

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamąs nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Daklinza 30 mg plėvele dengtos tabletės

Daklinza 60 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Daklinza 30 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra daklatasviro dihidrochlorido kiekis, atitinkantis 30 mg daklatasviro (daclatasvirum).

Daklinza 60 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra daklatasviro dihidrochlorido kiekis, atitinkantis 60 mg daklatasviro (daclatasvirum).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekvienoje 30 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 58 mg bevandenės laktozės.

Kiekvienoje 60 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 116 mg bevandenės laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Daklinza 30 mg plėvele dengtos tabletės

Žalia abipus išgaubta penkiakampė 7,2 mm x 7,0 mm dydžio tabletė, kurios vienoje pusėje yra įgilinta žyma „BMS“, o kitoje „212“.

Daklinza 60 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai žalia abipus išgaubta penkiakampė 9,1 mm x 8,9 mm dydžio tabletė, kurios vienoje pusėje yra įgilinta žyma „BMS“, o kitoje „215“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Daklinza kartu su kitais vaistiniais preparatais vartojamas suaugusiųjų lėtinei hepatito C viruso (HCV) infekcijai gydyti (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Informacija apie nuo HCV genotipo priklausomas poveikio ypatybes pateikiama 4.4 ir 5.1 skyriuose.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Daklinza turi pradėti ir stebėti gydytojas, turintis lėtinio hepatito C gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama Daklinza dozė yra 60 mg 1 kartą per parą. Ji geriama valgant arba kitu laiku.

Daklinza vartojama tik kartu su kitais vaistiniais preparatais. Prieš skiriant Daklinza, reikia susipažinti su kartu numatomų vartoti vaistinių preparatų charakteristikų santraukomis.

1 lentelė. Rekomenduojamas kombinuotasis gydymas Daklinza, kai interferono nevartojama

Pacientų populiacija*	Schema ir trukmė
<i>1 arba 4 HCV GT</i>	
Pacientai, kuriems nėra cirozės	Daklinza ir sofosbuviras 12 savaičių
Pacientai, kuriems yra cirozė <i>CP A arba B klasė</i>	Daklinza, sofosbuviras ir ribavirinas 12 savaičių arba Daklinza ir sofosbuviras (be ribavirino) 24 savaites
<i>CP C klasė</i>	Daklinza ir sofosbuviras su ribavirinu arba be jo 24 savaites (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius)
<i>HCV GT 1</i>	
Pacientai, kuriems nėra cirozės	Daklinza ir sofosbuviras 12 savaičių
Pacientai, kuriems yra cirozė	Daklinza ir sofosbuviras su ribavirinu arba be jo 24 savaites (žr. 5.1 skyrių)
<i>Pasikartojanti HCV infekcija po kepenų persodinimo (1, 3 arba 4 GT)</i>	
Pacientai, kuriems yra cirozė	Daklinza, sofosbuviras ir ribavirinas 12 savaičių (žr. 5.1 skyrių)
Pacientai, kuriems yra CP A arba B klasės cirozė GT 1 arba 3	Daklinza, sofosbuviras ir ribavirinas 12 savaičių Daklinza ir sofosbuviras su ribavirinu arba be jo 24 savaites
Pacientai, kuriems yra CP C klasės cirozė	Daklinza ir sofosbuviras su ribavirinu arba be jo 24 savaites (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius)

GT: genotipas; CP: Child Pugh

* Apima pacientus, kurie yra infekuoti žmogaus imunodeficitu virusu (ŽIV). ŽIV antivirusinių vaistinių preparatų dozavimo rekomendacijas rasite 4.5 skyriuje.

Daklinza, peginterferonas alfa ir ribavirinas

Tokia schema yra alternatyvi gydymo schema pacientams, kuriems yra 4 genotipo infekcija ir kuriems nėra cirozės arba yra kompensuota cirozė. Daklinza vartojamas 24 savaites, kartu 24-48 savaites vartojamas peginterferonas alfa ir ribavirinas.

- Po 4 ir 12 gydymo savaičių neradus HCV RNR, visi 3 derinio komponentai vartojami iš viso 24 savaites.

- Jeigu HCV RNR nerandama tik vieną kartą (po 4 arba 12 savaitių), Daklinza vartojimą reikia nutraukti po 24 savaitių, o peginterferono alfa ir ribavirino iš viso vartoti 48 savaites.

Ribavirino dozavimo rekomendacijos

Ribavirino, vartojamo kartu su Daklinza, dozė priklauso nuo kūno svorio (pacientams sveriantiems < 75 kg – 1000 mg, sveriantiems ≥ 75 kg – 1200 mg). Žr. ribavirino preparato charakteristikų santrauką.

Pacientams, kuriems yra Child-Pugh A, B arba C klasės cirozė arba kartojasi HCV infekcija po kepenų persodinimo, rekomenduojama pradinė ribavirino paros dozė yra 600 mg, ji suvartojama valgant. Jei pradinė dozė toleruojama gerai, paros dozę galima didinti iki maksimalios 1 000-1 200 mg dozės (riba 75 kg sveriančiam pacientui). Jei pradinė dozė nėra gerai toleruojama, ją reikia mažinti atsižvelgiant į klinikines indikacijas, remiantis hemoglobino koncentracijos ir kreatinino klirensu rodmenimis (žr. 2 lentelę).

2 lentelė. Kartu su Daklinza ir kitais vaistiniais vartojamo ribavirino dozavimo rekomendacijos pacientams, kuriems yra cirozė arba atliktas persodinimas

Laboratorinis rodmuo/Klinikinis kriterijus	Ribavirino dozavimo rekomendacijos
Hemoglobinas	
> 12 g/dl	600 mg per parą
Nuo > 10 iki ≤ 12 g/dl	400 mg per parą
Nuo > 8,5 iki ≤ 10 g/dl	200 mg per parą
≤ 8,5 g/dl	Nutraukti ribavirino vartojimą
Kreatinino klirensas	
> 50 ml/min.	Žr. aukščiau pateikiamas su hemoglobinu susijusias rekomendacijas
Nuo > 30 iki ≤ 50 ml/min.	200 mg kas antrą parą
Nuo ≤ 30 ml/min. arba taikomos hemodializės	Nutraukti ribavirino vartojimą

Dozės koregavimas, vartojimo pertrauka ir nutraukimas

Koreguoti Daklinza dozės dėl nepageidaujamų reakcijų nerekomenduojama. Jeigu dėl nepageidaujamų reakcijų tektų nutraukti kitų derinio preparatų vartojimą, Daklinza atskirai toliau vartoti negalima. Priešvirusinio gydymo Daklinza ir sofosbuviro deriniu nutraukimo taisyklių nėra.

Daklinza, peginterferono alfa ir ribavirino vartojimo nutraukimas, kai virusologinis atsakas į gydymą nepakankamas

Pacientams, kurių virusologinis atsakas gydymo metu nepakankamas, ilgalaikio virusologinio atsako (angl. *sustained virologic response*, toliau – SVR) tikimybė yra maža, todėl jų gydymą rekomenduojama nutraukti. Ribinės HCV RNR koncentracijos, kurioms esant reikia baigti gydyti (gydymo nutraukimo taisyklės) pateikiamos 3 lentelėje.

3 lentelė. Daklinza, peginterferono alfa ir ribavirino vartojimo nutraukimo taisyklės, kai virusologinis atsakas į gydymą nepakankamas

HCV RNR	Ką daryti
Po 4 gydymo savaitių > 1000 TV/ml	Nutraukti Daklinza, peginterferono alfa ir ribavirino vartojimą
Po 12 gydymo savaitių > 25 TV/ml	Nutraukti Daklinza, peginterferono alfa ir ribavirino vartojimą

3 lentelė. Daklinza, peginterferono alfa ir ribavirino vartojimo nutraukimo taisyklės, kai virusologinis atsakas į gydymą nepakankamas

HCV RNR	Ką daryti
Po 24 gydymo savaičių > 25 TV/ml	Nutraukti peginterferono alfa ir ribavirino vartojimą (Daklinza iš viso vartojamas 24 savaites)

Dozavimo rekomendacijos kartu vartojant kitų vaistinių preparatų

Vaistiniai preparatai, kurie stipriai slopina citochromą P450 fermentą 3A4 (CYP3A4)

Kartu vartojant vaistinių preparatų, kurie stipriai slopina CYP3A4, Daklinza dozę reikia sumažinti iki 30 mg 1 kartą per parą.

Vaistiniai preparatai, kurie vidutiniškai indukuoja CYP3A4

Kartu vartojant vaistinių preparatų, kurie vidutiniškai indukuoja CYP3A4, Daklinza dozę reikia padidinti iki 90 mg 1 kartą per parą. Žr. 4.5 skyrių.

Praleistos dozės

Pacientui reikia patarti, kad užmirštą Daklinza dozę prisiminus reikia išgerti nedelsiant, jeigu vėluojama iki 20 val. Vėluojant daugiau kaip 20 val., užmirštą dozę reikia praleisti, o kitą gerti įprastu laiku.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

65 metų ir vyresniems pacientams Daklinza dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Bet kurio laipsnio inkstų nepakankamumu sergantiesiems pacientams Daklinza dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kurių kepenų funkcija lengvai (Child-Pugh A klasė, rodiklis – 5-6), vidutiniškai (Child-Pugh B klasė, rodiklis – 7-9) arba sunkiai (Child-Pugh C klasė, rodiklis ≥ 10) sutrikusi, Daklinza dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Daklinza saugumas ir veikningumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Daklinza geriamas valgiat arba kitu laiku. Pacientams reikia patarti, kad tablečių nurytų nepažeistą. Dėl nemalonaus veikliosios medžiagos skonio plėvele dengtos tabletės negalima kramtyti ar traiškyti.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Daklinza negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurie stipriai indukuoja citochromą P450 3A4 (CYP3A4) ir nešiklį – P-glikoproteiną (P-gp) (jie gali nulemti ekspozicijos sumažėjimą bei neveiksmingumą). Taip veikia fenitoinas, karbamazepinas, okskarbazepinas, fenobarbitalis, rifampicinas, rifabutinas, rifapentinas, sisteminio poveikio deksametazonas, jonažolė (*Hypericum perforatum*) ir kt.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Daklinza vartoti negalima monoterapijai. Jo vartojama tik kartu su kitais vaistiniais preparatais, skirtais lėtinei HCV infekcijai gydyti (žr. 4.1 ir 4.2 skyrius).

Sunki bradikardija ir širdies blokada

Sunkios bradikardijos ir širdies blokados atvejų nustatyta Daklinza vartojant derinyje su sofosbuviru ir tuo pat metu vartojant amjodaroną ir kitų širdies ritmą lėtinančių vaistų arba pastarųjų nevartojant. Mechanizmas nenustatytas.

Vaisto vartojimas su amjodaronu buvo apribotas atliekant sofosbuviro ir tiesiogiai veikiančių antivirusinių vaistų (TVAV) poveikio klinikinius tyrimus. Tai gali kelti grėsmę gyvybei, todėl amjodaroną galima skirti tik tiems Daklinza ir sofosbuvirą vartojantiems pacientams, kurie netoleruoja arba kuriems negalima taikyti kito galimo antiaritminio gydymo.

Jeigu laikomasi nuomonės, kad tuo pat metu vartoti amjodaroną būtina, pradedant gydymą Daklinza derinyje su sofosbuviru rekomenduojama atidžiai stebėti paciento būklę. Pacientus, kurie priskiriami prie didelės bradikardijos rizikos grupės, reikia 48 valandas nuolat stebėti atitinkamomis klinikinėmis sąlygomis.

Dėl ilgo amjodaroną pusinės eliminacijos laiko atitinkamai reikia stebėti ir tuos pacientus, kurie amjodaroną nustojo vartoti per pastaruosius kelis mėnesius ir pradeda vartoti Daklinza derinyje su sofosbuviru.

Visus pacientus, kurie vartoja Daklinza derinyje su sofosbuviru ir tuo pat metu vartoja amjodaroną ir kitų širdies ritmą lėtinančių vaistų arba pastarųjų nevartoja, taip pat reikia įspėti dėl bradikardijos ir širdies blokados simptomų ir informuoti, kad, pasireiškus šiems simptomams, jie turi nedelsdami kreiptis į gydytoją.

Nuo genotipo priklausomos poveikio ypatybės

Rekomenduojami skirtingų HCV genotipų infekcija sergančių pacientų gydymo deriniai pateikiami 4.2 skyriuje. Nuo genotipo priklausomos virusologinio ir klinikinio poveikio ypatybės pateikiamos 5.1 skyriuje.

2 genotipo infekcijos gydymą Daklinza ir sofosbuviru deriniu pagrindžiančių duomenų yra nedaug.

Tyrimo ALLY-3 (AI444218) duomenys pagrindžia 2 savaitių Daklinza ir sofosbuviro derinio vartojimą anksčiau negydytiems ir gydytiems pacientams, sergantiems 3 genotipo infekcija be cirozės. Ciroze sergantiems pacientams nustatytas mažesnis SVR dažnis (žr. 5.1 skyrių). Vilties (labdaros) programų, į kurias įtraukti ir 3 genotipo infekcija su ciroze sergantys pacientai, duomenys pagrindžia Daklinza ir sofosbuviro derinio vartojimą jiems 24 savaites. Ribavirino įtraukimo į šį derinį reikšmė yra neaiški (žr. 5.1 skyrių).

Klinikinių duomenų, paremtų pacientų, kuriems yra 4 ir 6 HCV genotipų infekcija, gydymą Daklinza ir sofosbuviru, yra nedaug. Klinikinių duomenų apie pacientų, kuriems yra 5 genotipo infekcija, gydymą nėra (žr. 5.1 skyrių).

Pacientai, kuriems yra Child-Pugh C klasės kepenų liga

Daklinza saugumas ir veiksmingumas HCV infekcija sergantiems pacientams, kuriems yra Child-Pugh C klasės kepenų liga, buvo nustatytas klinikinio tyrimo ALLY-1 (AI444215, 12 savaitių vartota Daklinza, sofosbuviras ir ribavirinas); vis dėlto SVR dažnis buvo mažesnis, palyginti su nustatytiems pacientams, kuriems buvo Child-Pugh A ir B klasės kepenų liga. Dėl to pacientams, kuriems yra Child-Pugh C klasės kepenų liga, rekomenduojama atsargesnė 24 savaitių gydymo Daklinza ir sofosbuviru kartu su ribavirinu arba be jo schema (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius). Gydymą galima papildyti ribavirinu, remiantis klinikiniu konkreto paciento įvertinimu.

HCV ir HBV (hepatito B viruso) bendra infekcija

Buvo pranešta apie hepatito B viruso (HBV) suaktyvėjimo atvejus, kartais mirtinus, gydant tiesiogiai virusą veikiančiais vaistiniais preparatais ar pabaigus gydymą. Prieš pradedant gydyti visiems pacientams būtina atlikti patikrą dėl HBV. HBV ir HCV užsikrėtusiems pacientams yra HBV suaktyvėjimo rizika, todėl juos reikia stebėti ir gydyti vadovaujantis galiojančiomis klinikinėmis gairėmis.

Pakartotinis gydymas daklatasviru

Daklinza veiksmingumas (kaip pakartotinio gydymo derinio komponento anksčiau NS5A inhibitorių vartojusiems pacientams) nenustatytas.

Nėštumo ir kontracepcijos reikalavimai

Nėštumo metu ir kontracepcijos netaikančioms vaisingoms moterims Daklinza vartoti negalima. Baigus vartoti Daklinza, labai veiksmingą kontracepciją būtina tęsti dar 5 savaites (žr. 4.6 skyrių). Daklinza vartojant kartu su ribavirinu, taip pat taikomos pastarojo kontraindikacijos ir išpėjimai dėl jo vartojimo. Visų rūšių gyvūnams, paveiktiems ribavirino, nustatytas reikšmingas teratogeninis ir (arba) embriocidinis poveikis, todėl šio vaistinio preparato vartojančioms pacientėms ir jo vartojančių pacientų partnerėms būtina labai kruopščiai vengti pastojimo (žr. ribavirino Preparato charakteristikų santrauką).

Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Vartojant kartu, Daklinza gali keisti kitų vaistinių preparatų koncentraciją, o kiti vaistiniai preparatai gali keisti daklatasviro koncentraciją. Vaistinių preparatų, kurių negalima vartoti kartu su Daklinza dėl terapinio neveiksmingumo galimybių, sąrašas pateikiamas 4.3 skyriuje. Nustatyta ir kita potencialiai reikšminga vaistinių preparatų tarpusavio sąveika pateikiama 4.5 skyriuje.

Vartojimas diabetu sergantiems pacientams

Pradėjus gydymą HCV TVAVP, diabetu sergantiems pacientams gali pagerėti gliukozės kontrolė, todėl jiems gali išsivystyti simptominė hipoglikemija. Reikia atidžiai stebėti gliukozės kiekį gydymą HCV TVAVP pradedančių pacientų kraujyje, ypač pirmus 3 mėnesius, ir, esant būtinybei, koreguoti jiems taikomą gydymą antidiabetiniais vaistiniais preparatais. Pradėjus gydymą HCV TVAVP, apie tai reikia informuoti gydytoją, kuris yra atsakingas už pacientui taikomą antidiabetinį gydymą.

Vaikų populiacija

Vaikams ir paaugliams iki 18 metų Daklinza vartoti nėra rekomenduojama, kadangi saugumas ir veiksmingumas šiai populiacijai neištirti.

Svarbi informacija apie kai kurias Daklinza pagalbines medžiagas

Daklinza sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, Lapp laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Pacientams, kurių maiste ribojamas natrio kiekis

Didžiausioje Daklinza dozėje (900 mg) yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kartu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių)

Daklinza negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurie stipriai indukuoja CYP3A4 ir P-gp (pvz., fenitoinu, karbamazepinu, okskarbazepinu, fenobarbitaliu, rifampicinu, rifabutinu, rifapentinu, sisteminio poveikio deksametazonu ir jonažole – *Hypericum perforatum*), kadangi tai gali nulemti Daklinza ekspozicijos sumažėjimą bei neveiksmingumą.

Galima sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Daklatasviras yra CYP3A4, P-gp ir organinių katijonų nešiklio Nr. 1 (angl. organic cation transporter, toliau – OCT1) substratas. Vaistiniai preparatai, kurie stipriai arba vidutiniškai indukuoja CYP3A4 ar P-gp, gali sumažinti jo koncentraciją plazmoje ir susilpninti terapinį poveikį. Vaistinių preparatų, kurie stipriai indukuoja CYP3A4 ar P-gp, kartu vartoti negalima. Kartu vartojant vaistinių preparatų, kurie vidutiniškai indukuoja CYP3A4 ar P-gp, Daklinza dozė rekomenduojama pakoreguoti (žr. 4 lentelę). Vaistiniai preparatai, kurie stipriai slopina CYP3A4, gali padidinti daklatasviro koncentraciją plazmoje. Kartu vartojant vaistinių preparatų, kurie stipriai slopina CYP3A4, Daklinza dozė rekomenduojama pakoreguoti (žr. 4 lentelę). Kartu vartojami vaistiniai preparatai, kurie slopina P-gp ar OCT1, daklatasviro ekspoziciją turėtų įtakoti nedaug.

Daklatasvirus slopina P-gp, polipeptidinį organinių anijonų nešiklį (angl. *organic anion transporting polypeptide*, toliau – OATP) 1B1, OCT1 bei atsparumo krūties vėžiui baltymą (angl. *breast cancer resistance protein*, toliau – BCRP). Vartojant Daklinza, gali padidėti vaistinių preparatų, kurie yra P-gp, OATP 1B1, OCT1 arba BCRP substratai, ekspozicija bei dėl to sustiprėti ir pailgėti jų terapinis veikimas bei nepageidaujamos reakcijos. Jeigu tokių vaistinių preparatų terapinė platuma siaura, kartu jų reikia vartoti atsargiai (žr. 4 lentelę).

Daklatasvirus labai silpnai indukuoja CYP3A4. Jis sumažino midazolamo ekspoziciją 13 %. Vis dėlto šis poveikis yra silpnas, todėl kartu vartojamų CYP3A4 substratų dozių koreguoti nereikia.

Informacija apie kitų derinio preparatų sąveiką pateikiama atitinkamose Preparato charakteristikų santraukose.

Pacientai, gydomi vitamino K antagonistais

Kadangi, gydant Daklinza, gali atsirasti kepenų funkcijos pokyčių, rekomenduojama atidžiai stebėti tarptautinio normalizuoto santykio (TNS) rodmenį.

Sąveikos santrauka lentelėje

4 lentelėje pateikiama informacija, gauta daklatasviro sąveikos su kitais vaistiniais preparatais tyrimų metu, ir klinikinės rekomendacijos dėl nustatytos arba potencialiai reikšmingos sąveikos. Klinikai reikšmingas koncentracijos padidėjimas pažymėtas „↑“, klinikai reikšmingas jos sumažėjimas – „↓“, klinikai reikšmingų pokyčių nebuvimas – „↔“. Jei žinomas, taip pat nurodytas geometrinių vidurkių santykis su 90 % pasikliautiniu intervalu (PI) skliausteliuose. Tyrimai, kurių duomenys pateikiami 4 lentelėje, atlikti su sveikais žmonėmis, išskyrus atvejus, kai nurodyta kitaip. Lentelėje pateikiami duomenys visų galimų atvejų neapima.

4 lentelė. Sąveika ir dozavimo rekomendacijos kartu vartojant kitų vaistinių preparatų

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Sąveika	Rekomendacijos dėl vartojimo kartu
VAISTINIAI PREPARATAI NUO VEPUSŲ (HCV)		
<i>Nukleotidų analogas – polimerazės inhibitorius</i>		
Sofosbuviras 400 mg 1 kartą per parą (daklatasvirus 60 mg 1 kartą per parą) Tyrimas atliktas su lėtine HCV infekcija sergančiais pacientais	↔ Daklatasviro *: AUC – 0,95 (nuo 0,82 iki 1,10) C _{max} – 0,88 (nuo 0,78 iki 0,99) C _{min} – 0,91 (nuo 0,71 iki 1,16) ↔ GS-331007 **: AUC – 1,0 (nuo 0,95 iki 1,08) C _{max} – 0,8 (nuo 0,77 iki 0,90) C _{min} – 1,4 (nuo 1,35 iki 1,53) * Daklatasviro palyginamieji duomenys ištirti anksčiau 3 tyrimų metu vartojus 60 mg daklatasviro 1 kartą per parą su peginterferonu alfa ir ribavirinu. ** GS-331007 yra sofosbuviro (provaisto) pagrindinis metabolitas kraujyje.	Daklinza ir sofosbuviro dozių koreguoti nereikia.

4 lentelė. Sąveika ir dozavimo rekomendacijos kartu vartojant kitų vaistinių preparatų

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Sąveika	Rekomendacijos dėl vartojimo kartu
<i>Proteazės inhibitoriai (PI)</i>		
Bocepreviras	Sąveika netirta. <i>Tikėtina bocepreviro sukeliama CYP3A4 slopinimo pasekmė:</i> ↑ daklatasviro	Kartu vartojant bocepreviro arba kitų vaistinių preparatų, stipriai slopinančių CYP3A4, Daklinza dozę reikia sumažinti iki 30 mg 1 kartą per parą.
Simepreviras 150 mg 1 kartą per parą (daklatasviro 60 mg 1 kartą per parą)	↑ Daklatasviro: AUC – 1,96 (nuo 1,84 iki 2,10) C _{max} – 1,50 (nuo 1,39 iki 1,62) C _{min} – 2,68 (nuo 2,42 iki 2,98) ↑ Simepreviro: AUC – 1,44 (nuo 1,32 iki 1,56) C _{max} – 1,39 (nuo 1,27 iki 1,52) C _{min} – 1,49 (nuo 1,33 iki 1,67)	Daklinza ar simepreviro dozės koreguoti nereikia.
Telapreviras po 500 mg kas 12 val. (daklatasviro 20 mg 1 kartą per parą) Telapreviras po 750 mg kas 8 val. (daklatasviro 20 mg 1 kartą per parą)	↑ Daklatasviro: AUC – 2,32 (nuo 2,06 iki 2,62) C _{max} – 1,46 (nuo 1,28 iki 1,66) ↔ Telapreviro : AUC – 0,94 (nuo 0,84 iki 1,04) C _{max} – 1,01 (nuo 0,89 iki 1,14) ↑ Daklatasviro: AUC – 2,15 (nuo 1,87 iki 2,48) C _{max} – 1,22 (nuo 1,04 iki 1,44) ↔ Telapreviro : AUC – 0,99 (nuo 0,95 iki 1,03) C _{max} – 1,02 (nuo 0,95 iki 1,09) Telapreviras slopina CYP3A4	Kartu vartojant telapreviro arba kitų vaistinių preparatų, stipriai slopinančių CYP3A4, Daklinza dozę reikia sumažinti iki 30 mg 1 kartą per parą.
<i>Kiti antivirusiniai vaistiniai preparatai nuo HCV</i>		

4 lentelė. Sąveika ir dozavimo rekomendacijos kartu vartojant kitų vaistinių preparatų

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Sąveika	Rekomendacijos dėl vartojimo kartu
Peginterferonas alfa 180 µg 1 kartą per savaitę ir ribavirinas 1000 mg arba 1200 mg per parą per 2 kartus (daklatasviras 60 mg 1 kartą per parą) Tyrimas atliktas su lėtine HCV infekcija sergančiais pacientais	↔ Daklatasviro: AUC – ↔* C _{max} – ↔* C _{min} – ↔* ↔ Peginterferono alfa: C _{min} – ↔* ↔ Ribavirino: AUC – 0,94 (nuo 0,80 iki 1,11) C _{max} – 0,94 (nuo 0,79 iki 1,11) C _{min} – 0,98 (nuo 0,82 iki 1,17) * Šio tyrimo metu nustatyti daklatasviro farmakokinetikos kartu vartojant peginterferono alfa ir ribavirino duomenys yra panašūs į nustatytus kito tyrimo metu, kai HCV infekuoti pacientai 14 dienų vartojo vien daklatasviro. Minimalios peginterferono alfa koncentracijos kartu su juo vartojant ribavirino ir daklatasviro buvo panašios kaip kartu vartojant ribavirino ir placebo.	Daklinza, peginterferono alfa ir ribavirino dozių koreguoti nereikia.
VAISTINIAI PREPARATAI NUO VIRUSŲ (ŽIV, HBV)		
<i>Proteazės inhibitoriai (PI)</i>		
Atazanaviras 300 mg su ritonaviru 100 mg 1 kartą per parą (daklatasviras 20 mg 1 kartą per parą)	↑ Daklatasviro: AUC* – 2,10 (nuo 1,95 iki 2,26) C _{min} * – 1,35 (nuo 1,24 iki 1,47) C _{min} * – 3,65 (nuo 3,25 iki 4,11) Ritonaviras slopina CYP3A4. * Gauti duomenys normalizuoti 60 mg dozei.	Kartu vartojant atazanaviro su ritonaviru, atazanaviro su kobicistatu arba kitų vaistinių preparatų, kurie stipriai slopina CYP3A4, reikia sumažinti Daklinza dozę iki 30 mg 1 kartą per parą.
Atazanaviras su kobicistatu	Sąveika netirta. <i>Tikėtina atazanaviro ir kobicistato sukeliama CYP3A4 slopinimo pasekmė:</i> ↑ daklatasviro:	
Darunaviras 800 mg su ritonaviru 100 mg 1 kartą per parą (daklatasviras 30 mg 1 kartą per parą)	↔ Daklatasviras AUC – 1,41 (nuo 1,32 iki 1,50) C _{max} – 0,77 (nuo 0,70 iki 0,85) ↔ Darunaviro: AUC – 0,90 (nuo 0,73 iki 1,11) C _{max} – 0,97 (nuo 0,80 iki 1,17) C _{min} – 0,98 (nuo 0,67 iki 1,44)	Vartojant Daklinza 60 mg 1 kartą per parą kartu su darunaviru ir ritonaviru (800 mg ir 100 mg vieną kartą per parą ar 600 mg su 100 mg du kartus per parą) arba kartu su darunaviru ir kobicistatu, dozės koreguoti nereikia.
Darunaviras su kobicistatu	Sąveika netirta. <i>Tikėtinės pasekmės:</i> ↔ daklatasviro	

4 lentelė. Sąveika ir dozavimo rekomendacijos kartu vartojant kitų vaistinių preparatų

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Sąveika	Rekomendacijos dėl vartojimo kartu
Lopinaviras 400 mg su ritonaviru 100 mg 2 kartus per parą (daklatasviras 30 mg 1 kartą per parą)	↔ Daklatasviro: AUC – 1,15 (nuo 1,07 iki 1,24) C _{max} – 0,67 (nuo 0,61 iki 0,74) ↔ Lopinaviro*: AUC – 1,15 (nuo 0,77 iki 1,72) C _{max} – 1,22 (nuo 1,06 iki 1,41) C _{min} – 1,54 (nuo 0,46 iki 5,07) *60 mg daklatasviro poveikis lopinavirui gali būti stipresnis	Vartojant Daklinza 60 mg 1 kartą per parą kartu su lopinaviru ir ritonaviru, dozės koreguoti nereikia.
<i>Nukleozidų ir nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai</i>		
Tenofoviro dizoproksilo fumaratas 300 mg 1 kartą per parą (daklatasviras 60 mg 1 kartą per parą)	↔ Daklatasviro: AUC – 1,10 (nuo 1,01 iki 1,21) C _{max} – 1,06 (nuo 0,98 iki 1,15) C _{min} – 1,15 (nuo 1,02 iki 1,30) ↔ Tenofoviro: AUC – 1,10 (nuo 1,05 iki 1,15) C _{max} – 0,95 (nuo 0,89 iki 1,02) C _{min} – 1,17 (nuo 1,10 iki 1,24)	Daklinza ir tenofoviro dozių koreguoti nereikia.
Lamivudinas, zidovudinas, emtricitabinas, abakaviras, didanozinas, stavudinas	Sąveika netirta. <i>Tikėtinios pasekmės:</i> ↔ daklatasviro ↔ NRTI	Daklinza ar NRTI dozės koreguoti nereikia.
<i>Ne nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai</i>		
Efavirenas 600 mg 1 kartą per parą (daklatasviras 60 mg 1 kartą per parą/ 120 mg 1 kartą per parą)	↓ Daklatasviro: AUC* – 0,68 (nuo 0,60 iki 0,78) C _{max} * – 0,83 (nuo 0,76 iki 0,92) C _{min} * – 0,41 (nuo 0,34 iki 0,50) Efavirenas indukuoja CYP3A4. * Gauti duomenys normalizuoti 60 mg dozei.	Kartu vartojant efavireno, Daklinza dozę reikia padidinti iki 90 mg 1 kartą per parą.
Etravirinas, nevirapinas	Sąveika netirta. <i>Tikėtinios etravirino ar nevirapino sukeltos CYP3A4 indukcijos pasekmės:</i> ↓ daklatasviro	Duomenų nėra, todėl kartu su etravirinu ar nevirapinu Daklinza vartoti nerekomenduojama.
Rilpivirinas	Sąveika netirta. <i>Tikėtinios pasekmės:</i> ↔ daklatasviro ↔ rilpivirino	Daklinza ir rilpivirino dozių koreguoti nereikia.

4 lentelė. Sąveika ir dozavimo rekomendacijos kartu vartojant kitų vaistinių preparatų

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Sąveika	Rekomendacijos dėl vartojimo kartu
<i>Integrazės inhibitoriai</i>		
Dolutegraviras 50 mg 1 kartą per parą (daklatasviras 60 mg 1 kartą per parą)	↔ Daklatasviras AUC – 0,98 (nuo 0,83 iki 1,15) C _{max} – 1,03 (nuo 0,84 iki 1,25) C _{min} – 1,06 (nuo 0,88 iki 1,29) ↑ Dolutegraviras AUC – 1,33 (nuo 1,11 iki 1,59) C _{max} – 1,29 (nuo 1,07 iki 1,57) C _{min} – 1,45 (nuo 1,25 iki 1,68) Daklatasviras slopina P-gp ir BCRP.	Daklinza ir dolutegraviro dozių koreguoti nereikia.
Raltegraviras	Sąveika netirta. <i>Tikėtinos pasekmės:</i> ↔ daklatasviro ↔ raltegraviro	Daklinza ir raltegraviro dozių koreguoti nereikia.
Elvitegraviras, kobicistatas, emtricitabinas, tenofoviro dizoproksilio fumaratas	Šio nustatytų dozių derinio tablečių sąveika netirta. <i>Tikėtina kobicistato sukeliamas CYP3A4 slopinimo pasekmė:</i> ↑ daklatasviro	Kartu vartojant kobicistato arba kitų vaistinių preparatų, kurie stipriai slopina CYP3A4, Daklinza dozę reikia sumažinti iki 30 mg 1 kartą per parą.
<i>Susilieijimo inhibitorius</i>		
Enfuvirtidas	Sąveika netirta. <i>Tikėtinos pasekmės:</i> ↔ daklatasviro ↔ enfuvirtido	Daklinza ir enfuvirtido dozių koreguoti nereikia.
<i>CCR5 receptorių antagonistas</i>		
Maravirokas	Sąveika netirta. <i>Tikėtinos pasekmės:</i> ↔ daklatasviro ↔ maraviroko	Daklinza ir maraviroko dozių koreguoti nereikia.
SKRANDŽIO SULČIŲ RŪGŠTINGUMĄ MAŽINANTYS VAISTINIAI PREPARATAI		
<i>H₂ receptorių antagonistai</i>		
Famotidinas viena 40 mg dozė (daklatasviras viena 60 mg dozė)	↔ Daklatasviro: AUC – 0,82 (nuo 0,70 iki 0,96) C _{max} – 0,56 (nuo 0,46 iki 0,67) C _{min} – 0,89 (nuo 0,75 iki 1,06) Padidėja skrandžio sulčių pH.	Daklinza dozės koreguoti nereikia.
<i>Protonų siurblio inhibitoriai</i>		
Omeprazolas 40 mg 1 kartą per parą (daklatasviras viena 60 mg dozė)	↔ Daklatasviro: AUC – 0,84 (nuo 0,73 iki 0,96) C _{max} – 0,64 (nuo 0,54 iki 0,77) C _{min} – 0,92 (nuo 0,80 iki 1,05) Padidėja skrandžio sulčių pH.	Daklinza dozės koreguoti nereikia.

4 lentelė. Sąveika ir dozavimo rekomendacijos kartu vartojant kitų vaistinių preparatų

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Sąveika	Rekomendacijos dėl vartojimo kartu
VAISTINIAI PREPARATAI NUO BAKTERIJŲ		
Klaritromicinas, telitromicinas	Sąveika netirta. <i>Tikėtina vaistinių preparatų nuo bakterijų sukeliama CYP3A4 slopinimo pasekmė:</i> ↑ daklatasviro	Kartu vartojant klaritromicino, telitromicino arba kitų vaistinių preparatų, kurie stipriai slopiną CYP3A4, Daklinza dozė reikia sumažinti iki 30 mg 1 kartą per parą.
Eritromicinas	Sąveika netirta. <i>Tikėtina vaistinių preparatų nuo bakterijų sukeliama CYP3A4 slopinimo pasekmė:</i> ↑ daklatasviro	Kartu vartojant Daklinza ir eritromicino, gali padidėti daklatasviro koncentracija. Vartoti atsargiai.
Azitromicinas, ciprofloksacinai	Sąveika netirta. <i>Tikėtinės pasekmės:</i> ↔ daklatasviro ↔ azitromicino ir ciprofloksacino	Daklinza ir azitromicino dozių koreguoti nereikia.
ANTIKOAGULIANTAI		
Dabigatrano eteksilas	Sąveika netirta. <i>Tikėtina daklatasviro sukeliama P-gp slopinimo pasekmė:</i> ↑ dabigatrano eteksilato	Kartu su dabigatrano eteksilatu ar kitu žarnų P-gp substratu, kurio terapinių dozių diapazonas yra siauras, pradėjus vartoti Daklinza, rekomenduojama stebėti saugumą.
Varfarinas ir kiti vitamino K antagonistai	Sąveika netirta. <i>Tikėtinės pasekmės:</i> ↔ daklatasviro ↔ varfarino	Daklinza ir varfarino dozių koreguoti nereikia. Gydant visais vitamino K antagonistais rekomenduojama atidžiai stebėti TNS. To reikia dėl galimų kepenų funkcijos pokyčių, pasireiškiančių gydant Daklinza.
VAISTINIAI PREPARATAI NUO TRAUKULIŲ		
Karbamazepinas, okskarbazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas	Sąveika netirta. <i>Tikėtina vaistinių preparatų nuo traukulių sukeliama CYP3A4 slopinimo pasekmė:</i> ↓ daklatasviro	Daklinza negalima vartoti kartu su karbamazepinu, okskarbazepinu, fenobarbitaliu, fenitoinu ir kitais vaistiniais preparatais, kurie stipriai indukuoja CYP3A4 (žr. 4.3 skyrių).
ANTI-DEPRESANTAI		
<i>Selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai</i>		
Escitalopramas 10 mg 1 kartą per parą (daklatasviro) 60 mg 1 kartą per parą	↔ Daklatasviro: AUC – 1,12 (nuo 1,01 iki 1,26) C _{max} – 1,14 (nuo 0,98 iki 1,32) C _{min} – 1,23 (nuo 1,09 iki 1,38) ↔ Escitalopramo: AUC – 1,05 (nuo 1,02 iki 1,08) C _{max} – 1,00 (nuo 0,92 iki 1,08) C _{min} – 1,10 (nuo 1,04 iki 1,16)	Daklinza ir escitalopramo dozių koreguoti nereikia.

4 lentelė. Sąveika ir dozavimo rekomendacijos kartu vartojant kitų vaistinių preparatų

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Sąveika	Rekomendacijos dėl vartojimo kartu
VAISTINIAI PREPARATAI NUO GRYBELIŲ		
Ketokonazolas 400 mg 1 kartą per parą (daklatasviras viena 10 mg dozė)	↑ Daklatasviro: AUC – 3,00 (nuo 2,62 iki 3,44) C _{max} – 1,57 (nuo 1,31 iki 1,88) Ketokonazolas slopina CYP3A4.	Kartu vartojant ketokonazolo arba kitų vaistinių preparatų, kurie stipriai slopina CYP3A4, Daklinza dozė reikia sumažinti iki 30 mg 1 kartą per parą.
Itrakonazolas, pozakonazolas, vorikonazolas	Sąveika netirta. <i>Tikėtina vaistinių preparatų nuo grybelių sukeliama CYP3A4 slopinimo pasekmė:</i> ↑ daklatasviro	
Flukonazolas	Sąveika netirta. <i>Tikėtina vaistinių preparatų nuo grybelių sukeliama CYP3A4 slopinimo pasekmė:</i> ↑ daklatasviro ↔ flukonazolo	
VAISTINIAI PREPARATAI NUO MIKOBAKTERIJŲ		
Rifampicinas 600 mg 1 kartą per parą (daklatasviras viena 60 mg dozė)	↓ Daklatasviro: AUC – 0,21 (nuo 0,19 iki 0,23) C _{max} – 0,44 (nuo 0,40 iki 0,48) Rifampicinas indukuoja CYP3A4.	Daklinza negalima vartoti kartu su rifampicinu, rifabutinu, rifapentinu ir kitais vaistiniais preparatais, kurie stipriai indukuoja CYP3A4 (žr. 4.3 skyrių).
Rifabutinas, rifapentinas	Sąveika netirta. <i>Tikėtina vaistinių preparatų nuo mikobakterijų sukeliama CYP3A4 indukacijos pasekmė:</i> ↓ daklatasviro	
ŠIRDIES IR KRAUJAGYSLIŲ SISTEMĄ VEIKIANTYS VAISTINIAI PREPARATAI		
Vaistiniai preparatai nuo aritmijų:		
Digoksinas 0,125 mg 1 kartą per parą (daklatasviras 60 mg 1 kartą per parą)	↑ Digoksino: AUC – 1,27 (nuo 1,20 iki 1,34) C _{max} – 1,65 (nuo 1,52 iki 1,80) C _{min} – 1,18 (nuo 1,09 iki 1,28) Daklatasviras slopina P-gp.	Kartu su Daklinza digoksino reikia vartoti atsargiai. Iš pradžių būtina skirti mažiausią jo dozę. Reikia tirti digoksino koncentraciją serume ir remiantis ja koreguoti dozę, kad pasireikštų pageidaujamas klinikinis poveikis.
Aminodaronas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Galima vartoti tik jei nėra kitų alternatyvų. Šį vaistinių preparatą vartojant kartu su Daklinza ir sofobusviru rekomenduojama atidžiai stebėti paciento būklę (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).
Kalcio kanalų blokatoriai		
Diltiazemas, nifedipinas, amlodipinas	Sąveika netirta. <i>Tikėtina kalcio kanalų blokatorių sukeliama CYP3A4 slopinimo pasekmė:</i> ↑ daklatasviro	Vartojant Daklinza kartu su be kuriuo iš šių kalcio kanalų blokatorių, gali padidėti daklatasviro koncentracija. Vartoti atsargiai.

4 lentelė. Sąveika ir dozavimo rekomendacijos kartu vartojant kitų vaistinių preparatų

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Sąveika	Rekomendacijos dėl vartojimo kartu
Verapamilis	Sąveika netirta. <i>Tikėtina verapamilio sukeliama CYP3A4 ir P-gp slopinimo pasekmė:</i> ↑ daklatasviro	Vartojant Daklinza kartu su verapamiliu, gali padidėti daklatasviro koncentracija. Vartoti atsargiai.
KORTIKOSTEROIDAI		
Sisteminio veikimo deksametazonas	Sąveika netirta. <i>Tikėtina deksametazono sukeliama CYP3A4 indukcijos pasekmė:</i> ↓ daklatasviro	Daklinza negalima vartoti kartu su sisteminio veikimo deksametazonu ir kitais vaistiniais preparatais, kurie stipriai indukuoja CYP3A4 (žr. 4.3 skyrių).
AUGALINIAI PAPILDAI		
Jonažolė (<i>Hypericum perforatum</i>)	Sąveika netirta. <i>Tikėtina jonažolės sukeliama CYP3A4 indukcijos pasekmė:</i> ↓ daklatasviro	Daklinza negalima vartoti kartu su jonažolės ir kitais vaistiniais preparatais, kurie stipriai indukuoja CYP3A4 (žr. 4.3 skyrių).
HORMONINIAI KONTRACEPTIKAI		
Etinilestradiolis 35 µg 1 kartą per parą 21 dieną ir norgestimatas 0,180/0,215/0,250 mg 1 kartą per parą po 7 dienas (daklatasviro 60 mg 1 kartą per parą)	↔ Etinilestradiolio: AUC – 1,01 (nuo 0,95 iki 1,07) C _{max} – 1,11 (nuo 1,02 iki 1,20) ↔ Norelgestromino: AUC – 1,12 (nuo 1,06 iki 1,17) C _{max} – 1,06 (nuo 0,99 iki 1,14) ↔ Norgestrelio: AUC – 1,12 (nuo 1,02 iki 1,23) C _{max} – 1,07 (nuo 0,99 iki 1,16)	Kartu su Daklinza rekomenduojama vartoti geriamojo kontraceptiko, kurio sudėtyje yra 35 µg etinilestradiolio ir 0,180/0,215/0,250 mg norgestimato. Sąveika su kitais geriamaisiais kontraceptikais netirta.
IMUNOSUPRESANTAI		
Ciklosporinas viena 400 mg dozė (daklatasviro 60 mg 1 kartą per parą)	↔ Daklatasviro: AUC – 1,40 (nuo 1,29 iki 1,53) C _{max} – 1,04 (nuo 0,94 iki 1,15) C _{min} – 1,56 (nuo 1,41 iki 1,71) ↔ Ciklosporino: AUC – 1,03 (nuo 0,97 iki 1,09) C _{max} – 0,96 (nuo 0,91 iki 1,02)	Daklinza vartojant kartu su ciklosporinu, takrolimusu, sirolimusu arba mikofenolato mofetiliu, nė vieno vaistinio preparato dozės koreguoti nereikia.
Takrolimuzas 5 mg viena dozė (daklatasviro 60 mg 1 kartą per parą)	↔ Daklatasviro: AUC – 1,05 (nuo 1,03 iki 1,07) C _{max} – 1,07 (nuo 1,02 iki 1,12) C _{min} – 1,10 (nuo 1,03 iki 1,19) ↔ Takrolimuzo: AUC – 1,00 (nuo 0,88 iki 1,13) C _{max} – 1,05 (nuo 0,90 iki 1,23)	
Sirolimuzas, mikofenolato mofetilis	Sąveika netirta. <i>Tikėtinės pasekmės:</i> ↔ daklatasviro ↔ imunosupresanto	

4 lentelė. Sąveika ir dozavimo rekomendacijos kartu vartojant kitų vaistinių preparatų

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Sąveika	Rekomendacijos dėl vartojimo kartu
LIPIDŲ KONCENTRACIJĄ MAŽINANTYS VAISTINIAI PREPARATAI		
HMG-KoA reduktazės inhibitoriai		
Rozuvastatinas viena 10 mg dozė (daklatasviras 60 mg 1 kartą per parą)	↑ Rozuvastatino: AUC – 1,58 (nuo 1,44 iki 1,74) C _{max} – 2,04 (nuo 1,83 iki 2,26) Daklatasviras slopina OATP 1B1 ir BCRP.	Daklinza kartu su rozuvastatinu ar bet kuriuo kitu OATP1B1 arba BCRP substratu vartojama atsargiai.
Atorvastatinas, fluvastatinas, simvastatinas, pitavastatinas, pravastatinas	Sąveika netirta. Tikėtina daklatasviro sukeliama OATP 1B1 ir (ar) BCRP slopinimo pasekmė: ↑ statino koncentracija	
NARKOTINIAI ANALGETIKAI		
Buprenorfinas su naloksonu nuo 8/2 mg iki 24/6 mg 1 kartą per parą individualiomis dozėmis * (daklatasviras 60 mg 1 kartą per parą) * Vertintas poveikis nuo opioidų priklausomiems suaugusiems, palaikomajam gydymui vartojantiems stabiliai buprenorfino ir naloksono derinio dozę.	↔ Daklatasviro: AUC – ↔* C _{max} – ↔* C _{min} – ↔* ↑ Buprenorfino: AUC – 1,37 (nuo 1,24 iki 1,52) C _{max} – 1,30 (nuo 1,03 iki 1,64) C _{min} – 1,17 (nuo 1,03 iki 1,32) ↑ Norbuprenorfino: AUC – 1,62 (nuo 1,30 iki 2,02) C _{max} – 1,65 (nuo 1,38 iki 1,99) C _{min} – 1,46 (nuo 1,12 iki 1,89) * Palyginus su senais duomenimis.	Daklinza ir buprenorfino dozių koreguoti gali neprireikti, tačiau pacientą rekomenduojama stebėti, ar nepasireiškia toksinis opioidų poveikis.
Metadonas 40-120 mg 1 kartą per parą individualiomis dozėmis * (daklatasviras 60 mg 1 kartą per parą) * Vertintas poveikis nuo opioidų priklausomiems suaugusiems, palaikomajam gydymui vartojantiems stabiliai metadono dozę.	↔ Daklatasviro: AUC – ↔* C _{max} – ↔* C _{min} – ↔* ↔ R-metadono: AUC – 1,08 (nuo 0,94 iki 1,24) C _{max} – 1,07 (nuo 0,97 iki 1,18) C _{min} – 1,08 (nuo 0,93 iki 1,26) * Palyginus su senais duomenimis.	
SEDATYVINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Benzodiazepinai		
Midazolamas 5 mg viena dozė (daklatasviras 60 mg 1 karta per para)	↔ Midazolamo: AUC – 0,87 (nuo 0,83 iki 0,92) C _{max} – 0,95 (nuo 0,88 iki 1,04)	Kartu vartojant Daklinza, midazolamo, kito benzodiazepino ar kito CYP3A4

4 lentelė. Sąveika ir dozavimo rekomendacijos kartu vartojant kitų vaistinių preparatų

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Sąveika	Rekomendacijos dėl vartojimo kartu
Triazolamas, alprazolamas	Sąveika netirta. <i>Tikėtinos pasekmės:</i> ↔ triazolamo ↔ alprazolamo	substrato dozės koreguoti nereikia.

Nereikėtų tikėtis reikšmingų nė vieno vaistinio preparato farmakokinetikos pokyčių daklatasviro vartojant kartu su FDE-5 inhibitoriais, AKF inhibitoriais (pvz., enalaprilu), angiotenzino II receptorių antagonistais (pvz., losartanu, irbesartanu, olmesartanu, kandesartanu, valsartanu), dizopiramidu, propafenonu, flekainidu, meksiletinu, kvinidinu arba antacidiniais vaistiniais preparatais.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Daklatasviro vartojimo nėštumo metu duomenų nėra.

Daklatasviro poveikio gyvūnams tyrimai parodė embriotoksinį ir teratogeninį poveikį (žr. 5.3 skyrių).

Galimas pavojus žmonėms nežinomas.

Nėštumo metu ir kontracepcijos netaikančioms vaisingoms moterims Daklinza vartoti negalima (žr. 4.4 skyrių). Baigus vartoti Daklinza, dar 5 savaites būtina tęsti labai veiksmingą kontracepciją (žr. 4.5 skyrių).

Daklinza vartojama kartu su kitais vaistiniais preparatais, todėl taip pat taikomos jų kontraindikacijos ir įspėjimai dėl vartojimo.

Išsamios rekomendacijos dėl nėštumo ir kontracepcijos pateikiamos ribavirino ir peginterferono alfa preparato charakteristikų santraukose.

Žindymas

Ar daklatasviro išskiriama į moters pieną, nežinoma. Turimi gyvūnų farmakokinetikos ir toksikologijos duomenys rodo, kad daklatasviro ir jo metabolitų išskiriama su pienu (žr. 5.3 skyrių). Rizikos naujagimiui ar kūdikiui atmesti negalima. Motinoms reikia patarti, kad nežindytų, jeigu vartoja Daklinza.

Vaisingumas

Daklatasviro poveikio žmogaus vaisingumui duomenų nėra.

Poveikio žiurkių pravimuisi ir vaisingumui nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Gauta pranešimų apie galvos svaigimą, pasireiškusį vartojant Daklinza kartu su sofosbuviru, ir taip pat apie galvos svaigimą, sutrikusį dėmesį, neryškų matymą ir sumažėjusį regos aštrumą, pasireiškusius vartojant Daklinza kartu su peginterferonu alfa ir ribavirinu.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Bendras daklatasviro saugumo savybių vertinimas pagrįstas 14 klinikinių tyrimų duomenimis. Jų metu 2215 pacientų, sirgusių lėtine HCV infekcija, vartojo Daklinza 1 kartą per parą kartu su sofosbuviru ir ribavirinu ar be jo (bendrais duomenimis iš viso n = 679) arba kartu su peginterferonu alfa ir ribavirinu (bendrais duomenimis iš viso n = 1536).

Daklinza derinys su sofosbuviru

Dažniausiai praneštos nepageidaujamos reakcijos yra nuovargis, galvos skausmas ir pykinimas. 3 laipsnio nepageidaujamų reakcijų pasireiškė mažiau kaip 1% pacientų, 4 laipsnio nepageidaujamų reakcijų neužfiksuota. Dėl nepageidaujamų reiškinių gydymą, kai vienas iš vartotų vaistinių preparatų buvo Daklinza, nutraukė keturi pacientai, tik vienu atveju nepageidaujamas reiškinys laikytas susijusiu su tyrimo gydymu.

Daklinza derinys su peginterferonu alfa ir ribavirinu

Dažniausiai praneštos nepageidaujamos reakcijos yra nuovargis, galvos skausmas, niežulys, anemija, panašus į gripą negalavimas, pykinimas, nemiga, neutropenija, astenija, išbėrimas, sumažėjęs apetitas, sausa oda, alopecija, karščiavimas, mialgija, irzlumas, kosulys, viduriavimas, dusulys ir artralgija. Dažniausiai praneštos (1% ar didesnio dažnio) 3 laipsnio ir sunkesnės nepageidaujamos reakcijos yra neutropenija, anemija, limfopenija ir trombocitopenija. Daklatasviro derinio su peginterferonu alfa ir ribavirinu saugumo pobūdis (taip pat ir ciroze sergantiems pacientams) buvo panašus į anksčiau nustatytą vartojant vien peginterferono alfa ir ribavirino.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos pateikiamos 5 lentelėje pagal vaistinių preparatų derinius, organų sistemų grupes ir dažnį: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$) ir labai retas ($< 1/10000$). Kiekvienoje dažnio kategorijoje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

5 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos klinikinių tyrimų metu

Organų sistemų grupė	Nepageidaujamos reakcijos	
Dažnis	<i>Daklinza su sofosbuviru ir ribavirinu</i> <i>N=203</i>	<i>Daklinza su sofosbuviru</i> <i>N=476</i>
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		
Labai dažni	Anemija	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		
Dažni	sumažėjęs apetitas	
Psichikos sutrikimai		
Dažni	nemiga, irzlumas	nemiga
Nervų sistemos sutrikimai		
Labai dažni	galvos skausmas	galvos skausmas
Dažni	svaigulys, migrena	svaigulys, migrena
Kraujagyslių sutrikimai		
Dažni	karščio pylimai	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		
Dažni	dusulys, dusulys krūvio metu, kosulys, paburkusi nosies gleivinė	
Virškinimo trakto sutrikimai		
Labai dažni	pykinimas	
Dažni	viduriavimas, vėmimas, pilvo skausmas, gastroezofaginio reflukso liga, vidurių užkietėjimas, sausa burna, pilvo pūtimas	pykinimas, viduriavimas, pilvo skausmas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		
Dažni	išbėrimas, alopecija, niežėjimas, sausa oda	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		
Dažni	artralgija, mialgija	artralgija, mialgija

5 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos klinikinių tyrimų metu

Organų sistemų grupė	Nepageidaujamos reakcijos	
Dažnis	<i>Daklinza su sofosbuviru ir ribavirinu N=203</i>	<i>Daklinza su sofosbuviru N=476</i>
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		
Labai dažni	nuovargis	nuovargis

Laboratorinių tyrimų pokyčiai

Daklinza ir sofosbuviro derinio (su ribavirinu arba be jo) klinikinių tyrimų metu 2% pacientų nustatytas 3 laipsnio hemoglobino koncentracijos sumažėjimas, visi šie pacientai vartojo Daklinza sofosbuvirą ir ribaviriną. 3 ir 4 laipsnio bendro bilirubino kiekio padidėjimas nustatytas 5% pacientų (visiems šiems pacientams buvo ir ŽIV infekcija, kartu vartota atazanaviro, buvo Child-Pugh A, B arba C klasės kepenų cirozė arba buvo atliktas kepenų persodinimas).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Širdies ritmo sutrikimai

Sunkios bradikardijos ir širdies blokadų atvejų nustatyta Daklinza vartojant derinyje su sofosbuviru ir tuo pat metu vartojant amiodaroną ir (arba) kitų širdies rimtą lėtinančių vaistų (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Vaikų populiacija

Daklinza saugumas ir veiksmingumas HCV infekcija sergantiems vaikams ir paaugliams iki 18 metų gydyti neištirti. Duomenų nėra.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu daklatasviro atsitiktinio perdozavimo duomenų gauta nedaug. I fazės klinikinių tyrimų metu netikėtų nepageidaujamų reakcijų nepasireiškė nei sveikiems žmonėms vartojus iki 100 mg 1 kartą per parą iki 14 dienų, nei pavartojus vieną iki 200 mg dozę.

Priešnuodžio perdozuotam daklatasvirui nežinoma. Daklatasviro perdozavimas gydomas bendromis palaikomosiomis priemonėmis, stebint gyvybinius požymius ir klinikinę būklę. Daklatasviro daug (99 %) būna prisijungęs prie plazmos baltymų, jo molekulinė masė yra didelė (> 500), todėl dializės metu koncentracija plazmoje reikšmingai sumažėti neturėtų.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė - tiesiogiai virusą veikiantys preparatai, ATC kodas - J05AP07

Veikimo mechanizmas

Daklatasviras slopina nestruktūrinį baltymą 5A (NS5A) – tai daugelį funkcijų atliekantis baltymas, būtinas HCV replikacijos komplekso komponentas. Daklatasviras slopina viruso RNR replikaciją ir viriono surinkimą.

Poveikis virusams auginamose ląstelėse

Daklatasviras slopina 1a ir 1b genotipų HCV replikaciją ląsteliniuose replikono mėginiuose. Efektyvi koncentracija, sukelianti 50 % sumažėjimą (EC₅₀) būna atitinkamai 0,003-0,050 ir 0,001-0,009 nM,

priklausomai nuo tyrimo metodo. Daklatasviro EC_{50} reikšmės replikono sistemoje yra: 3a, 4a, 5a ir 6a genotipų virusams – 0,003-1,25 nM, 2a genotipo – 0,034-19 nM, o infekcinio 2a genotipo (JFH-1) – 0,020 nM.

Derinio tyrimai naudojant ląstelinę HCV replikono sistemą parodė suminę ar sinergistinę daklatasviro sąveiką su interferonu alfa, HCV nestruktūrinio baltymo Nr. 3 (NS3) PI, HCV nestruktūrinio baltymo Nr. 5B (NS5B) ne nukleozidiniais inhibitoriais ir HCV NS5B nukleozidų analogais. Poveikio virusams antagonizmo nenustatyta.

Klinikai reikšmingo aktyvumo prieš įvairius RNR ir DNR virusus, įskaitant ŽIV, nenustatyta – tai patvirtina, kad daklatasvirus, kuris slopina HCV specifinį taikinį, yra labai selektyvus HCV.

Atsparumas auginamose ląstelėse

1-4 genotipų HCV pakeitimų, sukeliančių atsparumą daklatasvirui, rasta NS5A ląstelinės replikono sistemos N galo 100-sios aminorūgšties srityje. L31V ir Y93H yra dažni 1b genotipo HCV atsparumą sukeliantys pakeitimai, o M28T, L31V/M, Q30E/H/R ir Y93C/H/N – dažni 1a genotipo HCV atsparumą sukeliantys pakeitimai. Šie pakeitimai sukėlė nedidelį 1b genotipo HCV atsparumą ($EC_{50} < 1$ nM) ir didesnį genotipo 1a atsparumą (EC_{50} iki 350 nM). Atspariausi 2a ir 3a genotipų HCV variantai su vienos aminorūgšties pakeitimu buvo atitinkamai F28S ($EC_{50} > 300$ nM) ir Y93H ($EC_{50} > 1\,000$ nM). 4 genotipo atveju dažnai buvo nustatytas aminorūgšties pakeitimas 20 ir 93 srityse ($EC_{50} < 16$ nM).

Kryžminis atsparumas

HCV replikonai, turintys su atsparumu daklatasvirui susijusių keitimų, išliko visiškai jautrūs interferonui alfa ir kitiems vaistiniams preparatams nuo HCV, turintiems skirtingus veikimo mechanizmus, pvz., NS3 proteazės ir NS5B polimerazės (nukleozidų ir ne nukleozidų) inhibitoriams.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Daugumos daklatasviro derinio su sofosbuviru arba peginterferonu alfa ir ribavirinu klinikinių tyrimų metu HCV RNR koncentracija plazmoje tirta naudojant COBAS TaqMan HCV testo, skirto naudoti su High Pure System, 2.0 versiją. Minimali nustatoma riba (angl. lower limit of quantification, toliau – LLOQ) buvo 25 TV/ml. HCV RNR koncentracija ALLY-3C (AI444379) tyrimo metu tirta naudojant Roche COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV testo 2.0 versiją, kai LLOQ buvo 15 TV/ml. Pagrindinis pasveikimo nuo HCV infekcijos rodiklis buvo SVR, AI444040, ALLY 1 (AI444215), ALLY 2 (AI444216), ALLY-3 (AI444379), ALLY-3C (AI444379), AI444042 ir AI444043 tyrimų metu apibrėžtas kaip HCV RNR < LLOQ praėjus 12 savaičių po gydymo (SVR12), o AI444010 tyrimo metu – kaip nerandama HCV RNR praėjus 24 savaitėms po gydymo (SVR24).

Daklatasviro derinys su sofosbuviru

Daklatasviro 60 mg 1 kartą per parą derinio su 400 mg sofosbuviro 1 kartą per parą veiksmingumas ir saugumas gydant lėtinę HCV infekciją tirti penkių atvirų tyrimų (AI444040, ALLY 1, ALLY 2, ALLY 3 ir ALLY-3C) metu.

AI444040 tyrimo metu 211 suaugusiųjų, sirgusių 1, 2 arba 3 genotipo HCV infekcija be cirozės, vartojo daklatasvirą ir sofosbuvirą su ribavirinu arba be jo. Iš 167 pacientų, sirgusių 1 genotipo HCV infekcija, 126 buvo anksčiau negydyti, o 41 buvo neveiksmingas ankstesnis gydymas, kurio schemoje buvo PI – bocepreviro arba telapreviro. Visi 44 pacientai, sirgę 2 (n = 26) arba 3 (n = 18) genotipo HCV infekcija, anksčiau buvo negydyti. 82 anksčiau negydyti 1 genotipo HCV infekcija sirgę pacientai buvo gydomi 12 savaičių, o visi kiti dalyvavę šiame tyrime – 24 savaites. 211 dalyvavusių pacientų amžiaus mediana buvo 54 metai (diapazonas nuo 20 iki 70), 83 % buvo baltieji, 12 % – juodieji afroamerikiečiai, 2 % – azijiečiai, 20 % – Lotynų amerikiečiai arba kilę iš ispaniškai kalbančių šalių už Ispanijos ribų (angl. *Hispanic*). FibroTest (validuoto neinvazinio diagnostinio tyrimo) vidutinis rodiklis buvo 0,46 (diapazonas nuo 0,03 iki 0,89). FibroTest rodiklį pavertus atitinkamu METAVIR rodikliu darytina išvada, kad 35 % visų pacientų (49 % tų, kuriems anksčiau buvo neveiksmingi PI, 30 % sirgusių 2 arba 3 genotipo HCV infekcija) turėjo $\geq$ F3 kepenų fibrozę. Dauguma pacientų (71 %, įskaitant 98 %, kuriems anksčiau buvo neveiksmingi PI) turėjo IL-28B rs12979860 ne CC genotipus.

SVR12 pasiekė 99 % pacientų, sirgusių 1 genotipo HCV infekcija, 96 % sirgusių 2 genotipo HCV infekcija ir 89 % sirgusių 3 genotipo HCV infekcija (žr. 6 ir 7 lenteles). Atsakas pasireiškė greitai (po 4 savaičių atlikti virusų kiekio tyrimai parodė gydomąjį poveikį 97 % pacientų), HCV potipis (1a ar 1b), IL28B genotipas ir ribavirino vartojimas įtakos jam neturėjo. Anksčiau negydytų pacientų, kurių HCV RNR tyrimo duomenys gauti po 12 ir 24 savaičių, SVR12 ir SVR24 atitikimas buvo 99,5 % (nepriklausomai nuo gydymo trukmės).

1 genotipo HCV infekcija sergančius anksčiau negydytus pacientus gydžius 12 savaičių, atsako dažnis buvo panašus kaip gydžius 24 savaites (žr. 6 lentelę).

6 lentelė. 1 HCV genotipo HCV infekcija sergančių pacientų gydymo daklatasviro ir sofosbuviro deriniu AI444040 tyrimo metu rezultatai

	Anksčiau negydyti			Po neveiksmingo gydymo telapreviru arba bocopreviru		
	Daklatasviras ir sofosbuviras N = 70	Daklatasviras, sofosbuviras ir ribavirinas N=56	Visi N=126	Daklatasviras ir sofosbuviras N = 21	Daklatasviras, sofosbuviras ir ribavirinas N=20	Visi N=41
Gydymo pabaigoje HCV RNR nerasta	70 (100 %)	56 (100 %)	126 (100 %)	19 (91%)	19 (95%)	38 (93%)
SVR12 (iš viso)*	70 (100 %)	55 (98 %)*	125 (99%)*	21 (100 %)	20 (100 %)	41 (100 %)
12 savaičių gydymas	41/41 (100 %)	40/41 (98%)	81/82 (99%)	--	--	--
24 savaičių gydymas	29/29 (100 %)	15/15 (100 %)	44/44 (100 %)	21 (100 %)	20 (100 %)	41 (100 %)
≥ F3 kepenų fibrozė	--	--	41/41 (100 %)	--	--	20/20 (100 %)

* Jeigu po 12 savaičių duomenų negauta, tai gydymas laikytas veiksmingu paskesnio tyrimo metu nustatius HCV RNR < LLOQ. Vienas anksčiau negydytas pacientas neištirtas nei 12, nei 24 savaičių po gydymo.

7 lentelė. Anksčiau negydytų pacientų sergančių 2 arba 3 HCV genotipo HCV infekcija, gydymo daklatasviro ir sofosbuviro deriniu AI444040 tyrimo metu rezultatai po 24 savaičių

	2 genotipo			3 genotipas		
	Daklatasviras ir sofosbuviras N = 17	Daklatasviras, sofosbuviras ir ribavirinas N=9	Visi 2 genotipo N=26	Daklatasviras ir sofosbuviras N = 13	Daklatasviras, sofosbuviras ir ribavirinas N=5	Visi 3 genotipo N=18
Gydymo pabaigoje HCV RNR nerasta	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 kepenų fibrozė			8/8 (100 %)			5/5 (100 %)

Virusologinis neveiksmingumas

Žymus virusų kiekio padidėjimas**	0	0	0	1 (8%)	0	1 (6%)
Atkrytis**	0	0	0	1/11 (9%)	0	1/16 (6%)

* Jeigu po 12 savaičių duomenų negauta, tai gydymas laikytas veiksmingu paskesnio tyrimo metu nustatius HCV RNR < LLOQ. Vienas 2 genotipo HCV infekcija sirgęs pacientas neištirtas nei 12, nei 24 savaičių po gydymo.

** Pacientas, kuriam nustatytas žymus virusų kiekio padidėjimas, atitiko protokolo sąlygą (po 8 gydymo savaitių patvirtintas HCV RNR < LLOQ). Atkrytis apibrėžtas kaip vėlesnio stebėjimo laikotarpiu rasta HCV RNR $\geq$ LLOQ po to, kai gydymo pabaigoje HCV RNR buvo < LLOQ. Atkrytis buvo diagnozuojamas 24 savaitių stebėjimo laikotarpiu.

Progresavusi cirozė ir būklė po kepenų persodinimo (ALLY-1)

ALLY-1 tyrimo metu daklatasviro, sofosbuviro ir ribavirino derinio poveikis vertintas 12 savaitių juo gydžius 113 suaugusių pacientų, sergančių lėtiniu hepatitu C ir Child-Pugh A, B arba C klasės ciroze (n=60) arba patyrusių HCV infekcijos pasikartojimą po kepenų persodinimo (n=53). Į tyrimą buvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo 1, 2, 3, 4, 5 arba 6 genotipo HCV infekcija. Pacientai 12 savaitių kartą per parą vartojo 60 mg daklatasviro dozę, kartą per parą vartojo 400 mg sofosbuviro dozę bei vartojo ribavirino (pradinė dozė 600 mg), po gydymo pacientai buvo stebimi 24 savaites. Pacientų demografinės bei pradinės ligos charakteristikos apibendrintos 8 lentelėje.

8 lentelė. ALLY-1 tyrimo demografinės bei pradinės ligos charakteristikos

	Cirozės kohorta N = 60	Po kepenų persodinimo N = 53
Amžius (metai): mediana (diapazonas)	58 (19-75)	59 (22-82)
Rasė: Baltiaodžiai	57 (95%)	51 (96%)
Juodaodžiai	3 (5%)	1 (2%)
afroamerikiečiai		
Kita	0	1 (2%)
HCV genotipas:		
1a	34 (57%)	31 (58%)
1b	11 (18%)	10 (19%)
2	5 (8%)	0
3	6 (10%)	11 (21%)
4	4 (7%)	0
6	0	1 (2%)
Fibrozės stadija		
F0	0	6 (11%)
F1	1 (2%)	10 (19%)
F2	3 (5%)	7 (13%)
F3	8 (13%)	13 (25%)
F4	48 (80%)	16 (30%)
Nepranešta	0	1 (2%)
CP klasė		ND
CP A	12 (20%)	
CP B	32 (53%)	
CP C	16 (27%)	
MELD įvertinimas		ND
vidurkis	13,3	
mediana	13,0	
Q1, Q3	10, 16	
min., maks.	8, 27	

ND: nenustatyta

SVR12 pasiekė 83% (50 iš 60) cirozės kohortos pacientų (reikšmingas skirtumas nustatytas lyginant Child-Pugh A arba B klasės pacientus (92-94%) ir Child-Pugh C klasės pacientus) ir 94% kepenų persodinimo kohortos pacientų (9 lentelė). SVR dažnis buvo panašus nepriklausomai nuo amžiaus, rasės, lyties, IL28B alelių būklės ar pradinio HCV RNR kiekio. Cirozės kohortoje 4 pacientams, kurie sirgo kepenų ląstelių karcinoma, po 1–71 gydymo dienos buvo persodintos kepenys; 3 iš 4 pacientų gydymas po kepenų persodinimo buvo pratęstas 12 savaitių, 1 pacientui, kuris iki persodinimo buvo gydytas 23 dienas, gydymas pratęstas nebuvo. Visi 4 pacientai pasiekė SVR12.

9 lentelė. Cirozė sirgusių ar HCV infekcijos atkrytį po kepenų persodinimo patyrusių pacientų 12 savaičių trukmės gydymo daklatasviro, sofosbuviro ir ribavirino deriniu rezultatai ALLY-1 tyrimo metu

	Cirozės kohorta N=60		Po kepenų persodinimo N=53	
Gydymo pabaigoje HCV RNR nerasta	58/60 (97%)		53/53 (100 %)	
	SVR12	Atkrytis	SVR12	Atkrytis
Visi pacientai	50/60 (83%)	9/58* (16%)	50/53 (94%)	3/53 (6%)
Cirozė	ND		ND	
CP A	11/12 (92%)	1/12 (8%)		
CP B	30/32 (94%)	2/32 (6%)		
CP C	9/16 (56%)	6/14 (43%)		
1 genotipas	37/45 (82%)	7/45 (16%)	39/41 (95%)	2/41 (5%)
1a	26/34 (77%)	7/33 (21%)	30/31 (97%)	1/31 (3%)
1b	11/11 (100 %)	0%	9/10 (90%)	1/10 (10%)
2 genotipas	4/5 (80%)	1/5 (20%)	--	--
3 genotipas	5/6 (83%)	1/6 (17%)	10/11 (91%)	1/11 (9%)
4 genotipas	4/4 (100 %)	0%	--	--
6 genotipas	--	--	1/1 (100 %)	0%

ND: nenustatyta

* 2 pacientams HCV RNR gydymo pabaigoje nerasta; 1 iš šių pacientų pasiekė SVR.

HCV kartu su ŽIV infekcija (ALLY-2)

ALLY-2 tyrimo metu daklatasviro ir sofosbuviro derinio poveikis vertintas 12 savaičių juo gydžius 153 suaugusius pacientus, kurie sergo lėtiniu hepatitu C ir kuriems kartu buvo ŽIV infekcija; 101 pacientui gydymas nuo HCV anksčiau nebuvo taikytas, 52 pacientams ankstesnis gydymas nuo HCV buvo nesėkmingas. Į tyrimą buvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo 1, 2, 3, 4, 5 arba 6 genotipo HCV infekcija, įskaitant pacientus, kuriems buvo kompensuota cirozė (Child-Pugh A klasė). Daklatasviro dozė buvo koreguojama atsižvelgiant į taikomą antiretrovirusinį gydymą. Pacientų demografinės bei svarbiausios ligos charakteristikos apibendrintos 10 lentelėje.

10 lentelė. ALLY-2 tyrimo demografinės bei svarbiausios ligos charakteristikos

Pacientų pasiskirstymas	Daklatasviro ir sofosbuviro 12 savaičių N = 153
Amžius (metai): mediana (diapazonas)	53 (24-71)
Rasė:	
Baltaodžiai	97 (63%)
Juodaodžiai afroamerikiečiai	50 (33%)
Kita	6 (4%)
HCV genotipas:	
1a	104 (68%)
1b	23 (15%)
2	13 (8%)

10 lentelė. ALLY-2 tyrimo demografinės bei svarbiausios ligos charakteristikos

Pacientų pasiskirstymas	Daklatasviras ir sofosbuviras
	12 savaičių N = 153
3	10 (7%)
4	3 (2%)
Kompensuota cirozė	24 (16%)
Kartu taikomas gydymas nuo ŽIV:	
PI paremtas	70 (46%)
NNRTI paremtas	40 (26%)
Kita	41 (27%)
Netaikytas	2 (1%)

Iš viso SVR12 pasiekė 97% (149 iš 153) pacientų, ALLY-2 tyrimo metu 12 savaičių vartojusį daklatasvirą ir sofosbuvirą. SVR dažnis buvo >94% taikant kombinuotąjį antiretroviralų gydymą (angl. *combination antiretroviral therapy*, cART), įskaitant gydymą, paremtą sustiprinamais PI, NNRTI ir integrazės inhibitoriumi (INSTI).

SVR dažnis buvo panašus nepriklausomai nuo ŽIV gydymo schemos, amžiaus, rasės, lyties, IL28B alelių būklės ar pradinio HCV RNR kiekio. Pagal ankstesnį taikytą gydymą suskirstytos baigtys pateikiamos 11 lentelėje.

I trečiąją ALLY-2 tyrimo gydymo grupę buvo įtraukta 50 pacientų, kuriems buvo anksčiau negydyta HCV infekcija ir kartu ŽIV infekcija, tokie pacientai 8 savaites vartojo daklatasvirą ir sofosbuvirą. Šių 50 pacientų demografinės ir pradinės charakteristikos apskritai atitiko charakteristikas pacientų, kuriems tiriamasis gydymas buvo taikytas 12 savaičių. 8 savaites gydytų pacientų SVR dažnis buvo mažesnis (žr. apibendrintus duomenis 11 lentelėje).

11 lentelė. HCV ir kartu ŽIV infekuotų pacientų gydymo daklatasviro ir sofosbuviro deriniu rezultatai ALLY-2 tyrimo metu

	8 savaičių gydymas	12 savaičių gydymas	
	Anksčiau negydyti nuo HCV N=50	Anksčiau negydyti nuo HCV N=101	Anksčiau gydyti nuo HCV* N=52
Gydymo pabaigoje HCV RNR nerasta	50/50 (100 %)	100/101 (99%)	52/52 (100 %)
SVR12	38/50 (76%)	98/101 (97%)	51/52 (98%)
Be cirozės**	34/44 (77%)	88/90 (98%)	34/34 (100 %)
Su ciroze**	3/5 (60%)	8/9 (89%)	14/15 (93%)
1 genotipas	31/41 (76%)	80/83 (96%)	43/44 (98%)
1a	28/35 (80%)	68/71 (96%)	32/33 (97%)
1b	3/6 (50%)	12/12 (100 %)	11/11 (100 %)
2 genotipas	5/6 (83%)	11/11 (100 %)	2/2 (100 %)
3 genotipas	2/3 (67%)	6/6 (100 %)	4/4 (100 %)
4 genotipas	0	1/1 (100 %)	2/2 (100 %)

Neveiksmingas priešvirusinis gydymas

11 lentelė. HCV ir kartu ŽIV infekuotų pacientų gydymo daklatasviro ir sofosbuviro deriniu rezultatai ALLY-2 tyrimo metu

	8 savaitių gydymas	12 savaitių gydymas	
	Anksčiau negydyti nuo HCV N=50	Anksčiau negydyti nuo HCV N=101	Anksčiau gydyti nuo HCV* N=52
HCV RNR nustatyta gydymo pabaigoje	0	1/101 (1%)	0
Atkrytis	10/50 (20%)	1/100 (1%)	1/52 (2%)
Duomenų po gydymo nėra	2/50 (4%)	1/101 (1%)	0

* Daugiausia interferonu paremtas gydymas +/-NS3/4 PI.

** Cirozė buvo nustatyta atliekant kepenų biopsiją, FibroScan >14,6 kPa arba FibroTest įvertinimu $\geq 0,75$ ir aspartato aminotransferazės (AST): trombocitų santykio rodmeniu (angl. *AST:platelet ratio index*, APRI) >2. 5 pacientų cirozės būklė buvo neapibrėžta.

3 genotipo HCV (ALLY-3)

ALLY-3 tyrimo metu daklatasviro ir sofosbuviro derinio poveikis vertintas 12 savaitių juo gydžius 152 suaugusius pacientus, infekuotus 3 genotipo HCV (101 pacientas buvo anksčiau negydytas, o 51 pacientui ankstesnis priešvirusinis gydymas buvo neveiksmingas). Vidurinio amžiaus mediana buvo 55 metai (diapazonas – nuo 24 iki 73), 90 % pacientų buvo baltieji, 4 % – juodaodžiai afroamerikiečiai, 5 % – azijiečiai, 16 % – kilę iš ispaniškai kalbančių šalių arba Lotynų Amerikos. Virusų kiekio mediana buvo 6,42 log₁₀ TV/ml, 21 % pacientų sirgo kompensuota ciroze. Daugumos (61 %) pacientų virusų genotipai buvo IL-28B rs12979860 „CC“.

SVR12 pasiekė 90 % anksčiau negydytų pacientų, 86 % anksčiau gydytų pacientų. Organizmo reakcija pasireiškė greitai (virusų kiekis po 4 savaičių parodė daugiau kaip 95 % pacientų pasireiškusių terapinį poveikį), IL28B genotipas įtakos jai neturėjo. Ciroze sergantiems pacientams SVR12 pasireiškė rečiau (žr. 12 lentelę).

12 lentelė. 3 genotipo HCV infekcija turėjusių pacientų 12 savaitių trukmės gydymo daklatasviro ir sofosbuviro deriniu rezultatai ALLY-3 tyrimo metu

	Anksčiau negydyti N=101	Anksčiau gydyti* N=51	Iš viso N=152
Gydymo pabaigoje HCV RNR nerasta	100 (99%)	51 (100 %)	151 (99%)
SVR12	91 (90%)	44 (86%)	135 (89%)
Be cirozės**	73/75 (97%)	32/34 (94%)	105/109 (96%)
Su ciroze**	11/19 (58%)	9/13 (69%)	20/32 (63%)
Neveiksmingas priešvirusinis gydymas			
Virusų kiekio padidėjimas	0	0	0
Rasta HCV RNR gydymo pabaigoje	1 (1%)	0	1 (0,7%)
Atkrytis	9/100 (9%)	7/51 (14%)	16/151 (11%)

* Daugiausia gydymas interferono preparatų pagrindu, tik 7 buvo gydomi sofosbuviro ir ribavirino deriniu, o 2 – ciklofilino inhibitoriumi.

** Cirozė nustatyta: 14 pacientų – remiantis kepenų biopsija (METAVIR F4), 11 pacientų – remiantis FibroScan >14,6 kPa bei 7 pacientams – remiantis FibroTest rodikliu $\geq 0,75$ ir aspartataminotransferazės (AST) ir trombocitų santykio rodikliu (angl. *AST:platelet ratio index*, APRI) > 2. 11 pacientų tyrimo dėl

cirozės duomenų nebuvo arba iš jų nebuvo galima daryti išvadų (FibroTest rodiklis nuo > 0,48 iki < 0,75 arba APRI nuo > 1 iki ≤ 2).

3 genotipo HCV infekcija esant kompensuotai cirozei (ALLY-3C)

Tyrimo ALLY-3C metu vertintas daklatasviro, sofosbuviro ir ribavirino derinio, vartoto 24 savaites, poveikis 78 suaugusiems, infekuotiems 3 genotipo HCV ir sergantiems kompensuota ciroze. Dauguma (57, t.y. 73,1 %) pacientų buvo vyrai, pacientų amžiaus mediana buvo 55 metai (diapazonas – nuo 33 iki 70), 88,5 % buvo baltodžiai, 9,0 % – azijiečiai, 2,6 % – vietiniai Amerikos indėnai arba Aliaskos čiabuviai, 54 (69,2 %) pacientai buvo anksčiau negydyti, 24 (30,8 %) – anksčiau gydyti. Bendra HCV RNR koncentracijos mediana buvo 6,38 log₁₀ TV/ml, dauguma (59 %) pacientų buvo infekuoti IL-28B rs12979860 ne CC genotipo virusų. 77 (98,7 %) šio tyrimo metu gydyti pacientai buvo infekuoti HCV GT 3a, 1 pacientas (1,3 %) – HCV GT 3b.

SVR12 pasiekė 88,5 % (92,6 % anksčiau negydytų ir 79,2 % anksčiau gydytų) pacientų (žr. 13 lentelę). Didelis SVR12 dažnis nuosekliai nustatytas daugumai pogrupių, sudarytų pagal lytį, amžių, rasę, pradinę HCV RNR koncentraciją ir IL28B genotipą. SVR12 pasiekė visi pacientai, infekuoti ir HCV, ir HIV.

13 lentelė. 3 genotipo HCV infekuotų ciroze sirgusių pacientų, 24 savaites vartojusių daklatasvirą kartu su sofosbuviru ir ribavirinu, gydymo rezultatai ALLY-3C tyrimo metu

	Anksčiau negydyti N=54	Anksčiau gydyti N=24	Iš viso N=78
Gydymo pabaigoje HCV RNR nerandama	54/54 (100,0 %)	21/24 (87,5 %)	75/78 (96,2 %)
Reagavo į gydymą (SVR12)	50/54 (92,6 %)	19/24 (79,2 %)	69/78 (88,5 %)*
Nereagavo į gydymą (ne SVR12)	4/54 (7,4 %)	5/24 (20,8 %)	9/78 (11,5 %)
Virusologinis neveiksmingumas			
Virusų kiekio padidėjimas	0	0	0
Randama HCV RNR gydymo pabaigoje	0	2/24 (8,3 %)	2/78 (2,6 %)
Atkrytis	0	2/21 (9,5 %)	2/75 (2,7 %)
Nevirusologinis neveiksmingumas			
Kiti nereagavę į gydymą **	4/54 (7,4 %)	0	4/78 (5,1 %)
Gydymo metu neradus HCV RNR	0	1/24 (4,2 %)	1/78 (1,3 %)

* Vienas anksčiau gydytas pacientas pasiekė SVR12 pagal vietiniu metodu nustatytą HCV RNR koncentraciją.

** 4 iš kitų nereagavusių į gydymą pacientų gydymo pabaigoje buvo pasiekę HCV RNR < LLOQ, bet pacientai buvo nepasiekiami stebėjimo laikotarpiu po gydymo ir nebuvo ištirti nei po 12 savaičių, nei vėliau. 1 paciento gydymas buvo anksti nutrauktas, todėl jo HCV RNR duomenų gydymo metu negauta.

Vilties („labdaros“) vartojimas

Įvairių genotipų HCV infekuoti pacientai, kuriems negydant būtų kilusi didelė dekomensacijos arba mirties per 12 mėn. rizika, buvo gydomi vykdam vilties („labdaros“) vartojimo programas. 3 genotipo viruso infekuoti pacientai 12 arba 24 savaites gydyti daklatasviro ir sofosbuviro deriniu su ribavirinu

arba be jo. Preliminari analizė parodė, kad gydžius ilgiau atkryčio rizika buvo maždaug 5 % mažesnė. Ribavirino įtraukimo į 24 savaičių gydymo derinį reikšmė yra neaiški. Dauguma vienos kohortos pacientų buvo gydomi daklatasviro, sofosbuviro ir ribavirino deriniu 12 savaičių. Atkrytis nustatytas maždaug 15 % pacientų, jo rizika Child-Pugh A, B ir C klasės kepenų nepakankamumu sirgusiems pacientams buvo panaši. Šios programos nesuteikė galimybės tiesiogiai palyginti 12 ir 24 savaičių trukmės gydymo veiksmingumo.

Daklatasviro derinys su peginterferonu alfa ir ribavirinu

AI444042 ir AI444010 tyrimai buvo atsitiktinės atrankos, dvigubai koduoti. Jų metu vertintas daklatasviro derinio su peginterferonu alfa ir ribavirinu (pegIFN/RBV) veiksmingumas ir saugumas lėtine HCV infekcija sergantiems anksčiau negydytiems suaugusiems, dar sergantiems kompensuota kepenų liga (įskaitant cirozę). Į AI444042 tyrimą įtraukti 4 genotipo, o į AI444010 – arba 4 HCV genotipo infekcija sirgę pacientai. AI444043 buvo atviras vienos grupės daklatasviro su pegIFN/RBV tyrimas, kuriame dalyvavo anksčiau negydyti suaugę pacientai, sergantys lėtine 1 genotipo HCV infekcija ir infekuoti ŽIV.

AI444042 tyrimo metu pacientai 24 savaites vartojo 60 mg daklatasviro 1 kartą per parą (n = 82) arba placebo (n = 42) ir pegIFN/RBV. Daklatasviro grupės pacientai, kuriems po 4 ir 12 gydymo savaičių nenustatyta HCV RNR nebuvimo, ir visi placebo grupės paskui dar 24 savaites vartojo pegIFN/RBV. Gydytų pacientų amžiaus mediana buvo 49 metai (diapazonas nuo 20 iki 71), 77 % buvo baltieji, 19 % – juodieji afroamerikiečiai, 4 % – kilę iš ispaniškai kalbančių šalių už Ispanijos ribų (angl. *Hispanic*) arba Lotynų amerikiečiai. 10 % pacientų sirgo kompensuota ciroze, 75 % turėjo IL-28B rs12979860 ne CC genotipus. AI444042 tyrimo metu gauti gydymo rezultatai pateikiami 14 lentelėje. Atsakas būdavo greitas (po 4 savaičių 91 % of daklatasviro vartojusių pacientų HCV RNR buvo < LLOQ). SVR12 buvo dažnesnis pacientams, kurie turėjo IL-28B CC genotipą (negu turėjusiems ne CC genotipus), ir kuriems iš pradžių rasta HCV RNR < 800 000 TV/ml. Visiems pacientų, vartojusių daklatasviro, pogrupiams SVR12 buvo nuosekliai dažnesnis negu vartojusių placebo.

AI444010 tyrimo metu pacientai 12 savaičių vartojo 60 mg daklatasviro 1 kartą per parą (n = 158) ar placebo (n = 78) ir pegIFN/RBV. Į daklatasviro grupę 1 kartą per parą grupę įtraukti pacientai, kuriems HCV RNR po 4 savaičių buvo < LLOQ, o po 10 savaičių nerasta, paskui buvo atsitiktinai atrinkti dar 12 savaičių vartoti 60 mg daklatasviro ar placebo kartu su pegIFN/RBV (bendra tyrimo trukmė sudarė 24 savaites). Pacientai, kurie iš pradžių buvo įtraukti į placebo grupę arba iš pradžių įtraukti į daklatasviro grupę ir nepasiekę HCV RNR < LLOQ po 4 savaičių bei nenustatomo jos skaičiaus po 10 savaičių, toliau vartojo pegIFN/RBV, kad baigtų 48 savaičių gydymą. Šiame tyrime dalyvavusių pacientų amžiaus mediana buvo 50 metų (diapazonas nuo 18 iki 67), 79 % buvo baltieji, 13 % – juodieji afroamerikiečiai, 1 % – azijiečiai, 9 % – kilę iš ispaniškai kalbančių šalių už Ispanijos ribų (angl. *Hispanic*) arba Lotynų amerikiečiai. 7 % pacientų sirgo kompensuota ciroze, 92 % – 1 genotipo HCV (72 % – 1a ir 20 % – 1b) bei 8 % – 4 genotipo HCV infekcija. 65 % pacientų turėjo IL-28B rs12979860 ne CC genotipus.

4 genotipo HCV infekcija sirgusių pacientų gydymo duomenys, gauti tyrimo AI444010 metu, pateikiami 17 lentelėje. 1 genotipo HCV infekcija sirgusių pacientų, vartojusių daklatasviro kartu su pegIFN/RBV, SVR12 dažnis buvo 64 % (1a – 54 %, 1b – 84 %), o kartu su pegIFN/RBV vartojusių placebo – 36 %. Daklatasviro vartojusiems pacientams, sirgusiems 1 ir 4 genotipo infekcija, kurių HCV RNR kiekio duomenys gauti po 12 ir 24 savaičių, SVR12 ir SVR24 atitikimas buvo atitinkamai 97 % ir 100 %.

14 lentelė. Anksčiau negydytų pacientų, sergančių 4 genotipo HCV infekcija, gydymo daklatasviro, peginterferono alfa ir ribavirino deriniu (pegIFN/RBV) rezultatai

Tyrimas AI444042		Tyrimas AI444010	
Daklatasviras ir pegIFN/RBV	pegIFN/ RBV	Daklatasviras ir pegIFN/RBV	pegIFN/ RBV
N=82	N=42	N=12	N=6
Gydymo pabaigoje			

14 lentelė. Anksčiau negydytų pacientų, sergančių 4 genotipo HCV infekcija, gydymo daklatasviro, peginterferono alfa ir ribavirino deriniu (pegIFN/RBV) rezultatai

	Tyrimas AI444042		Tyrimas AI444010	
	Daklatasviras ir pegIFN/RBV N=82	pegIFN/RBV N=42	Daklatasviras ir pegIFN/RBV N=12	pegIFN/RBV N=6
HCV RNR nerasta	74 (90%)	27 (64%)	12 (100 %)	4 (67%)
SVR12*	67 (82%)	18 (43%)	12 (100 %)	3 (50%)
Be cirozės	56/69 (81 %)**	17/38 (45%)	12/12 (100 %)	3/6 (50%)
Su ciroze	7/9 (78%)**	1/4 (25%)	0	0
Virusologinis neveiksmingumas				
Virusologinis neveiksmingumas gydymo metu	8 (10%)	15 (36%)	0	0
Atkrytis	2/74 (3%)	8/27 (30%)	0	1/4 (25%)

* Jeigu po 12 savaičių duomenų negauta, tai gydymas laikytas veiksmingu pasibaigus tyrimo metu nustatčius HCV RNR < LLOQ.

** Ar sirgo ciroze 4 daklatasviro ir pegIFN/RBV derinio grupės pacientai, neiširta.

AI444043: 301 anksčiau negydytas pacientas, kuriam diagnozuota 1 genotipo HCV infekcija ir ŽIV infekcija (10% iš šų atvejų - su kompensuota ciroze) buvo gydomas daklatasviro ir pegIFN/RBV deriniu. Daklatasviro dozė buvo 60 mg vieną kartą per parą, koreguojant dozę dėl kartu vartojamų antiretrovirusinių vaistinių preparatų (žr 4.5 skyrių). Gydymas tų pacientų, kuriems nustatytas virusologinis atsakas [HCV RNR neaptinkama 4 ir 12 savaitėmis] buvo baigtas po 24 savaičių, o tie, kuriems nebuvo nustatytas virusologinis atsakas, gydymą pegIFN/RBV deriniu tęsė dar 24 savaites, siekiant užbaigti 48 savaites trunkantį gydymo tyrimą. Šio tyrimo metu 74% pacientai pasiekė SVR12 (1a genotipo - 70%, 1b genotipo - 79%).

Ilgalaikio veiksmingumo duomenys

Duomenys yra iš baigto tolesnio stebėjimo tyrimo, skirto ištirti daklatasviro sukeltą atsaką tvarumą apytiksliai 3 metų laikotarpiu po gydymo. 258 pacientams, po gydymo daklatasviro ir sofosbuviro (su ribavirinu arba be jo) pasiekusiems SVR12, vėliau stebėjus laikotarpį, kurio mediana 38 mėn., atkryčių nenustatyta (su atkryčiais apibrėžiamais kaip patvirtintais arba paskutiniais pasireiškusiais HCV RNA $\geq$ LLOQ). 302 pacientus, po gydymo daklatasviro ir pegIFN/RBV pasiekusius SVR12, vėliau stebėjus laikotarpį, kurio mediana 44 mėn., nustatytas atkrytis 2 % (n=6) pacientų.

Atsparumas klinikinių tyrimų metu

Pradinių su atsparumu susijusių NS5A variantų (angl. resistance-associated variants, RAV) dažnis. Klinikinių daklatasviro tyrimų metu pradinių NS5A RAV buvo nustatomi dažnai. 9 klinikinių 2/3 fazės daklatasviro, peginterferono alfa ir ribavirino derinio bei daklatasviro ir sofosbuviro (ribavirino kartu vartojant arba nevartojant) derinio tyrimų metu pradinis tokių RAV dažnis buvo 7% esant 1a genotipo infekcijai (M28T, Q30, L31 ir (arba) Y93; 11% esant 1b genotipo infekcijai (L31 ir (arba) Y93H), 51% esant 2 genotipo infekcijai (L31M), 8% esant 3 genotipo infekcijai (Y93H) ir 64% esant 4 genotipo infekcijai (L28M ir (arba) L30R).

Daklatasviro derinys su sofosbuviru

Pradinių NS5A RAV įtaka pasveikimo dažniui

Aukščiau aprašyti pradiniai NS5A RAV didelės įtakos sofosbuviro ir daklatasviro (ribavirino kartu vartojant arba nevartojant) gydytų pacientų pasveikimo dažniui neturėjo, išskyrus Y93H RAV esant 3 genotipo infekcijai (nustatyta 16 iš 192 [8%] pacientų). Pacientams, kuriems buvo 3 genotipo infekcija ir toks RAV, SVR12 dažnis buvo mažesnis (praktikoje pasibaigus atsakui į gydymą

pasireiškė atkrytis), ypač pacientams, kuriems buvo cirozė. Bendras pacientų, kuriems buvo 3 tipo infekcija ir kurie 12 savaičių buvo gydomi sofosbuviru ir daklatasviru (be ribavirino), pasveikimo dažnis esant ir nesant Y93H RAV buvo atitinkamai 7 iš 13 (54%) ir 134 iš 145 (92%). Pacientų, kuriems būtų 3 tipo infekcija ir pradinių Y93H RAV bei kurie būtų 12 savaičių gydomi sofosbuviru ir daklatasviru kartu su ribavirinu, nebuvo, todėl SVR baigčių įvertinti negalima.

Išsivystantis atsparumas

Apibendrinta 629 pacientų, kurie 2 ir 3 fazės tyrimų metu 12 arba 24 savaites vartojo sofosbuvirą ir daklatasvirą (ribavirino kartu vartojant arba nevartojant), analizė parodė, kad 34 pacientai atitiko atsparumo analizės kriterijus, remiantis virusologiniu nesėkmingumu arba ankstyvu gydymo nutraukimu, kai HCV RNR kiekis buvo didesnis kaip 1 000 TV/ml. Nustatyti su atsparumu susiję išsivystę NS5A variantai pateikiami 15 lentelėje.

15 lentelė. Gydytiems tiriamiesiems, kuriems buvo 1-3 genotipų HCV infekcija ir kuriems nepasireiškė SRV12, gydymo metu ar stebėjimo laikotarpiu naujai atsiradusių HCV NS5A pakeitimų apibendrinimas

Kategorija/ pakeitimas, n (%)	1a genotipas N=301	1b genotipas N=79	2 genotipas N=44	3 genotipas N=197
Nereagavę tiriamieji (ne-SVR12),	14*	1	2*	21**
kuriems buvo nustatyta pradinė ir vėlesnė seka su atsiradusiais NS5A RAVs***	12	1	1	20
M28: T	10 (83%)	1 (100 %)	0	16 (80%)
Q30: H, K, R	2 (17%)	--	--	0
L31: I, M, V	9 (75%)	--	--	--
P32-pašalinimas	2 (17%)	0	0	1 (5%)
H58: D, P	0	1 (100 %)	0	0
S62: L	2 (17%)	--	--	--
Y93: C, H, N	--	--	--	2 (10%)
	2 (17%)	0	0	11 (55%)

* Paciento (-ų) stebėjimas nutrūko

** Vienas pacientas, kuriam nustatytas protokolo pažeidimas (ne-SVR), pasiekė SVR

*** NS5A RAV stebėti, kai anksčiau išgydymo pozicija buvo 28, 29, 30, 31, 32, 58, 62, 92 ir 93

Su atsparumu sofosbuvirui susijęs S282T pakeitimas atsirado tik 1 pacientui, kuriam buvo 3 genotipo infekcija ir nebuvo SVR12.

Nustatyta, kad pacientams, kuriems buvo skiriama daklatasviru paremta gydymo schema, išsivystę su atsparumu daklatasvirui susiję pakeitimai po gydymo išlieka 3 metus ir ilgiau.

Daklatasviras derinys su peginterferonu alfa ir ribavirinu

Pradinis NS5A RAV (esant 1a genotipui M28T, Q30, L31 ir (arba) Y93 bei 1b genotipui L31 ir Y93) didina organizmo atsako nebuvimo riziką anksčiau negydytiems pacientams, kuriems yra 1a genotipo ir 1b genotipo infekcija. Pradinio NS5A RAV įtaka pasveikimo dažniui esant 4 genotipo infekcijai nėra aiški.

Tuo atveju, kai nepasireiškia organizmo atsako į gydymą daklatasviru, peginterferonu alfa ir ribavirinu, NS5A RAV paprastai nustatyti esant neveiksmingam gydymui (139 iš 153 1a genotipo ir 49 iš 57 1b genotipo pacientų). Dažniausiai nustatyti NS5A RAV buvo Q30E arba Q30R ir (su be kuriuo iš jų) L31M. Dauguma neveiksmingo 1a genotipo HCV infekcijos gydymo atvejų rasta NS5A variantų Q30 padėtyje (91 %, 127 iš 139), o dauguma neveiksmingo 1b genotipo HCV infekcijos gydymo atvejų – NS5A variantų L31 (76 %, 37 iš 49) ir (arba) Y93H padėtyje (69 %, 34 iš 49). Nedideliame skaičiui pacientų, kuriems yra 4 genotipo infekcija, esant neveiksmingam gydymui nustatyti L28M ir L30H/S pakeitimai.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti daklatasviro tyrimų su vienu ar daugiau vaikų, sergančių lėtiniu hepatitu C, populiacijos pogrupių duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Daklatasviro farmakokinetinės savybės tirtos sveikų suaugusiųjų ir lėtine HCV infekcija sergančių pacientų organizme. Anksčiau negydytiems pacientams, sergantiems lėtine 1 genotipo HCV infekcija, kartotinai vartojus 60 mg daklatasviro 1 kartą per parą kartu su peginterferonu alfa ir ribavirinu, daklatasviro C_{max} geometrinis vidurkis (skliausteliuose nurodomas variacijos koeficientas) buvo 1 534 (58 %) ng/ml, $AUC_{0-24 \text{ val.}}$ – 14 122 (70 %) ng×val./ml, o C_{min} – 232 (83 %) ng/ml.

Absorbcija

Išgėrus tabletę, daklatasviras greitai absorbuojamas. Jo kartotinai vartojant per burną, didžiausia koncentracija plazmoje susidaro po 1-2 val.

Daklatasviro C_{max} , AUC ir C_{min} didėja beveik proporcingai dozei. Jo vartojant 1 kartą per parą, pusiausvyros koncentracija susidaro po 4 dienų. Kai daklatasviro dozė sveikiems asmenims ir HCV infekuotiems pacientams yra 60 mg, ekspozicija būna panaši.

Tyrimai *in vitro* ir *in vivo* parodė, kad daklatasviras yra P-gp substratas. Išgėrus tabletę, absoliutus biologinis įsisavinamumas būna 67 %.

Maisto įtaka absorbcijai pavartojus per burną

Sveikiems asmenims išgėrus 60 mg daklatasviro tabletę po riebaus valgio, daklatasviro C_{max} buvo mažesnė 28 %, o AUC – 23 % mažesnė negu nevalgius. Išgėrus daklatasviro 60 mg tabletę po lengvo užkandžio, daklatasviro ekspozicija nesumažėjo.

Pasiskirstymas

Esant pusiausvyros koncentracijai, maždaug 99 % daklatasviro buvo prisijungusio prie HCV infekuotų pacientų plazmos baltymų (tirtame dozių diapazone nuo 1 mg iki 100 mg šis procentas nuo dozės nepriklausė). Po 60 mg daklatasviro dozės per burną ir vėlesnės 100 µg [^{13}C , ^{15}N] žymėto daklatasviro dozės į veną skyrimo apskaičiuotas pasiskirstymo tūris esant pusiausvyros koncentracijai buvo 47 litrai. *In vitro* tyrimai rodo, kad daklatasviras yra aktyviai ir pasyviai transportuojamas į hepatocitus. Aktyvus transportas vyksta tarpininkaujant OCT1 ir kitiems neidentifikuotiems nešikliams, tačiau ne tarpininkaujant organinių anijonų nešikliui (angl. *organic anion transporter*, OAT) Nr. 2, natrio taurocholato kotransportuojančiam polipeptidui ar OATP.

Daklatasviras slopina P-gp, OATP 1B1 ir BCRP. *In vitro* daklatasviras slopina inkstų atgalinius nešiklius, OAT 1 ir OAT 3 bei OCT2, tačiau jo klinikinės įtakos šių nešiklių substratų farmakokinetikai neįtakotų tikėtis.

Biotransformacija

Tyrimai *in vitro* ir *in vivo* parodė, kad daklatasviras yra CYP3A substratas, o jo metabolizmui svarbiausia CYP izoforma yra CYP3A4. Nė vieno metabolito koncentracija nesudarė daugiau kaip 5 % nepakitusio daklatasviro koncentracijos. Daklatasviras *in vitro* neslopino CYP fermentų 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ir 2D6 ($SK_{50} > 40 \mu\text{M}$).

Eliminacija

Sveikiems asmenims išgėrus vieną ^{14}C žymėto daklatasviro dozę, 88 % radioaktyvumo rasta išmatose (53 % nepakitusio vaisto pavidalo) ir 6,6 % šlapime (daugiausia nepakitusio vaisto pavidalo). Šie duomenys rodo, kad kepenys yra pagrindinis žmogaus daklatasviro klirens organas. *In vitro* tyrimai rodo, kad daklatasviras yra aktyviai ir pasyviai transportuojamas į hepatocitus. Aktyvus transportas vyksta tarpininkaujant OCT1 ir kitiems neidentifikuotiems nešikliams. HCV infekuotiems pacientams kartotinai vartojus daklatasviro, jo eliminacijos terminalinis pusinis periodas buvo nuo 12 iki 15 val. Po 60 mg daklatasviro dozės per burną ir vėlesnės 100 µg [^{13}C , ^{15}N] žymėto daklatasviro dozės į veną skyrimo jo suminis klirensas buvo 4,24 l/val.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Daklatasviro farmakokinetika tirta vieną 60 mg dozę per burną pavartojusių HCV neinfekuotų žmonių, kurių inkstų funkcija sutrikusi, organizme. Apskaičiuota, kad kai kreatinino klirensas yra 60, 30 ir 15 ml/min., neprisijungusio daklatasviro AUC būna atitinkamai 18 %, 39 % ir 51 % didesnis negu tuomet, kai inkstų funkcija normali. Žmonėms, sergantiems galutinės stadijos inkstų nepakankamumu, dėl kurio reikia hemodializių, bendro daklatasviro AUC yra 27 %, o neprisijungusio – 20 % didesnis negu turintiesiems normalią inkstų funkciją (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Lyginta daklatasviro farmakokinetika vieną 30 mg dozę per burną pavartojusių HCV neinfekuotų pacientų, kurių kepenų funkcija lengvai (Child-Pugh A), vidutiniškai (Child-Pugh B) arba sunkiai (Child-Pugh C) sutrikusi, ir normalią kepenų funkciją turinčių žmonių organizme. Pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, plazmoje suminė (laisvo ir prisijungusio prie baltymų) daklatasviro C_{max} ir suminis AUC buvo mažesni. Vis dėlto klinikai reikšmingos įtakos laisvo daklatasviro koncentracijai sutrikusi kepenų funkcija neturėjo (žr. 4.2 skyrių).

Senyvi žmonės

Klinikinių tyrimų duomenų populiacinė farmakokinetikos analizė parodė, kad amžius neturi pastebimos įtakos daklatasviro farmakokinetikai.

Vaikų populiacija

Daklatasviro farmakokinetika vaikų organizme netirta.

Lytis

Populiacinė farmakokinetikos analizė parodė, kad lytis yra vienas iš statistikai reikšmingų veiksnių, įtakančių apskaičiuotą geriamojo daklatasviro klirensą (moterų organizme jis buvo šiek tiek mažesnis, bet to sumažėjimo įtaka daklatasviro ekspozicijai klinikinės reikšmės neturi).

Rasė

Klinikinių tyrimų duomenų populiacinė farmakokinetikos analizė parodė, kad rasė yra statistikai reikšmingas veiksnys, kuris įtakoja per burną pavartoto daklatasviro klirensą (CL/F) ir tariamąjį pasiskirstymo tūrį (Vc/F) bei nulemia šiek tiek didesnę „kitų“ rasių (t.y. ne baltaodžių, juodaodžių ar azijiečių) ir juodaodžių pacientų ekspoziciją negu baltaodžių. Vis dėlto šis poveikis nėra tokio dydžio, kad turėtų klinikinės reikšmės daklatasviro ekspozicijai.

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksikologiniai duomenys

Tiriant kartojamų dozių toksinį poveikį gyvūnams, nustatytas poveikis kepenims (Kupffer ląstelių hipertrofija ar hiperplazija, vienbranduolių ląstelių infiltratai, tulžies latakų hiperplazija) ir antinksčiams (pakitusi citoplazmos vakuolizacija ir antinksčių žievės hipertrofija ar hiperplazija) esant panašiai į klinikinę arba šiek tiek už ją didesnei ekspozicijai (AUC). Šunims rastas sumažėjęs kaulų čiulpų ląstelių skaičius, koreliavęs su patologiniais klinikiniais pokyčiais, esant 9 kartus didesnei už klinikinę ekspozicijai (AUC). Nei vieno iš šių poveikių žmonėms nenustatyta.

Kancerogeninis ir mutageninis poveikis

Ekspozicijai (AUC) 8 ir 4 kartus viršijus klinikinę, daklatasviro kancerogeninio poveikio atitinkamai pelėms ir žiurkėms nepasireiškė. Mutagenizės (Ames) testas *in vitro* ir žinduolių mutacijų mėginiai su kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelėmis mutageninio ar klastogeninio poveikio neparodė. Tokio poveikio nenustatyta ir atliekant per burną duodamo vaistinio preparato mikrobranduolio tyrimą *in vivo* su žiurkėmis.

Vaisingumas

Jokia tirta daklatasviro dozė neveikė žiurkių patelių vaisingumo. Didžiausia patelių, kurioms nenustatyta sutrikimų, ekspozicija (AUC) 18 kartų viršijo klinikinę. Tiriant žiurkių patinų reprodukcijos rodiklius, nustatytas tik sumažėjęs prostatos ir (ar) sėklinių pūslelių svoris bei

minimaliai padidėjęs pakitusios formos spermatozoidų kiekis 200 mg/kg dozės grupės gyvūnams, tačiau tai nekenkė vaisingumui ir nesumažino gyvybingų embrionų skaičiaus. Šios dozės grupės patinų ekspozicija (AUC) 19 kartų viršijo klinikinę.

Embriono ir vaisiaus vystymasis

Daklatasviras sukelia embriotoksinį ir teratogeninį poveikį žiurkėms esant ≥ 4 kartus, o triušiams – ≥ 16 kartų didesnei už klinikinę ekspozicijai (AUC). Toksinis poveikis vystymuisi pasireiškė dažnesniu embrionų ir vaisių žuvimu, sumažėjusiu vaisių kūno svoriu bei dažnesniais vaisių apsigimimais ir vystymosi variacijomis. Daugiausia apsigimimų rasta žiurkių smegenyse, kaukolėje, akyse, ausyse, nosyje, lūpose, gomuryje ir galūnėse bei triušių šonkauliuose ir kardiovaskulinėje sistemoje. Kai žiurkių ekspozicija (AUC) 25 kartus, o triušių 72 kartus viršijo klinikinę, nustatytas toksinis poveikis šių abiejų rūšių vaikingoms patelėms – jų žuvimai, abortai, kenksmingi klinikiniai požymiai, sumažėjęs kūno svoris ir sumažėjęs maisto suvartojimas.

Tiriant poveikį žiurkių prenataliniam ir ponataliniam vystymuisi, nenustatyta nei toksinio poveikio vaikingoms patelėms, nei palikuonių vystymuisi, kai paros dozė buvo iki 50 mg/kg (ekspozicija [AUC] 2 kartus viršijo klinikinę). Toksinis poveikis didžiausios dozės (100 mg/kg per parą) grupės vaikingoms žiurkių patelėms pasireiškė jų dvėsimu ir distocija, o palikuonių vystymuisi – nežymiu jų gyvybingumo perinataliniu ir neonataliniu periodais sumažėjimu bei mažesniu kūno svoriu atsivedant, kuris išliko iki gyvūnams suaugant (duodant šią dozę, ekspozicija [AUC] 4 kartus viršijo klinikinę).

Išskyrimas su pienu

Laktacijos metu daklatasviro išskiriama į žiurkių pieną, kuriame jo koncentracija 1,7-2 kartus viršija esančią maitinančios žiurkės plazmoje.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Bevandenė laktozė
Mikrokristalinė celiuliozė
Kroskarmeliozės natrio druska
Silicio dioksidas (E551)
Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis 400
Indigokarmino aliumininis dažiklis (E132)
Geltonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Neuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Polivinilchlorido/polichlorotrifluoretileno (PVC/PCTFE) permatomos lizdinės plokštelės aliumininės folijos paviršiumi.

Pakuotėje yra 28 plėvele dengtos tabletės perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Pakuotėje yra 28 plėvele dengtos tabletės neperforuotose kalendorinėse lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/939/001

EU/1/14/939/002

EU/1/14/939/003

EU/1/14/939/004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2014 m. rugpjūčio 22 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM m. {mėnesio} mėn. DD d.}

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparatų charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
Siekiant įvertinti si Daklinza susijusios hepatoceliulinės karcinomos pasikartojimą, registruotojas turi atlikti prospektyvinį saugumo tyrimą panaudojamas duomenis iš gerai apibrėžtos grupės pacientų kohortos ir remdamasis suderintu protokolu. Galutinė tyrimo ataskaita turi būti pateikta:	2023 m. 2-ąją ketvirtį

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖS KARTONINĖS DĖŽUTĖS TEKSTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Daklinza 30 mg plėvele dengtos tabletės
Daclatasvirum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 30 mg daklatasviro (dihidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 plėvele dengtos tabletės
28 x 1 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEIBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/939/001 28 tabletės (kalendorinė pakuotė)
EU/1/14/939/002 28 x 1 tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILO RAŠTU

Daklinza 30 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

FC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

DALOMŲJŲ (PERFORUOTŲ) LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ TEKSTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Daklinza 30 mg tabletės
Daclatasvirum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

BMS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

KALENDORINIŲ (NEPERFORUOTŲ) LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ TEKSTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Daklinza 30 mg tabletės
Daclatasvirum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Pirmadienis Antradienis Trečiadienis Ketvirtadienis Penktadienis Šeštadienis Sekmdienis

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖS KARTONINĖS DĖŽUTĖS TEKSTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Daklinza 60 mg plėvele dengtos tabletės
Daclatasvirum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 60 mg daklatasviro (dihidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 plėvele dengtos tabletės
28 x 1 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEPIAMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/939/003 28 tabletės (kalendorinė pakuotė)
EU/1/14/939/004 28 x 1 tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILO RAŠTU

Daklinza 60 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

FC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

DALOMŲJŲ (PERFORUOTŲ) LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ TEKSTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Daklinza 60 mg tabletės
Daclatasvirum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

BMS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

KALENDORINIŲ (NEPERFORUOTŲ) LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ TEKSTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Daklinza 60 mg tabletės
Daclatasvirum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Pirmadienis Antradienis Trečiadienis Ketvirtadienis Penktadienis Šeštadienis Sekmdienis

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Daklinza 30 mg plėvele dengtos tabletės

Daklinza 60 mg plėvele dengtos tabletės

Daklatasviras (daclatasvirum)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Daklinza ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Daklinza
3. Kaip vartoti Daklinza
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Daklinza
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Daklinza ir kam jis vartojamas

Daklinza veiklioji medžiaga yra daklatasviras. Šio vaisto vartojama gydyti suaugusiems žmonėms, sergantiems hepatitu C (kepenų infekcine liga, kurią sukelia hepatito C virusas).

Šis vaistas neleidžia hepatito C virusui daugintis ir pažeisti naujų ląstelių. Dėl to jis mažina hepatito C virusų kiekį organizme ir ilgainiui pašalina virusus iš kraujo.

Daklinza visada vartojamas kartu su kitais vaistais nuo hepatito C infekcijos (atskirai jos vartoti negalima).

Labai svarbu taip pat perskaityti visų vaistų, kurių vartojate kartu su Daklinza, pakuotės lapelius. Jeigu kiltų klausimų dėl Jūsų vartojamų vaistų, klauskite gydytojo arba vaistininko.

2. Kas žinotina prieš vartojant Daklinza

Daklinza vartoti negalima:

- jeigu yra alergija daklatasvirui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos šio lapelio 6 skyriuje);
- jeigu per burną arba kitu būdu, kuris nulemia poveikį visam organizmui, vartojate kurio nors iš šių vaistų:
 - fenitoino, karbamazepino, okskarbazepino arba fenobarbitalio (jų skiriama norint išvengti traukulių dėl epilepsijos);
 - rifampicino, rifabutino arba rifapentino (antibiotikų tuberkuliozei gydyti);
 - deksametazono (steroido alerginėms ir uždegiminėms ligoms gydyti);
 - vaistų, kurių sudėtyje yra jonažolės (*Hypericum perforatum*, augalinio preparato).

Aukščiau išvardyti vaistai silpnina Daklinza poveikį, todėl jis gali neveikti. Jeigu vartojate kurio nors iš šių vaistų, apie tai nedelsdami pasakykite gydytojui.

Daklinza visada vartojamas kartu su kitais vaistais nuo hepatito C, todėl perskaitykite vaistų, kurių ruošiatės vartoti kartu, pakuotės lapelių skyrių „Vartoti negalima“. Jeigu pakuotės lapeliuose ko nors nesuprastumėte, pasikonsultuokite su gydytoju arba vaistininku.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Daklinza.

Pasakykite gydytojui, jeigu:

- jeigu šiuo metu vartojate arba pastaruosius kelis mėnesius vartojote vaisto amjodarono nuo širdies ritmo sutrikimo (jeigu vartojate (vartojote) šio vaisto, gydytojas gali apsvarstyti galimybę skinti kitų vaistų);
- esate ar buvote užsikrėtęs hepatito B virusu, nes gydytojas gali norėti atidžiau Jus stebėti;
- Jūsų kepenys pažeistos, sutrikusi jų veikla (t.y. jeigu sergate dekompensuota kepenų liga);
- sergate diabetu. Gali būti, kad pradėjus vartoti Daklinza, reikės atidžiau stebėti gliukozės kiekį Jūsų kraujyje ir (arba) pakoreguoti Jums taikomą gydymą vaistais nuo diabeto. Pradėjus gydymą tokiais vaistais, kaip Daklinza, kai kuriems diabetu sergantiems pacientams, kraujyje sumažėjo cukraus kiekis (hipoglikemija).

Nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jeigu vartojate vaistų nuo širdies sutrikimų ir gydymo laikotarpiu Jums pasireikštų:

- dusulys;
- galvos sukimasis;
- stiprus, juntamas širdies plakimas;
- apalpinimas.

Vaikams ir paaugliams

Jaunesniems kaip 18 metų pacientams Daklinza vartoti nerekomenduojama, nes šio vaisto poveikis vaikams ir paaugliams dar neištirtas.

Kiti vaistai ir Daklinza

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai svarbu dėl to, kad Daklinza gali keisti kitų vaistų veikimą, o kai kurie kiti vaistai – Daklinza veikimą. Jeigu vartojate tam tikrų vaistų, gydytojui gali tekti pakoreguoti Daklinza dozę, o kartu su kai kuriais vaistais Daklinza vartoti negalima.

Daklinza negalima vartoti kartu su šiais vaistais:

- fenitoinu, karbamazepinu, okskarbazepinu, fenobarbitaliu (jų skiriama norint išvengti traukulių dėl epilepsijos);
- rifampicinu, rifabutinu, rifapentinu (antibiotikais tuberkuliozei gydyti);
- deksametazonu (steroidu alerginėms ir uždegiminėms ligoms gydyti);
- vaistais, kurių sudėtyje yra jonažolės (*Hypericum perforatum*, augalinio preparato).

Šie vaistai silpnina Daklinza poveikį, todėl gydymas neveiks. Jeigu vartojate kurio nors iš jų, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate kurio nors iš šių vaistų:

- amjodaroną – nuo širdies ritmo sutrikimo;
- atazanavirą su ritonaviru, atarNAVIR su kobicistatu, elvitegraviru, kobicistato, emtricitabino, tenofoviru, dizoproksilio fumarato derinio tablečių, etravirino, nevirapino, arba efavirenzo (jie skirti ŽIV infekcijai gydyti);
- boceprevirą arba telaprevirą (jie skirti hepatito C infekcijai gydyti);
- klaritromicino, telitromicino arba eritromicino (jie skirti bakterijų infekcijoms gydyti);
- varfarino ir kiti panašius vaistus, vadinamų vitamino K antagonistais, vartojamų kraujui skystinti. Jūsų gydytojui gali reikėti dažniau atlikti Jūsų kraujo tyrimus, kad galėtų patikrinti, kaip gerai gali krešėti Jūsų kraujas;

- dabigatrano eteksilato (jo skiriama, kad nesusidarytų kraujo krešulių);
- ketokonazolo, itraconazolo, pozakonazolo arba vorikonazolo (jie skirti grybelių infekcijoms gydyti);
- verapamilio, diltiazemo, nifedipino arba amlodipino (jie skirti kraujospūdžiui mažinti);
- rozuvastatino, atorvastatino, fluvastatino, simvastatino, pitavastatino arba pravastatino (jie skirti cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti);
- geriamųjų kontraceptikų.

Jeigu vartojate kai kurių iš šių vaistų, gydytojui gali tekti pakoreguoti Daklinza dozę.

Nėštumas ir kontracepcija

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, apie tai pasakykite gydytojui. Pastojus reikia nedelsiant nutraukti Daklinza vartojimą ir pranešti gydytojui.

Nėštumo metu Daklinza vartoti negalima.

Jeigu galite pastoti, tai naudokite veiksmingą kontracepciją, kol vartojate Daklinza ir paskui dar 5 savaites.

Kartais Daklinza vartojamas kartu su ribavirinu. Ribavirinas gali pažeisti dar negimusį kūdikį. Dėl to labai svarbu nepastoti šio vaisto vartojant moteriai arba jos partneriui.

Žindymo laikotarpis

Nėra žinoma, ar Daklinza išskiriamas į motinos pieną, todėl šio vaisto vartojimo laikotarpiu žindyti negalima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Kai kuriems pacientams, vartojusiems šį vaistą kartu su kitais nuo hepatito C infekcijos, svaigo galva, sutriko dėmesys ir regėjimas. Jeigu pasireiškė kuris nors iš šių poveikių, tai nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

Daklinza sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių (pvz., laktozės), kreipkitės į jį, prieš pradėdami vartoti Daklinza.

Daklinza sudėtyje yra natrio

Didžiausioje Daklinza dozėje (90 mg) yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Daklinza

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė

Rekomenduojama Daklinza dozė yra **60 mg 1 kartą per parą**. Nurykite tabletes nepažeistą. Dėl labai nemalonaus skonio jos negalima kramtyti ar traiškyti. Daklinza galima vartoti valgant arba kitu laiku.

Kai kurie kiti vaistai gali sąveikauti su Daklinza ir keisti jos kiekį organizme. Jeigu vartojate kurio nors iš tokių vaistų, gydytojas gali nuspręsti pakeisti Daklinza paros dozę, kad užtikrintų saugų ir veiksmingą gydymą.

Daklinza visada skiriamas kartu su kitais vaistais nuo hepatito C infekcijos, todėl būtinai perskaitykite ir kitų vaistų pakuotės lapelius. Jei kiltų klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek laiko vartoti Daklinza

Daklinza vartokite gydytojo nurodytą laiką.

Daklinza vartojamas 12 savaičių arba 24 savaites. Gydomo trukmė priklauso nuo to, ar anksčiau vartojote vaistų nuo hepatito C infekcijos, Jūsų kepenų būklės ir nuo kitų kartu su Daklinza vartojamų vaistų. Kitų vaistų gali tekti vartoti nevienodą laiką.

Ką daryti pavartojus per didelę Daklinza dozę?

Netyčia išgėrę daugiau Daklinza tablečių negu nurodė gydytojas, iš karto pasikonsultuokite su juo arba kreipkitės į artimiausią ligoninę. Turėkite su savimi vaisto lizdinę plokštelę, kad galėtumėte lengvai paaiškinti, kokio vaisto išgėrėte.

Pamiršus pavartoti Daklinza

Svarbu nepraleisti šio vaisto dozių.

Jeigu jo dozę vis dėlto praleistumėte:

- jei po įprasto Daklinza vartojimo laiko praėjo iki 20 val., tai užmirštą Daklinza tabletę išgerkite kuo greičiau, o kitą dozę gerkite įprastu laiku;
- jei po įprasto Daklinza vartojimo laiko praėjo 20 val. arba daugiau, tai užmirštą Daklinza tabletę praleiskite, palaukite ir išgerkite kitą dozę įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės (iš karto dviejų tablečių).

Nustojus vartoti Daklinza

Svarbu vartoti Daklinza visą nustatytą gydymo laikotarpį, nes kitaip jis gali nepavirti hepatito C viruso. **Nenustokite vartoti Daklinza, jeigu to nenurodė gydytojas.**

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Daklinza vartojant kartu su sofosbuviru (be ribavirino), gauta pranešimų apie toliau išvardytą šalutinį poveikį.

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- galvos skausmas, nuovargis.

Dažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- pablogėjęs miegas;
- svaigulys;
- migrena;
- pykinimas, viduriavimas, pilvo skausmas;
- sąnarių skausmas; raumenų skausmas ar skausmingumas ne dėl fizinio krūvio.

Daklinza vartojant kartu su sofosbuviru ir ribavirinu, gauta pranešimų apie toliau išvardytą šalutinį poveikį.

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- galvos skausmas, pykinimas, nuovargis;
- sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių kiekis (mažakraujystė).

Dažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- sumažėjęs apetitas;
- pablogėjęs miegas, irzlumas;
- svaigulys;
- migrena;
- dusulys, kosulys, užsikimšusi nosis;
- karščio pylimai;
- sausa oda, neįprastas plaukų slinkimas ar išplonėjimas, išbėrimas, niežulys;

- viduriavimas, vėmimas, pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas, rėmuo, dujų perteklius skrandyje ar žarnose;
- sausa burna;
- sąnarių skausmas, raumenų skausmas ar skausmingumas ne dėl fizinio krūvio.

Daklinza vartojant kartu su peginterferonu alfa ir ribavirinu, užfiksuotas toks pats šalutinis poveikis kaip nurodytas šių vaistų pakuotės lapeliuose. Dažniausio tokio šalutinio poveikio sąrašas pateikiamas žemiau.

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- sumažėjęs apetitas;
- pablogėjęs miegas;
- galvos skausmas;
- dusulys;
- pykinimas;
- nuovargis;
- panašus į gripą negalavimas, karščiavimas;
- niežulys, sausa oda, neįprastas plaukų slinkimas arba išplonėjimas, išbėrimas;
- viduriavimas;
- kosulys;
- sąnarių skausmas, raumenų skausmas ar skausmingumas ne dėl fizinio krūvio, neįprastas silpnumas;
- irzlumas;
- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis (mažakraujystė), sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Daklinza

Šį vaistą laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „Tinka iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Daklinza sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra daklatasviras. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 30 mg arba 60 mg daklatasviro (dihidrochlorido pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - *tabletės šerdyje*: bevandenė laktozė (žr. 2 skyrių), mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, silicio dioksidas (E551) ir magnio stearatas;
 - *plėvelėje*: hipromeliozė, titano dioksidas (E171), makrogolis 400, indigokarmino aliumininis dažiklis (E132), geltonasis geležies oksidas (E172).

Daklinza išvaizda ir kiekis pakuotėje

Daklinza 30 mg plėvele dengta tabletė yra žalia, abipus išgaubta, penkiakampė. Vienoje jos pusėje įgilinta žyma „BMS“, kitoje – „213“.

Daklinza 60 mg plėvele dengta tabletė yra šviesiai žalia, abipus išgaubta, penkiakampė. Vienoje jos pusėje įgilinta žyma „BMS“, kitoje – „215“.

Daklinza 30 mg ir 60 mg plėvele dengtos tabletės tiekiamos pakuotėse po 28 tabletes neperforuotose kalendorinėse lizdinėse plokštelėse ir perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: +370 52 309140

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42 00

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Bristol-Myers Squibb AB hjá Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Bristol-Myers SquibbKft.
Tel: +371 67708347

Portugal

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

România

Bristol-Myers SquibbKft.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 250

Sverige

Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 60

Jungtinė Karalystė

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas <{MMMM-mm}>.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.