

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur erum að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Daklinza 30 mg filmuhúðaðar töflur
Daklinza 60 mg filmuhúðaðar töflur
Daklinza 90 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Daklinza 30 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur daclatasvirtvíhýdróklóríð sem jafngildir 30 mg af daclatasviri.

Daklinza 60 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur daclatasvirtvíhýdróklóríð sem jafngildir 60 mg af daclatasviri.

Daklinza 90 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur daclatasvirtvíhýdróklóríð sem jafngildir 90 mg af daclatasviri.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 30-mg filmuhúðuð tafla inniheldur 58 mg af laktósa (vatnsfríum).
Hver 60-mg filmuhúðuð tafla inniheldur 116 mg af laktósa (vatnsfríum).
Hver 90-mg filmuhúðuð tafla inniheldur 173 mg af laktósa (vatnsfríum).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Daklinza 30 mg filmuhúðaðar töflur

Græn tvíkúpt fimmhyrnd tafla 7,2 mm x 7,0 mm í þvermál með „BMS“ á annarri hliðinni og „213“ á hinni.

Daklinza 60 mg filmuhúðaðar töflur

Ljósgræn tvíkúpt fimmhyrnd tafla 9,1 mm x 8,9 mm í þvermál með „BMS“ á annarri hliðinni og „215“ á hinni.

Daklinza 90 mg filmuhúðaðar töflur

Ljósgræn tvíkúpt kringlótt tafla 10,16 mm í þvermál með „BMS“ á annarri hliðinni og „011“ á hinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Daklinza er ætlað í samsettri meðferð með öðrum lyfjum við langvinnri lifrabólgu C (HCV) hjá fullorðnum (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

Fyrir HCV arfgerðarsértæka virkni, sjá kafla 4.4 og 5.1.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Daklinza á að hefja og vera undir eftirliti læknis með reynslu í meðferð á langvinnri lifrabólgu C.

Skammtar

Ráðlagður skammtur Daklinza er 60 mg einu sinni á dag til inntöku með mat eða án.

Daklinza verður að gefa í samsettri meðferð með öðrum lyfjum. Sjá einnig samantektir á eiginleikum annarra lyfja í meðferðinni áður en meðferð með Daklinza er hafin.

Tafla 1: Leiðbeiningar um meðferð með Daklinza í samsettri meðferð án interferóns

Sjúklingapýði*	Meðferð og meðferðarlengd
<i>HCV arfgerð 1 eða 4</i>	
Sjúklingar án skorpulifrar	Daklinza + sofosbuvir í 12 vikur
Sjúklingar með skorpulifur <i>CP A eða B</i>	Daklinza + sofosbuvir + ribavirin í 12 vikur eða Daklinza + sofosbuvir (án ribavirin) í 24 vikur
<i>CP C</i>	Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirin í 24 vikur (sjá kafla 4.4 og 5.1)
<i>HCV arfgerð 3</i>	
Sjúklingar án skorpulifrar	Daklinza + sofosbuvir í 12 vikur
Sjúklingar með skorpulifur	Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirin í 24 vikur (sjá kafla 5.1)
<i>Endurtekin HCV sýking eftir lifrarígræðslu (arfgerð 1, 3 eða 4)</i>	
Sjúklingar án skorpulifrar	Daklinza + sofosbuvir + ribavirin í 12 vikur (sjá kafla 5.1)
Sjúklingar með CP A eða B skorpulifur Arfgerð 1 eða 4 Arfgerð 3	Daklinza + sofosbuvir + ribavirin í 12 vikur Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirin í 24 vikur
Sjúklingar með CP C skorpulifur	Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirin í 24 vikur (sjá kafla 4.4 og 5.1)

CP: Child Pugh

* Felur í sér sjúklinga sem eru einnig með HIV. Fyrir skammtaleiðbeiningar HIV veirulyfja, sjá kafla 4.5.

Daklinza + peginterferón alfa + ribavirin

Mælt er með þessari meðferð sem valkosti fyrir sjúklinga með arfgerð 4 án skorpulifrar eða með starfhæfa skorpulifur. Daklinza er gefið í 24 vikur í samsettri meðferð með peginterferóni alfa og ribavirini í 24-48 vikur.

- Ef HCV RNA er ógreinanlegt í meðferðarviku 4 og 12 á að halda áfram meðferð með öllum þremur lyfjunum í samtals 24 vikur.

- Ef HCV RNA er ógreinanlegt, þó ekki bæði í meðferðarviku 4 og 12, á að hætta notkun Daklinza eftir 24 vikur og halda áfram meðferð með peginterferóni alfa og rabavirini í samtals 48 vikur.

Leiðbeiningar um skömmun ribavirins

Skammtur ribavirins í samsettri meðferð með Daklinza byggist á þyngd (1.000 mg hjá sjúklingum < 75 kg og 1.200 mg hjá sjúklingum ≥ 75 kg). Sjá samantekt á eiginleikum ribavirins.

Fyrir sjúklinga með Child-Pugh A, B, eða C skorpulifur eða endurtekna HCV sýkingu eftir lifrarígræðslu er upphafsskammtur ribavirins 600 mg daglega með mat. Ef upphafsskammturinn þolist vel má auka skammtinn í að hámarki 1.000-1.200 mg á dag (miðað við 75 kg). Ef upphafsskammturinn þolist ekki vel á að minnka skammtinn eins og við á klínískt miðað við úthreinsun blóðrauða og kreatínins (sjá töflu 2).

Tafla 2: Leiðbeiningar um skömmun ribavirins við samhliða gjöf Daklinza hjá sjúklingum með skorpulifur eða eftir ígræðslu

Rannsóknargildi/klínísk viðmið	Leiðbeiningar um skömmun ribavirins
Blóðrauði	
> 12 g/dl	600 mg daglega
> 10 til ≤ 12 g/dl	400 mg daglega
> 8,5 til ≤ 10 g/dl	200 mg daglega
≤ 8,5 g/dl	Hætta gjöf ribavirins
Kreatínínúthreinsun	
> 50 ml/mín.	Fylgja leiðbeiningum hér að ofan fyrir blóðrauða
> 30 til ≤ 50 ml/mín.	200 mg annan hvern dag
≤ 30 ml/mín. eða blóðskilun	Hætta gjöf ribavirins

Breytingar á skömmum, meðferðarhlé og stöðvun meðferðar

Ekki er mælt með breytingu á skömmum Daklinza til að ná stjórn á aukaverkunum. Ef nauðsynlegt er að gera hlé á meðferð lyfs vegna aukaverkana þá má ekki gefa Daklinza sem einlyfjameðferð.

Reglur um stöðvun meðferðar með veiruhemlandi lyfjum sem eiga við um samsetninguna Daklinza ásamt sofobusvir eru ekki fyrir hendi.

Stöðvun meðferðar hjá sjúklingum með ófullnægjandi veirufræðilega svörun meðan á meðferð með Daklinza, peginterferóni alfa og ribavirin stendur

Ólíklegt er að sjúklingar með ófullnægjandi veirufræðilega svörun meðan á meðferðinni stendur nái viðvarandi veirufræðilegri svörun (SVR) því er mælt með að meðferð sé hætt hjá þessum sjúklingum, HCV RNA viðmið sem gefa til kynna að hætta skuli meðferð (þ.e. reglur um stöðvun meðferðar) koma fram í töflu 3.

Tafla 3: Reglur um stöðvun meðferðar hjá sjúklingum sem fá Daklinza í samsettri meðferð með peginterferóni alfa og ribavirini með ófullnægjandi veirufræðilega svörun á meðferðartíma

HCV RNA	Aðgerð
Meðferð viku 4: > 1000 a.e./ml	Hætta meðferð með Daklinza, peginterferóni alfa og ribavirini
Meðferð viku 12: > 25 a.e./ml	Hætta meðferð með Daklinza, peginterferóni alfa og ribavirini
Meðferð viku 24: \geq 25 a.e./ml	Hætta meðferð með peginterferóni alfa og ribavirini (meðferð með Daklinza er lokið í viku 24)

Skammtaleiðbeiningar fyrir lyf sem notuð eru samhliða

Öflugir hemlar sýtókróm P450 ensíma 3A4 (CYP3A4)

Skammt Daklinza á að minnka í 30 mg einu sinni á dag þegar það er gefið samhliða öflugum CYP3A4 hemlum.

Meðalöflugir CYP3A4 virkjar

Skammt Daklinza á að auka í 90 mg einu sinni á dag þegar það er gefið samhliða meðalöflugum CYP3A4 virkjum. Sjá kafla 4.5.

Skömmtum sem er sleppt

Ef skammtur af Daklinza gleymist á sjúklingurinn að taka skammtinn eins fljótt og auðið er innan 20 klst. frá áætluðum tíma. Ef munað er eftir skammtinum eftir meira en 20 klst. frá áætluðum tíma á að sleppa skammtinum og taka næsta skammt á réttum tíma.

Sérstakir hópar

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammt Daklinza hjá sjúklingum \geq 65 ára (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammt Daklinza hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi óháð alvarleikastigi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammt Daklinza hjá sjúklingum með vægt skerta (Child-Pugh A, stig 5-6), meðalskerta (Child-Pugh B, stig 7-9) eða verulega skerta (Child-Pugh C, stig \geq 10) lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Daklinza hjá börnum og unglungum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Daklinza er ætlað til inntöku með mat eða án. Töfluna á að gleypa heila. Filmuhúðuðu töfluna á hvorki að tyggja né mylja þar sem virka efnið bragðast óþægilega.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ekki á að nota Daklinza þegar það er notað í samsettri meðferð með lyfjum sem eru öflugir virkjar sýtókróm P450 3A4 (CYP3A4) og P-glýkóflutningspróteins (P-gp) þar sem það getur dregið úr útsetningu og verkun Daklinza. Þessi virku efni eru m.a. en takmarkast ekki við fenytoin,

carbamazepin, oxcarbazepin, fenobarbital, rifampicin, rifabutin, rifapentin, dexamethason til altækrar notkunar og náttúruleyfið jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Daklinza má ekki gefa sem einlyfjameðferð. Daklinza á að gefa í samsettri meðferð með öðrum lyfjum til meðferðar á langvinnri HCV sýkingu (sjá kafla 4.1 og 4.2).

Alvarlegur hægtaktur og gáttasleglarof

Tilvik um alvarlegan hægtaktur og gáttasleglarof hafa komið fram þegar Daklinza er notað í samsetningu með sofosbuvir og samhliða amíódaróni með eða án annarra lyfja sem minnka hjartsláttarhraða. Verkunarhátturinn hefur ekki verið staðfestur.

Samhliða notkun amíódaróns var takmörkuð í klíníska fasanum við þróun sofosbuvir ásamt veirulyfjum með beina verkun. Tilvikin eru hugsanlega lífshættuleg og því skal aðeins nota amíódarón hjá sjúklingum sem fá Daklinza og sofosbuvir þegar önnur lyf við hjartsláttartruflunum þolast ekki eða ef notkun þeirra er frábending.

Sé samhliða notkun amíódaróns talin nauðsynleg er mælt með nánu eftirliti með sjúklingum við upphaf notkunar Daklinza í samsetningu með sofosbuvir. Sjúklingar, sem staðfest hefur verið að séu í mikilli hættu á að fá hægtaktur, skulu vera undir stöðugu eftirliti í 48 klst. við viðunandi aðstæður fyrir klínískt eftirlit.

Vegna langs helmingunartíma amíódaróns skal einnig hafa viðeigandi eftirlit með sjúklingum sem hafa hætt að nota amíódarón á síðustu mánuðum þegar þeir hefja notkun Daklinza í samsetningu með sofosbuvir.

Einnig skal láta alla sjúklinga, sem fá Daklinza og sofosbuvir í samsetningu með amíódaróni með eða án annarra lyfja sem minnka hjartsláttarhraða, vita af einkennum hægtakts og gáttaslegalrofs og þeim ráðlagt að leita lækniástoðar án tafar ef þeir fá þessi einkenni.

Arfgerðarsértæk virkni

Ráðlögð meðferð við mismunandi arfgerðum HCV sjá kafla 4.2. Arfgerðarsértæk veiruvirkni og klínísk verkun, sjá kafla 5.1.

Upplýsingar sem styðja meðferð með Daklinza og sofosbuvir hjá sjúklingum með arfgerð 2 eru takmarkaðar.

Upplýsingar úr ALLY-3 (AI444218) rannsókninni styðja 12-vikna meðferð með Daklinza + sofosbuvir hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður og sjúklingum sem hafa fengið meðferð og eru með með sýkingu af arfgerð 3 og ekki með skorpulífur. Lægri tíðni viðvarandi veirufræðilegrar svörunar sást hjá sjúklingum með skorpulífur (sjá kafla 5.1). Upplýsingar úr meðferðaráætlun um notkun í sérstökum tilvikum (compassionate use programme) hjá sjúklingum með sýkingu af arfgerð 3 og skorpulífur styðja notkun Daklinza + sofosbuvir í 24 vikur hjá þessum sjúklingum. Þýðing þess að bæta ribavirini við meðferðina er ekki ljós (sjá kafla 5.1).

Klínísk gögn sem styðja notkun Daklinza og sofosbuvirs hjá sjúklingum með HCV arfgerð 4 og 6 eru takmörkuð. Engin klínísk gögn eru fyrirbyggjandi hjá sjúklingum með arfgerð 5 (sjá kafla 5.1).

Sjúklingar með Child-Pugh C lifrarsjúkdóm

Öryggi og verkun Daklinza við meðferð á HCV hjá sjúklingum með Child-Pugh C lifrarsjúkdóm hefur verið staðfest í klínísku rannsókninni ALLY-1 (AI444215, Daklinza + sofosbuvir + ribavirin í 12 vikur) hins vegar var tíðni SVR lægri en hjá sjúklingum með Child-Pugh A og B. Því er mælt með hefðbundinni Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirin meðferðaráætlun í 24 vikur hjá sjúklingum með Child-Pugh C (sjá kafla 4.2 og 5.1). Ribavirini má bæta við út frá einstaklingsbundnu klínísku mati.

HCV/HBV (lifrabólgu B) samhliða sýking

Tilfelli um endurvirkjun lifrabólguveiru B (HBV), sem sum hafa leitt til dauða, hafa verið tilkynnt meðan á meðferð stóð eða strax eftir meðferð með veirulyfjum með beina verkun. Áður en meðferð er hafin ætti að framkvæma HBV skimun hjá öllum sjúklingum. Hætta er á endurvirkjun HBV hjá

sjúklingum með HBV/HCV samsýkingu og ættu þeir því að vera undir eftirliti og meðhöndlaðir í samræmi við klínískar leiðbeiningar.

Endurmeðferð með daclatasviri

Áhrif Daklinza sem hluti endurmeðferðar hjá sjúklingum eftir fyrri meðferð með NS5A hemli hafa ekki verið staðfest.

Meðganga og kröfur um getnaðarvarnir

Daklinza er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir. Halda skal áfram notkun fullkomlega öruggra getnaðarvarna í 5 vikur eftir að meðferð með Daklinza er lokið (sjá kafla 4.6).

Þegar Daklinza er notað í samsettri meðferð með ribavirini eiga frábendingar og varnaðarorð þess lyfs við. Fram hafa komið veruleg vanskapandi og/eða fösturvísisdeyðandi áhrif hjá öllum dýrategundum útsettum fyrir ribavirini. Þess vegna verður að gæta fyllstu varúðar til að koma í veg fyrir þungun hjá kvenkynssjúklingum og hjá kvenkynsrekkjunautum karlkynssjúklinga (sjá samantekt á eiginleikum ribavirins).

Milliverkanir við lyf

Samhliða gjöf Daklinza og annarra lyfja getur breytt þéttni annarra lyfja og önnur lyf geta breytt þéttni daclatasvirs. Sjá kafla 4.3 varðandi lyf sem ekki má nota samhliða Daklinza þar sem þau geta hugsanlega dregið úr verkun þess. Sjá kafla 4.5 upplýsingar um staðfestar og aðrar hugsanlega marktækar lyfjamilliverkanir.

Börn

Ekki er mælt með notkun Daklinza hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára þar sem öryggi og verkun hefur ekki verið staðfest hjá þessum hópi.

Mikilvægar upplýsingar um nokkur innihaldsefni Daklinza

Daklinza inniheldur laktósa. Sjúklingar með sjaldgæfa erfðakvilla, galaktósaóþol, Lapp laktasa skort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog eiga ekki að taka lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Frábendingar við samhliða notkun (sjá kafla 4.3)

Ekki á að nota Daklinza í samsettri meðferð með öflugum CYP3A4 virkjum og P-gp t.d. fenytoin, carbamazepin, oxcarbazepin, fenobarbital, rifampicin, rifabutin, rifapentin, dexamethason til altækrar notkunar og náttúruylfinu jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) þar sem þau geta dregið úr útsetningu og verkun Daklinza.

Hugsanlegar milliverkanir við önnur lyf

Daclatasvir er hvarfefni CYP3A4, P-gp og flutningspróteins fyrir lífrænar katjónir (OCT)¹. Öflugir eða meðalöflugir CYP3A4 og P-gp virkjar geta dregið úr plasmabéttni og áhrifum daclatasvirs. Ekki má gefa öfluga CYP3A4 og P-gp virkja samhliða þótt mælt sé með aðlögun Daklinza skammta þegar það er gefið samhliða meðalöflugum eða öflugum CYP3A4 og P-gp virkjum (sjá töflu 4). Öflugir CYP3A4 hemlar geta aukið plasmagildi daclatasvirs. Mælt er með aðlögun skammta Daklinza þegar það er gefið samhliða öflugum CYP3A4 hemlum (sjá töflu 4). Ólíklegt er að samhliða gjöf lyfja sem hamla virkni P-gp eða OCT1 hafi teljandi áhrif á útsetningu fyrir daclatasviri.

Daclatasvir er hemill P-gp, flutningsfjölpeptíðs fyrir lífrænar anjónir (OATP), OCT 1 og BCRP (breast cancer resistance prótein). Gjöf Daklinza getur aukið altæka útsetningu fyrir lyfjum sem eru hvarfefni P-gp, OATP 1B1, OCT1 eða BCRP og getur aukið eða lengt verkunina og aukaverkanir. Gæta skal varúðar þegar lyfið er með þröngt meðferðar bil (sjá töflu 4).

Daclatasvir sem er mjög vægur CYP3A4 virki dró um 13% úr útsetningu fyrir midazolami. Þar sem þetta hefur takmörkuð áhrif er skammtaaðlögun CYP3A4 hvarfefna sem eru gefin samhliða ekki nauðsynleg.

Sjá samantekt á eiginleikum annarra lyfja í meðferðinni varðandi milliverkanaupplýsingar.

Tafla með milliverkunum

Í töflu 4 koma upplýsingar fram úr rannsóknum á milliverkunum við daclatasvir m.a. klínískar leiðbeiningar um staðfestar eða mögulegar milliverkanir sem skipta máli. Klínískt mikilvæg aukning á þétti er gefin til kynna sem “↑”, klínískt mikilvæg lækkun sem “↓”, breyting sem hefur ekki klíníska þýðingu “↔”. Ef faldmeðaltal er þekkt eru 90% öryggismörk (CI) í sviga. Rannsóknirnar í töflu 4 voru gerðar á heilbrigðum fullorðnum nema annað sé tekið fram. Upplýsingarnar í töflunni eru ekki tæmandi.

Tafla 4: Milliverkanir og leiðbeiningar um skammta samhliða öðrum lyfjum

Meðferðarsvið	Milliverkun	Leiðbeiningar varðandi samhliða gjöf
VEIRUHEMLANADI LYF, HCV		
<i>Núkleótíð hliðstæðu pólýmerasahemill</i>		
Sofosbuvir 400 mg einu sinni á dag (daclatasvir 60 mg einu sinni á dag)	↔ Daclatasvir* AUC: 0,95 (0,82; 1,10) C _{max} : 0,88 (0,78; 0,99) C _{min} : 0,91 (0,71; 1,16)	Hvorki þarf að aðlaga skammta Daklinza né sofosbuvirs.
Rannsókn gerð á sjúklingum með langvinna HCV sýkingu	↔ GS-331007** AUC: 1,0 (0,95; 1,08) C _{max} : 0,8 (0,77; 0,90) C _{min} : 1,4 (1,35; 1,53) *Samanburður við daclatasvir var eldri viðmiðun (niðurstöður úr 3 rannsóknum með daclatasvir 60 mg einu sinni á dag með peginterferóni alfa og ribavirin), **GS-331007 er aðalumbrotsefni forlyfsins sofosbuvirs í blóði.	
<i>Próteasahemlar</i>		
Boceprevir	Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar. <i>Áætlað vegna CYP3A4 hömlunar af völdum boceprevirs:</i> ↑ Daclatasvir	Skammt Daklinza á að minnka í 30 mg einu sinni á dag þegar það er gefið ásamt boceprevir eða öðrum öflugum CYP3A4 hemlum.
Simeprevir 150 mg einu sinni á dag (daclatasvir 60 mg einu sinni á dag)	↑ Daclatasvir AUC: 1,96 (1,84; 2,10) C _{max} : 1,50 (1,39; 1,62) C _{min} : 2,68 (2,42; 2,98) ↑ Simeprevir AUC: 1,44 (1,32; 1,56) C _{max} : 1,39 (1,27; 1,52) C _{min} : 1,49 (1,33; 1,67)	Hvorki þarf að aðlaga skammta Daklinza né simeprevirs.

Tafla 4: Milliverkanir og leiðbeiningar um skammta samhliða öðrum lyfjum

Meðferðarsvið	Milliverkun	Leiðbeiningar varðandi samhliða gjöf
<p>Telaprevir 500 mg á 12 klst. fresti (daclatasvir 20 mg einu sinni á dag)</p> <p>Telaprevir 750 mg á 8 klst. fresti (daclatasvir 20 mg einu sinni á dag)</p>	<p>↑ Daclatasvir AUC: 2,32 (2,06; 2,62) C_{max}: 1,46 (1,28; 1,66)</p> <p>↔ Telaprevir AUC: 0,94 (0,84; 1,04) C_{max}: 1,01 (0,89; 1,14)</p> <p>↑ Daclatasvir AUC: 2,15 (1,87; 2,48) C_{max}: 1,22 (1,04; 1,44)</p> <p>↔ Telaprevir AUC: 0,99 (0,95; 1,03) C_{max}: 1,02 (0,95; 1,09)</p> <p>CYP3A4 hömlun af völdum telaprevirs</p>	<p>Skammt Daklinza á að minnka í 30 mg einu sinni á dag þegar það er gefið ásamt telapreviri eða öðrum öflugum CYP3A4 hemlum.</p>
Önnur HCV veiruhemlandi lyf		
<p>Peginterferón alfa 180 míkrog einu sinni í viku og ribavirin 1.000 mg eða 1.200 mg/dag í tveimur skömmtum (daclatasvir 60 mg einu sinni á dag)</p> <p>Rannsókn gerð á sjúklingum með langvinna HCV</p>	<p>↔ Daclatasvir AUC: ↔* C_{max}: ↔* C_{min}: ↔*</p> <p>↔ Peginterferón alfa C_{min}: ↔*</p> <p>↔ Ribavirin AUC: 0,94 (0,80; 1,11) C_{max}: 0,94 (0,79; 1,11) C_{min}: 0,98 (0,82; 1,17)</p> <p>*Lyfjahvarfabreytur daclatasvirs þegar það er gefið með peginterferóni alfa og ribavirini í rannsókninni voru svipaðar þeim sem komu fram í rannsókn hjá sjúklingum með HCV sem fengu daclatasvir einlyfjameðferð í 14 daga. Lágildi lyfjahvarfa fyrir peginterferón alfa hjá sjúklingum sem fengu peginterferón alfa, ribavirin og daclatasvir voru svipuð og hjá sjúklingum sem fengu peginterferón alfa, ribavirin og lyfleysu,</p>	<p>Ekki þarf að aðlaga skammta Daklinza, peginterferóns alfa eða ribavirins.</p>

Tafla 4: Milliverkanir og leiðbeiningar um skammta samhliða öðrum lyfjum

Meðferðarsvið	Milliverkun	Leiðbeiningar varðandi samhliða gjöf
VEIRUHEMLANDI LYF, HIV eða HBV		
<i>Próteasahemlar)</i>		
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg einu sinni á dag (daclatasvir 20 mg einu sinni á dag)	↑ Daclatasvir AUC*: 2,10 (1,95; 2,26) C _{max} *: 1,35 (1,24; 1,47) C _{min} *: 3,65 (3,25; 4,11) CYP3A4 hömlun af völdum ritonavirs *niðurstöður eru aðlagðar að 60 mg skammti,	Skammt Daklinza á að minnka í 30 mg einu sinni á dag þegar það er gefið ásamt atazanaviri/ritonaviri, atazanaviri/cobicistat eða öðrum öflugum CYP3A4 hemlum.
Atazanavir/cobicistat	Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar. <i>Áætlað vegna CYP3A4 hömlunar af völdum atazanavirs/cobicistats:</i> ↑ Daclatasvir	
Darunavir 800 mg/ritonavir 100 mg einu sinni á dag (daclatasvir 30 mg einu sinni á dag)	↔ Daclatasvir AUC: 1,41 (1,32; 1,50) C _{max} : 0,77 (0,70; 0,85) ↔ Darunavir AUC: 0,90 (0,73; 1,11) C _{max} : 0,97 (0,80; 1,17) C _{min} : 0,98 (0,67; 1,44)	Ekki þarf að aðlaga skammta Daklinza 60 mg einu sinni á dag, darunavirs/ritonavirs (800/100 mg einu sinni á dag eða 600/100 mg tvisvar á dag) eða darunavirs/cobicistats.
Darunavir/cobicistat	Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar. <i>Áætlað:</i> ↔ Daclatasvir	
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg tvisvar á dag (daclatasvir 30 mg einu sinni á dag)	↔ Daclatasvir AUC: 1,15 (1,07; 1,24) C _{max} : 0,67 (0,61; 0,74) ↔ Lopinavir* AUC: 1,15 (0,77; 1,72) C _{max} : 1,22 (1,06; 1,41) C _{min} : 1,54 (0,46; 5,07) * áhrif af 60 mg daclatasvirs á lopinavir geta verið meiri.	Hvorki þarf að aðlaga skammta Daklinza 60 mg einu sinni á dag né lopinavirs/ritonavirs.
<i>Nukleósíð/nukleótíð bakritahemlar (NRTIs)</i>		
Tenofovir disoproxil fumarat 300 mg einu sinni á dag (daclatasvir 60 mg einu sinni á dag)	↔ Daclatasvir AUC: 1,10 (1,01; 1,21) C _{max} : 1,06 (0,98; 1,15) C _{min} : 1,15 (1,02; 1,30) ↔ Tenofovir AUC: 1,10 (1,05; 1,15) C _{max} : 0,95 (0,89; 1,02) C _{min} : 1,17 (1,10; 1,24)	Hvorki þarf að aðlaga skammta Daklinza né tenofovirs.

Tafla 4: Milliverkanir og leiðbeiningar um skammta samhliða öðrum lyfjum

Meðferðarsvið	Milliverkun	Leiðbeiningar varðandi samhliða gjöf
Lamivudin Zidovudin Emtricitabin Abacavir Didanosin Stavudin	Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar. <i>Áætlað:</i> ↔ Daclatasvir ↔ NRTI	Hvorki þarf að aðlaga skammta Daklinza né NRTI.
<i>Bakritahemlar sem ekki eru nucleotíð (NNRTIs)</i>		
Efavirenz 600 mg einu sinni á dag (daclatasvir 60 mg einu sinni á dag/120 mg einu sinni á dag)	↓ Daclatasvir AUC*: 0,68 (0,60; 0,78) C _{max} *: 0,83 (0,76; 0,92) C _{min} *: 0,41 (0,34; 0,50) VirkJun CYP3A4 fyrir tilstilli efavirenz * niðurstöður eru aðlagðar að 60 mg skammti	Skammt Daklinza á að auka í 90 mg einu sinni á dag þegar það er gefið ásamt efavirensi.
Etravirin Nevirapin	Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar. <i>Áætlað vegna CYP3A4 virkjunar af völdum etravirins eða nevirapins:</i> ↓ Daclatasvir	Vegna ófullnægjandi upplýsinga er ekki mælt með að Daklinza sé gefið samhliða etravirini eða nevirapini.
Rilpivirin	Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar. <i>Áætlað:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Rilpivirin	Hvorki þarf að aðlaga skammta Daklinza né rilpivirins.
<i>Integrasahemlar</i>		
Dolutegravir 50 mg einu sinni á dag (daclatasvir 60 mg einu sinni á dag)	↔ Daclatasvir AUC: 0,98 (0,83; 1,15) C _{max} : 1,03 (0,84; 1,25) C _{min} : 1,06 (0,88; 1,29) ↑ Dolutegravir AUC: 1,33 (1,11; 1,59) C _{max} : 1,29 (1,07; 1,57) C _{min} : 1,45 (1,25; 1,68) Hömlun P-gp og BCRP af völdum daclatasvirs	Hvorki þarf að aðlaga skammta Daklinza né dolutegravir.
Raltegravir	Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar. <i>Áætlað:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Raltegravir	Hvorki þarf að aðlaga skammta Daklinza né raltegravir.
Elvitegravir, cobicistat, emtricitabin, tenofovir disoproxil fumarat	Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar fyrir þessa samsettu töflu með föstum skammti. <i>Áætlað vegna CYP3A4 hömlunar af völdum cobicistats:</i> ↑ Daclatasvir	Skammt Daklinza á að minnka í 30 mg einu sinni á dag þegar það er gefið samhliða cobicistat eða öðrum öflugum CYP3A4 hemlum.

Tafla 4: Milliverkanir og leiðbeiningar um skammta samhliða öðrum lyfjum

Meðferðarsvið	Milliverkun	Leiðbeiningar varðandi samhliða gjöf
<i>Samrunahemlar</i>		
Enfuvirtið	Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar. <i>Áætlað:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Enfuvirtið	Hvorki þarf að aðlaga skammta Daklinza né enfuvirtiðs.
<i>CCRS viðtakahemill</i>		
Maraviroc	Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar. <i>Áætlað:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Maraviroc	Hvorki þarf að aðlaga skammta Daklinza né maravirocs.
SÝRUHEMJANDILYF		
<i>H₂-viðtakablokkar</i>		
Famotidin 40 mg stakur skammtur (daclatasvir 60 mg stakur skammtur)	↔ Daclatasvir AUC: 0,82 (0,70; 0,96) C _{max} : 0,56 (0,46; 0,67) C _{min} : 0,89 (0,75; 1,06) Aukið sýrustig í maga	Ekki þarf að aðlaga skammt Daklinza.
<i>Prótonpumpuhemlar</i>		
Omeprazol 40 mg einu sinni á dag (daclatasvir 60 mg stakur skammtur)	↔ Daclatasvir AUC: 0,84 (0,73; 0,96) C _{max} : 0,64 (0,54; 0,77) C _{min} : 0,92 (0,80; 1,05) Aukið sýrustig í maga	Ekki þarf að aðlaga skammt Daklinza.
BAKTERÍUHEMJANDI LYF		
Clarithromycin Telithromycin	Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar. <i>Áætlað vegna CYP3A4 hömlunar af völdum bakteríuhemjandi lyfsins:</i> ↑ Daclatasvir	Skammt Daklinza á að minnka í 30 mg einu sinni á dag við samhliða gjöf clarithromycins, telithromycins eða annarra öflugra CYP3A4 hemla.
Erythromycin	Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar. <i>Áætlað vegna CYP3A4 hömlunar af völdum bakteríuhemjandi lyfsins:</i> ↑ Daclatasvir	Gjöf Daklinza ásamt erythromycini getur leitt til aukinnar þéttni daclatasvirs. Gæta skal varúðar.
Azithromycin Ciprofloxacin	Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar. <i>Áætlað:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Azithromycin eða ciprofloxacin	Hvorki þarf að aðlaga skammta Daklinza, azithromycins né ciprofloxacin.
SEGAVERNARLYF		

Tafla 4: Milliverkanir og leiðbeiningar um skammta samhliða öðrum lyfjum

Meðferðarsvið	Milliverkun	Leiðbeiningar varðandi samhliða gjöf
Dabigatran etexilat	Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar. <i>Áætlað vegna hömlunar P-gp af völdum daclatasvirs:</i> ↑ Dabigatran etexilat	Eftirlit með öryggi er ráðlagt við upphaf meðferðar með Daklinza hjá sjúklingum sem fá dabigatran etexilat eða önnur P-gp hvarfefni (í þörmum) sem eru með þröngt verkunarbil.
Warfarin	Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar. <i>Áætlað:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Warfarin	Hvorki þarf að aðlaga skammta Daklinza né warfarins.
KRAMPALEYSANDI LYF		
Carbamazepin Oxcarbazepin Fenobarbital Fenytoin	Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar. <i>Áætlað vegna CYP3A4 virkjunar af völdum krampalyfsins:</i> ↓ Daclatasvir	Ekki á að gefa Daklinza samhliða carbamazepini, oxcarbazepini, fenobarbital, fenytoin eða öðrum öflugum CYP3A4 virkjum (sjá kafla 4.3).
ÞUNGLYNDISLYF		
<i>Sértækir serotonín endurupptöku hemlar</i>		
Escitalopram 10 mg einu sinni á dag (daclatasvir 60 mg einu sinni á dag)	↔ Daclatasvir AUC: 1,12 (1,01; 1,26) C _{max} : 1,14 (0,98; 1,32) C _{min} : 1,23 (1,09; 1,38) ↔ Escitalopram AUC: 1,05 (1,02; 1,08) C _{max} : 1,00 (0,92; 1,08) C _{min} : 1,10 (1,04; 1,16)	Hvorki þarf að aðlaga skammta Daklinza né escitaloprams.
SVEPPALYF		
Ketoconazol 400 mg einu sinni á dag (daclatasvir 10 mg stakur skammtur)	↑ Daclatasvir AUC: 3,00 (2,62; 3,44) C _{max} : 1,57 (1,31; 1,88) CYP3A4 hömlun fyrir tilstilli ketoconazols	Skammt Daklinza á að minnka í 30 mg einu sinni á dag þegar það er gefið ásamt ketoconazoli eða öðrum öflugum CYP3A4 hemlum.
Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar. <i>Áætlað vegna CYP3A4 hömlunar af völdum sveppalyfsins:</i> ↑ Daclatasvir	
Fluconazol	Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar. <i>Áætlað vegna CYP3A4 hömlunar af völdum sveppalyfsins:</i> ↑ Daclatasvir ↔ Fluconazol	Gert er ráð fyrir lítilsháttar aukningu á þéttni daclatasvirs en hvorki þarf að aðlaga skammta Daklinza né fluconazols.

Tafla 4: Milliverkanir og leiðbeiningar um skammta samhliða öðrum lyfjum

Meðferðarsvið	Milliverkun	Leiðbeiningar varðandi samhliða gjöf
LYF VIÐ MÝKÓBAKTERÍUM		
Rifampicin 600 mg einu sinni á dag (daclatasvir 60 mg stakur skammtur)	↓ Daclatasvir AUC: 0,21 (0,19; 0,23) C _{max} : 0,44 (0,40; 0,48) CYP3A4 virkjum fyrir tilstilli rifampicins	Ekki á að gefa Daklinza samhliða rifampicini, rifabutini, rifapentini eða öðrum öflugum CYP3A4 virkjum (sjá kafla 4.3).
Rifabutin Rifapentin	Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar. <i>Áætlað vegna CYP3A4 virkjunar af völdum lyfs við mýkóbakteríum:</i> ↓ Daclatasvir	
HJARTA- OG ÆDALYF		
<i>Lyf við hjartsláttartruflunum</i>		
Digoxin 0,125 mg einu sinni á dag (daclatasvir 60 mg einu sinni á dag)	↑ Digoxin AUC: 1,27 (1,20; 1,34) C _{max} : 1,65 (1,52; 1,80) C _{min} : 1,18 (1,09; 1,28) P-gp hömlum fyrir tilstilli daclatasvirs	Digoxin á að nota með varúð þegar það er gefið ásamt Daklinza. Upphafsskammtur digoxins á að vera sem lægstur. Fylgjast á með sermiþéttni digoxins og skammt digoxins á að smáauka þar til æskilegum klínískum áhrifum er náð.
Amíódarón	Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar.	Notið aðeins ef enginn annar valkostur er fyrir hendi. Mælt er með nánu eftirliti ef lyfið er notað samhliða Daklinza í samsetningu með sofosbuvir (sjá kafla 4.4 og 4.8).
<i>Kalsíumgangalokar</i>		
Diltiazem Nifedipin Amlodipin	Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar. <i>Áætlað vegna CYP3A4 hömlunar af völdum kalsíumgangalokans:</i> ↑ Daclatasvir	Samhliða gjöf Daklinza og einhverra þessara kalsíumgangaloka getur aukið þéttni daclatasvirs. Gæta skal varúðar.
Verapamil	Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar. <i>Áætlað vegna CYP3A4 og P-gp hömlunar af völdum verapamils:</i> ↑ Daclatasvir	Samhliða gjöf Daklinza og verapamils getur aukið þéttni daclatasvirs. Gæta skal varúðar.
BARKSTERAR		
Dexamethason til altækrar notkunar	Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar. <i>Áætlað vegna CYP3A4 virkjunar af völdum dexamethasons:</i> ↓ Daclatasvir	Ekki á að gefa Daklinza samhliða dexamethasoni til altækrar notkunar eða öðrum öflugum CYP3A4 virkjum (sjá kafla 4.3).
NÁTTÚRULYF		

Tafla 4: Milliverkanir og leiðbeiningar um skammta samhliða öðrum lyfjum

Meðferðarsvið	Milliverkun	Leiðbeiningar varðandi samhliða gjöf
Jóhannesarjurt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar. <i>Áætlað vegna CYP3A4 virkjunar af völdum jóhannesarjurtar:</i> ↓ Daclatasvir	Ekki á að gefa Daklinza samhliða jóhannesarjurt eða öðrum öflugum CYP3A4 virkjum (sjá kafla 4.3).
GETNAÐARVARNARLYF, HORMÓN		
Ethinylestradiol 35 míkrog einu sinni á dag í 21 dag + norgestimat 0,180/0,215/0,250 mg einu sinni á dag í 7/7/7 daga (daclatasvir 60 mg einu sinni á dag)	↔ Ethinylestradiol AUC: 1,01 (0,95; 1,07) C _{max} : 1,11 (1,02; 1,20) ↔ Norelgestromin AUC: 1,12 (1,06; 1,17) C _{max} : 1,06 (0,99; 1,14) ↔ Norgestrel AUC: 1,12 (1,02; 1,23) C _{max} : 1,07 (0,99; 1,16)	Mælt er með notkun getnaðarvarnarlyfja til inntöku sem innihalda ethinylestradiol 35 míkrog og norgestimat 0,180/0,215/0,250 mg þegar Daklinza er notað. Önnur getnaðarvarnarlyf til inntöku hafa ekki verið rannsökuð.
ÓNÆMISBÆLANDI LYF		
Cyclosporin 400 mg stakur skammtur (daclatasvir 60 mg einu sinni á dag)	↔ Daclatasvir AUC: 1,40 (1,29; 1,53) C _{max} : 1,04 (0,94; 1,15) C _{min} : 1,56 (1,41; 1,71) ↔ Cyclosporin AUC: 1,03 (0,97; 1,09) C _{max} : 0,96 (0,91; 1,02)	Hvorki þarf að aðlaga skammta Daklinza né neðangreindra lyfja þegar Daklinza er gefið ásamt cyclosporini, tacrolimus, sirolimus eða mycophenolat mofetili.
Tacrolimus 5 mg stakur skammtur (daclatasvir 60 mg einu sinni á dag)	↔ Daclatasvir AUC: 1,05 (1,03; 1,07) C _{max} : 1,07 (1,02; 1,12) C _{min} : 1,10 (1,03; 1,19) ↔ Tacrolimus AUC: 1,00 (0,88; 1,13) C _{max} : 1,05 (0,90; 1,23)	
Sirolimus Mycophenolate mofetil	Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar. <i>Áætlað:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Ónæmisbælandi lyf	
BLÓÐFITULÆKKANDI LYF		
<i>HMG-CoA redúktasahemlar</i>		
Rosuvastatin 10 mg stakur skammtur (daclatasvir 60 mg einu sinni á dag)	↑ Rosuvastatin AUC: 1,58 (1,44; 1,74) C _{max} : 2,04 (1,83; 2,26) Hömlun OATP1 B1 og BCRP fyrir tilstilli daclatasvirs	Gæta skal varúðar þegar Daklinza er gefið samhliða rosuvastatini eða öðrum hvarfefnum OATP 1B1 eða BCRP.

Tafla 4: Milliverkanir og leiðbeiningar um skammta samhliða öðrum lyfjum

Meðferðarsvið	Milliverkun	Leiðbeiningar varðandi samhliða gjöf
Atorvastatin Fluvastatin Simvastatin Pitavastatin Pravastatin	Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar. <i>Áætlað vegna hömlunar OATP 1B1 og/eða BCRP af völdum daclatasvirs:</i> ↑ Þéttni statíns	
STERK VERKJALYF		
Buprenorphin/naloxon 8/2 mg til 24/6 mg einu sinni á dag, einstaklingsbundnir skammtar* (daclatasvir 60 mg einu sinni á dag) * Metið hjá ópíóíðháðum fullorðnum sem eru á stöðugri buprenorphin/naloxon viðhaldsmeðferð.	↔ Daclatasvir AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↔* ↑ Buprenorphin AUC: 1,37 (1,24; 1,52) C _{max} : 1,30 (1,03; 1,64) C _{min} : 1,17 (1,03; 1,32) ↑ Norbuprenorphin AUC: 1,62 (1,30; 2,02) C _{max} : 1,65 (1,38; 1,99) C _{min} : 1,46 (1,12; 1,89) * Miðað við eldri gögn	Aðlögun skammta Daklinza og buprenorphins gæti verið óþörf, en mælt er með að eftirlit sé haft með sjúklingum með tilliti til eitrunar af völdum ópíóíða.
Metadón, 40-120 mg einu sinni á dag einstaklingsbundnir skammtar* (daclatasvir 60 mg einu sinni á dag) * Metið hjá ópíóíðháðum fullorðnum sem eru á stöðugri metadón viðhaldsmeðferð.	↔ Daclatasvir AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↔* ↔ R-metadón AUC: 1,08 (0,94; 1,24) C _{max} : 1,07 (0,97; 1,18) C _{min} : 1,08 (0,93; 1,26) *Miðað við eldri gögn	Hvorki þarf að aðlaga skammta Daklinza né metadóns.
SLÆVANDI LYF		
<i>Benzódíazepín</i>		
Midazolam 5 mg stakur skammtur (daclatasvir 60 mg einu sinni á dag)	↔ Midazolam AUC: 0,87 (0,83; 0,92) C _{max} : 0,95 (0,88; 1,04)	Ekki þarf að aðlaga skammta midazolams, annarra benzódíazepína eða annarra hvarfefna CYP3A4 við samhliða gjöf Daklinza
Triazolam Alprazolam	Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar. <i>Áætlað:</i> ↔ Triazolam ↔ Alprazolam	

Ekki er gert ráð fyrir klínískt mikilvægum áhrifum á lyfjahvörf á hvort lyf fyrir sig þegar daclatasvir er gefið samhliða einhverju af eftirfarandi: PDE-5 hemlar, lyf í flokki ACE hemla (t.d. enalapril), lyf í flokki angiotensin II viðtakahemla (t.d. losartan, irbesartan, olmesartan, candesartan, valsartan), disopyramíð, propafenon, flecainíð, mexilitin, kinidín og sýrubindandi lyf.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun daclatasvirs á meðgöngu.

Dýraránnsóknir á daclatasviri hafa sýnt fram eiturverkun á fósturvísu og vansköpun (sjá kafla 5.3).

Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Daklinza er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir (sjá kafla 4.4). Halda skal áfram notkun fullkomlega öruggra getnaðarvarna í 5 vikur eftir að meðferð með Daklinza er lokið (sjá kafla 4.5).

Þar sem Daklinza er notað í samsettri meðferð með öðrum lyfjum eiga frábendingar og varnaðarorð fyrir þau lyf við.

Sjá nánar um leiðbeiningar varðandi þungun og getnaðarvarnir í samantektum á eiginleikum ribavirins og peginterferóns alfa.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort daclatasvir skilst út í brjóstamjólk. Rannsóknir á lyfjahvörfum og eiturverkun á dýr sýna að daclatasvir og umbrotsefni þess skiljast út í mjólk (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Mæðrum á að gefa fyrirmæli um að vera ekki með barn á brjósti ef Daklinza er notað.

Frjósemi

Upplýsingar um áhrif Daklinza á frjósemi eru ekki fyrirbyggjandi.

Engin áhrif á mökun og frjósemi komu í ljós hjá rottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Greint hefur verið frá sundli meðan á samsettri meðferð með Daklinza og sofosbuvir stóð, og sundli, skertri árvekni, þokusýn, minnkaðri sjónskerpu meðan á meðferð með Daklinza í samsettri meðferð með peginterferóni alfa og ribavirini stóð.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Öryggi daclatasvirs er metið út frá upplýsingum frá 2.215 sjúklingum með langvinna HCV sýkingu sem fengu Daklinza einu sinni á dag í samsettri meðferð með sofosbuvir með eða án ribavirins (n= 679, sameinaðar niðurstöður) eða í samsettri meðferð með peginterferóni alfa og ribavirini (n= 1.536, sameinaðar niðurstöður) úr alls 14 klínískum rannsóknum.

Daklinza í samsettri meðferð með sofosbuvir

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá voru þreyta, höfuðverkur og ógleði. Greint var frá 3. stigs aukaverkunum hjá innan við 1% sjúklinga og enginn sjúklingur var með 4. stigs aukaverkun. Fjórir sjúklingar hættu Daklinza meðferðinni vegna aukaverkana, aðeins ein þeirra var talin tengjast rannsóknarmeðferðinni.

Daklinza í samsettri meðferð með peginterferóni alfa og ribavirini

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá voru þreyta, höfuðverkur, kláði, blóðleysi, infúensulík einkenni, ógleði, svefnleysi, daufkyrningafæð, þröttleysi, útbrot, minnkuð matarlyst, þurr húð, hárlos, hiti, vöðvaverkir, pírtingur, hósti, niðurgangur, mæði og liðverkir. Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá og voru a.m.k. 3. stigs (tíðni 1% eða meira) voru daufkyrningafæð, blóðleysi, eitilfrumnaafæð og blóðflagnafæð. Öryggi daclatasvirs í samsettri meðferð með peginterferóni alfa og ribavirini var svipað og hjá peginterferóni alfa og ribavirini eingöngu, einnig hjá sjúklingum með skorpulifur.

Tafla með aukaverkunum

Aukaverkanir eru taldar upp í töflu 5 eftir meðferð, líffærum og tíðni: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Innan hvers tíðniflokks eru algengustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 5: Aukaverkanir í klínískum rannsóknum

Líffæraflokkur	Aukaverkanir	
Tíðni	<i>Daklinza +sofosbuvir + ribavirin</i> N= 203	<i>Daklinza +sofosbuvir</i> N= 476
Blóð og eitlar		
mjög algengar	blóðleysi	
Efnaskipti og næring		
algengar	minnkuð matarlyst	
Geðræn vandamál		
algengar	svefnleysi, þirringur	svefnleysi
Taugakerfi		
mjög algengar	höfuðverkur	höfuðverkur
algengar	sundl, mígreni	sundl, mígreni
Æðar		
algengar	hitakóf	
Öndunarfæri brjósthol og miðmæti		
algengar	mæði, andnauð, hósti, nefstífla	
Meltingarfæri		
mjög algengar	ógleði	
algengar	niðurgangur, uppköst, kviðverkir, vélindabakflæði, hægðatregða, munnþurrkur, uppþemba	ógleði, niðurgangur, kviðverkir
Húð og undirhúð		
algengar	útbrot, hárlós, kláði, þurr húð	
Stoðkerfi og stoðvefur		
algengar	liðverkir, vöðvaverkir	liðverkir, vöðvaverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		
mjög algengar	þreyta	þreyta

Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður

Í klínískum rannsóknum með Daklinza í samsettri meðferð með sofosbuviri með eða án ribavarins voru 2% sjúklinga með 3. stigs lækun blóðrauða. Þessir sjúklingar fengu allir Daklinza + sofosbuvir + ribavirin. Greint var frá 3/4 stigs aukningu á heildarbilrúbíni hjá 5% sjúklinga (öll hjá sjúklingum sem einnig voru sýktir af HIV og fengu atazanavir samhliða, með Child-Pugh A, B eða C skorpulífur eða voru lifrarþegar).

Lýsing á völdum aukaverkunum

Taktruflanir

Tilvik um alvarlegan hægtakt og gáttasleglarof hafa komið fram þegar Daklinza er notað í samsetningu með sofosbuvir og samhliða amíóðaróni og/eða öðrum lyfjum sem minnka hjartsláttarhraða (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Daklinza hjá börnum. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Í klínískum rannsóknum er takmörkuð reynsla af ofskömmun daclatasvirs fyrir slysi. Í 1. stigs klínískum rannsóknum þar sem heilbrigðir einstaklingar fengu allt að 100 mg einu sinni á dag í allt að 14 daga eða stakan skammt allt að 200 mg, komu engar óvæntar aukaverkanir fram.

Mótefni vegna ofskömmunar daclatasvirs er ekki þekkt. Meðferð við ofskömmun daclatasvirs er almenn stuðningsmeðferð m.a. skal fylgjast með lífsmörkum og klínísku ástandi sjúklings. Þar sem daclatasvir er mikið próteinbundið (99%) og sameindarþungi er > 500 er ólíklegt að himnuskilun komi að gagni við að draga að ráði úr plasmáþéttni daclatasvirs.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf með beina verkun á veirur, ATC-flokkur: J05AX14

Verkunarháttur

Daclatasvir er hemill próteinsins (nonstructural) 5A (NS5A), sem er fjölvirkt prótein nauðsynlegt fyrir eftirmyndun HCV complex. Daclatasvir hamlar RNA veirueftirmyndun og samröðun veirueinda.

Veiruhemlandi áhrif í frumuræktun

Daclatasvir er hemill eftirmyndunar HCV af arfgerð 1a og 1b í greiningu á eftirmyndun frumna við hrifstyrkinn (50% lækun, EC₅₀) 0,003-0,050 og 0,001-0,009 nM, eftir greiningaraðferð. EC₅₀ gildi daclatasvirs við eftirmyndun er 0,003-1,25 nM fyrir arfgerð 3a, 4a, 5a og 6a og 0,034-19 nM fyrir arfgerð 2a sem og 0,020 nM fyrir sýkingarvaldandi arfgerð 2a (JFH-1) veiru.

Með interferóni alfa, HCV nonstructural prótein 3(NS3) próteasahemlum, HCV NS5B hemlum sem ekki eru nukleósíð og HCV nonstructural prótein 5B (NS5B), nukleósíð hliðstæðum í samsettum rannsóknum með afritunarkerfi HCV byggðu á frumum sýndi daclatasvir áhrif til viðbótar samverkandi áhrifum á milliverkanir. Mótverkandi áhrif veiruvirkni komu ekki fram.

Klínískt marktæk veiruvirkni kom ekki fram gegn ýmsum RNA og DNA veirum þ.m.t. HIV, sem staðfestir að daclatasvir sem hamlar HCV sértækt sé mjög HCV valbundið.

Ónæmi í frumuræktun

Aminósýruskipti sem hafa ónæmi daclatasvirs í för með sér í arfgerðum 1-4 kom í ljós í N enda 100 aminósýra á NS5A í afritunarkerfi sem byggist á frumum. Algengt var að L31V og Y93H aminósýruskipti yllu ónæmi í arfgerð 1b, en M28T, L31V/M, Q30E/H/R og Y93C/H/N ónæmi í arfgerð 1a. Þessi aminósýruskipti valda litlu ónæmi (EC₅₀ < 1 nM) hjá arfgerð 1b og meira ónæmi hjá arfgerð 1a (EC₅₀ allt að 350 nM). Það afbrigði sem er með mest ónæmi, ein aminósýruskipti hjá arfgerð 2a og arfgerð 3a var F28S (EC₅₀ > 300 nM) og Y93H (EC₅₀ > 1.000 nM). Hjá arfgerð 4 voru aminósýruskipti við 30 og 93 (EC₅₀ < 16 nM) oft valin.

Krossónæmi

HCV afrit sem tjá aminósýruútskiptingar sem tengjast daclatasvir ónæmi voru áfram að fullu næm fyrir interferóni alfa og öðrum lyfjum gegn-HCV með mismunandi verkunarhátt t.d. NS3 próteasa og NS5B polýmerasa (nukleósíð og ekki nukleósíð) hemlar.

Verkun og öryggi

Í klínískum rannsóknum með daclatasvir í samsettri meðferð með sofosbuviri eða með peginterferóni alfa og ribavirini var HCV RNA gildi í plasma mælt með COBAS TaqMan HCV prófi (útgáfa 2.0) ásamt High Pure System, við lægri magngreiningarmörk 25 a.e./ml. SVR var fyrsti endapunktur til þess að ákvarða lækningarhlutfall HCV sem var skilgreint sem HCV RNA innan lægri magngreiningarmarkna 12 vikum eftir lok meðferðar (SVR12) fyrir rannsóknirnar AI444040, ALLY-1 (AI444215), ALLY-2 (AI444216), ALLY-3 (AI444218), AI444042 og AI444043 og sem ógreinanlegt HCV RNA 24 vikum eftir lok meðferðar (SVR24) fyrir rannsókn AI444010.

Daclatasvir í samsettri meðferð með sofosbuvir

Verkun og öryggi daclatasvirs 60 mg einu sinni á dag í samsettri meðferð með sofosbuviri 400 mg einu sinni á dag í meðferð á langvinnri HCV sýkingu var metið í fjórum opnum rannsóknum (AI444040, ALLY-1, ALLY-2 og ALLY-3).

Í rannsókn AI444040 fengu 211 fullorðnir með HCV arfgerð 1, 2 eða 3 og án skorpulifrar daclatasvir og sofosbuvir, með eða án ribavirins. Hjá 167 sjúklingum með HCV arfgerð 1 höfðu 126 ekki fengið meðferð áður og hjá 41 hafði fyrri meðferð með próteasahemli (boceprevir eða telaprevir) brugðist. Alls 44 sjúklingar með HCV arfgerð 2 (n= 26) eða 3 (n= 18) höfðu ekki fengið meðferð áður. Meðferðarlengd var 12 vikur hjá 82 sjúklingum með HCV arfgerð 1 sem höfðu ekki fengið meðferð áður og 24 vikur hjá öllum öðrum sjúklingum í rannsókninni. Miðgildisaldur þessara 211 sjúklinga var 54 ár (á bilinu 20 til 70 ár), 83% hvítir, 12% svartir, 2% af asískum uppruna og 20% af spænskum eða latneskum uppruna. Meðalskor FibroTest (gilduð greiningaraðferð án inngríps) var 0,460 (á bilinu: 0,03 til 0,89). Breyting á FibroTest skori viðkomandi METAVIR skor bendir til að 35% allra sjúklinga (49% sjúklinga þar sem fyrri meðferð með próteasahemli hafði brugðist, 30% sjúklinga með arfgerð 2 eða 3) væru með \geq F3 lifrartrefjun. Flestir sjúklingarnir (71% að meðtöldum þeim 98% þar sem fyrri meðferð með próteasahemli hafði brugðist) voru með arfgerð IL-28B rs12979860 non-CC.

SVR12 var náð hjá 99% sjúklinga með HCV arfgerð 1, 96% sjúklinga með arfgerð 2 og 89% með arfgerð 3 (sjá töflu 6 og 7). Svörun var hröð (veirumagn í viku 4 sýndi að meira en 97% sjúklinga svaraði meðferð) og HCV undirtegundir (1a/1b), arfgerð IL28B eða notkun ribavirins hafði ekki áhrif. Hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður og voru með niðurstöðu fyrir HCV RNA við eftirfylgni bæði viku 12 og 24, var samsvörun SVR12 og SVR24 99,5% óháð meðferðarlengd. Hjá sjúklingum með HCV arfgerð 1 sem höfðu ekki fengið meðferð áður var svörun eftir 12 vikna meðferð svipuð og eftir 24 vikna meðferð (tafla 6).

Tafla 6: Meðferðarárangur daclatasvirs í samsettri meðferð með sofosbuvir, HCV arfgerð 1 í rannsókn AI444040

	Hafa ekki fengið meðferð áður			Meðferðarbrestur með telaprevir eða boceprevir		
	daclatasvir + sofosbuvir N= 70	daclatasvir + sofosbuvir + ribavirin N= 56	Allir N= 126	daclatasvir + sofosbuvir N= 21	daclatasvir + sofosbuvir + ribavirin N= 20	Allir N= 41
Lok meðferðar						
HCV RNA ógreinanlegt	70 (100%)	56 (100%)	126 (100%)	19 (91%)	19 (95%)	38 (93%)
SVR12 (heildar)*	70 (100%)	55 (98%)*	125 (99%)*	21 (100%)	20 (100%)	41 (100%)
12 vikna meðferðarlengd	41/41 (100%)	40/41 (98%)	81/82 (99%)	--	--	--
24 vikna meðferðarlengd	29/29 (100%)	15/15 (100%)	44/44 (100%)	21 (100%)	20 (100%)	41 (100%)
\geq F3	--	--	41/41 (100%)	--	--	20/20

Tafla 6: Meðferðarárangur daclatasvirs í samsettri meðferð með sofosbuvir, HCV arfgerð 1 í rannsókn AI444040

lifartrefjun	(100%)
* Sjúklingar, þar sem gögn vantaði við eftirfylgni í viku 12, voru taldir svara ef næsta fyrirbyggjandi HCV RNA gildi var < lægri magngreiningarmörk. Hjá einum sjúklingi sem hafði ekki fengið meðferð áður vantaði upplýsingar bæði eftir meðferð í viku 12 og viku 24.	

Tafla 7: Meðferðarárangur daclatasvirs í samsettri meðferð með sofosbuvir í 24 vikur, sjúklingar með HCV arfgerð 2 eða 3 sem hafa ekki fengið meðferð áður í rannsókn AI444040

	Arfgerð 2			Arfgerð 3		
	daclatasvir + sofosbuvir N= 17	daclatasvir + sofosbuvir + ribavirin N= 9	Allar arfgerðir 2 N= 26	daclatasvir + sofosbuvir N= 13	daclatasvir + sofosbuvir + ribavirin N= 5	Allar arfgerðir 3 N= 18
Lok meðferðar						
HCV RNA ógreinanlegt	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 lifartrefjun			8/8 (100%)			5/5 (100%)
Veirufræðilegur brestur						
Veirugegnumbrot**	0	0	0	1 (8%)	0	1 (6%)
Bakslag**	0	0	0	1/11 (9%)	0	1/16 (6%)

* Sjúklingar, þar sem gögn vantaði við eftirfylgni í viku 12, voru taldir svara ef næsta fyrirbyggjandi HCV RNA gildi var undir magngreiningarmörkum. Hjá einum sjúkling sem með HCV arfgerð 2 vantaði upplýsingar bæði eftir meðferð í viku 12 og viku 24.

** Hjá sjúklingi með veirugegnumbrot náðist staðfest HCV RNA undir magngreiningarmörkum, greinanleg við meðferð í viku 8, samkvæmt upprunalegri skilgreiningu áætlunarinnar. Bakslag var skilgreint sem HCV RNA ≥ lægri magngreiningarmörk meðan á eftirfylgni stóð eftir lægri magngreiningarmörk HCV RNA lok meðferðar. Bakslag felur í sér upplýsingar út eftirfylgnitímabilið viku 24.

Langt gengin skorpulifur og eftir lifrarígræðslu (ALLY-1)

Í rannsókn ALLY-1 var 12 vikna meðferð með daclatasviri, sofosbuviri og ribavirini metin hjá 113 fullorðnum með langvinna lifrabólgu C og Child-Pugh A, B eða C skorpulifur (n= 60) eða endurkomu HCV eftir lifrarígræðslu (n= 53). Sjúklingar með HCV arfgerð 1, 2, 3, 4, 5 eða 6 voru hæfir til þátttöku. Sjúklingar fengu daclatasvir 60 mg einu sinni á dag, sofosbuvir 400 mg einu sinni á dag, og ribavirin (600 mg upphafsskammtur) í 12 vikur og fylgst var með þeim í 24 vikur eftir að meðferð lauk. Lýðfræðilegar upplýsingar sjúklinga og aðalsjúkdómseinkenni er tekið saman í töflu 8.

Tafla 8: Lýðfræðilegar upplýsingar og aðalsjúkdómseinkenni í ALLY-1 rannsókn

	Sjúklingar með skorpulifur N = 60	Sjúklingar eftir lifrarígræðslu N = 53
Aldur (ár): miðgildi (á bilinu)	58 (19-75)	59 (22-82)
Kynþáttur: Hvítur	57 (95%)	51 (96%)
Svartur/svartir	3 (5%)	1 (2%)
Bandaríkjamenn af afrískum uppruna		
Aðrir	0	1 (2%)
HCV arfgerð:		
1a	34 (57%)	31 (58%)
1b	11 (18%)	10 (19%)

Tafla 8: Lýðfræðilegar upplýsingar og aðalsjúkdómseinkenni í ALLY-1 rannsókn

	Sjúklingar með skorpulifur N = 60	Sjúklingar eftir lifrarígræðslu N = 53
2	5 (8%)	0
3	6 (10%)	11 (21%)
4	4 (7%)	0
6	0	1 (2%)
Stig bandvefsmyndurnar		
F0	0	6 (11%)
F1	1 (2%)	10 (19%)
F2	3 (5%)	7 (13%)
F3	8 (13%)	13 (25%)
F4	48 (80%)	16 (30%)
Ekki skráð	0	1 (2%)
CP flokkar		
CP A	12 (20%)	ND
CP B	32 (53%)	
CP C	16 (27%)	
MELD stig		
meðaltal	13,3	ND
miðgildi	13,0	
Q1, Q3	10, 16	
Min, Max	8, 27	

ND: Ekki ákvarðað (not determined)

SVR12 var náð hjá 83% (50/60) sjúklinga með skorpulifur og greinilegur munur var á sjúklingum með Child-Pugh A og B (92-94%) samanborið við sjúklinga með Child-Pugh C og 94% sjúklinga eftir lifrarígræðslu (tafla 9). Tíðni SVR var sambærileg án tillits til aldurs, kynþáttar, kyns, stöðu IL28B samsætu og upphafsgildis HCV RNA. Hjá sjúklingum með skorpulifur gengust 4 sjúklingar með lifrarfrumukrabbamein undir lifrarígræðslu eftir 1-71 meðferðardag; 3 af þessum 4 sjúklingum fengu 12 vikna framlengda meðferð eftir lifrarígræðslu og einn sjúklingur sem fékk meðferð í 23 daga fyrir ígræðslu fékk ekki framlengda meðferð. Allir 4 sjúklingarnir náðu SVR12.

Tafla 9: Meðferðarniðurstöður daclatasvirs í samsettri meðferð með sofosbuvir og ribavirin í 12 vikur, sjúklingar með skorpulifur eða endurkomu HCV eftir lifrarígræðslu, ALLY-1 rannsókn

	Sjúklingar með skorpulifur N= 60		Sjúklingar eftir lifrarígræðslu N= 53	
Lok meðferðar				
HCV RNA ógreinanlegt	58/60 (97%)		53/53 (100%)	
	SVR12	Bakslag	SVR12	Bakslag
Allir sjúklingar	50/60 (83%)	9/58* (16%)	50/53 (94%)	3/53 (6%)
Skorpulifur			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%)		
Arfgerð 1	37/45 (82%)	7/45 (16%)	39/41 (95%)	2/41 (5%)
1a	26/34 (77%)	7/33 (21%)	30/31 (97%)	1/31 (3%)

Tafla 9: Meðferðarniðurstöður daclatasvirs í samsettri meðferð með sofosbuvir og ribavirin í 12 vikur, sjúklingar með skorpulifur eða endurkomu HCV eftir lifrarígræðslu, ALLY-1 rannsókn

	Sjúklingar með skorpulifur N= 60		Sjúklingar eftir lifrarígræðslu N= 53	
1b	11/11 (100%)	0%	9/10 (90%)	1/10 (10%)
Arfgerð 2	4/5 (80%)	1/5 (20%)	--	--
Arfgerð 3	5/6 (83%)	1/6 (17%)	10/11 (91%)	1/11 (9%)
Arfgerð 4	4/4 (100%)	0%	--	--
Arfgerð 6	--	--	1/1 (100%)	0%

ND: Ekki ákvarðað (not determined)

* 2 sjúklingar voru með greinanlegt HCV RNA í lok meðferðar; hjá öðrum þeirra var SVR náð.

HCV/HIV samhliða sýking (ALLY-2)

Í rannsókn ALLY-2 var 12 vikna meðferð með daclatasviri og sofosbuviri metin hjá 153 fullorðnum með langvinna lifrabólgu C og HIV samhliða sýkingu; 101 sjúklingur hafði ekki fengið HCV meðferð áður og hjá 52 sjúklingum hafði fyrri HCV meðferð brugðist. Sjúklingar með HCV arfgerð 1, 2, 3, 4, 5 eða 6 voru gjaldgengir þátttakendur þ.m.t. sjúklingar með starfhæfa skorpulifur (Child-Pugh A). Skammtur daclatasvirs var aðlagður samhliða notkun andretróveirulyfja. Lýðfræðilegar upplýsingar sjúklinga og sjúkdómseinkenni við upphaf eru tekin saman í töflu 10.

Table 10: Lýðfræðilegar upplýsingar og sjúkdómseinkenni við upphaf í ALLY-2 rannsókn

Upplýsingar um sjúkling	daclatasvir + sofosbuvir 12 vikur N = 153
Aldur (ár): miðgildi (á bilinu)	53 (24-71)
Kynþáttur:	
Hvítur	97 (63%)
Svartur/svartir	50 (33%)
Bandaríkjamenn af afrískum uppruna	
Aðrir	6 (4%)
HCV arfgerð:	
1a	104 (68%)
1b	23 (15%)
2	13 (8%)
3	10 (7%)
4	3 (2%)
Starfhæf skorpulifur	24 (16%)
Samhliða HIV meðferð:	
Byggð á próteasahemlum	70 (46%)
Byggð á bakritahemlum sem ekki eru núkleósíð	40 (26%)
Önnur	41 (27%)
Engin	2 (1%)

Í heildina var SVR12 náð hjá 97% (149/153) sjúklinga sem fengu daclatasvir og sofosbuvir í 12 vikur í ALLY-2. Tíðni SVR var > 94% í samsettri andretróveirumeðferð sem fól í sér örvaða próteasahemla, bakritahemla sem ekki eru núkleósíð og integrasahemla. Tíðni SVR var sambærileg án tillits til HIV

meðferðar, aldurs, kyns, kynþáttar, stöðu L28B samsætu og upphafsgildis HCV RNA. Niðurstöður úr fyrri meðferð eru í töflu 11.

Þriðji meðferðarhópurinn í ALLY-2 rannsókninni tók til 50 sjúklinga sem hafa ekki fengið HCV meðferð áður og eru með HIV samhliða sýkingu og fengu daclatasvir og sofosbuvir í 8 vikur. Lýðfræðilegar upplýsingar og einkenni hjá þessum 50 sjúklingum við upphaf var yfirleitt sambærilegt og hjá sjúklingum sem fengu 12 vikna rannsóknarmeðferð. Tíðni SVR hjá sjúklingum sem fengu 8 vikna meðferð var minni við þessa meðferðarlengd eins og sést í töflu 11.

Tafla 11: Meðferðarárangur daclatasvirs í samsettri meðferð með sofosbuvir hjá sjúklingum með HCV/HIV samhliða sýkingu í rannsókn ALLY-2

	8 vikna meðferð		12 vikna meðferð	
	Hafa ekki fengið HCV meðferð áður N= 50	Hafa ekki fengið HCV meðferð áður N= 101	HCV meðferðarreynir* N= 52	
Lok meðferðar HCV RNA ógreinanlegt	50/50 (100%)	100/101 (99%)	52/52 (100%)	
SVR12	38/50 (76%)	98/101 (97%)	51/52 (98%)	
Án skorpulifrar**	34/44 (77%)	88/90 (98%)	34/34 (100%)	
Með skorpulifur**	3/5 (60%)	8/9 (89%)	14/15 (93%)	
Arfgerð 1	31/41 (76%)	80/83 (96%)	43/44 (98%)	
1a	28/35 (80%)	68/71 (96%)	32/33 (97%)	
1b	3/6 (50%)	12/12 (100%)	11/11 (100%)	
Arfgerð 2	5/6 (83%)	11/11 (100%)	2/2 (100%)	
Arfgerð 3	2/3 (67%)	6/6 (100%)	4/4 (100%)	
Arfgerð 4	0	1/1 (100%)	2/2 (100%)	
Veirufræðilegur brestur				
Greinanlegt HCV RNA í lok meðferðar	0	1/101 (1%)	0	
Bakslag	10/50 (20%)	1/100 (1%)	1/52 (2%)	
Vantar gildi eftir meðferð	2/50 (4%)	1/101 (1%)	0	

* Aðallega meðferð sem byggist á interferónum +/-NS3/4 próteasahemill.

** Skorpulifur var metin með vefjasýni úr lifur, FibroScan > 14,6 kPa eða FibroTest skor ≥ 0,75 og aspartat aminotransferasi (AST): blóðflagnastuðull (APRI) > 2. Hjá 5 sjúklingum var staða skorpulifrar óljós.

HCV arfgerð 3 (ALLY-3)

Í ALLY-3 rannsókninni var samsetningin daclatasvir og sofosbuvir sem gefin var í 12 vikur metin hjá 152 fullorðnum sem sýktir voru af HCV arfgerð 3; 101 sjúklingur hafði ekki fengið meðferð áður og hjá 51 sjúklingi hafði fyrri veirumeðferð brugðist. Miðgildisaldur var 55 ár (á bilinu 24 til 73 ár), 90% sjúklinga voru hvítir, 4% svartir, 5% asískir, 16% af spænskum eða latneskum uppruna. Miðgildi veirumagns var 6,42 log₁₀ a.e./ml og 21% sjúklinga var með starfhæfa skorpulifur. Flestir sjúklingar (61%) voru með arfgerð IL-28B rs12979860 non-CC.

SVR12 náðist hjá 90% sjúklinga sem höfðu ekki fengið meðferð áður og 86% sjúklinga sem höfðu fengið meðferð áður. Svörun var hröð (veirumagn í viku 4 sýndi að meira en 95% sjúklinganna svaraði meðferð) og IL28B arfgerðin hafði ekki áhrif á hana. SVR12 tíðni var lægri hjá sjúklingum með skorpulifur (sjá töflu 12.)

Tafla 12: Meðferðarárangur daclatasvirs í samsettri meðferð með sofosbuvir í 12 vikur, sjúklingar með HCV arfgerð 3 í rannsókn ALLY-3

	Hafa ekki fengið meðferð áður N= 101	Hafa fengið meðferð áður* N= 51	Samtals N= 152
Lok meðferðar HCV RNA ógreinanlegt	100 (99%)	51 (100%)	151 (99%)
SVR12	91 (90%)	44 (86%)	135 (89%)
Án skorpulifrar**	73/75 (97%)	32/34 (94%)	105/109 (96%)
Með skorpulifur**	11/19 (58%)	9/13 (69%)	20/32 (63%)
Veirufræðilegur brestur			
Veirugegnubrot	0	0	0
Greinanlegt HCV RNA við lok meðferðar	1 (1%)	0	1 (0,7%)
Bakslag	9/100 (9%)	7/51 (14%)	16/151 (11%)

* Aðallega meðferð sem byggðist á interferónum, en 7 sjúklingar höfðu fengið sofosbuvir + ribavirin og 2 sjúklingar cyclophilin hemil.

** Skorpulifur var greind með vefjasýni úr lifur (METAVIR F4) hjá 14 sjúklingum, FibroScan > 14,6 kPa hjá 11 sjúklingum eða FibroTest skor ≥ 0,75 og hlutfall aspartat aminótransferasa (AST): blóðflagnastuðull (APRI) > 2 hjá 7 sjúklingum. Hjá 11 sjúklingum var staða skorpulifrar ekki metin eða ekki fullnægjandi (FibroTest skor > 0,48 til < 0,75 eða APRI > 1 til ≤ 2).

Notkun í sérstökum tilvikum (compassionate use)

Sjúklingar með HCV sýkingu (þvert á arfgerðir) þar sem mikil hættu er á starfsemissbilun eða dauðsfalli innan 12 mánaða ef engin meðferð er veitt fengu meðferð samkvæmt notkun í sérstökum tilvikum (compassionate use). Sjúklingar með sýkingu af arfgerð 3 fengu meðferð með daclatasvir + sofosbuvir +/- ribavirin í 12 eða 24 vikur, þar sem lengri meðferðin var tengd minni hættu á bakslagi (um 5%) í bráðabirgðagreiningu. Þýðing þess að bæta ribavirini við 24 vikna meðferðaráætlunina er ekki ljós. Hjá einum hóp fékk meirihluti sjúklinga meðferð með daclatasvir + sofosbuvir + ribavirin í 12 vikur. Tíðni bakslags var um 15% og svipað fyrir sjúklinga með ChildPugh A, B og C. Þessar áætlanir leyfa ekki beinan samanburð á milli verkunar hjá 12 og 24 vikna meðferðaráætlunum.

Daclatasvir í samsettri meðferð með peginterferóni alfa og ribavirini

AI444042 og AI444010 voru slembaðar, tvíblindar rannsóknir þar sem verkun og öryggi daclatasvirs var metið í samsettri meðferð með peginterferóni alfa og ribavirini (pegIFN/RBV) við meðferð á langvinnri HCV sýkingu hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður með lifrarsjúkdóm en starfhæfa lifur (þ.á.m. skorpulifur). Í rannsókn AI444042 voru sjúklingar með HCV arfgerð 4 og í AI444010 sjúklingar með arfgerð 1 eða 4. AI444043 var opin, einarma rannsókn með daclatasviri ásamt pegIFN/RBV til meðferðar á sjúklingum með langvinna HCV sýkingu af arfgerð 1 sem voru einnig með HIV og höfðu ekki fengið meðferð áður.

AI444042: Sjúklingar fengu daclatasvir 60 mg einu sinni á dag (n= 82) eða lyfleysu (n= 42) ásamt pegIFN/RBV í 24 vikur. Sjúklingar í daclatasvir meðferðarhópnum sem voru ekki með ógreinanlegt HCV RNA bæði í viku 4 og 12 og allir sjúklingar sem fengu lyfleysu fengu pegIFN/RBV í 24 vikur til viðbótar. Miðgildisaldur sjúklinga sem fengu meðferð var 49 ár (á bilinu: 20 til 71); 77% sjúklinganna voru hvítir, 19% svartir, 4% af spænskum eða latneskum uppruna. Tíu prósent sjúklinganna voru með skorpulifur en starfhæfa lifur, 75% sjúklinganna voru með arfgerð IL-28B rs12979860 non-CC.

Meðferðarniðurstöður úr AI444042 eru sýndar í töflu 13. Svörun var hröð (í viku 4 var 91% sjúklinga sem fengu daclatasvir-með HCV RNA < LLOQ). SVR12 tíðni var meiri hjá sjúklingum með IL-28B CC arfgerð samanborið við þá sem voru með non-CC arfgerðir og hjá sjúklingum sem voru með upphafsgildi HCV RNA minna en 800.000 a.e./ml en alltaf hærra hjá sjúklingum sem fengu daclatasvir samanborið við þá sem fengu lyfleysu, í öllum undirhópum.

AI444010: Sjúklingarnir fengu daclatasvir 60 mg einu sinni á dag (n= 158) eða lyfleysu (n= 78) ásamt pegIFN/RBV út viku 12. Sjúklingum í hópnum sem fékk daclatasvir 60 mg einu sinni á dag og voru með HCV RNA < lægri magngreiningarmörk í viku 4 og ógreinanlegt í viku 10 var síðan slembiraðað og fengu daclatasvir 60 mg + pegIFN/RBV í 12 vikur til viðbótar eða lyfleysu + pegIFN/RBV í 24 vikur. Sjúklingum sem upphaflega fengu lyfleysu og þeir sem voru í daclatasvir hópnum og höfðu ekki náð HCV RNA < lægri magngreiningarmörk í viku 4 og ógreinanlegt í viku 10 héldu áfram meðferð með pegIFN/RBV og luku 48 vikna meðferð. Hjá sjúklingum sem fengu meðferð var miðgildisaldur 50 ár (á bilinu: 18 til 67); 79% voru hvítir, 13% svartir, 1% af asískum uppruna og 9% af spænskum eða latneskum uppruna. Sjö prósent sjúklinganna voru með skorpulifur en starfhæfa lifur; 92% með HCV arfgerð 1 (72% 1a og 20% 1b) og 8% með HCV arfgerð 4. Sextíu og fimm prósent sjúklinganna voru með arfgerð IL-28B rs12979860 non-CC.

Meðferðarárangur í rannsókn AI444010 hjá sjúklingum með HCV arfgerð 4 kemur fram í töflu 13. Fyrir HCV arfgerð 1 var tíðni SVR12 64% (54% fyrir 1a; 84% fyrir 1b) hjá sjúklingum sem fengu daclatasvir + pegIFN/RBV og 36% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu og + pegIFN/RBV. Hjá sjúklingum sem fengu daclatasvir-og voru með niðurstöðu fyrir HCV RNA við eftirfylgni bæði viku 12 og 24, var samsvörun SVR12 og SVR24 97% hjá HCV arfgerð 1 og 100% hjá HCV arfgerð 4.

Tafla 13: Meðferðarárangur daclatasvirs í samsettri meðferð með peginterferón alfa og ribavirini (pegIFN/RBV), sjúklingar með HCV arfgerð 4 sem hafa ekki fengið meðferð áður

	Rannsókn AI444042		Rannsókn AI444010	
	daclatasvir + pegIFN/RBV N= 82	pegIFN/RB V N= 42	daclatasvir + pegIFN/RBV N= 12	pegIFN/RB V N= 6
Lok meðferðar				
HCV RNA ógreinanlegt	74 (90%)	27 (64%)	12 (100%)	4 (67%)
SVR12*	67 (82%)	18 (43%)	12 (100%)	3 (50%)
Án skorpulifrar	56/69 (81%)**	17/38 (45%)	12/12 (100%)	3/6 (50%)
Með skorpulifur	7/9 (78%)**	1/4 (25%)	0	0
Veirufræðilegur brestur				
Veirufræðilegur brestur meðan á meðferðinni stóð	8 (10%)	15 (36%)	0	0
Bakslag	2/74 (3%)	8/27 (30%)	0	1/4 (25%)

* Sjúklingar, þar sem gögn vantaði við eftirfylgni í viku 12, voru taldir svara ef næsta fyrirbyggjandi HCV RNA gildi var undir magngreiningarmörkum.

** Ekki var greint frá hvort um skorpulifur væri að ræða hjá fjórum sjúklingum í daclatasvir + pegIFN/RBV hópnum.

AI444043: 301 sjúklingur með HCV sýkingu af arfgerð 1 og HIV samhliða (10% með starfhæfa skorpulifur), sem hafði ekki fengið meðferð áður, fékk meðferð með daclatasviri í samsettri meðferð með pegIFN/RBV. Skammtur daclatasvirs var 60 mg einu sinni á dag með skammtaaðlögun vegna

samhliða notkunar veirulyfja (sjá kafla 4.5). Sjúklingar með veirufræðilega svörun [HCV RNA ógreinanlegt í viku 4 og 12] luku meðferð eftir 24 vikur en þeir sem voru án veirufræðilegrar svörunar fengu meðferð í 24 vikur til viðbótar með pegIFN/RBV til þess að ljúka alls 48 vikna rannsóknarmeðferð. SVR12 náðist hjá 74% sjúklinga í rannsókninni (arfgerð 1a: 70%, arfgerð 1b: 79%).

Niðurstöður eftir langtímameðferð

Takmarkaðar niðurstöður eru fyrirliggjandi frá yfirstandandi eftirfylgnirannsókn til að meta lengd svörunar allt að 3 árum eftir meðferð með daclatasviri. Hjá sjúklingum sem fengu SVR12 með daclatasviri og sofosbuviri (\pm ribavirin) þar sem miðgildi eftirfylgni eftir SVR12 var 15 mánuðir, hafði ekki orðið bakslag. Hjá sjúklingum sem fengu SVR12 með daclatasviri + pegIFN/RBV með miðgildi eftirfylgni 22 mánuðir eftir SVR12, varð bakslag hjá 1% sjúklinga.

Ónæmi í klínískum rannsóknum

Tíðni NS5A ónæmistengdra afbrigða (RAV, resistance-associated variants) við upphaf

NS5A RAV við upphaf sást oft í klínískum rannsóknum með daclatasviri. Í níu 2./3. stigs rannsóknum með daclatasviri í samsetningu með peginterferon alfa + ribavirin eða í samsetningu með sofosbuvir +/- ribavirin, sást eftirfarandi tíðni af slíkum RAV við upphaf: 7% af arfgerð 1a sýkingu (M28T, Q30, L31 og/eða Y93), 11% af arfgerð 1b sýkingu (L31 og/eða Y93H), 51% arfgerð 2 sýkingu (L31M), 8% arfgerð 3 (Y93H) og 64% arfgerð 4 sýkingu (L28 og/eða L30).

Daclatasvir í samsettri meðferð með sofosbuviri

Áhrif NS5A RAV við upphaf á lækningarhlutfall

NS5A RAV við upphaf sem lýst var hér að ofan hafði engin stórvægileg áhrif á lækningarhlutfall hjá sjúklingum sem fengu meðferð með sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirin að undanskildu Y93H RAV hjá arfgerð 3 (sást hjá 16/192 [8%] sjúklingum). Dregið hafði úr tíðni SVR12 hjá sjúklingum með arfgerð 3 með RAV (í raun sem bakslag eftir lok meðferðarsvörunar), sérstaklega hjá sjúklingum með skorpulífur. Heildarlækningarhlutfall hjá sjúklingum með arfgerð 3 sem fengu meðferð í 12 vikur með sofosbuvir + daclatasvir (án ribavirins) og voru með Y93H RAV var 7/13 (54%) og hjá þeim sem voru án Y93H RAV var það 134/145 (92%). Við upphaf var Y93H RAV ekki til staðar hjá sjúklingum með arfgerð 3 sem fengu meðferð í 12 vikur með sofosbuvir + daclatasvir + ribavirin og því er ekki hægt að meta SVR niðurstöðu.

Ónæmismyndun

Í sameinaðri greiningu á 629 sjúklingum sem fengu daclatasvir og sofosbuvir með eða án ribavirins í 2. og 3. stigs rannsóknum í 12 eða 24 vikur voru 34 sjúklingar gjaldgengir í ónæmisgreiningu vegna veirufræðilegs brests eða þar sem þeir hættu snemma í rannsókninni og voru með HCV RNA meira en 1.000 a.e./ml. Í töflu 14 er gerð grein fyrir NS5A ónæmistengdum afbrigðum sem komu fram.

Tafla 14: Samantekt á nýtilkomnum HCV NS5A skiptihvörfum á meðferðartíma eða meðan á eftirfylgni stóð hjá non-SVR12 sjúklingum með HCV sýkingu arfgerð 1 til og með 3

Flokkun/ Skiptihvörf, n (%)	Arfgerð 1a	Arfgerð 1b	Arfgerð 2	Arfgerð 3
	N= 301	N= 79	N= 44	N= 197
Svara ekki meðferð (non-SVR12)	14*	1	2*	21**
Með raðir við upphaf og eftir upphaf	12	1	1	20
með NS5A RAV***	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-úrfelling	0	1 (100%)	0	0
H58: D, P	2 (17%)	--	--	--
S62: L	--	--	--	2 (10%)
Y93: C, H, N	2 (17%)	0	0	11 (55%)

- * Sjúklingar sem eftirfylgni náði ekki til
- ** Talið galli í meðferðaráætlun þar sem einn sjúklingur (non-SVR) náði SVR
- *** Fylgst með NS5A RAV við amínósýrustöðu 28, 29, 30, 31, 32, 58, 62, 92 og 93

Skiptihvarf S282T sem tengist sofosbuvirónæmi kom fram hjá aðeins einum non-SVR12 sjúklingi með arfgerð 3.

Engin gögn liggja fyrir um skiptihvörf sem tengjast viðvarandi daclatasvirónæmi lengur en 6 mánuði eftir meðferð hjá sjúklingum sem fengu meðferð með daclatasviri og sofosbuviri með eða án ribavirins. Komið hefur í ljós að skiptihvörf sem tengjast daclatasvirónæmi vari í 2 ár eftir meðferð og lengur hjá sjúklingum sem fengu aðra meðferð byggða á daclatasviri.

Daclatasvir í samsettri meðferð með peginterferón alfa og ribavirin

NS5A RAV við upphaf (við M28T, Q30, L31 og Y93 fyrir arfgerðir 1a; við L31 og Y93 fyrir arfgerð 1b) eykur líkur á að sjúklingar með arfgerð 1a og arfgerð 1b sýkingar sem hafa ekki fengið meðferð áður svari ekki meðferð. Áhrif NS5A RAV við upphaf á lækningarhlutfall sjúklinga með sýkingu af arfgerð 4 eru ekki greinileg.

Í þeim tilvikum sem meðferð með daclatasvir + peginterferon alfa + ribavirin var ekki svarað, kom NS5A RAV yfirleitt fram við meðferðarrest (139/153 arfgerð 1a og 49/57 arfgerð 1b). Algengasta NS5A RAV sem greindist var m.a. Q30E eða Q30R ásamt L31M. Hjá flestum þeirra sem voru með arfgerð 1a og meðferðarrest var ástæðan NS5A afbrigði sem komu fram við Q30 (127/139 [91%]) og hjá flestum með arfgerð 1b og meðferðarrest var ástæðan NS5A afbrigði sem komu fram við L31 (37/49 [76%]) og/eða Y93H (34/49 [69%]). Hjá takmörkuðum fjölda sjúklinga með sýkingu af arfgerð 4 sem svöruðu ekki meðferð, greindust amínósýruskiptin L28M og L30H/S við meðferðarrest.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á daclatasvir hjá öllum undirhópum barna á meðferð við langvinnri lifrabólgu C (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf daclatasvirs voru metin hjá fullorðnum heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með langvinna HCV sýkingu. Eftir endurtekna skammta daclatasvirs 60 mg einu sinni á dag ásamt peginterferóni alfa og ribavirini hjá sjúklingum með langvinna HCV arfgerð 1 sem höfðu ekki fengið meðferð áður var meðalhlutfallstala (CV%) fyrir daclatasvir C_{max} 1.534 (58) ng/ml, AUC_{0-24h} var 14.122 (70) ng•h/ml, og C_{min} var 232 (83) ng/ml.

Frásog

Daclatasvir í töfluformi frásogast hratt eftir endurtekna skammta til inntöku með hámarksplasmaþéttni eftir 1 til 2 klst.

Daclatasvir C_{max} , AUC, og C_{min} eykst næstum í réttu hlutfalli við skammta. Jafnvægi var náð 4 sólarhringum eftir gjöf einu sinni á dag. Útsetning fyrir daclatasviri eftir 60 mg skammt var svipuð hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með HCV.

In vitro og *in vivo* rannsóknir sýna að daclatasvir er hvarfefni P-gp. Heildaraðgengi töfluformsins er 67%.

Áhrif fæðu á frásog eftir inntöku

Eftir gjöf daclatasvir 60 mg töflu eftir fituríka máltíð hjá heilbrigðum einstaklingum minnkaði C_{max} um 28% og AUC um 23%, fyrir daclatasvir samanborið við gjöf fastandi. Eftir gjöf daclatasvir 60 mg töflu eftir léttu máltíð dró ekki úr útsetningu fyrir daclatasviri.

Dreifing

Próteinbinding daclatasvirs við jafnvægi hjá sjúklingum með HCV var u.þ.b. 99% óháð skammti á því skammtabili sem rannsakað var (1 mg til 100 mg). Hjá sjúklingum sem fengu daclatasvir 60 mg töflur til inntöku og 100 µg [^{13}C , ^{15}N]-daclatasvir í bláæð í kjölfarið er metið dreifingarrúmmál við jafnvægi

47 l. *In vitro* rannsóknir benda til virks og óvirks flutnings daclatasvirs í lifrarfrumur. Virkur flutningur er fyrir tilstilli OCT1 og annarra óskilgreindra upptöku flutningspróteina en enginn flutningur fyrir tilstilli flutningspróteina fyrir lífrænar anjónir (OAT) 2, NTCP (sodium-taurocholate cotransporting polypeptide) eða OATP.

Daclatasvir er hemill fyrir P-gp, OATP 1B1 og BCRP. *In vitro* er daclatasvir hemill fyrir flutningsprótein í nýrum, OAT 1 og 3 og OCT2, en ekki er gert ráð fyrir að það hafi klínísk áhrif á lyfjahlvörf hvarfefna þessara flutningspróteina.

Umbrot

In vitro og *in vivo* rannsóknir sýna að daclatasvir er hvarfefni CYP3A þar sem CYP3A4 er aðal CYP ísóensímið sem stuðlar að umbrotum. Ekkert umbrotsefni greindist í blóði í magni sem er meira en 5% af þéttni móðurefnisins.

Daclatasvir *in vitro* hamlar ekki ($IC_{50} > 40 \mu M$) CYP ensímin 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 og 2D6.

Brotthvarf

Eftir staka gjöf ^{14}C -daclatasvirs til inntöku hjá heilbrigðum einstaklingum greindist 88% af heildargeislamerktum skammti í hægðum (53% sem óbreytt lyf) og 6,6% skildist út með þvagi (aðallega sem óbreytt lyf). Þessar niðurstöður benda til þess að úthreinsun daclatasvirs sé aðallega um lifur hjá mönnum. *In vitro* rannsóknir benda til að flutningur daclatasvirs í lifrarfrumur sé bæði virkur og óvirkur. Virkur flutningur er fyrir tilstilli OCT1 og annarra óskilgreindra upptöku flutningspróteina. Eftir endurtekna gjöf daclatasvirs hjá sjúklingum með HCV var lokahelmingunartími á bilinu 12 til 15 klst. Hjá sjúklingum sem fengu daclatasvir 60 mg töflu til inntöku og 100 μg [^{13}C , ^{15}N]-daclatasvir í bláæð í kjölfarið var heildarúthreinsun 4,24 l/klst.

Sérstakir hópar

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahlvörf daclatasvirs eftir stakan 60 mg skammt til inntöku voru rannsökuð hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi en ekki með HCV smit. AUC fyrir óbundið daclatasvir var metið 18%, 39% og 51% hærra hjá þeim sem voru með kreatínínúthreinsun 60, 30 og 15 ml/mín. samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með lokastignýrnasjúkdóm sem gangast undir blóðskilun var 27% aukning á AUC fyrir daclatasvir og 20% aukning á AUC fyrir óbundið daclatasvir samanborið við þá sem voru með eðlilega nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahlvörf daclatasvirs eftir 30 mg stakan skammt til inntöku voru rannsökuð hjá þátttakendum sem ekki voru með HCV en með væga (Child-Pugh A), í meðallagi (Child-Pugh B) og verulega (Child-Pugh C) skerta lifrarstarfsemi með samanburði við þátttakendur sem ekki voru með skerta lifrarstarfsemi. C_{max} og AUC fyrir heildar daclatasvir (óbundið og próteinbundið lyf) var minna hjá þeim sem voru með skerta lifrarstarfsemi, þó hafði skert lifrarstarfsemi engin klínísk áhrif sem skipta máli á þéttni óbundins daclatasvirs (sjá kafla 4.2).

Aldraðir

Greining á lyfjahlvörfum úr klínískum rannsóknum gefa til kynna að aldur hafi engin greinileg áhrif á lyfjahlvörf daclatasvirs.

Börn

Lyfjahlvörf daclatasvirs hafa ekki verið metin hjá börnum.

Kyn

Í greiningu á lyfjahlvörfum kom í ljós að kyn er tölfræðilega marktæk breyta á úthreinsun daclatasvirs (CL/F) eftir inntöku þar sem CL/F var lítið eitt lægra hjá konum en áhrif umfangs útsetningar fyrir daclatasvir skipta ekki máli klínískt.

Kynþáttur

Greining á lyfjahlvörfum úr klínískum rannsóknum staðfest að kynþáttur (flokkurinn „aðrir“ [sjúklingar sem eru ekki hvítir, svartir eða asískir] og „svartir“) sé tölfræðilega marktæk samfylgnibreyta fyrir

úthreinsun og dreifingarrúmmál daclatasvirs eftir inntöku og leiðir til lítið eitt aukinnar útsetningar samanborið við hjá hvítum sjúklingum en umfang þessara áhrifa á útsetningu fyrir daclatasviri skipta ekki máli klínískt.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturefnafræði

Í rannsókn á eiturverkun við endurtekna skammta hjá dýrum komu áhrif á lifur (afmyndun/ofvöxtur Kupffer frumna, einkyningaíferð og ofvöxtur gallganga), áhrif á nýrnahettur (breytingar á frymisbólumyndun í umfrymi og afmyndun/ofvöxtur í nýrnahettuberki) fram við útsetningu sem var svipuð eða lítið eitt hærri en útsetning við klíniska skammta. Hjá hundum sást beinmergsfrumnafeð ásamt tengdum breytingum við útsetningu sem var 9-föld útsetning við klíniska skammta. Engin þessara áhrifa hafa komið fram hjá mönnum

Krabbameinsvaldandi- og stökkbreytandi áhrif

Daclatasvir var ekki krabbameinsvaldandi hjá músum við útsetningu sem var 8-föld útsetning við klíniska skammta eða hjá rottum við 4-falda útsetningu við klíniska skammta. Engar vísbendingar voru um stökkbreytandi eða litningasundrandi áhrif í *in vitro* prófi á stökkbreytingum í Ames prófs í greiningu á spendýrafrumum úr eggjastökkum hjá kínverskum hömstrum eða í *in vivo* smákjarnaprófi á rottum eftir inntöku.

Frjósemi

Engin áhrif kom fram á frjósemi hjá kvenrottum við prófaða skammta af daclatasviri. Stærsta AUC gildi hjá eðlilegum kvendýrum var 18-falt AUC við klíniska skammta. Hjá karlrottum voru áhrif á æxlunarendapunkt takmörkuð við þyngd blöðruhálskirtils/sæðisblöðrungs og að mjög litlu leyti við formbreytingu sæðisfruma við 200 mg/kg/sólarhring þó höfðu þessar niðurstöður hvorki áhrif á frjósemi né fjölda lífvænlegra sæðisfruma. AUC í tengslum við þennan skammt var 19-falt AUC miðað við klíniska skammta.

Fósturvísis-, fósturþroski

Daclatasvir hefur eiturverkun á fósturvísi og vanskapandi áhrif hjá rottum og kaninum við útsetningu sem er 4-föld (rottur) og 16-föld (kanínur) klínísk útsetning. Eiturverkun á þroska var m.a. aukin dánartíðni fósturvísa, minnkuð þyngd og aukin tíðni vansköpunar og breytingar hjá föstri. Hjá rottum tengdist vansköpun aðallega heila og höfuðkúpu, augum, eyrum, nefi, vörum, gómi eða útlimum og hjá rottum rifbeinum, hjarta- og æðum. Eiturverkanir hjá móður voru m.a. dauðsföll, fósturlát, ýmis klínísk einkenni, minnkuð líkamsþyngd og minnkuð fæðuneysla kom fram hjá báðum tegundunum við 25-falda (rottur) og 72-falda (kanínur) útsetningu við klíniska skammta.

Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottum voru hvorki eiturverkanir í skömmtum sem voru allt að 50 mg/kg/sólarhring í tengslum við AUC gildi sem var 2-föld útsetning við klíniska skammta. Við stærsta skammtinn (100 mg/kg/sólarhring) fólu eiturverkanir hjá móður m.a. í sér dauðsföll og erfiða fæðingu. Eiturverkanir á þroska fólu m.a. í sér lítilsháttar minnkaðan lífvænleika afkvæma fyrir og eftir fæðingu og minnkaða fæðingarþyngd sem viðhélst til fullorðinsára. AUC gildi í tengslum við þessa skammta er 4-föld útsetning við klíniska skammta.

Útskilnaður í mjólk

Daclatasvir skilst út í mjólk hjá mjólkandi rottum við þéttina 1,7- til 2-falda þéttni í plasma hjá móður.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Vatnsfrír laktósi

Örkristallaður sellulósi

Natríumkroskaramellósi
Kísiltvíoxíð (E551)
Magnesíumsterat

Filmuhúð

Hýprómellósi
Titantvíoxíð (E171)
Macrogol 400
Indigo carmin (E132)
Gult járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

Daklinza 30 mg og 60 mg filmuhúðaðar töflur
30 mánuðir

Daklinza 90 mg filmuhúðaðar töflur
2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

Pólývínýlklóríð/poly-chloro-tri-fluoro-ethylen (PVC/PCTFE) gegnsæ þynna/álok.
Pakkning með 28 filmuhúðuðum töflum í rifgötuðum stakskammtaþynnum.
Pakkning með 28 filmuhúðuðum töflum í órifgötuðum dagatalsþynnu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/939/001
EU/1/14/939/002
EU/1/14/939/003
EU/1/14/939/004
EU/1/14/939/005
EU/1/14/939/006

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. ágúst 2014.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

{MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
 - Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til að leggja mat á endurkomu lifrarfrumukrabbameins sem tengist Daklinza verður markaðsleyfishafinn að gera og senda inn niðurstöður framsýnnar öryggisrannsóknar með gögnum úr þýði (cohort) sem inniheldur vel skilgreindan hóp sjúklinga, á grunni samþykkrar rannsóknaráætlunar. Leggja skal fram lokaniðurstöður rannsóknarinnar fyrir:	Annar ársfjórðungur 2021

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Daklinza 30 mg filmuhúðaðar töflur
daclatasvir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 30 mg daclatasvir (sem tvíhýdróklóríð).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa.
Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 filmuhúðaðar töflur
28 x 1 filmuhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Bristol Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/14/939/001 28 töflur (dagatalspakkning)
EU/1/14/939/002 28 x 1 tafla

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Daklinza 30 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
STAKSKAMMTAÞYNNNA (RIFGÖTUÐ)**

1. HEITI LYFS

Daklinza 30 mg töflur
daclatasvir

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

BMS

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

DAGATALSPYNNNA (EKKI RIFGÖTUÐ)

1. HEITI LYFS

Daklinza 30 mg töflur
daclatasvir

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Mánudagur Þriðjudagur Miðvikudagur Fimmtudagur Föstudagur Laugardagur Sunnudagur

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Daklinza 60 mg filmuhúðaðar töflur
daclatasvir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 60 mg daclatasvir (sem tvíhýdróklóríð).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa.
Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 filmuhúðaðar töflur
28 x 1 filmuhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Bristol Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/14/939/003 28 töflur (dagatalspakkning)
EU/1/14/939/004 28 x 1 tafla

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Daklinza 60 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
STAKSKAMMTAÞYNNNA (RIFGÖTUÐ)**

1. HEITI LYFS

Daklinza 60 mg töflur
daclatasvir

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

BMS

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

DAGATALSPYNNNA (EKKI RIFGÖTUÐ)

1. HEITI LYFS

Daklinza 60 mg töflur
daclatasvir

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Mánudagur Þriðjudagur Miðvikudagur Fimmtudagur Föstudagur Laugardagur Sunnudagur

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Daklinza 90 mg filmuhúðaðar töflur
daclatasvir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 90 mg daclatasvir (sem tvíhýdróklóríð).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa.
Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 filmuhúðaðar töflur
28 x 1 filmuhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Bristol Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/14/939/005 28 töflur (dagatalspakkning)
EU/1/14/939/006 28 x 1 tafla

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Daklinza 90 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
STAKSKAMMTAÞYNNNA (RIFGÖTUÐ)**

1. HEITI LYFS

Daklinza 90 mg töflur
daclatasvir

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

BMS

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

DAGATALSPYNNNA (EKKI RIFGÖTUÐ)

1. HEITI LYFS

Daklinza 90 mg töflur
daclatasvir

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Mánudagur Þriðjudagur Miðvikudagur Fimmtudagur Föstudagur Laugardagur Sunnudagur

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Daklinza 30 mg filmuhúðaðar töflur

Daklinza 60 mg filmuhúðaðar töflur

Daklinza 90 mg filmuhúðaðar töflur

daclatasvir

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Daklinza og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Daklinza
3. Hvernig nota á Daklinza
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Daklinza
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Daklinza og við hverju það er notað

Daklinza inniheldur virka efnið daclatasvir. Það er notað hjá fullorðnum með lifrabólgu C sem er veirusýking í lifur af völdum lifrabólgu C veiru.

Lyfið verkar á þann hátt að það kemur í veg fyrir fjölgun lifrabólgu C veirunnar og sýkingu nýrra frumna. Þannig fækkar lifrabólgu C veirum í líkamanum og með tímanum hverfur veiran úr blóðinu.

Daklinza verður alltaf að nota ásamt öðrum lyfjum við lifrabólgu C og ekki má nota það eitt og sér.

Mjög mikilvægt er að lesa einnig fylgiseðla annarra lyfja sem notuð eru samhliða Daklinza. Ef spurningar vakna um lyfin skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi.

2. Áður en byrjað er að nota Daklinza

Ekki má nota Daklinza:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir daclatasviri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6 í þessum fylgiseðli)
- ef eitthvert eftirtalinna lyfja er tekið (með inntöku eða á annan hátt þannig að þau hafi áhrif á allan líkamann)
 - fenytoin, carbamazepin, oxcarbazepin eða fenobarbital sem eru lyf við flogaveiki
 - rifampicin, rifabutin eða rifapentin sem eru berklalyf
 - dexamethason til altæktrar notkunar, steri notaður við ofnæmi og bólgusjúkdómum
 - lyf sem innihalda náttúrulegt jónhannesarjurt (*Hypericum perforatum*).Þessi lyf draga úr áhrifum Daklinza sem getur orðið til þess að meðferðin virki ekki. Segið læknum tafarlaust ef eitthvert þessara lyfja er notað.

Þar sem Daklinza er alltaf notað ásamt öðrum lyfjum við lifrabólgu C er nauðsynlegt að lesa kaflann „Ekki má nota ...“ í fylgiseðlunum fyrir þau lyf. Hafið samband við lækinn eða lyfjafræðing ef eitthvað er óljóst.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Daklinza er notað.

Látið lækinn vita ef eitthvað af eftirfarandi á við:

- ef þú tekur, eða hefur tekið á síðustu mánuðum, lyfið amíódarón til að meðhöndla óreglulegan hjartslátt (læknirinn gæti íhugað aðrar meðferðir ef þú hefur tekið þetta lyf)
- ef þú ert með, eða hefur verið með, lifrabólgu B veirusýkingu, þar sem læknirinn kann að vilja fylgjast nánar með þér
- ef þú ert með lifrarskemmd og lifrin starfar ekki eðlilega.

Segðu læknum strax frá því ef þú tekur lyf við hjartakvillum og færð einhver eftirfarandi einkenna meðan á meðferð stendur:

- Mæði
- Sundl
- Hjartsláttarónot
- Yfirlíð

Börn og unglingar

Daklinza er ekki ætlað sjúklingum yngri en 18 ára. Daklinza hefur ekki enn verið rannsakað hjá börnum og unglिंगum.

Notkun annarra lyfja samhliða Daklinza

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta er vegna þess að Daklinza getur haft áhrif á verkun nokkurra lyfja. Auk þess geta nokkur önnur lyf haft áhrif á verkun Daklinza. Hugsanlega þarf læknirinn að aðlaga skammt Daklinza eða ekki er víst að þú getir notað Daklinza með ákveðnum lyfjum.

Ekki má nota Daklinza ef eitthvert eftirtalinna lyfja er notað:

- fenytoin, carbamazepin, oxcarbazepin eða fenobarbital notuð við flogaveiki
- rifampicin, rifabutin eða rifapentin sýklalyf notuð við berklum
- dexamethason til altæktrar notkunar sem er steri notaður við ofnæmis- og bólgusjúkdómum
- lyf sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*, náttúruylf).

Þessi lyf draga úr áhrifum Daklinza þannig að meðferðin virkar ekki. Látið lækinn tafarlaust vita ef eitthvert þessara lyfja er notað.

Látið lækinn vita ef eitthvert eftirtalinna lyfja er notað:

- amíódarón eða digoxin, notuð til að meðhöndla óreglulegan hjartslátt
- atazanavir/ritonavir, atazanavir/cobicistat, elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovir disoproxil fumarat samsett tafla, etravirin, nevirapin eða efavirenz, notuð við HIV sýkingu
- boceprevir eða telaprevir notuð við lifrabólgu C
- clarithromycin, telithromycin eða erythromycin, notuð við bakteríusýkingum
- dabigatran etexilat, notað til að koma í veg fyrir blóðtappa
- ketoconazol, itraconazol, posaconazol eða voriconazol, notuð við sveppasýkingu
- verapamil, diltiazem, nifedipin eða amlodipin, blóðþrýstingslækkandi lyf
- rosuvastatin, atorvastatin, fluvastatin, simvastatin, pitavastatin eða pravastatin, blóðfitulækkandi lyf
- getnaðarvarnarlyf til inntöku

Læknirinn gæti þurft að breyta skammti Daklinza ef eitthvert þessara lyfja er notað.

Meðganga og getnaðarvarnir

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum. Við þungun skal hætta töku Daklinza og láta lækinn tafarlaust vita.

Daklinza má ekki nota á meðgöngu.

Konur á barneignaraldri eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Daklinza stendur og í 5 vikur eftir að henni er lokið.

Daklinza er stundum notað ásamt ribavirini. Ribavirin getur skaðað fóstur. Það er því mjög mikilvægt að hvorki þú (né bólfélagi þinn) verði þungaður meðan á meðferðinni stendur.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort Daklinza skiljist út í brjóstamjólki hjá konum. Konur eiga ekki að vera með barn á brjósti meðan á meðferð með Daklinza stendur.

Akstur og notkun véla

Nokkrir sjúklingar hafa greint frá sundli, einbeitingarerfiðleikum, sjónvandamálum meðan á töku Daklinza ásamt öðrum lyfjum vegna lifrabólgu C stendur. Ef einhver þessara aukaverkana kemur fram á hvorki að aka né nota tæki og vélar.

Daklinza inniheldur laktósa

Ef þú ert með óþol fyrir ákveðnum sykurtegundum (t.d. laktósa) skaltu ræða við lækinn áður en þú tekur Daklinza.

3. Hvernig nota á Daklinza

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur

Ráðlagður skammtur af Daklinza er **60 mg einu sinni á dag**. Töflurnar á að gleypa heilar. Töflurnar má hvorki tyggja né mylja, þar sem þær hafa mjög óþægilegt bragð. Daklinza má taka með mat eða án.

Nokkur lyf geta milliverkað við Daklinza og haft áhrif á magn Daklinza í líkamanum. Við töku einhverra þessara lyfja getur lækinn ákveðið að breyta skammti Daklinza til þess að tryggja öryggi og áhrif meðferðarinnar.

Þar sem Daklinza verður alltaf að nota með öðrum lyfjum við lifrabólgu C á einnig að lesa fylgiseðla þeirra lyfja. Ef spurningar vakna skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hve lengi á að nota Daklinza

Daklinza á að taka eins lengi og lækinn hefur ákveðið.

Meðferðarlengd Daklinza er 12 eða 24 vikur. Meðferðarlengd fer eftir því hvort þú hafir áður fengið meðferð við lifrabólgu C, ástandi lifrar og þeim lyfjum sem eru notuð með Daklinza. Hugsanlega þarftu að taka hin lyfin mislengi.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef tekinn er stærri skammtur af Daklinza en lækinn hefur ráðlagt skal hafa samband við lækinn eða sjúkrahús. Hafid þynnupakkninguna meðferðis til að auðveldara sé að sjá hvað hefur verið tekið.

Ef gleymist að taka Daklinza

Mikilvægt er að gleyma ekki að taka skammt af þessu lyfi.

Ef skammtur gleymist:

- og það uppgötvast innan 20 klst. frá því að Daklinza er venjulega tekið, þá á að taka töfluna eins fljótt og mögulegt er. Síðan er næsti skammtur tekinn á venjulegum tíma.
- og það uppgötvast 20 klst. eða meira frá því að Daklinza er venjulega tekið, þá á að bíða og taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki á að taka tvöfaldan skammt (tvo skammta með stuttu millibili).

Ef hætt er að nota Daklinza

Mikilvægt er að halda áfram notkun Daklinza allt meðferðartímabilið. Annars er ekki víst að lyfið verki á lifrabólgu C. **Ekki skal hætta töku Daklinza nema samkvæmt fyrirmælum læknisins.**

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Þegar Daklinza er notað **samhliða sofosbuvir** (án ribavirins) hefur verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- höfuðverkur, þreyta

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- svefnerfiðleikar
- sundl
- mígreni
- ógleði, niðurgangur, kviðverkir
- liðverkir, vöðvaverkir eða eymsli, ekki tengt hreyfingu

Þegar Daklinza er notað ásamt sofosbuviri og ribavirini hefur verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- höfuðverkur, ógleði, þreyta
- fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi)

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- minnkuð matarlyst
- svefnerfiðleikar, þirringur
- sundl
- mígreni
- mæði, hósti, nefstífla
- hitakóf
- þurr húð, óeðlilegt hárlós eða hárbýnning, útbrot, kláði
- niðurgangur, uppköst, kviðverkir, hægðatregða, brjóstsviði, mikið loft í maga eða þörmum
- munnþurrkur
- liðverkir, vöðvaverkir eða eymsli, ekki tengt hreyfingu

Þegar Daklinza er notað **ásamt peginterferóni alfa og ribavirini** eru aukaverkanirnar sem greint hefur verið frá þær sömu og taldar eru upp í fylgiseðlinum fyrir þau lyf. Þær algengustu eru taldar upp hér að neðan.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- minnkuð matarlyst
- svefnerfiðleikar
- höfuðverkur
- mæði
- ógleði
- þreyta
- flensulík veikindi, hiti
- kláði, húðþurrkur, óvenjulegt hárlós eða hárbýnning, útbrot

- niðurgangur
- hósti
- liðverkir; vöðvaverkir eða eymsli, ekki tengt hreyfingu, óvenjulegt máttleysi
- pírringur
- fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi), fækkun hvítra blóðkorna.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Daklinza

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Daklinza inniheldur

- Virka innihaldsefnið er daclatasvir. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 30 mg, 60 mg eða 90 mg daclatasvir (sem tvíhýdróklóríð)
- Önnur innihaldsefni eru
 - *Töflukjarni*: vatnsfrír laktósi (sjá kafla 2), örkristallaður sellulósi, natríumkroskaramellósi, kísiltvíoxíð (E551) og magnesíumsterat
 - *Filmuhúð*: hýprómellósi, titantvíoxíð (E171), macrogol 400, indigocarmin (E132), gult járnnoxíð (E172)

Lýsing á útliti Daklinza og pakkningastærðir

Daklinza 30 mg filmuhúðaðar töflur eru grænar, tvíkúptar fimmhyrndar töflur með „BMS“ á annarri hliðinni og „213“ á hinni.

Daklinza 60 mg filmuhúðaðar töflur eru ljósgrænar, tvíkúptar fimmhyrndar töflur með „BMS“ á annarri hliðinni og „215“ á hinni.

Daklinza 90 mg filmuhúðaðar töflur eru ljósgrænar, tvíkúptar kringlóttar töflur með „BMS“ á annarri hliðinni og „011“ á hinni.

Daklinza 30 mg, 60 mg og 90 mg filmuhúðaðar töflur eru í 28 stk. pakkningum með órifgötuðum dagatalsþynnum og rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park

Framleiðandi

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Loc. Fontana del Ceraso

Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Bretland

03012 Anagni (FR)
Ítalía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.