem vizsgálták. <i>Várható:</i> ↔ Daklataszvir ↔ Maravirok	Nem szükséges a Daklinza vagy a maravirok dózisának módosítása.
<b>SAVCSÖKKENTŐ SZEREK</b>		
<i>H<sub>2</sub>-receptor antagonisták</i>		
<b>Famotidin, 40 mg, egyszeri adag</b> (60 mg daklataszvir, egyszeri adag)	↔ Daklataszvir AUC: 0,82 (0,70, 0,96) C <sub>max</sub> : 0,56 (0,46, 0,67) C <sub>min</sub> : 0,89 (0,75, 1,06)  A gyomor pH-ja nő	Nem szükséges a Daklinza dózisának módosítása.
<i>Protonpumpa-gátlók</i>		
<b>Omeprazol, naponta egyszer 40 mg</b> (60 mg daklataszvir, egyszeri adag)	↔ Daklataszvir AUC: 0,84 (0,73, 0,96) C <sub>max</sub> : 0,64 (0,54, 0,77) C <sub>min</sub> : 0,92 (0,80, 1,05)  A gyomor pH-ja nő	Nem szükséges a Daklinza dózisának módosítása.
<b>ANTIBAKTERIÁLIS SZEREK</b>		
<b>Klaritromicin</b> <b>Telitromicin</b>	A kölcsönhatást nem vizsgálták. <i>Az antibakteriális szer okozta CYP3A4-gátlás miatt várható:</i> ↑ Daklataszvir	A Daklinza dózisát naponta egyszer 30 mg-ra kell csökkenteni, ha klaritromicinnel, telitromicinnel vagy a CYP3A4 más, erős inhibitoraival adják egyidejűleg.

**4. táblázat: Kölcsönhatások és az adagolásra vonatkozó javaslatok más gyógyszerekkel történő együttes adás esetén**

Gyógyszerek terápiás területenként	Interakció	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó javaslatok
<b>Eritromicin</b>	A kölcsönhatást nem vizsgálták. <i>Az antibakteriális hatású szer okozta CYP3A4-gátlás miatt várható:</i> ↑ Daklataszvir	A Daklinza eritromicinnel történő alkalmazása a daklataszvir emelkedett koncentrációját eredményezheti. Elővigyázatosság javasolt.
<b>Azitromicin Ciprofloxacín</b>	A kölcsönhatást nem vizsgálták. <i>Várható:</i> ↔ Daklataszvir ↔ Azitromicin vagy ciprofloxacín	Nem szükséges a Daklinza, az azitromicin vagy a ciprofloxacín dózisának módosítása.
<b>ANTIKOAGULÁNSOK</b>		
<b>Dabigatrán-etexilát</b>	A kölcsönhatást nem vizsgálták. <i>A daklataszvir okozta P-gp-gátlás miatt várható:</i> ↑ Dabigatrán-etexilát	A dabigatrán-etexilátot vagy más, szűk terápiás tartományú intestinalis P-gp-szubsztrátot kapó betegeknél a Daklinza-kezelés elkezdésekor a biztonságosság monitorozása javasolt.
<b>Warfarin</b>	A kölcsönhatást nem vizsgálták. <i>Várható:</i> ↔ Daklataszvir ↔ Warfarin	Nem szükséges a Daklinza vagy a warfarin dózisának módosítása.
<b>ANTIKONVULZÍV SZEREK</b>		
<b>Karbamazepin Oxkarbazepin Fenobarbitál Fenitoin</b>	A kölcsönhatást nem vizsgálták. <i>Az antikonvulzív szer okozta CYP3A4-indukció miatt várható:</i> ↓ Daklataszvir	A Daklinza karbamazepinnel, oxkarbazepinnel, fenobarbitállal, fenitoinnal vagy a CYP3A4 más, erős induktoraival történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
<b>ANTIDEPRESSZÁNSOK</b>		
<i>Szelektív szerotoninvisszavétel-gátlók</i>		
<b>Eszcitaloprámm, naponta egyszer 10 mg</b> (naponta egyszer 60 mg daklataszvir)	↔ Daklataszvir AUC: 1,12 (1,01, 1,26) C <sub>max</sub> : 1,14 (0,98, 1,32) C <sub>min</sub> : 1,23 (1,09, 1,38)  ↔ Eszcitaloprámm AUC: 1,05 (1,02, 1,08) C <sub>max</sub> : 1,00 (0,92, 1,08) C <sub>min</sub> : 1,10 (1,04, 1,16)	Nem szükséges a Daklinza vagy az eszcitaloprámm dózisának módosítása.

**4. táblázat: Kölcsönhatások és az adagolásra vonatkozó javaslatok más gyógyszerekkel történő együttes adás esetén**

Gyógyszerek terápiás területenként	Interakció	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó javaslatok
<b>GOMBAELLENES SZEREK</b>		
<b>Ketokonazol, naponta egyszer 400 mg</b> (10 mg daklatazvir, egyszeri adag)	↑ Daklatazvir AUC: 3,00 (2,62, 3,44) C <sub>max</sub> : 1,57 (1,31, 1,88)  Ketokonazol okozta CYP3A4-gátlás	A Daklinza dózisát naponta egyszer 30 mg-ra kell csökkenteni, ha ketokonazzal vagy a CYP3A4 egyéb erős inhibitoraival adják egyidejűleg.
<b>Itrakonazol Pozakonazol Vorikonazol</b>	A kölcsönhatást nem vizsgálták. <i>A gombaellenes szer okozta CYP3A4-gátlás miatt várható:</i> ↑ Daklatazvir	
<b>Flukonazol</b>	A kölcsönhatást nem vizsgálták. <i>A gombaellenes szer okozta CYP3A4-gátlás miatt várható:</i> ↑ Daklatazvir ↔ Flukonazol	A daklatazvir-koncentráció mérsékelt emelkedése várható, de a Daklinza vagy a flukonazol dózisának módosítása nem szükséges.
<b>MYCOBACTERIUM-ELLENES SZEREK</b>		
<b>Rifampicin, naponta egyszer 600 mg</b> (60 mg daklatazvir, egyszeri adag)	↓ Daklatazvir AUC: 0,21 (0,19, 0,23) C <sub>max</sub> : 0,44 (0,40, 0,48)  Rifampicin okozta CYP3A4-indukció	A Daklinza rifampicinnel, rifabutinnal, rifapentinnel vagy más, erős CYP3A4-induktorokkal történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
<b>Rifabutin Rifapentin</b>	A kölcsönhatást nem vizsgálták. <i>A mycobacterium ellenes szer okozta CYP3A4-indukció miatt várható:</i> ↓ Daklatazvir	
<b>CARDIOVASCULARIS SZEREK</b>		
<i>Antiarrhythmias szerek</i>		
<b>Digoxin, naponta egyszer 0,125 mg</b> (naponta egyszer 60 mg daklatazvir)	↑ Digoxin AUC: 1,27 (1,20, 1,34) C <sub>max</sub> : 1,65 (1,52, 1,80) C <sub>min</sub> : 1,18 (1,09, 1,28)  Daklatazvir okozta P-gp-gátlás	A digoxint a Daklinza-val egyidejűleg óvatosan kell alkalmazni. A legalacsonyabb digoxin kezdő dózist kell rendelni. A szérumban digoxin-koncentrációt monitorozni kell, és azt fel kell használni a digoxin dózisának titrálásához a kívánt klinikai hatás elérése céljából.

**4. táblázat: Kölcsönhatások és az adagolásra vonatkozó javaslatok más gyógyszerekkel történő együttes adás esetén**

Gyógyszerek terápiás területenként	Interakció	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó javaslatok
<b>Amiodaron</b>	A gyógyszerkölcsönhatásokat nem vizsgálták.	Csak akkor alkalmazza, ha más alternatíva nem áll rendelkezésre. Ennek a készítménynek a Daklinza-val kombinált szofoszbuvirral történő együttes alkalmazása esetén (lásd: 4.4 és 4.8 pont) szoros monitorozás ajánlott.
<i>Kalciumcsatorna-blokkolók</i>		
<b>Diltiazem Nifedipin Amlodipin</b>	A kölcsönhatást nem vizsgálták. A kalciumcsatorna-blokkoló okozta CYP3A4-gátlás miatt várható: ↑ Daklataszvir	A Daklinza kalciumcsatorna-blokkolókkal történő alkalmazása a daklataszvir emelkedett koncentrációját eredményezheti. Elővigyázatosság javasolt.
<b>Verapamil</b>	A kölcsönhatást nem vizsgálták. A verapamil okozta CYP3A4- és P-gp-gátlás miatt várható: ↑ Daklataszvir	A Daklinza verapamillal történő alkalmazása a daklataszvir emelkedett koncentrációját eredményezheti. Elővigyázatosság javasolt.
<b>KORTIKOSZTEROIDOK</b>		
<b>Szisztémás dexametazon</b>	A kölcsönhatást nem vizsgálták. A dexametazon okozta CYP3A4-indukció miatt várható: ↓ Daklataszvir	A Daklinza szisztémás dexametazonnal vagy a CYP3A4 más, erős induktoraival történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
<b>GYÓGYNÖVÉNYKÉSZÍTMÉNYEK</b>		
<b>Lyukaslevelű orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>)</b>	A kölcsönhatást nem vizsgálták. A lyukaslevelű orbáncfű okozta CYP3A4-indukció miatt várható: ↓ Daklataszvir	A Daklinza lyukaslevelű orbáncfűvel vagy a CYP3A4 más, erős induktoraival történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
<b>HORMONÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÓK</b>		
<b>Etinil-ösztradiol 35 µg, naponta egyszer, 21 napig + norgesztimát 0,180/0,215/0,250 mg, naponta egyszer, 7/7/7 napig</b> (naponta egyszer 60 mg daklataszvir)	↔ Etinil-ösztradiol AUC: 1,01 (0,95, 1,07) C <sub>max</sub> : 1,11 (1,02, 1,20)  ↔ Norelgesztromin AUC: 1,12 (1,06, 1,17) C <sub>max</sub> : 1,06 (0,99, 1,14)  ↔ Norgesztrel AUC: 1,12 (1,02, 1,23) C <sub>max</sub> : 1,07 (0,99, 1,16)	35 µg etinil-ösztradiolt és 0,180/0,215/0,250 mg norgesztimátot tartalmazó fogamzásgátló tabletták alkalmazása javasolt a Daklinza mellett. Más szájon át alkalmazott fogamzásgátlót nem vizsgáltak.



**4. táblázat: Kölcsönhatások és az adagolásra vonatkozó javaslatok más gyógyszerekkel történő együttes adás esetén**

Gyógyszerek terápiás területenként	Interakció	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó javaslatok
<b>IMMUNSZUPPRESSZÁNSOK</b>		
<b>Ciklosporin, 400 mg, egyszeri adag</b> (naponta egyszer 60 mg daklataszvir)	↔ Daklataszvir AUC: 1,40 (1,29, 1,53) C <sub>max</sub> : 1,04 (0,94, 1,15) C <sub>min</sub> : 1,56 (1,41, 1,71)  ↔ Ciklosporin AUC: 1,03 (0,97, 1,09) C <sub>max</sub> : 0,96 (0,91, 1,02)	Egyik gyógyszer dózisének módosítása sem szükséges, ha a Daklinza-t ciklosporinnal, takrolimusszal, szirolimusszal vagy mikofenolát-mofetillel adják egyidejűleg.
<b>Takrolimusz, 5 mg, egyszeri adag</b> (naponta egyszer 60 mg daklataszvir)	↔ Daklataszvir AUC: 1,05 (1,03, 1,07) C <sub>max</sub> : 1,07 (1,02, 1,12) C <sub>min</sub> : 1,10 (1,03, 1,19)  ↔ Takrolimusz AUC: 1,00 (0,88, 1,13) C <sub>max</sub> : 1,05 (0,90, 1,23)	
<b>Szirolimusz</b> <b>Mikofenolát-mofetil</b>	A kölcsönhatást nem vizsgálták. <i>Várható:</i> ↔ Daklataszvir ↔ Immunszuppresszáns	
<b>LIPIDSZINTCSÖKKENTŐ SZEREK</b>		
<i>HMG-CoA-reduktáz gátlók</i>		
<b>Rozuvasztatin, 10 mg, egyszeri adag</b> (naponta egyszer 60 mg daklataszvir)	↑ Rozuvasztatin AUC: 1,58 (1,44, 1,74) C <sub>max</sub> : 2,04 (1,83, 2,26)  Az OATP 1B1 és BCRP daklataszvir okozta gátlása	Elővigyázatosság szükséges, amikor a Daklinza-t rozuvasztatinnal vagy egyéb OATP 1B1- vagy BCRP-szubsztrátokkal adják együtt.
<b>Atorvasztatin</b> <b>Fluvasztatin</b> <b>Szimvasztatin</b> <b>Pitavasztatin</b> <b>Pravasztatin</b>	A kölcsönhatást nem vizsgálták. <i>A daklataszvir okozta OATP 1B1 és/vagy BCRP-gátlás miatt várható:</i> ↑ sztatin koncentráció	

**4. táblázat: Kölcsönhatások és az adagolásra vonatkozó javaslatok más gyógyszerekkel történő együttes adás esetén**

Gyógyszerek terápiás területenként	Interakció	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó javaslatok
<b>KÁBÍTÓ FÁJDALOMCSILLAPÍTÓK</b>		
<p><b>Buprenorfin/naloxon, 8/2 mg - 24/6 mg naponta egyszer, individualizált dózis*</b> (naponta egyszer 60 mg daklataszvir)</p> <p>* Stabil buprenorfin/naloxon fenntartó kezelést kapó, ópioidfüggő felnőtteknél értékelték.</p>	<p>↔ Daklataszvir AUC: ↔* C<sub>max</sub>: ↔* C<sub>min</sub>: ↔*</p> <p>↑ Buprenorfin AUC: 1,37 (1,24, 1,52) C<sub>max</sub>: 1,30 (1,03, 1,64) C<sub>min</sub>: 1,17 (1,03, 1,32)</p> <p>↑ Norbuprenorfin AUC: 1,62 (1,30, 2,02) C<sub>max</sub>: 1,65 (1,38, 1,99) C<sub>min</sub>: 1,46 (1,12, 1,89)</p> <p>*Korábbi adatokhoz viszonyítva.</p>	<p>Nem feltétlenül szükséges a Daklinza vagy a buprenorfin dózisének módosítása, de a betegeknél ajánlott az ópiát mérgezés okozta tüneteket monitorozni.</p>
<p><b>Metadon, 40-120 mg naponta egyszer, individualizált dózis*</b> (naponta egyszer 60 mg daklataszvir)</p> <p>* Stabil metadon fenntartó kezelést kapó, ópioidfüggő felnőtteknél értékelték.</p>	<p>↔ Daklataszvir AUC: ↔* C<sub>max</sub>: ↔* C<sub>min</sub>: ↔*</p> <p>↔ R-metadon AUC: 1,08 (0,94, 1,24) C<sub>max</sub>: 1,07 (0,97, 1,18) C<sub>min</sub>: 1,08 (0,93, 1,26)</p> <p>*Korábbi adatokhoz viszonyítva.</p>	<p>Nem szükséges a Daklinza vagy a metadon dózisének módosítása.</p>
<b>SZEDATÍVUMOK</b>		
<i>Benzodiazepinek</i>		
<p><b>Midazolám, 5 mg, egyszeri adag</b> (naponta egyszer 60 mg daklataszvir)</p>	<p>↔ Midazolám AUC: 0,87 (0,83, 0,92) C<sub>max</sub>: 0,95 (0,88, 1,04)</p>	<p>A midazolám, más benzodiazepinek vagy egyéb CYP3A4-szubsztrátok dózisének módosítása sem szükséges, ha a Daklinza-val adják egyidejűleg.</p>
<p><b>Triazolám</b> <b>Alprazolám</b></p>	<p>A kölcsönhatást nem vizsgálták. Várható: ↔ Triazolám ↔ Alprazolám</p>	

Ha a daklataszvirt az alábbi gyógyszerek közül valamelyikkel adják egyidejűleg, egyikőjük farmakokinetikájára sem várható klinikailag jelentős hatás: PDE-5 inhibitorok, az ACE-gátlók osztályába tartozó gyógyszerek (pl. enalapril), az angiotenzin-II-receptor antagonisták osztályába tartozó gyógyszerek (pl. losartán, irbezartán, olmezartán, kandezartán, valzartán), dizopiramid, propafenon, flekainid, mexilitin vagy az antacidumok.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

## 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

### Terhesség

A daklatazsvir terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Az állatokon daklatazsvirral végzett kísérletek embriotoxikus és teratogén hatást mutattak (lásd 5.3 pont). A potenciális kockázat embernél nem ismert.

A Daklinza nem alkalmazható a terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást (lásd 4.4 pont). A nagy hatékonyságú fogamzásgátlást a Daklinza-kezelés befejezése után 5 hétig folytatni kell (lásd 4.5 pont).

Mivel a Daklinza-t más szerekkel kombinációban alkalmazzák, ezért azoknak a gyógyszereknek az ellenjavallatai és a velük kapcsolatos figyelmeztetések is érvényesek.

A terhességre és a fogamzásgátlásra vonatkozó részletes javaslatokat olvassa el a peginterferon alfa és a ribavirin alkalmazási előírásában.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy a daklatazsvir kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakokinetikai és toxikológiai adatok a daklatazsvir és metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (lásd 5.3 pont). Az újszülöttre/csecsemőre gyakorolt kockázat nem zárható ki. Az anyáknak azt az utasítást kell adni, hogy ne szoptassanak, ha Daklinza-t szednek.

### Termékenység

A daklatazsvir fertilitásra gyakorolt hatására vonatkozóan nincsenek humán adatok.

Patkányoknál nem figyeltek meg a párzásra vagy a fertilitásra gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont).

## 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A szofoszbuvirral kombinált Daklinza-kezelés alatt szédülésről számoltak be, továbbá a peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált Daklinza-kezelés alatt szédülésről, figyelemzavarról, homályos látásról, csökkent látásélességről számoltak be.

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

### A biztonságossági profil összefoglalása

A daklatazsvir átfogó biztonságossági profilja 2215, olyan krónikus HCV-fertőzésben szenvedő beteg adatain alapul, akik összesen tizennégy klinikai vizsgálatban kaptak Daklinza-t naponta egyszer, vagy szofoszbuvirral kombinációban, ribavirinnel vagy anélkül (n = 679, összesített adat), vagy peginterferon alfával és ribavirinnel kombinációban (n = 1536, összesített adatok).

### *Daklinza és szofoszbuvir kombináció*

A leggyakrabban jelentett mellékhatás a fáradtság, a fejfájás és a hányinger volt. 3. fokozatú mellékhatásról a betegek kevesebb mint 1%-ánál számoltak be, 4. fokozatú mellékhatásról pedig egyetlen betegnél sem számoltak be. Négy beteg hagyta abba a Daklinza-kezelést nemkívánatos események miatt, melyből csak egy esetet ítélték a vizsgálati kezeléssel összefüggőnek.

### *A Daklinza és peginterferon alfa és ribavirin kombináció*

A leggyakrabban jelentett mellékhatás a fáradtság, a fejfájás, a pruritus, az anaemia, az influenzaszerű betegség, a hányinger, az insomniá, a neutropenia, a gyengeség, a bőrkiütés, a csökkent étvágy, a száraz bőr, az alopecia, a láz, a myalgia, az irritabilitás, a köhögés, a hasmenés, a dyspnoe és az arthralgia volt. A leggyakrabban jelentett, legalább 3. súlyossági fokozatú mellékhatás (1%-os vagy nagyobb gyakoriság) a neutropenia, az anaemia, a lymphopenia és a thrombocytopenia volt. A peginterferon alfával és ribavirinnel kombinációban adott daklatazsvir biztonságossági profilja hasonló az önmagában adott peginterferon alfával és ribavirinével, beleértve a cirrhosisban szenvedő betegeket is.

### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A gyógyszer okozta mellékhatások adagolási rendenként, szervrendszeri kategóriánként és gyakoriság szerint vannak felsorolva az 5. táblázatban: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ) és nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

### **5. táblázat: A klinikai vizsgálatokban észlelt mellékhatások**

<b>Szervrendszeri kategóriák</b>	<b>Mellékhatások</b>	
<b>Gyakoriság</b>	<i>Daklinza + szofoszbuvir + ribavirin N = 203</i>	<i>Daklinza + szofoszbuvir N = 476</i>
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>		
nagyon gyakori	anaemia	
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>		
gyakori	csökkent étvágy	
<b>Pszichiátriai kórképek</b>		
gyakori	insomnia, irritabilitás	insomnia
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>		
nagyon gyakori	fejfájás	fejfájás
gyakori	szédülés, migrain	szédülés, migrain
<b>Érbetegségek és tünetek</b>		
gyakori	hőhullám	
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>		
gyakori	dyspnoe, terheléses dyspnoe, köhögés, orrdugulás	
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>		
nagyon gyakori	hányinger	
gyakori	hasmenés, hányás, hasi fájdalom, gastrooesophagealis reflux betegség, székrekedés, szájszárazság, flatulencia	hányinger, hasmenés, hasi fájdalom
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>		
gyakori	bőrkiütés, alopecia, pruritus, száraz bőr	
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>		
gyakori	arthralgia, myalgia	arthralgia, myalgia
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>		
nagyon gyakori	fáradtság	fáradtság

### *Laboratóriumi eltérések*

A szofoszbuvirral kombinálva, ribavirinnel vagy anélkül adott Daklinza klinikai vizsgálataiban a betegek 2%-ának volt 3. fokozatú haemoglobinszint csökkenése. Ezek a betegek a ribavirinnel kezelt csoportban voltak. 3. és 4. fokozatú összbilirubinszint emelkedést a betegek 5%-ánál figyeltek meg (mindegyik esetben olyan betegeknél, akik (egyidejűleg atazanavirral kezelt) HIV társfertőzésben, vagy Child-Pugh A, B vagy C stádiumú cirrhosisban szenvedtek, vagy májtranszplantáción estek át).

### Néhány kiválasztott mellékhatás leírása

#### *Szívritmuszavarok*

A súlyos bradikardia és szívblokk eseteit figyelték meg a Daklinza-nak a szofoszbuvirral kombinációban történő alkalmazásakor, ha azt amiodaronnal és/vagy más, a pulzusszámot csökkentő gyógyszerrel együttesen kapta a beteg (lásd 4.4 és 4.5 pont).

### Gyermekek és serdülők

A Daklinza biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túladagolás**

A klinikai vizsgálatokban a daklitaszvir véletlen túladagolásával korlátozott a tapasztalat. Az I. fázisú klinikai vizsgálatokban azoknál az egészséges alanyoknál, akik napi egyszeri, legfeljebb 100 mg-os adagot kaptak legfeljebb 14 napig, vagy egyetlen, legfeljebb 200 mg-os adagot kaptak, váratlan mellékhatásokat nem tapasztaltak.

A daklitaszvir túladagolására nincs ismert antidotum. A daklitaszvir-túladagolás kezelésének általános szupportív intézkedéseket kell magába foglalnia, köztük a vitális paraméterek monitorozását, valamint a beteg klinikai állapotának megfigyelését. Mivel a daklitaszvir fehérjekötődése magas (99%), és a molekulatömege >500, nem valószínű, hogy a dialízis jelentősen csökkentené a daklitaszvir plazmakoncentrációját.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Közvetlenül vírusra ható szerek, ATC kód: J05AX14

#### Hatásmechanizmus

A daklitaszvir az 5A típusú nem-strukturális fehérje (NS5A) – a HCV replikációs komplex nélkülözhetetlen részét képező többfunkciós protein – inhibitora. A daklitaszvir egyaránt gátolja a virális RNS replikációját és a virion felépülését.

#### Sejttenyészetekben mutatott vírusellenes aktivitás

A daklitaszvir a sejtalapú replikon assay-ben az 1a és 1b genotípusú HCV replikációjának inhibitora, sorrendben 0,003-0,050 és 0,001-0,009 nM-os hatásos koncentrációval (50%-os csökkenést okozó koncentráció, EC<sub>50</sub>). A daklitaszvir EC<sub>50</sub>-értéke a replikon rendszerben a 3a, 4a, 5a, és 6a genotípusok esetén 0,003-1,25 nM, a 2a genotípus esetén 0,034-19 nM, a 2a infekciós genotípusú (JFH-1) vírus esetén pedig 0,020 nM.

A daklitaszvir a sejtalapú HCV replikon rendszer alkalmazásával végzett kombinációs vizsgálatokban az additívától a szinergistáig terjedő kölcsönhatást mutatott az interferon alfavál, a HCV 3. típusú nem strukturális fehérjére (NS3) ható proteázgátlókkal, a HCV 5B típusú nem strukturális fehérje (NS5B) nem nukleozid gátlószereivel és a HCV NS5B-re ható nukleozid-analógokkal. A vírusellenes aktivitás antagonizmusát nem észlelték.

Nem észleltek klinikailag jelentős vírusellenes aktivitást különböző RNS és DNS vírusok ellen, beleértve a HIV-et is, ami megerősíti azt, hogy a daklitaszvir, ami egy HCV-specifikus célpontot gátol, kifejezetten szelektív a HCV-re.

#### Rezisztencia sejttenyészetben

A sejtalapú replikon rendszerben az 1-4. genotípusoknál daklitaszvir-rezisztenciát okozó szubsztitúciókat észleltek az NS5A N-terminális 100 aminosavra kiterjedő régiójában. Az L31V és az Y93H gyakran megfigyelt rezisztenciát okozó szubsztitúció volt az 1b genotípusnál, míg az M28T, az L31V/M, a Q30E/H/R és az Y93C/H/N gyakran megfigyelt rezisztencia-szubsztitúció volt az 1a genotípusnál. Ezek a szubsztitúciók alacsony szintű rezisztenciát (EC<sub>50</sub> <1 nM) okoztak az

1b genotípusnál, és magasabb szintű rezisztenciát okoztak az 1a genotípusnál ( $EC_{50}$  legfeljebb 350 nM). Az egy pontos aminosav-szubsztitúciók leginkább rezisztens variánsai a 2a genotípusnál az F28S ( $EC_{50} > 300$  nM) és a 3a genotípusnál az Y93H ( $EC_{50} > 1000$  nM) voltak. A 4. genotípusban a 30-as és 93-as pozícióban aminosav szubsztitúciókat ( $EC_{50} < 16$  nM) gyakran észleltek.

#### *Keresztrezisztencia*

A daklatazsvirral összefüggő rezisztencia-szubsztitúciókat expresszázó HCV replikonok teljes mértékben érzékenyek maradtak az interferon alfával és az egyéb, különböző hatásmechanizmusú HCV-ellenes szerekkel, mint például az NS3 proteáz és az NS5B polimeráz (nukleozid és nem nukleozid) inhibitorokkal szemben.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

A szofoszbuvirral vagy peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált daklatazsvirral végzett klinikai vizsgálatokban a plazma HCV-RNS-értékeket COBAS TaqMan HCV teszttel (2.0 verzió) mérték, a High Pure System-mel való felhasználáshoz, és a mennyiségi kimutathatóság alsó határa (lower limit of quantification - LLOQ) 25 NE/ml volt. A HCV gyógyulási arány meghatározásához az elsődleges végpont az SVR volt, ami a definíciója szerint a kezelés befejezése után 12 héttel a mennyiségi kimutathatóság alsó határa alatti HCV-RNS-szint volt (SVR12) az AI444040, az ALLY-1 (AI444215), az ALLY-2 (AI444216), az ALLY-3 (AI444218), az AI444042 és az AI444043 vizsgálatban, illetve a kezelés befejezése után 24 héttel a nem kimutatható HCV-RNS volt (SVR24) az AI444010 vizsgálatban.

#### *Daklatazsvir és szofoszbuvir kombináció*

A napi egyszeri 400 mg szofoszbuvirral kombinált, napi egyszeri 60 mg daklatazsvir krónikus HCV-fertőzésben szenvedő betegek kezelése során mutatott hatásosságát és biztonságosságát négy nyílt elrendezésű vizsgálatban értékelték (AI444040, ALLY-1, ALLY-2 és ALLY-3). Az AI444040-vizsgálatban 211, 1., 2. vagy 3. genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő, nem cirrhotikus felnőtt kapott daklatazsvirt és szofoszbuvirt, ribavirinnel vagy anélkül. Az 1. genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő 167 beteg közül 126 volt korábban még nem kezelt, és 41-nél volt sikertelen a proteázinhibitor (boceprevir vagy telaprevir) tartalmazó protokollal végzett korábbi kezelés. A 44, 2. ( $n = 26$ ) vagy 3. genotípusú ( $n = 18$ ) HCV-fertőzésben szenvedő beteg közül egy sem kapott még korábban kezelést. A kezelés időtartama 12 hét volt a 82, korábban még nem kezelt, 1. genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő betegnél, és 24 hét volt az összes többi betegnél. A 211 beteg medián életkora 54 év volt (szélső értékek: 20-70 év); 83% volt fehérbőrű, 12% volt feketebőrű/afroamerikai, 2% volt ázsiai és 20% volt spanyolajkú vagy latin-amerikai. A FibroTest (egy validált, nem invazív diagnosztika vizsgálat) átlagpontszáma 0,460 volt (szélső értékek: 0,03 - 0,89). A FibroTest pontszámot a megfelelő METAVIR pontszámmá konvertálva arra lehet következtetni, hogy az összes beteg 5%-ának (a korábbi sikertelen proteázgátló-kezelést kapó betegek 49%-a és a 2. vagy 3. genotípusú betegek 30%-a) volt  $\geq$  F3 májfibrosisa. A legtöbb betegnek (71%, köztük a korábbi sikertelen proteázgátló-kezelést kapók 98%-ának) IL-28B rs12979860 nem-CC genotípusa volt.

SVR12-t az 1. genotípusú HCV-fertőzött betegek 99%-a, a 2. genotípusú betegek 96%-a és a 3. genotípusú betegek 89%-a ért el (lásd 6. és 7. táblázat). A válaszreakció gyors volt (a vírusterhelés a 4. héten azt mutatta, hogy a betegek több mint 97%-a reagált a kezelésre), és nem befolyásolta a HCV altípus (1a/1b), az IL28B genotípus vagy a ribavirin alkalmazása. A korábban még nem kezelt betegeknek, akiknek a 12. és 24. heti HCV-RNS-eredménye egyaránt rendelkezésre állt, az SVR12 és SVR24 közötti konkordancia 99,5%-os volt, függetlenül a kezelés időtartamától.

Az 1. genotípusú HCV-fertőzött, korábban még nem kezelt, 12 hetes kezelést kapott betegek hasonló válaszreakciót adtak, mint a 24 hétig kezelték (6. táblázat).

**6. táblázat: Terápiás eredmények, szofoszbuvirral kombinált daklataszvir, 1. genotípusú HCV-vel fertőzött betegek az AI444040-vizsgálatban**

	Korábban még nem kezelt			Korábbi sikertelen telaprevir- vagy boceprevir-kezelés		
	daklataszvir + szofoszbuvir N = 70	daklataszvir + szofoszbuvir + ribavirin N = 56	Összes N = 126	daklataszvir + szofoszbuvir N = 21	daklataszvir + szofoszbuvir + ribavirin N = 20	Összes N = 41
A kezelés végén a HCV-RNS nem kimutatható	70 (100%)	56 (100%)	126 (100%)	19 (91%)	19 (95%)	38 (93%)
SVR12 (összes)*	70 (100%)	55 (98%)*	125 (99%)*	21 (100%)	20 (100%)	41 (100%)
12 hetes kezelési időtartam	41/41 (100%)	40/41 (98%)	81/82 (99%)	--	--	--
24 hetes kezelési időtartam	29/29 (100%)	15/15 (100%)	44/44 (100%)	21 (100%)	20 (100%)	41 (100%)
≥F3 hepaticus fibrosis	--	--	41/41 (100%)	--	--	20/20 (100%)

\* Azokat a betegeket, akiknél hiányoztak a 12. heti kontrollvizsgálat adatai, a kezelésre reagálónak tekintették, ha a következő, rendelkezésre álló HCV-RNS-értékük a mennyiségi kimutathatóság alsó határa alá esett. Egy, korábban még nem kezelt beteg adatai hiányoztak mind a kezelés utáni 12., mind a 24. héten.

**7. táblázat: Terápiás eredmények, szofoszbuvirral kombinált daklataszvir 24 hétig, korábban még nem kezelt, 2. vagy 3. genotípusú, HCV-vel fertőzött betegek az AI444040-vizsgálatban**

	2. genotípus			3. genotípus		
	daklataszvir + szofoszbuvir N = 17	daklataszvir + szofoszbuvir + ribavirin N = 9	Összes 2. genotípus N = 26	daklataszvir + szofoszbuvir N = 13	daklataszvir + szofoszbuvir + ribavirin N = 5	Összes 3. genotípus N = 18
A kezelés végén a HCV-RNS nem kimutatható	17 (100%)	9 (100%)	26 (100%)	11 (85%)	5 (100%)	16 (89%)
SVR12*	17 (100%)	8 (89%)*	25 (96%)*	11 (85%)	5 (100%)	16 (89%)
≥ F3 májfibrosis			8/8 (100%)			5/5 (100%)
<b>Virologiai sikertelenség</b>						
Vírusáttörés**	0	0	0	1 (8%)	0	1 (6%)
Relapszus**	0	0	0	1/11 (9%)	0	1/16 (6%)

\* Azokat a betegeket, akiknél hiányoztak a 12. heti kontrollvizsgálat adatai, a kezelésre reagálónak tekintették, ha a következő, rendelkezésre álló HCV-RNS-értékük a mennyiségi kimutathatóság alsó határa (LLOQ) alá esett. Egy, 2. genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő beteg adatai hiányoztak mind a kezelés utáni 12., mind a 24. héten.

\*\* A vírusáttöréses beteg megfelelt a protokollban eredetileg meghatározott definíciónak: igazolt HCV-RNS < LLOQ, kimutatható a 8. kezelési héten. A relapszus definíciója: a kezelés végén a

HCV-RNS < LLOQ, majd a követés során HCV-RNS  $\geq$  LLOQ. A relapszusok közé tartoznak a 24. követési hét végéig észlelt esetek.

### ***Előrehaladott cirrhosis és májtranszplantációt követő állapot (ALLY-1)***

Az ALLY-1 vizsgálatban a 12 hétig adott daklataszvir, szofoszbuvir és ribavirin rezsimet 113, krónikus hepatitis C-ben és Child-Pugh A, B vagy C stádiumú cirrhosisban (n=60), vagy májtranszplantáció után recidívált HCV-ben szenvedő (n=53) felnőttél értékelték. Az 1., 2., 3., 4., 5. vagy 6. genotípusú HCV-fertőzött betegek voltak alkalmasak a bevonásra. A betegek 12 hétig kaptak naponta egyszer 60 mg daklataszvirt, naponta egyszer 400 mg szofoszbuvirt, valamint ribavirint (600 mg-os kezdő adag), és a kezelés után 24 hétig monitorozták őket. A betegek demográfiai jellemzői és a betegség fő jellemzői a 8. táblázatban kerülnek összefoglalásra.

### **8. táblázat: A demográfiai jellemzők és a betegség fő jellemzői az ALLY-1 vizsgálatban**

	<b>Cirrhosisos kohorsz N = 60</b>	<b>Májtranszplantációt követő állapot N = 53</b>
Életkor (év): medián (tartomány)	58 (19-75)	59 (22-82)
Rassz: Fehérbőrű	57 (95%)	51 (96%)
Fekete bőrű/Afro-amerikai	3 (5%)	1 (2%)
Egyéb	0	1 (2%)
HCV genotípus		
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%)
Fibrosis stádium		
F0	0	6 (11%)
F1	1 (2%)	10 (19%)
F2	3 (5%)	7 (13%)
F3	8 (13%)	13 (25%)
F4	48 (80%)	16 (30%)
Nem jelentették	0	1 (2%)
CP osztályok		ND
CP A	12 (20%)	
CP B	32 (53%)	
CP C	16 (27%)	
MELD pontszám		ND
átlag	13,3	
medián	13,0	
Q1, Q3	10, 16	
Min, Max	8, 27	

ND: Nem került meghatározásra

A cirrhosisos kohorszban a betegek 83%-a (50/60) ért el SVR12-t, és szembetűnő különbség volt a Child-Pugh A vagy B stádiumú betegek (92-94%), valamint a Child-Pugh C stádiumú betegek között, a májtranszplantációt követő kohorszban pedig a betegek 94%-a ért el SVR12-t (9. táblázat). A tartós virológia válaszarányok, tekintet nélkül az életkorra, a rasszra, a nemre, az IL28B allélstátuszra vagy a kiindulási HCV-RNS-szintre, összehasonlíthatóak voltak. A cirrhosisos kohorszban 1-71 napos kezelés után 4 hepatocellularis carcinomás beteg esett át májtranszplantációra. A 4 beteg közül 3-nál terjesztették ki a kezelést a májtranszplantációt követő 12 hétre, és egy beteg, akit a transzplantáció előtt 23 napig kezeltek, nem kapott kiterjesztett kezelést. Mind a négy beteg SVR12-t ért el.



**9. táblázat: Terápiás eredmények, szofoszbuvirral és ribavirinnel kombinált daklitaszvir 12 hétig, cirrhotikus vagy a májtranszplantációt követően recidív HCV-fertőzésben szenvedő betegek az ALLY-1 vizsgálatban**

	Cirrhotikus kohorsz N = 60		Májtranszplantációt követő állapot N = 53	
A kezelés vége				
HCV-RNS nem kimutatható	58/60 (97%)		53/53 (100%)	
	SVR12	Relapszus	SVR12	Relapszus
Összes beteg	50/60 (83%)	9/58* (16%)	50/53 (94%)	3/53 (6%)
Cirrhotikus			ND	ND
CP A	11/12 (92%)	1/12 (8%)		
CP B	30/32 (94%)	2/32 (6%)		
CP C	9/16 (56%)	6/14 (43%)		
1. genotípus	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%)
2. genotípus	4/5 (80%)	1/5 (20%)	--	--
3. genotípus	5/6 (83%)	1/6 (17%)	10/11 (91%)	1/11 (9%)
4. genotípus	4/4 (100%)	0%	--	--
6. genotípus	--	--	1/1 (100%)	0%

ND: Nem került meghatározásra

\* 2 betegnél volt kimutatható HCV-RNS a kezelés végén; közülük 1 beteg ért el tartós virológia választ.

#### **HCV/HIV társfertőzés (ALLY-2)**

Az ALLY-2 vizsgálatban a 12 hétig adott daklitaszvir és szofoszbuvir kombinációt 153, krónikus hepatitis C- és HIV társfertőzésben szenvedő felnőttél értékelték. 101 beteg korábban még nem kapott HCV-elleni kezelést, 52 betegnél pedig sikertelen volt a korábbi HCV-elleni kezelés. Az 1., 2., 3., 4., 5. vagy 6. genotípusú HCV-fertőzött betegek voltak alkalmasak a bevonásra, beleértve a kompenzált cirrhotikusban (Child-Pugh A stádium) szenvedő betegeket is. A daklitaszvir dózisát az egyidejűleg alkalmazott retrovírus ellenes kezeléshez igazították. A betegek demográfiai jellemzői és a betegség kiindulási jellemzői a 10. táblázatban kerülnek összefoglalásra.

**10. táblázat: A demográfiai jellemzők és a kiindulási jellemzők az ALLY-2 vizsgálatban**

A betegek jellemzői	daklitaszvir + szofoszbuvir 12 hét N = 153
Életkor (év): medián (tartomány)	53 (24-71)
Rassz:	
Fehérbőrű	97 (63%)
Fekete bőrű/Afro-amerikai	50 (33%)
Egyéb	6 (4%)
HCV genotípus	
1a	104 (68%)
1b	23 (15%)
2	13 (8%)

**10. táblázat: A demográfiai jellemzők és a kiindulási jellemzők az ALLY-2 vizsgálatban**

A betegek jellemzői	daklataszvir + szofoszbuvir 12 hét N = 153
3	10 (7%)
4	3 (2%)
Kompenzált cirrhosis	24 (16%)
Egyidejű HIV-kezelés	
PI-alapú	70 (46%)
NNRTI-alapú	40 (26%)
Egyéb	41 (27%)
Nincs	2 (1%)

Összességében SVR12-t a 12 hétig daklataszvirként és szofoszbuvirként kapó betegek 97%-a (149/153) ért el az ALLY-2-ben. A tartós virológia válaszarányok 94% felett voltak a kombinált antiretrovirális terápia (cART) rezsimiek esetén, beleértve a hatásfokozóval kiegészített PI-, NNRTI- és integráz inhibitor (INSTI) alapú kezeléseket is.

A tartós virológia válaszarányok, tekintet nélkül a HIV-rezsimre, az életkorra, a rasszra, a nemre, az IL28B allélstátuszra vagy a kiindulási HCV-RNS-szintre, összehasonlíthatóak voltak. Az eredmények a korábban kapott kezelésekre tükrében a 11. táblázatban kerülnek bemutatásra.

Az ALLY-2 vizsgálat egy harmadik terápiás csoportjában 50, korábban HCV-ellenes kezelést még nem kapott, HIV társfertőzésben szenvedő beteg volt, akik 8 hétig kaptak daklataszvirként és szofoszbuvirként. Ennek az 50 betegnek a demográfiai jellemzői és a kiindulási jellemzői többnyire hasonlóak voltak a 12 hétig vizsgálati kezelést kapó betegekéhez. A 8 hétig kezelt betegek tartós virológia válaszarányai emellett a kezelési időtartam mellett alacsonyabbak voltak, amint azt a 11. táblázat mutatja.

**11. táblázat: Terápiás eredmények, szofoszbuvirként kombinált daklataszvir, HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegek az ALLY-2 vizsgálatban**

	8 hetes kezelés	12 hetes kezelés	
	HCV-ellenes kezelést még nem kapott N = 50	HCV-ellenes kezelést még nem kapott N = 101	HCV-ellenes kezelést már kapott N = 52
A kezelés vége HCV-RNS nem kimutatható	50/50 (100%)	100/101 (99%)	52/52 (100%)
SVR12	38/50 (76%)	98/101 (97%)	51/52 (98%)
Nincs cirrhosis **	34/44 (77%)	88/90 (98%)	34/34 (100%)
Van cirrhosis **	3/5 (60%)	8/9 (89%)	14/15 (93%)
1. genotípus	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%)
2. genotípus	5/6 (83%)	11/11 (100%)	2/2 (100%)
3. genotípus	2/3 (67%)	6/6 (100%)	4/4 (100%)
4. genotípus	0	1/1 (100%)	2/2 (100%)

**Virológiai sikertelenség**

**11. táblázat: Terápiás eredmények, szofoszbuvirral kombinált daklataszvir, HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegek az ALLY-2 vizsgálatban**

	8 hetes kezelés	12 hetes kezelés	
	HCV-ellenes kezelést még nem kapott N = 50	HCV-ellenes kezelést még nem kapott N = 101	HCV-ellenes kezelést már kapott N = 52
Kimutatható HCV-RNS a kezelés végén	0	1/101 (1%)	0
Relapszus	10/50 (20%)	1/100 (1%)	1/52 (2%)
Hiányzó kezelés utáni adatok	2/50 (4%)	1/101 (1%)	0

\* Elsősorban interferon-alapú kezelés +/-NS3/4 PI.

\*\* A cirrhosist májbiopsziával állapították meg, FibroScan >14,6 kPa vagy FibroTest pontszám  $\geq 0,75$  és az aszpartát-aminotranszferáz (AST): thrombocytá arány index (APRI) >2. 5 betegnél a cirrhosis státusza nem volt meghatározható.

### 3. genotípusú HCV (ALLY-3)

Az ALLY-3-vizsgálatban a 12 hétig adott daklataszvir és szofoszbuvir kombinációt 152, 3. genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő felnőttél értékelték. Százegy beteg korábban még nem kapott kezelést, és 51 betegnél sikertelen volt a korábbi vírusellenes kezelés. A medián életkor 55 év volt (tartomány: 24 - 73); a betegek 90%-a volt fehér, 4% volt feketebőrű/afroamerikai, 5% volt ázsiai és 16% volt spanyolajkú vagy latinamerikai. A medián vírusterhelés 6,42 log<sub>10</sub> NE/ml volt, és a betegek 21%-ának volt kompenzált cirrhosisa. A legtöbb beteg (61%) IL-28Brs12979860 nem-CC genotípusú volt.

Az SVR12-t a korábban még nem kezelt betegek 90%-ánál, és a kezelésben már részesült betegek 86%-ánál elérték. A válaszreakció gyors volt (a vírusterhelés a 4. héten azt mutatta, hogy a betegek több mint 95%-a reagált a kezelésre), és nem befolyásolta az IL28B genotípus. A cirrhosisos betegeknél alacsonyabbak voltak az SVR12 arányok (lásd 12. táblázat).

**12. táblázat: Terápiás eredmények, szofoszbuvirral kombinált daklataszvir 12 hétig, 3. genotípusú HCV-fertőzött betegek az ALLY-3 vizsgálatban**

	Korábban még nem kezelt N = 101	Kezelésben már részesült* N = 51	Összes N = 152
A kezelés vége HCV-RNS nem kimutatható	100 (99%)	51 (100%)	151 (99%)
SVR12	91 (90%)	44 (86%)	135 (89%)
Nincs cirrhosis**	73/75 (97%)	32/34 (94%)	105/109 (96%)
Van cirrhosis**	11/19 (58%)	9/13 (69%)	20/32 (63%)
<b>Virologiai sikertelenség</b>			
Virologiai áttörés	0	0	0
Kimutatható HCV-RNS a kezelés végén	1 (1%)	0	1 (0,7%)
Relapszus	9/100 (9%)	7/51 (14%)	16/151 (11%)

\* Elsősorban interferon-alapú kezelés, de 7 beteg szofoszbuvirt + ribavirint és 2 beteg ciklofilin-inhibítort kapott.

\*\* A cirrhosist májbiopsziával állapították meg (METAVIR F4) 14 betegnél, FibroScan >14,6 kPa 11 betegnél vagy FibroTest pontszám  $\geq 0,75$  és az aszpartát-aminotranszferáz (AST): thrombocytá arány index (APRI)

>2, 7 betegnél. Tizenegy beteg esetén a cirrhosisra vonatkozó státusz hiányzott vagy nem volt egyértelmű (FibroTest pontszám > 0,48 - <0,75 vagy APRI >1 - ≤2).

#### Kivételes körülmények által indokolt alkalmazás

Azokat a HCV-fertőzött betegeket (genotípustól függetlenül), akiknél kezeletlen esetben magas volt a 12 hónapon belüli dekompenzáció vagy halálozás kockázata, kivételes körülmények által indokolt alkalmazással zajló programokban kezelték. A 3. genotípusú fertőzésben szenvedő betegeket daklataszvirral + szofoszbuvirral +/- ribavirinnel kezelték 12 vagy 24 hétig, ahol egy előzetes analízisben a hosszabb kezelési időtartam a relapszus alacsonyabb kockázatával járt (kb. 5%). Annak relevanciája, hogy a 24 hetes adagolási rend része tartalmazza-e a ribavirint, nem világos. Egy kohorszban a betegek többségét 12 hétig kezelték daklataszvirral + szofoszbuvirral + ribavirinnel. A relapszus-ráta megközelítőleg 15%-os volt, és hasonló volt a Child-Pugh A, B és C stádiumú betegeknél. A programok nem tették lehetővé a 12 és a 24 hetes adagolási rendek közötti közvetlen összehasonlítást.

#### *A daklataszvir peginterferon alfával és ribavirinnel kombinációban*

Az AI444042 és AI444010 vizsgálatok olyan randomizált, kettős vak vizsgálatok voltak, amelyek a peginterferon alfával és ribavirinnel (pegIFN/RBV) kombinált daklataszvir krónikus HCV-fertőzés kezelésében mutatott hatásosságát és biztonságosságát értékelték olyan, korábban még nem kezelt felnőtteknél, akiknek kompenzált májbetegségük volt (beleértve a cirrhosist is). Az AI444042 vizsgálatba 4. genotípusú HCV-vel fertőzött betegeket vontak be, az AI444010 vizsgálatba pedig 1. vagy 4. genotípusú HCV-vel fertőzött betegeket vontak be. Az AI444043 a pegIFN/RBV-nel együtt adott daklataszvir egy nyílt elrendezésű, egykaros vizsgálata volt olyan, korábban még nem kezelt, 1. genotípusú, krónikus HCV fertőzésben szenvedő felnőtteknél, akiknek egyidejűleg HIV-fertőzésük is volt.

AI444042: A betegek naponta egyszer 60 mg daklataszvirit (n = 82) vagy placebót kaptak (n = 42) plusz pegIFN/RBV-t 24 hétig. A daklataszvir terápiás csoportból azok a betegek, akiknek a HCV-RNS-e kimutatható volt mind a 4., mind a 12. héten, valamint az összes, placebóval kezelt beteg további 24 hétig folytatta a pegIFN/RBV-kezelést. A kezelt betegek medián életkora 49 év volt (tartomány: 20 - 71); a betegek 77%-a volt fehérbőrű, 19% volt feketebőrű/afroamerikai, 4%-a volt spanyolajkú vagy latin-amerikai. A betegek 10%-ának volt kompenzált cirrhosisa, és a betegek 75%-ának volt IL-28B rs12979860 nem-CC genotípusa. Az AI444042 vizsgálat terápiás eredményeit a 13. táblázat mutatja. A válaszreakció gyors volt (a 4. héten a daklataszvirrel kezelt betegek 91%-ánál volt a HCV-RNS < LLOQ). Az SVR12 arány magasabb volt az IL-28B CC-genotípusú betegeknél a nem-CC genotípusúakhoz képest, továbbá a 800000 NE/ml-nél kisebb kiindulási HCV-RNS-szintű betegeknél, de minden alcsoportban konzisztensen magasabbak voltak a daklataszvirrel kezelt betegeknél, mint a placebóval kezelt betegeknél.

AI444010: A betegek naponta egyszer 60 mg daklataszvirit (n = 158) vagy placebót kaptak (n = 78) plusz pegIFN/RBV-t, 12 héten át. A napi egyszeri 60 mg daklataszvir terápiás csoport betegei közül azokat, akiknek a 4. héten a HCV-RNS < LLOQ és a 10. héten nem kimutatható volt, ezt követően random módon kaptak újabb 12 hétig 60 mg daklataszvirit + pegIFN/RBV-t vagy placebót + pegIFN/RBV-t, összesen 24 hetes kezelési perióduson keresztül. Az eredetileg placebóra randomizált betegek, valamint a daklataszvir-csoportból azok a betegek, akik nem érték el a 4. héten a HCV-RNS < LLOQ-t és a 10. héten a nem kimutatható HCV-RNS-t, tovább kapták a pegIFN/RBV-t az összesen 48 hetes kezelés végéig. A kezelt betegek medián életkora 50 év volt (tartomány: 18-67); a betegek 79%-a volt fehérbőrű, 13% volt feketebőrű/afroamerikai, 1% volt ázsiai és 9% volt spanyolajkú vagy latin-amerikai. A betegek 7%-ának volt kompenzált cirrhosisa. 92%-nak volt 1. HCV-genotípusa (72% 1a és 20% 1b), és 8%-nak volt 4. HCV-genotípusa. A betegek 65%-ának volt IL-28B rs12979860 nem-CC genotípusa.

Az AI444010 vizsgálat 4. genotípusú HCV-vel fertőzött betegeknél elért terápiás eredményeit a 13. táblázat mutatja. Az 1. genotípusú HCV-vel fertőzött betegeknél az SVR12 arány 64% volt (54% az 1a és 84% az 1b esetén) a daklataszvir + pegIFN/RBV kezelést kapott betegeknél, és 36% volt a placebo + pegIFN/RBV kezelést kapott betegeknél. Azoknál a daklataszvirrel kezelt betegeknél,

akiknek a HCV-RNS eredménye a 12. és a 24. heti viziten egyaránt rendelkezésre állt, az SVR12 és az SVR24 közötti konkordancia 97% volt az 1. genotípusú HCV, és 100% a 4. genotípusú HCV esetén.

**13. táblázat: A peginterferon alfával és ribavirinnel (pegIFN/RBV) kombinált daklataszvir terápia eredményei, korábban még nem kezelt, 4. genotípusú HCV-vel fertőzött betegeknél**

	AI444042 vizsgálat		AI444010 vizsgálat	
	daklataszvir + pegIFN/RBV N = 82	pegIFN/RBV N = 42	daklataszvir + pegIFN/RBV N = 12	pegIFN/RBV N = 6
Kezelés végén				
HCV-RNS nem kimutatható	74 (90%)	27 (64%)	12 (100%)	4 (67%)
SVR12*	67 (82%)	18 (43%)	12 (100%)	3 (50%)
Nincs cirrhosis	56/69 (81%)**	17/38 (45%)	12/12 (100%)	3/6 (50%)
Van cirrhosis	7/9 (78%)**	1/4 (25%)	0	0
<b>Virologiai sikertelenség</b>				
Kezelés közbeni virológiai sikertelenség	8 (10%)	15 (36%)	0	0
Relapszus	2/74 (3%)	8/27 (30%)	0	1/4 (25%)

\* Azokat a betegeket, akiknél hiányoztak a 12. heti kontrollvizsgálat adatai, a kezelésre reagálónak tekintették, ha a következő, rendelkezésre álló HCV-RNS-értékük a mennyiségi kimutathatóság alsó határa (LLOQ) alá esett.

\*\* A cirrhosis státuszról 4 betegnél nem számoltak be a daklataszvir + pegIFN/RBV csoportban.

AI444043: Háromszázegy, 1. genotípusú HCV fertőzésben szenvedő, korábban még nem kezelt, egyidejűleg HIV-fertőzésben is szenvedő beteget (10%-ának kompenzált cirrhosisa volt) pegIFN/RBV-nel kombinált daklataszvirrel kezelték. A daklataszvir dózisa naponta egyszer 60 mg volt, az egyidejűleg alkalmazott antiretrovirális szerek dózisának módosításával (lásd 4.5 pont). A virológiai választ elérő betegek [a HCV-RNS nem kimutatható a 4. és a 12. héten] 24 hét után befejezték a kezelést, miközben azok, akik nem értek el virológiai választ, egy további, 24 hetes pegIFN/RBV-kezelést kaptak, hogy összesen egy 48 hetes, a vizsgált szerrel végzett kezelést kapjanak. Ebben a vizsgálatban a betegek 74%-a ért el SVR12-t (1a genotípusú: 70%, 1b genotípusú: 79%).

Hosszú távú hatásossági adatok

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre egy folyamatban lévő követéses vizsgálatból, amely a válaszreakció tartósságát értékeli a daklataszvir-kezelés után 3 éven át. A daklataszvirral és szofosbuvirral (± ribavirinnel) SVR12-t elérő betegek közül, akiknél az SVR12 utáni követés medián időtartama 15 hónap volt, egynél sem alakult ki relapszus. A daklataszvirral és peginterferon alfával plusz ribavirinnel SVR12-t elérő betegek közül, akiknél az SVR12 utáni követés medián időtartama 22 hónap volt, a betegek 1%-ánál alakult ki relapszus.

Rezisztencia klinikai vizsgálatokban

*A kiindulási NS5A-rezisztenciával társuló variánsok (RAV-ok) gyakorisága*

NS5A-rezisztenciával társuló variánsokat gyakran észleltek a daklataszvirral végzett klinikai vizsgálatokban. 9. fázis II/III vizsgálat során –ahol a daklataszvirrel peginterferon alfával + ribavirinnel, vagy szofosbuvirral +/- ribavirinnel kombinálták, az említett rezisztencia-asszociált variánsok a következő gyakorisággal voltak megfigyelhetők kiinduláskor: 7% az 1a. genotípusú fertőzés (M28T, Q30, L31 és/vagy Y93), 11% az 1b. genotípusú fertőzés (L31 és/vagy Y93H), 51% a 2. genotípusú

fertőzés (L31M), 8% a 3. genotípusú fertőzés (Y93H), és 64% a 4. genotípusú fertőzés (L28 és/vagy L30) esetén.

### **Daklinza és szofoszbuvir kombináció**

#### *A kiindulási NS5A-rezisztenciával társuló variánsok hatása a gyógyulási arányokra*

A fent leírt kiindulási NS5A-rezisztenciával társuló variánsoknak nem volt jelentős hatása a gyógyulási arányokra a szofoszbuvir + daklataszvir +/- ribavirin kombinációval kezelt betegeknél, kivéve a 3. genotípusú fertőzésben az Y93H rezisztenciával társuló variánst (16/192 betegnél [8%] észlelték). Az ezzel a rezisztenciával társuló variánssal bíró, 3. genotípusú fertőzésben szenvedő betegeknél az SVR12 arányok alacsonyabbak voltak (a gyakorlatban a kezelés befejeztével relapszusként jelent meg a terápiás választ követően), különösen a cirrhotikus betegeknél. A 12 hétig szofoszbuvir + daklataszvir (ribavirin nélkül) kombinációval kezelt, 3. genotípusú fertőzésben szenvedő betegeknél a teljes gyógyulási arány az Y93H-rezisztenciával társuló variáns jelenléte vagy hiánya esetén sorrendben 7/13 (54%) és 134/145 (92%) volt. A vizsgálat megkezdésekor nem volt Y93H-rezisztenciával társuló variáns jelen a 12 hétig szofoszbuvir + daklataszvir + ribavirin kombinációval kezelt, 3. genotípusú fertőzésben szenvedő betegeknél, így a tartós virológia válasz eredményeket nem lehet értékelni.

#### *Felbukkanó rezisztencia*

A fázis II és III vizsgálatokban 12 vagy 24 hétig daklataszvir és szofoszbuvir kombinációt ribavirinnel vagy anélkül kapó 629 beteg összesített analízisében 34 olyan beteg volt alkalmas virológiai sikertelenség vagy a vizsgálat idő előtti abbahagyása miatt rezisztencia-analízisre, akinek a HCV-RNS szintje magasabb volt, mint 1000 NE/ml. Az észlelt felbukkanó NS5A-rezisztenciával társuló variánsokat a 14. táblázat mutatja.

**14. táblázat: A kezelés vagy a követés alatt észlelt, újonnan felbukkant HCV NS5A szubsztitúciók összefoglalása az 1.-3. genotípusú HCV-vel fertőzött, SVR12-t nem elérő betegeknél**

<b>Kategória/szubsztitúció, n (%)</b>	<b>1a genotípus N = 301</b>	<b>1b genotípus N = 79</b>	<b>2. genotípus N = 44</b>	<b>3. genotípus N = 197</b>
Non-reszponderek (SVR12-t nem elérők)	14*	1	2*	21**
a kiindulási és a vizsgálat megkezdése utáni szekvenciával	12	1	1	20
a felbukkant NS5A RAV-okkal***	10 (83%)	1 (100%)	0	16 (80%)
M28: T	2 (17%)	--	--	0
Q30: H, K, R	9 (75%)	--	--	--
L31: I, M, V	2 (17%)	0	0	1 (5%)
P32-deléció	0	1 (100%)	0	0
H58: D, P	2 (17%)	--	--	--
S62: L	--	--	--	2 (10%)
Y93: C, H, N	2 (17%)	0	0	11 (55%)

\* Beteg(ek), aki(k) elveszett/elvesztek a követés során.

\*\* Egy beteg, aki nem tartotta be a protokollt (non-SVR), ért el SVR-t.

\*\*\* Az NS5A-rezisztenciával társuló variáns szempontjából monitorozott aminosav-pozíciók a 28, 29, 30, 31, 32, 58, 62, 92 és a 93.

A szofoszbuvir rezisztencia-asszociált S282T szubsztitúció mindössze 1, SVR12-t nem mutató, 3. genotípusú fertőzésben szenvedő betegnél bukkant fel.

Nem állnak rendelkezésre adatok a daklataszvir és szofoszbuvir kombinációt ribavirinnel vagy anélkül kapó betegek esetén a daklataszvir rezisztencia-asszociált szubsztitúcióknak a kezelés befejezése után több mint 6 hónappal való perzisztálására vonatkozóan. A felbukkant daklataszvir

rezisztencia-asszociált szubsztitúciókról kimutatták, hogy a kezelés után 2 évvel és azt követően is persisztálnak az egyéb, daklataszvir-alapú rezsimekkel kezelt betegeknel.

### ***Daklataszvir peginterferon alfával és ribavirinnel kombinálva***

A kiindulási NS5A-rezisztenciával társuló variánsok (1a. genotípusú fertőzés esetén az M28T-n, a Q30-on, az L31-en és az Y93-on; 1b. genotípusú fertőzés esetén az L31-en és az Y93-on) növelik a terápiás válasz elmaradásának kockázatát az 1a. és 1b. genotípusú fertőzésben szenvedő, korábban még nem kezelt betegeknel. A kiindulási NS5A-rezisztenciával társuló variánsok hatása a 4. genotípusú fertőzés gyógyulási arányaira nem világos.

A daklataszvir + peginterferon alfa + ribavirin kombinációra adott terápiás válasz elmaradása esetén az NS5A-rezisztenciával társuló variánsok rendszerint felbukkantak a terápiás sikertelenség mögött (1a genotípusúaknál: 139/153, 1b genotípusúaknál: 49/57). A leggyakrabban kimutatott NS5A-rezisztenciával társuló variánsok közé tartozott a Q30E vagy a Q30R, L31M-mel kombinálva. Az 1a genotípusú terápiás sikertelenség többségénél a Q30-on detektálták a megjelenő NS5A-variánsokat (127/139 [91%]), míg az 1b genotípusú terápiás sikertelenség többségénél az L31-en (37/49 [76%]) és/vagy az Y93H-n (34/49 [69%]) detektálták a megjelenő NS5A-variánsokat. Korlátozott számú, 4. genotípusú fertőzésben szenvedő, terápiás választ nem adó betegnél terápiás sikertelenség esetén az L28M és az L30H/S szubsztitúciókat detektálták.

### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a daklataszvir vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a krónikus hepatitis C kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

A daklataszvir farmakokinetikai tulajdonságait egészséges felnőtteknél és krónikus HCV-fertőzésben szenvedő betegeknel értékelték. A daklataszvir peginterferon alfával és ribavirinnel kombinált, napi egyszeri, 60 mg-os ismételt *per os* dózisa után, 1. genotípusú, krónikus HCV-fertőzésben szenvedő, korábban még nem kezelt betegeknel a daklataszvir értékeinek geometriai átlaga (és variációs koefficiense) az alábbi volt:  $C_{max}$  1534 (58%) ng/ml,  $AUC_{0-24h}$  14122 (70%) ng•h/ml, illetve  $C_{min}$  232 (83%) ng/ml.

### Felszívódás

A tablettában adott daklataszvir többszöri *per os* dózisa után azonnal felszívódott, és a plazma csúcskoncentráció 1 - 2 óra között kialakult.

A daklataszvir  $C_{max}$ , AUC és  $C_{min}$  a dózissal közel arányos módon nőtt. A dinamikus egyensúlyi állapot napi egyszeri alkalmazás mellett 4 nap után kialakult. A 60 mg-os dózis mellett a daklataszvir-expozíció egészséges alanyoknál és HCV-fertőzött betegeknel hasonló volt.

*In vitro* és *in vivo* vizsgálatok azt igazolták, hogy a daklataszvir egy P-gp-szubsztrát. A tablettá gyógyszerforma abszolút biohasznosulása 67%.

### *Táplálék hatása az orális felszívódásra*

Egészséges alanyoknál a 60 mg-os daklataszvir tablettá nagy zsírtartalmú étel után történő alkalmazása az éhomi állapotban történt alkalmazáshoz képest a daklataszvir  $C_{max}$ -át 28%-kal, AUC-jét pedig 23%-kal csökkentette. A 60 mg-os daklataszvir tablettá könnyű étkezést követő alkalmazása nem csökkentette a daklataszvir expozícióját.

### Eloszlás

Dinamikus egyensúlyi állapotban a daklataszvir fehérjekötődése a HCV-fertőzött betegeknel megközelítőleg 99% volt, és a vizsgált dózistartományban (1 mg - 100 mg) független volt a dózistól. Azoknál a vizsgálati alanyoknál, akik 60 mg daklataszvir tablettát kaptak szájon át, amit 100  $\mu$ g [ $^{13}C$ ,  $^{15}N$ ]-daklataszvir intravénás dózis követett, a dinamikus egyensúlyi állapotban becsült eloszlási térfogat 47 l volt. *In vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a daklataszvir aktív és passzív transzporttal jut be a májsejtekbe. Az aktív transzport az OCT1 és más, nem azonosított uptake transzporterek

mediálják, de nem a szerves anion-transzporter (OAT) 2, a nátrium-taurokolát kotranszporter polipeptid (NTCP) vagy az OATP-k.

A daklataszvir egy P-gp-, OATP 1B1- és BCRP-inhibitor. *In vitro* a daklataszvir a renális uptake transzporterek, az OAT1 és 3, illetve az OCT 2 inhibitora, de várhatóan nincs klinikai hatása ezen transzporterek szubsztrátjainak farmakokinetikájára.

#### Biotranszformáció

*In vitro* és *in vivo* vizsgálatok igazolják, hogy a daklataszvir egy CYP3A-szubsztrát, és a CYP3A4 a metabolizmusért felelős fő CYP izoenzim. Az anyavegyület koncentrációjának 5%-át meghaladó szintet egyetlen keringő metabolit sem ér el. A daklataszvir *in vitro* nem gátolta ( $IC_{50} > 40 \mu M$ ) a CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 vagy 2D6 enzimeket.

#### Elimináció

$^{14}C$ -daklataszvir egyszeri *per os* adagjának egészséges alanyoknak történő adása után a teljes radioaktivitás 88%-a volt visszanyerhető a székletből (53% változatlan gyógyszer formájában), és 6,6%-a választódott ki a vizelettel (elsősorban változatlan gyógyszer formájában). Ezek az adatok azt mutatják, hogy emberben a daklataszvir fő kiválasztó szerve a máj. *In vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a daklataszvir aktív és passzív transzporttal jut be a májsejtekbe. Az aktív transzport az OCT1 és más, nem azonosított uptake transzporterek által mediált. A daklataszvir többszöri dózisának HCV-fertőzött betegeknek történő adása után a daklataszvir terminális felezési ideje 12 - 15 óra közé esett. Azoknál a vizsgálati alanyoknál, akik 60 mg daklataszvir tablettát kaptak szájon át, amit  $100 \mu g$  [ $^{13}C$ ,  $^{15}N$ ]-daklataszvir intravénás dózis követett, a dinamikus egyensúlyi állapotban mért teljes clearance 4,24 l/óra volt.

#### Speciális populációk

##### *Vesekárosodás*

A daklataszvir egyetlen 60 mg-os *per os* adag utáni farmakokinetikáját HCV-vel nem fertőzött, vesekárosodásban szenvedő vizsgálati alanyoknál vizsgálták. A normális veseműködésű vizsgálati alanyokhoz képest az olyan vizsgálati alanyoknál, akiknek a kreatinin-clearance-értéke (CL<sub>cr</sub>) 60, 30, ill. 15 ml/min, a szabad daklataszvir AUC-jét sorrendben 18%-kal, 39%-kal, ill. 51%-kal magasabbnak becsülték. Az egészséges veseműködésű betegeknel észlelthez képest a haemodialysist igénylő végstádiumú vesebetegségben szenvedő vizsgálati alanyoknál 27%-kal nőtt a daklataszvir AUC, és 20%-kal nőtt a szabad AUC (lásd 4.2 pont).

##### *Májkárosodás*

A daklataszvir farmakokinetikai tulajdonságait 30 mg egyszeri *per os* dózis után vizsgálták nem HCV-fertőzött, enyhe (Child-Pugh A stádium), közepesen súlyos (Child-Pugh B stádium) és súlyos (Child-Pugh C stádium) mértékű májkárosodásban szenvedő betegeknel, és májkárosodásban nem szenvedő betegekével hasonlították össze. Az össz-daklataszvir (szabad és fehérjéhez kötött)  $C_{max}$ -a és AUC-je alacsonyabb volt a májkárosodásban szenvedő betegeknel. Ugyanakkor a májkárosodásnak nem volt klinikailag jelentős hatása a szabad daklataszvir gyógyszer-koncentrációjára (lásd 4.2 pont).

##### *Idősek*

A klinikai vizsgálatokból származó adatok populációs farmakokinetikai analízise azt mutatta, hogy az életkornak nincs nyilvánvaló hatása a daklataszvir farmakokinetikájára.

##### *Gyermekek és serdülők*

A daklataszvir farmakokinetikáját gyermekgyógyászati betegeknel nem vizsgálták.

##### *Nem*

A populációs farmakokinetikai analízis a daklataszvir látszólagos oralis clearance-e (CL/F) esetén a nemi hovatartozást statisztikailag szignifikáns kovariánsnak találta, miszerint a nőbetegeknel kissé alacsonyabb a CL/F, de a daklataszvir-expozícióra gyakorolt hatás nagysága klinikailag nem jelentős.



### *Rassz*

A klinikai vizsgálatokból származó adatok populációs farmakokinetikai analízise a rasszt (kategóriák: „egyéb” [olyan vizsgálati alanyok, akik nem fehér vagy fekete bőrűek, illetve ázsiaiak] és „fekete bőrűek”) a daklataszvir látszólagos orális clearance-ének (CL/F) és látszólagos eloszlási térfogatának (V<sub>c</sub>/F) statisztikailag szignifikáns kovariánsaként azonosította, ami kismértékben magasabb expozíciót eredményez a fehér bőrű vizsgálati alanyokhoz képest, de a hatás daklataszvir-expozícióra gyakorolt nagysága klinikailag nem jelentős.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

### Toxicológia

Állatokon végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban a májra gyakorolt hatásokat (Kupffer-sejt hypertrophia/hyperplasia, mononuclearis sejt infiltrátumok és epevezeték-hyperplasia) és a mellékvesére gyakorolt hatásokat (a cytoplasma vacuolisatióban bekövetkezett változások és a mellékvesekéreg-hypertrophia/hyperplasia) figyelték meg a klinikai AUC expozícióhoz hasonló vagy annál valamivel magasabb expozíció mellett. Kutyákban a csontvelő hypocellularis elváltozásait és az azzal összefüggő klinikai patológiai változásokat figyelték meg a klinikai AUC expozíció 9-szeresének megfelelő expozíció mellett. Ezeket a hatásokat embereknél nem figyelték meg.

### Karcinogenitás és mutagenitás

A daklataszvir nem volt karcinogén egereknél vagy patkányoknál a klinikai AUC 8-szorosának és 4-szeresének megfelelő expozíciók mellett. Az *in vitro* mutagenesis (Ames) tesztekben, az aranyhörcsög petefészeksejteken végzett emlős mutációs vizsgálatokban, valamint egy patkányokkal végzett, *in vivo* orális mikronukleusz-vizsgálatban nem észleltek mutagén vagy klasztogén aktivitásra utaló bizonyítékot.

### Termékenység

A daklataszvirnak egyetlen vizsgált dózisban sem volt hatása a nőstény patkányok fertilitására. A legnagyobb AUC-érték a nem érintett nőstényeknél a klinikai AUC expozíció 18-szorososa volt. Hím patkányoknál a reprodukciós végpontokra gyakorolt hatások napi 200 mg/kg-os dózis mellett a prostata/vesicula seminalis tömegének csökkenésére, valamint a dysmorphiás spermiumok számának minimális emelkedésére korlátozódtak. Ugyanakkor egyik lelet sem érintette hátrányosan a fertilitást vagy a nemzett életképes embriók számát. Az ezzel a dózissal járó AUC a hímeknél a klinikai AUC expozíció 19-szerese volt.

### Embrio-foetalis fejlődés

A daklataszvir patkányoknál és nyulaknál embriotoxikus és teratogén hatású a klinikai AUC expozíció 4-szeresének (patkányok) és 16-szorosának (nyulak) megfelelő expozíciók mellett. A fejlődési toxicitás részét képezte a megnövekedett embryofoetalis letalitás, a csökkent magzati testtömeg, valamint a magzati malformációk, illetve variációk emelkedett előfordulási gyakorisága. Patkányoknál a malformációk főként az agyat, a koponyát, a szemet, a fület, az orrot, az ajkakat, a szájpapot és a végtagokat, nyulaknál pedig a bordákat és a szív-érrendszeri területet érintették. Az anyai toxicitást, köztük a mortalitást, abortust, klinikai mellékhatásokat, valamint csökkent testtömeget és táplálékfogyasztást figyelték meg mindkét faj esetében a klinikai AUC expozíció 25-szörösének (patkányoknál) és 72-szeresének (nyulaknál) megfelelő expozíciók esetén.

A pre- és posztnatális fejlődést patkányoknál értékelő vizsgálatban a klinikai AUC expozíció 2-szeresével járó, legfeljebb napi 50 mg/kg-os dózisokig nem volt sem anyai, sem fejlődési toxicitás. A legnagyobb dózis mellett (napi 100 mg/kg) az anyai toxicitások közé tartozott a mortalitás és a dystocia, a fejlődési toxicitások közé pedig az utódok peri- és neonatális időszakban észlelt, kismértékű életképesség-csökkenése, valamint a születési súly csökkenése, ami felnőttkorban is fennmaradt. Az ezzel a dózissal járó AUC a klinikai AUC expozíció 4-szerese volt.

### Kiválasztódás az anyatejbe

Szoptató patkányoknál a daklataszvir az anyai plazmaszint 1,7-2-szeres koncentrációjában kiválasztódott az anyatejbe.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag

Vízmentes laktóz

Mikrokristályos cellulóz

Kroszkarmellóz-nátrium

Szilícium-dioxid (E551)

Magnézium-sztearát

#### Tabletta filmbevonat

Hipromellóz

Titán-dioxid (E171)

Makrogol 400

Indigókármin alumínium lakk (E132)

Sárga vas-oxid (E172)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

Daklinza 30 mg és 60 mg filmtabletta  
30 hónap

Daklinza 90 mg filmtabletta  
2 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Polivinilklorid/poli(klór-trifluor-etilén) (PVC/PCTFE) átlátszó buboréksomagolás/alumínium fedőfólia.

Kiszerelés: 28 filmtabletta adagonként perforált buboréksomagolásban.

Kiszerelés: 28 filmtabletta nem perforált, naptáros buboréksomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Egyesült Királyság

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/14/939/001

EU/1/14/939/002

EU/1/14/939/003

EU/1/14/939/004

EU/1/14/939/005 (90 mg - 28 tabletta)

EU/1/14/939/006 (90 mg - 28 × 1 tabletta)

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. augusztus 22.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

{ÉÉÉÉ/HH}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

## B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
  - ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.
- **Forgalomba hozatali követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
A hepatocellularis carcinoma Daklinza alkalmazásával összefüggő kiújulásának elemzése céljából a MAH-nak - elfogadott protokoll alapján - prospektív biztonságossági vizsgálatot kell végeznie jól definiált betegcsoportból kiválasztott kohorsz adatainak felhasználásával, majd annak eredményeit be kell nyújtania. A vizsgálatot lezáró jelentést 2021. második negyedévéig kell benyújtani.	2021. második negyedév

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **DOBOZ SZÖVEG**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Daklinza 30 mg filmtabletta  
daklataszvir

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

30 mg daklataszvir filmtablettánként (dihidroklorid formájában).

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz  
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

28 filmtabletta  
28 × 1 filmtabletta

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**



**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Egyesült Királyság

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/14/939/001 28 tabletta (naptáros csomagolás)  
EU/1/14/939/002 28 × 1 tabletta

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Daklinza 30 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKCSOMAGOLÁS SZÖVEG**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Daklinza 30 mg tableta  
daklataszvir

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

BMS

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**NAPTÁROS BUBORÉKCSOMAGOLÁS (NEM PERFORÁLT) SZÖVEG**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Daklinza 30 mg tableta  
daklataszvir

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Hétfő Kedd Szerda Csütörtök Péntek Szombat Vasárnap

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **DOBOZ SZÖVEG**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Daklinza 60 mg filmtabletta  
daklataszvir

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

60 mg daklataszvir filmtablettánként (dihidroklorid formájában).

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz  
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

28 filmtabletta  
28 × 1 filmtabletta

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Egyesült Királyság

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/14/939/003 28 tabletta (naptáros csomagolás)  
EU/1/14/939/004 28 × 1 tabletta

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Daklinza 60 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLICSIKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKCSOMAGOLÁS SZÖVEG**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Daklinza 60 mg tableta  
daklataszvir

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

BMS

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**NAPTÁROS BUBORÉKCSOMAGOLÁS (NEM PERFORÁLT) SZÖVEG**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Daklinza 60 mg tablettá  
daklataszvir

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Hétfő Kedd Szerda Csütörtök Péntek Szombat Vasárnap

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ SZÖVEG

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Daklinza 90 mg filmtabletta  
daklataszvir

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

90 mg daklataszvir filmtablettánként (dihidroklorid formájában).

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.  
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 filmtabletta  
28 × 1 filmtabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK



**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Egyesült Királyság

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/14/939/005 28 tabletta (naptáros csomagolás)  
EU/1/14/939/006 28 × 1 tabletta

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Daklinza 90 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKCSOMAGOLÁS SZÖVEG**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Daklinza 90 mg tableta  
daklataszvir

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

BMS

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**NAPTÁROS BUBORÉKCSOMAGOLÁS (NEM PERFORÁLT) SZÖVEG**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Daklinza 90 mg tableta  
daklataszvir

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Hétfő Kedd Szerda Csütörtök Péntek Szombat Vasárnap

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

**Daklinza 30 mg filmtabletta**  
**Daklinza 60 mg filmtabletta**  
**Daklinza 90 mg filmtabletta**  
daklataszvir

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Daklinza, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Daklinza szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Daklinza-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Daklinza-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### **1. Milyen típusú gyógyszer a Daklinza és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A Daklinza-ban lévő hatóanyag a daklataszvir. A készítményt a hepatitisz C-ben (a hepatitisz C vírus okozta, májat érintő fertőző betegségben) szenvedő felnőttek kezelésére alkalmazzák.

Ez a gyógyszer úgy hat, hogy megakadályozza a hepatitisz C vírus szaporodását, így az nem fertőz meg új sejteket. Ez csökkenti a szervezetében lévő hepatitisz C vírus mennyiségét, és idővel eltávolítja a vírust a vérből.

A Daklinza-t mindig a hepatitisz C fertőzés kezelésére szolgáló, egyéb gyógyszerekkel együtt kell alkalmazni, és tilos önmagában alkalmazni.

Nagyon fontos, hogy azoknak a gyógyszereknek a betegtájékoztatóját is elolvassa, amit a Daklinza-val együtt fog szedni. Ha bármilyen kérdése van a gyógyszereivel kapcsolatban, kérjük, kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

### **2. Tudnivalók a Daklinza szedése előtt**

#### **Ne szedje a Daklinza-t:**

- ha allergiás a daklataszvirra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi (szájon át vagy más olyan módon, amely az egész szervezetet érinti):
  - fenitoin, karbamazepin, oxkarbamazepin vagy fenobarbitál, amit az epilepsziás görcsrohamok kezelésére alkalmaznak,

- rifampicin, rifabutin vagy rifapentin, amelyek a tüdőgümőkór (tbc) kezelésére alkalmazott antibiotikumok,
- dexametazon, ami az allergiás és gyulladásos betegségek kezelésére alkalmazott szteroid,
- a lyukaslevelű orbáncfűvet tartalmazó gyógyszerek (*Hypericum perforatum*, egy gyógynövénykészítmény).

Ezek a gyógyszerek csökkentik a Daklinza hatását, és azt eredményezhetik, hogy a kezelése nem lesz hatásos. Ha ezen gyógyszerek bármelyikét szedi, azonnal szóljon kezelőorvosának.

Mivel a Daklinza-t mindig a hepatitisz C fertőzés kezelésére szolgáló, egyéb gyógyszerekkel együtt kell alkalmazni, ezeknek a gyógyszereknek a betegtájékoztatójában is feltétlenül olvassa el a „Ne szedje” részt. Ha a betegtájékoztatóban található információk valamelyikében nem biztos, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Daklinza szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Mondja el kezelőorvosának, ha az alábbiak bármelyike igaz Önre:

- ha jelenleg vagy az előző néhány hónap során amiodaron tartalmú gyógyszert szedett szabálytalan szívverésének kezelésére (kezelőorvosa fontolóra vehet alternatív kezeléseket, ha szedte ezt a gyógyszert),
- jelenleg vagy korábban fennálló hepatitisz B vírus okozta fertőzés esetén, mivel kezelőorvosa ebben az esetben dönthet úgy, hogy fokozottabban ellenőrzi az Ön állapotát,
- májkárosodása van, ezért a mája nem működik megfelelően (dekompenzált májbetegség).

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha szívproblémáira bármilyen gyógyszert szed, és kezelés közben az alábbiakat tapasztalja:

- légszomj;
- szédülékenység;
- szívdobogásérzés;
- ájulás.

### **Gyermekek és serdülők**

A Daklinza 18 évesnél fiatalabb betegek számára nem javasolt. A Daklinza-t gyermekeknél és serdülőknél még nem vizsgálták.

### **Egyéb gyógyszerek és a Daklinza**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez azért szükséges, mert a Daklinza befolyásolhatja más gyógyszerek hatásmódját. Ezenkívül egyes gyógyszerek hatással lehetnek a Daklinza hatásmódjára. Előfordulhat, hogy kezelőorvosának módosítania kell a Daklinza dózisát vagy Ön nem szedheti a Daklinza-t bizonyos gyógyszerekkel együtt.

Ne szedje a Daklinza-t, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- fenitoin, karbamazepin, oxkarbazepin vagy fenobarbitál, amit az epilepsziás görcsrohamok kezelésére alkalmaznak,
- rifampicin, rifabutin vagy rifapentin, a tüdőbaj (tbc) kezelésére alkalmazott antibiotikumok,
- dexametazon, egy az allergiás és gyulladásos betegségek kezelésére alkalmazott szteroid,
- a lyukaslevelű orbáncfűvet tartalmazó gyógyszerek (*Hypericum perforatum*, egy gyógynövénykészítmény).

Ezek a gyógyszerek csökkentik a Daklinza hatását, így a kezelés hatástalanná válik. Ha ezen gyógyszerek bármelyikét szedi, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

Tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- amiodaron vagy digoxin (a szabálytalan szívverés kezelésére szolgál),

- atazanavir/ritonavir, atazanavir/kobicisztát, elvitegravir/kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát kombinált tabletták, etravirin, nevirapin vagy efavirenz, amit a HIV-fertőzés kezelésére alkalmaznak,
- boceprevir vagy telaprevir, amit a hepatitisz C-fertőzés kezelésére alkalmaznak,
- klaritromicin, telitromicin vagy eritromicin, ezeket a baktériumok okozta fertőzések kezelésére alkalmazzák,
- dabigatrán-etexilát, amit a vérrögképződés megelőzésére alkalmaznak,
- ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol vagy vorikonazol, amiket a gombák okozta fertőzések kezelésére alkalmaznak,
- verapamil, diltiazem, nifedipin vagy amlodipin, a vérnyomás csökkentésére alkalmazzák,
- rozuvasztatin, atorvasztatin, fluvasztatin, szimvasztatin, pitavasztatin vagy pravasztatin, a vér koleszterinszintjének csökkentésére alkalmazzák,
- szájon át alkalmazott fogamzásgátlók.

A fenti gyógyszerek némelyikének alkalmazása esetén szükség lehet arra, hogy kezelőorvosa módosítsa a Daklinza adagját.

### **Terhesség és fogamzásgátlás**

Mondja el kezelőorvosának, ha terhes, ha úgy véli, hogy terhes lehet, vagy ha terhességet tervez. Ha teherbe esik, hagyja abba a Daklinza szedését, és azonnal szóljon kezelőorvosának.

Ha Ön terhes, tilos Daklinza-t szednie!

Ha fennáll a lehetősége, hogy Ön teherbe eshet, akkor a Daklinza-kezelés alatt és azt követően 5 hétig alkalmazzon hatékony fogamzásgátlást!

A Daklinza-t időnként ribavirinnel együtt alkalmazzák. A ribavirin ártalmas lehet a születendő gyermekre nézve. Ezért nagyon fontos, hogy Ön (vagy az Ön partnere) ez alatt a kezelés alatt ne essen teherbe.

### **Szoptatás**

Nem ismert, hogy a Daklinza átjut-e az emberi anyatejbe. Ön nem szoptathat a Daklinza-kezelés alatt.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A betegek egy része szédülésről, koncentrációs nehézségekről és látási problémákról számolt be, miközben a Daklinza-t a hepatitisz C fertőzésük kezelésére alkalmazott más gyógyszerekkel együtt szedték. Ha ezek közül a mellékhatások közül bármelyik kialakul Önnél, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen szerszámokat vagy gépeket.

### **A Daklinza laktózt tartalmaz**

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra, például laktózra érzékeny, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt elkezdi szedni a Daklinza-t.

## **3. Hogyan kell szedni a Daklinza-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### **Mennyi Daklinza-t kell szednie?**

A Daklinza javasolt adagja **naponta egyszer 60 mg**. A tablettát egészben nyelje le. Ne rágja szét, és ne törje össze a tablettát, mert nagyon kellemetlen az íze! A Daklinza bevehető étellel vagy anélkül is.

Bizonyos egyéb gyógyszerek kölcsönhatásba léphetnek a Daklinza-val, befolyásolva a Daklinza szintjét az Ön szervezetében. Ha ezen gyógyszerek bármelyikét szedi, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy megváltoztatja a Daklinza napi adagját, biztosítva ezzel, hogy a kezelés biztonságos és hatásos legyen a Ön számára.

Mivel a Daklinza-t mindig a hepatitisz C fertőzés kezelésére szolgáló, egyéb gyógyszerekkel együtt kell alkalmazni, kérjük, olvassa el ezeknek a gyógyszereknek a betegtájékoztatóját is. További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

### **Mennyi ideig kell szedni a Daklinza-t?**

A Daklinza-t feltétlenül a kezelőorvosa által elrendelt ideig szedje.

A Daklinza-kezelés időtartama 12 hétig vagy 24 hétig fog tartani. A kezelés időtartama attól függ majd, hogy kapott-e korábban kezelést a hepatitisz C fertőzésére, hogy milyen állapotban van a mája, és hogy milyen egyéb gyógyszereket fog szedni a Daklinza-val együtt. Lehetséges, hogy a többi gyógyszerét eltérő ideig kell majd szednie.

### **Ha az előírtnál több Daklinza-t vett be**

Ha véletlenül több Daklinza tablettát vett be, mint amit kezelőorvosa javasolt Önnek, azonnal forduljon kezelőorvosához vagy kérjen tanácsot a legközelebbi kórháztól. Tartsa a tablettákat tartalmazó buboréksomagolást magánál, így könnyen elmondhatja, mit vett be.

### **Ha elfelejtette bevenni a Daklinza-t**

Fontos, hogy egyetlen adagot se felejtsen el bevenni a gyógyszerből.

Ha kimarad egy adag:

- és azt a Daklinza szokásos bevételéhez képest 20 órán belül észreveszi, amilyen hamar csak lehet, be kell vennie a tablettát. Ezután a következő adagot a szokott időben vegye be.
- és azt a Daklinza szokásos bevételéhez képest 20 órával később észreveszi, várjon, és a következő adagot a szokásos időben vegye be. Ne alkalmazzon kétszeres adagot (két adagot, egymáshoz közeli időben bevéve).

### **Ha idő előtt abbahagyja a Daklinza szedését**

Fontos, hogy a teljes kezelési időtartam alatt folytassa a Daklinza szedését. Egyébként előfordulhat, hogy a gyógyszer nem hat a hepatitisz C vírus ellen. **Ne hagyja abba a Daklinza szedését, kivéve, ha kezelőorvosa azt mondja Önnek.**

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Amikor a Daklinza-t szofosbuvirral együtt alkalmazzák (ribarivin nélkül) az alábbi mellékhatásokról számoltak be.

**Nagyon gyakori** (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- fejfájás, fáradtság

**Gyakori** (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- alvászavar
- szédülés
- migrén
- hányinger, hasmenés, hasi fájdalom
- ízületi fájdalom, fájdalmas vagy érzékeny izmok, amit nem testmozgás idézett elő

Amikor a Daklinza-t szofosbuvirral és ribavirinnel együtt alkalmazzák, az alábbi mellékhatásokról számoltak be.

**Nagyon gyakori** (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):



- fejfájás, hányinger, fáradtság
- a vörösvértestek számának csökkenése (vérszegénység)

**Gyakori** (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- csökkent étvágy
- alvászavar, ingerlékenység
- szédülés
- migrén
- légszomj, köhögés, orrdugulás
- hóhullám
- száraz bőr, szokatlan hajhullás vagy a haj elvékonyodása, bőrkiütés, viszketés
- hasmenés, hányás, hasi fájdalom, székrekedés, gyomorégés, fokozott gázképződés a gyomorban vagy a belekben
- szájszárazság
- ízületi fájdalom, fájdalmas vagy érzékeny izmok, amit nem testmozgás idézett elő

Amikor a Daklinza-t peginterferon alfavával és ribavirinnel együtt alkalmazzák, a jelentett mellékhatások ugyanazok, mint amelyek ezeknek a gyógyszereknek a betegtájékoztatóiban vannak felsorolva. A leggyakoribb mellékhatások kerültek felsorolásra alább.

**Nagyon gyakori** (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- csökkent étvágy
- alvászavar
- fejfájás
- légszomj
- hányinger
- fáradtság
- influenzaszerű betegség, láz
- viszketés, száraz bőr, szokatlan hajhullás vagy hajritkulás, bőrkiütés
- hasmenés
- köhögés
- ízületi fájdalom, fájdalmas vagy érzékeny izmok, amit nem testmozgás idézett elő, szokatlan gyengeség
- ingerlékenység
- a vörösvértestek számának csökkenése (vérszegénység), a fehérvérsejtek számának csökkenése

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Daklinza-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Daklinza?

- A készítmény hatóanyaga a daklataszvir. 30 mg, 60 mg vagy 90 mg daklataszvir filmtablettánként (dihidroklorid formájában).
- Egyéb összetevők:
  - *Tablettamag:* vízmentes laktóz (lásd 2. pont), mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, szilícium-dioxid (E551) és magnézium-sztearát
  - *Filmbevonat:* hipromellóz, titán-dioxid (E171), makrogol 400, indigókármin alumínium lakk (E132), sárga vas-oxid (E172)

### Milyen a Daklinza külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Daklinza 30 mg: a filmtabletta zöld, mindkét oldalán domború, ötszögletű tablettá, egyik oldalán „BMS”, a másik oldalán „213” mélynyomással.

Daklinza 60 mg: a filmtabletta világoszöld, mindkét oldalán domború, ötszögletű tablettá, egyik oldalán „BMS”, a másik oldalán „215” mélynyomással.

Daklinza 90 mg: a filmtabletta világoszöld, mindkét oldalán domború, kerek tablettá, egyik oldalán „BMS”, a másik oldalán „011” dombornyomással.

A Daklinza 30 mg, 60 mg és 90 mg filmtabletta 28 tablettát tartalmazó, nem perforált, naptáros buboréksomagolásban, valamint adagonként perforált buboréksomagolásban kapható.

Az Ön országában nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Egyesült Királyság

### Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

### Belgique/België/Belgien

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

### Lietuva

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

### България

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

### Luxembourg/Luxemburg

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

### Česká republika

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

### Magyarország

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

### Danmark

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

### Malta

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

### Deutschland

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

### Nederland

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: +371 67708347 Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma: {ÉÉÉÉ/HH}.**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján  
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.