

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Daklinza 30 mg apvalkotās tabletes

Daklinza 60 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Daklinza 30 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur daklatazvīra dihidrohlorīdu, kas atbilst 30 mg daklatazvīra (daclatasvirum).

Daklinza 60 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur daklatazvīra dihidrohlorīdu, kas atbilst 60 mg daklatazvīra (daclatasvirum).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra 30 mg apvalkotā tablete satur 58 mg laktozes (bez ūdeņiem).

Katra 60 mg apvalkotā tablete satur 116 mg laktozes (bez ūdeņiem).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Daklinza 30 mg apvalkotās tabletes

Zaļa, abpusēji izliekta, piecstūru tablete, izmērs 7,2 mm x 7,0 mm, ar iespiestu “BMS” vienā pusē un “213” otrā pusē.

Daklinza 60 mg apvalkotās tabletes

Gaiši zaļa, abpusēji izliekta piecstūru tablete, izmērs 9,1 mm x 8,9 mm, ar iespiestu “BMS” vienā pusē un “213” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Daklinza kombinācijā ar citām zālēm indicēta hroniska C hepatīta vīrusa (HCV) infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem (skatīt 4.2, 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Informāciju par aktivitāti konkrētu HCV genotipu gadījumā skatīt 4. 4. un 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Daklinza jāsāk un jāuzrauga hroniska C hepatīta ārstēšanā pieredzējušam ārstam.

Devas

Ieteicamā Daklinza deva ir 60 mg vienreiz dienā perorāli, neatkarīgi no ēdienreizēm.

Daklinza jālieto kombinācijā ar citām zālēm. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Daklinza jāizlasa arī citu terapijas shēmā ietvertu zāļu apraksti.

1. tabula. Ieteicamā Daklinza kombinētās terapijas shēma bez interferona

Pacientu populācija*	Shēma un tās izmantošanas ilgums
<i>1. vai 4. GT HCV</i>	
Pacienti, kam nav cirozes	Daklinza + sofosbuvīrs 12 nedēļas
Pacienti, kam ir ciroze <i>A vai B pakāpe pēc CP klasifikācijas</i>	Daklinza + sofosbuvīrs + ribavirīns 12 nedēļas vai Daklinza + sofosbuvīrs (bez ribavirīna) 24 nedēļas
<i>C pakāpe pēc CP klasifikācijas</i>	Daklinza + sofosbuvīrs ± ribavirīns 24 nedēļas (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).
<i>3. GT HCV</i>	
Pacienti, kam nav cirozes	Daklinza + sofosbuvīrs 12 nedēļas
Pacienti, kam ir ciroze	Daklinza + sofosbuvīrs ± ribavirīns 24 nedēļas (skatīt 5.1. apakšpunktu)
<i>Recidivējoša 1., 3. vai 4. GT HCV infekcija pēc aknu transplantācijas</i>	
Pacienti, kam nav cirozes	Daklinza + sofosbuvīrs + ribavirīns 12 nedēļas (skatīt 5.1. apakšpunktu)
A vai B pakāpes ciroze pēc CP klasifikācijas 1. vai 4. GT 3. GT	Daklinza + sofosbuvīrs + ribavirīns 12 nedēļas Daklinza + sofosbuvīrs ± ribavirīns 24 nedēļas
C pakāpes ciroze pēc CP klasifikācijas	Daklinza + sofosbuvīrs ± ribavirīns 24 nedēļas (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

GT – genotips; CP – Child Pugh

* Ietver pacientus, kuri vienlaikus inficēti ar cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV). Ieteicamās HIV pretvīrusu zāļu devas skatīt 4.5. apakšpunktā.

Daklinza + alfa peginterferons + ribavirīns

Sāda shēma ir alternatīvs ieteicamais terapijas veids pacientiem ar 4. genotipa infekciju, kuriem nav cirozes vai ir kompensēta ciroze. Daklinza jālieto 24 nedēļas kombinācijā ar 24-48 nedēļas ilgu alfa peginterferona un ribavirīna lietošanu.

– ja HCV RNS nav konstatējama ne terapijas 4. ne 12. nedēļā, visus trīs shēmas komponentus var turpināt lietot pavisam 24 nedēļu garumā.

– Ja ir sasniegts stāvoklis, kad nav konstatējama HCV RNS, bet ne terapijas 4. ne 12. nedēļā, Daklinza lietošana jāpārtrauc 24. nedēļā, bet alfa peginterferona un ribavirīna lietošana jāturpina, lai tās kopējais ilgums būtu 48 nedēļas.

Norādījumi par ribavirīna devām

Lietojot kombinācijā ar Daklinza, ribavirīna devu nosaka atkarībā no ķermeņa masas (1000 vai 1200 mg pacientiem, kuru ķermeņa masa ir attiecīgi <75 kg vai ≥75 kg). Skatīt ribavirīna zāļu aprakstu.

Pacientiem, kam ir A, B vai C pakāpes ciroze vai HCV infekcijas recidīvs pēc aknu transplantācijas, ribavirīna ieteicamā sākumdeva ir 600 mg, kas jāieņem kopā ar ēdienu. Ja sākumdeva ir labi panesama, to var pakāpeniski palielināt līdz maksimālajai jeb 1000–1200 mg dienā (robežvērtība 75 kg). Ja sākumdeva nav labi panesama, to var samazināt atkarībā no klīniskajām indikācijām, pamatojoties uz hemoglobīna līmeņa un kreatinīna klīrensa noteikšanas rezultātiem (skatīt 2. tabulu).

2. tabula. Norādījumi par ribavirīna devām, ja tās pacientiem, kam ir ciroze vai transplantēts orgāns, tiek lietotas vienlaikus ar Daklinza

Laboratorisko parametru vērtības vai klīniskie kritēriji	Norādījumi par ribavirīna devām
Hemoglobīna līmenis	
>12 g/dl	600 mg dienā
> 10–12 g/dl	400 mg dienā
> 8,5–10 g/dl	200 mg dienā
≤8,5 g/dl	Jāpārtrauc ribavirīna lietošana
Kreatinīna klīrenss	
> 50 ml/min	Ievērot iepriekšminētos norādījumus saistībā ar hemoglobīna līmeni
>30 – ≤50 ml/min	Pa 200 mg katru otro dienu
≤30 ml/min vai tiek izmantota hemoģilīze	Jāpārtrauc ribavirīna lietošana

Devas pielāgošana, lietošanas pārtraukšana uz laiku un terapijas izbeigšana

Daklinza devas pielāgošana, lai mazinātu ievēlamās blakusparādības, nav ieteicama. Ja nevēlamo blakusparādību dēļ ir jāpārtrauc šīs shēmas zāļu lietošana, Daklinza nedrīkst lietot monoterapijas veidā.

Pretvīrusu terapijas pārtraukšanas noteikumu, kas attiektos uz Daklinza un sofosbuvīra kombināciju, nav.

Ārstēšanas izbeigšana pacientiem ar nepietiekamu viroloģisko atbildes reakciju ārstēšanas laikā ar Daklinza, alfa peginterferonu un ribavirīnu

Maz ticams, ka pacienti ar nepietiekamu viroloģisko atbildes reakciju ārstēšanas laikā sasniegs noturīgu viroloģisko atbildes reakciju (SVR – *sustained virologic response*), tāpēc šiem pacientiem iesakām pārtraukt ārstēšanu. HCV RNS sliekšnis, kad būtu jāpārtrauc ārstēšana (t.i., ārstēšanas pārtraukšanas noteikums), parādīts 3. tabulā.

3. tabula. Ārstēšanas pārtraukšanas noteikumi pacientiem, kas saņem Daklinza kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu un kam ir nepietiekama viroloģiskā atbildes reakcija ārstēšanas laikā

HCV RNS	Rīcība
4. ārstēšanas nedēļa: >1000 SV/ml	Pārtraukt Daklinza, alfa peginterferona un ribavirīna lietošanu
12. ārstēšanas nedēļa: ≥25 SV/ml	Pārtraukt Daklinza, alfa peginterferona un ribavirīna lietošanu

3. tabula. Ārstēšanas pārtraukšanas noteikumi pacientiem, kas saņem Daklinza kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu un kam ir nepietiekama viroloģiskā atbildes reakcija ārstēšanas laikā

HCV RNS	Rīcība
24. ārstēšanas nedēļa: ≥ 25 SV/ml	Pārtraukt alfa peginterferona un ribavirīna lietošanu (ārstēšana ar Daklinza ir pabeigta 24. nedēļā)

Ieteikumi par vienlaicīgi lietoto zāļu devām

Spēcīgi citohroma P450 enzīma 3A4 (CYP3A4) inhibitori

Lietojot kopā ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, Daklinza deva jāsamazina līdz 30 mg vienreiz dienā.

Vidēji spēcīgi CYP3A4 induktori

Lietojot kopā ar vidēji spēcīgiem CYP3A4 induktoriem, Daklinza deva jāpalielina līdz 90 mg vienreiz dienā. Skatīt 4.5. apakšpunktu.

Izlaistas devas

Pacientiem jānorāda, ka gadījumos, kad izlaista Daklinza deva, tā jālieto pēc iespējas ātrāk, ja par to atceras 20 stundu laikā pēc paredzētā lietošanas laika. Taču, ja par izlaist devu atceras vairāk nekā 20 stundas pēc paredzētā laika, deva jāizlaiž, un nākamā deva jālieto paredzētajā laikā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem, kuru vecums ir ≥ 65 gadiem, Daklinza deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar jebkādas pakāpes nieru darbības traucējumiem Daklinza deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem (*Child-Pugh A*, punktu skaits 5–6), vidēji smagiem (*Child-Pugh B*, punktu skaits 7–9) vai smagiem (*Child-Pugh C*, punktu skaits ≥ 10) aknu darbības traucējumiem Daklinza deva nav jāpielāgo (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Daklinza lietošanas drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Daklinza jālieto iekšķīgi, neatkarīgi no ēdienreizēm. Pacienti jāinformē, ka tablete jānorij vesela. Aktīvās vielas neātikamās garšas dēļ apvalkoto tableti nedrīkst košļāt vai sasmalcināt.

4.2. Kontraindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas spēcīgi inducē citohromu P450 3A4 (CYP3A4) un P-glikoproteīna transporta olbaltumvielu (P-gp) un tādējādi var izraisīt mazāku Daklinza iedarbību un efektivitātes zudumu. Šīs aktīvās vielas ir, piemēram, bet ne tikai, fenitoīns, karbamazepīns, okskarbazepīns, fenobarbitāls, rifampicīns, rifabutīns, rifapentīns, sistēmiski lietots deksametazons un divšķautņu asinszāles (*Hypericum perforatum*) augu preparāts.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Daklinza nedrīkst lietot monoterapijas veidā. Hroniskas HCV infekcijas ārstēšanai Daklinza jālieto kombinācijā ar citām zālēm (skatīt 4.1. un 4.2. apakšpunktu).

Smaga bradikardija un sirds blokāde

Ja Daklinza lieto kombinācijā ar sofosbuvīru un vienlaicīgi lieto amiodaronu kopā ar citām zālēm, kas palēnina sirdsdarbību, vai bez tām, ziņots par smagas bradikardijas un sirds blokādes gadījumiem. Mehānisms nav noteikts.

Vienlaicīga lietošana ar amiodaronu Sofosbuvīra plus tiešas iedarbības antivirālo līdzekļu (*direct-acting antivirals - DAA*) klīniskās izstrādes laikā bija ierobežota. Gadījumi var būt potenciāli dzīvībai bīstami, tādēļ pacientiem, kuri lieto Daklinza un sofosbuvīru, amiodaronu drīkst lietot tikai tad, ja ir citu alternatīvu antiaritmisko līdzekļu terapijas neapenesība vai tā ir kontrindicēta.

Ja vienlaicīga amiodarona lietošana tiek uzskatīta par nepieciešamu, uzsākot lietot Daklinza kombinācijā ar sofosbuvīru, pacientus ieteicams rūpīgi uzraudzīt. Pacienti, kuriem noteikts augsts bradīaritmijas risks, 48 stundas nepārtraukti jāuzrauga atbilstošos klīniskos apstākļos.

Amiodarona garā eliminācijas pusperioda dēļ arī pacientiem, kuri dažu pēdējo mēnešu laikā ir pārtraukuši amiodarona lietošanu un sāks lietot Daklinza kombinācijā ar sofosbuvīru, jāveic atbilstoša uzraudzība.

Visi pacienti, kas lieto Daklinza un sofosbuvīru kombinācijā ar amiodaronu un citām zālēm, kas palēnina sirdsdarbību, vai bez tām, jābrīdina arī par bradikardijas un sirds blokādes simptomiem un jānorāda, ka to parādīšanās gadījumā nekavējoties jāvērsas pēc medicīniskas konsultācijas.

Aktivitāte noteikta genotipa gadījumā

Informāciju par ieteicamajām shēmām dažādu HCV genotipu gadījumā skatīt 4.2. apakšpunktā.

Informāciju par viroloģisko un klīnisko aktivitāti noteiktā genotipa gadījumā skatīt 5.1. apakšpunktā.

Dati par Daklinza un sofosbuvīra lietošanu 2. genotipa infekciju ārstēšanai ir ierobežoti.

Ally 3 (AI444218) pētījuma dati atbalsta 12 nedēļu Daklinza un sofosbuvīra ārstēšanas ilgumu iepriekš neārstētiem un ārstētiem pacientiem, kuriem ir 3. genotipa infekcija bez cirozes. SVR zemāki rādītāji tika novēroti pacientiem ar cirozi (skatīt 5.1. apakšpunktu). Dati no eksperimentālās lietošanas programmām, kurās iekļauti pacienti ar 3. genotipa infekciju un cirozi, atbalsta šiem pacientiem Daklinza + sofosbuvīra lietošanu 24 nedēļas. Ribavirīna pievienošanas nozīme šai shēmai ir neskaidra (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Klīniskie dati, kas pamato Daklinza un sofosbuvīra lietošanu pacientiem ar 4. un 6. genotipa HCV infekciju, ir ierobežoti. Klīniskie dati par pacientiem ar 5. genotipa HCV infekciju nav pieejami (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacienti, kam ir C pakāpes aknu slimība (pēc Child-Pugh klasifikācijas)

Daklinza efektivitāte un drošums, ārstējot HCV infekciju pacientiem, kam ir C pakāpes aknu slimība (pēc Child-Pugh klasifikācijas), ir vērtēta klīniskajā pētījumā ALLY-1 (jeb AI444215, kura laikā Daklinza, sofosbuvīra un ribavirīna kombinācija tika lietota 12 nedēļas. Tomēr jāatzīst, ka SVR sastopamība bija mazāka nekā pacientiem ar A un B pakāpi (pēc Child-Pugh klasifikācijas). Tādēļ pacientiem ar C pakāpi (pēc Child-Pugh klasifikācijas) ir ieteicama konservatīva terapijas shēma, kas paredz Daklinza + sofosbuvīra ± ribavirīna lietošanu 24 nedēļu garumā (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu). Pēc katra konkrētā pacienta klīniskas izmeklēšanas terapijas shēmu var papildināt arī ar ribavirīnu.

HCV/HBV (B hepatīta vīrusa) vienlaicīga infekcija

Saņemti ziņojumi par B hepatīta vīrusa (HBV) reaktivācijas gadījumiem tiešas darbības pretvīrusu līdzekļu lietošanas laikā vai pēc tam. Dažkārt šie gadījumi beigušies letāli. Pirms ārstēšanas sākšanas visiem pacientiem jāveic HBV skrīnings. Ar HBV/HCV inficētiem pacientiem ir HBV reaktivācijas risks, tāpēc tie jānovēro un jāārstē atbilstoši spēkā esošajām klīniskajām vadlīnijām.

Atkārtota ārstēšana ar daklatazvīru

Daklinza efektivitāte atkārtotas ārstēšanas shēmas ietvaros pacientiem, kas iepriekš lietojuši NS5A inhibitoru, nav noskaidrota.

Nosacījumi par grūtniecību un pretapaugļošanās līdzekļu lietošanu

Daklinza nedrīkst lietot grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus. Ļoti efektīvu kontracepciju jāturpina izmantot vēl 5 nedēļas pēc Daklinza terapijas beigām (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Lietojot Daklinza kombinācijā ar ribavīrīnu, jāievēro ribavīrīna lietošanas kontrindikācijas un brīdinājumi. Visām dzīvnieku sugām, kas bijušas pakļautas ribavīrīna iedarbībai, atklāta nozīmīga teratogēniska un/vai embriocīda iedarbība, tāpēc jāievēro ļoti liela piesardzība, lai pacientes un vīrieši kārtas pacientu partneres izsargātos no grūtniecības (skatīt ribavīrīna zāļu aprakstu).

Mijiedarbība ar zālēm

Lietošana vienlaicīgi ar Daklinza var ietekmēt citu zāļu koncentrāciju un citas zāles var ietekmēt daklatazvīra koncentrāciju. Zāļu, kuru lietošana kopā ar Daklinza iespējamā terapija ir efektīva, zuduma dēļ ir kontrindicēta, sarakstu skatīt 4.3. apakšpunktā. Informāciju par pierādītu vai iespējami nozīmīgu zāļu mijiedarbību skatīt 4.5. apakšpunktā

Lietošana cukura diabēta pacientiem

Uzsākot C hepatīta vīrusa (CHV) infekcijas ārstēšanu ar DAA, cukura diabēta pacientiem var uzlaboties glikozes kontrole, kas potenciāli var izraisīt simptomātisku hipoglikēmiju. Cukura diabēta pacientiem, kuriem uzsākta ārstēšana ar DAA, ir rūpīgi jākontrolē cukura līmenis, jo īpaši ārstēšanas pirmo 3 mēnešu laikā, un nepieciešamības gadījumā jāmaina diabēta medikamentozā terapija. Par diabēta ārstēšanu atbildīgais pacienta ārsts ir jāinformē par ārstēšanas uzsākšanu ar DAA.

Pediatriskā populācija

Daklinza nav ieteicams lietot bērniem un par 18 gadu veciem jauniešiem pusaudžiem, jo nav pierādīts drošums un efektivitāti šajā populācijā.

Svarīga informācija par dažām Daklinza sastāvdaļām

Daklinza sastāvā ir laktoze. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, Lapp laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Pacienti ar ierobežotu sāls daudzumu uzturā

Daklinza satur mazāk kā 1 milimol nātrija (23 mg) maksimālajā devā 90 mg, būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīgas lietošanas kontrindikācijas (skatīt 4.3. apakšpunktu)

Daklinza ir kontrindicēta kombinācijā ar zālēm, kas spēcīgi inducē CYP3A4 un P-gp, piemēram, ar fenitoīnu, karbamazepīnu, okskarbazepīnu, fenobarbitālu, rifampicīnu, rifabutīnu, rifapentīnu, sistēmiski lietojamu deksametazonu un divšķautņu asinszāles (*Hypericum perforatum*) augu preparātiem un tādējādi var izraisīt Daklinza iedarbības samazināšanos un efektivitātes zudumu.

Potenciāls mijiedarbībai ar citām zālēm

Daklatazvīrs ir CYP3A4, P-gp un organisko katjonu transportvielas (OCT) 1 substrāts. Spēcīgi vai vidēji spēcīgi CYP3A4 un P-gp induktori var pazemināt daklatazvīra līmeni plazmā un tā terapeitisko iedarbību. Vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A4 un P-gp induktoriem ir kontrindicēta, bet, lietojot vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem CYP3A4 un P-gp induktoriem, ieteicams pielāgot Daklinza devu (skatīt 4. tabulu). Spēcīgi CYP3A4 inhibitori var paaugstināt daklatazvīra līmeni plazmā. Lietojot vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, Daklinza devu ieteicams pielāgot (skatīt 4. tabulu). Lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas inhibē P-gp vai OCT1 aktivitāti, varētu nenozīmīgi ietekmēt daklatazvīra iedarbību.

Daklatazvīrs ir P-gp, organisko anjonu transporta polipeptīda (OATP; *organic anion transporting polypeptide*) 1B1, OCT1 un krūts vēža rezistences proteīna (BCRP; *breast cancer resistance protein*) inhibitors. Daklinza lietošana var palielināt zāļu, kas ir P-gp, OATP 1B1, OCT1 vai BCRP substrāti, sistēmisko iedarbību, kas savukārt var pastiprināt vai paildzināt to terapeitisko iedarbību un nevēlamās blakusparādības. Ja zālēm ir šaurs terapeitiskās darbības spektrs, jāievēro piesardzība (skatīt 4. tabulu).

Daklatazvīrs ir ļoti vājš CYP3A4 induktors un izraisīja midazolāma iedarbības pavājināšanos par 13%. Taču, tā kā šī ir neliela ietekme, vienlaicīgi lietoto CYP3A4 substrātu deva nav jāpielāgo.

Par mijiedarbību ar citām lietošanas shēmas zālēm lasiet attiecīgos zāļu aprakstos.

Pacienti, kas tiek ārstēti ar K vitamīna antagonistiem

Tā kā ārstēšanas laikā ar Daklinza var izmainīties aknu darbība, ieteicama rūpīga starptautiskās normalizētās attiecības (INR) rādītāju uzraudzība.

Kopsavilkums par mijiedarbību tabulā

4. tabulā sniegta informācija no zāļu mijiedarbības pētījumiem ar daklatazvīru, tai skaitā klīniskie norādījumi par pierādītu vai iespējami nozīmīgu zāļu mijiedarbību. Klīniski nozīmīga koncentrācijas paaugstināšanās apzīmēta ar “↑”, klīniski nozīmīga pazemināšanās ar “↓”, klīniski nozīmīgu pārmaiņu neesamība ar “↔”. Ja pieejami, sniegti ģeometriskie vidējie rādītāji ar 95% ticamības intervālu (TI) iekavās. 4. tabulā ietvertie pētījumi veikti veselām pieaugušām pētāmām personām, ja vien nav norādīts citādi. Tabula nav visaptveroša.

4. tabula. Mijiedarbība un devu ieteikumi, lietojot kopā ar citām zālēm

Zāles pa terapeitiskajām jomām	Mijiedarbība	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI, HCV		
<i>Nukleotīdu analogu polimerāzes inhibitors</i>		
Sofosbuvīrs 400 mg vienreiz dienā (daklatazvīrs 60 mg vienreiz dienā)	↔ Daklatazvīrs AUC: 0,95 (0,82; 1,10) C _{max} : 0,88(0,78; 0,99) C _{min} : 0,01 (0,71; 1,16)	Daklinza vai sofosbuvīra deva nav jāpielāgo
Pētījums veikts ar pacientiem, kuriem bija hroniska HCV infekcija	↔ GS-331007** AUC: 1,0 (0,95; 1,08) C _{max} : 0,8(0,77; 0,90) C _{min} : 1,4 (1,35; 1,53) *Daklatazvīru salīdzināja ar vēsturisko atsauci (datiem no 3 daklatazvīra 60 mg vienreiz dienā pētījumiem kopā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu). **GS-331007 ir galvenais sofosbuvīra priekšzāļu metabolīts asinsritē	
<i>Proteāzes inhibitori (PI)</i>		
Boceprevīrs	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzama, jo boceprevīrs inhibē CYP3A4:</i> ↑ Daklatazvīrs	Daklinza deva jāsamazina līdz 30 mg vienreiz dienā, lietojot vienlaicīgi ar boceprevīru vai citiem spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem

4. tabula. Mijiedarbība un devu ieteikumi, lietojot kopā ar citām zālēm

Zāles pa terapeitiskajām jomām	Mijiedarbība	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
Simeprevīrs 150 mg vienreiz dienā (daklatazvīrs 60 mg vienreiz dienā)	<p>↑ Daklatazvīrs AUC: 1,96 (1,84; 2,10) C_{max}: 1,50(1,39; 1,62) C_{min}: 2,68 (2,42; 2,98)</p> <p>↑ Simeprevīrs AUC: 1,44 (1,32; 1,56) C_{max}: 1,39(1,27; 1,52) C_{min}: 1,49 (1,33; 1,67)</p>	Daklinza vai simeprevīra deva nav jāpielāgo
Telaprevīrs 500 mg ik pēc 12 h (daklatazvīrs 20 mg vienreiz dienā)	<p>↑ Daklatazvīrs AUC: 2,32 (2,06; 2,62) C_{max}: 1,46(1,28; 1,66)</p> <p>↔ Telaprevīrs AUC: 0,94 (0,84; 1,04) C_{max}: 1,01(0,89; 1,14)</p>	Daklinza deva jāsamazina līdz 30 mg vienreiz dienā, lietojot vienlaicīgi ar telaprevīru vai citiem spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem
Telaprevīrs 750 mg ik pēc 8 h (daklatazvīrs 20 mg vienreiz dienā)	<p>↑ Daklatazvīrs AUC: 2,15 (1,87; 2,48) C_{max}: 1,22(1,04; 1,44)</p> <p>↔ Telaprevīrs AUC: 0,99 (0,95; 1,05) C_{max}: 1,02(0,95; 1,10)</p> <p>Telaprevīrs inhibē CYP3A4</p>	
<i>Citi pretvīrusu līdzekļi, kas darbojas pret HCV</i>		
Alfa peginterferons 180 µg vienreiz nedēļā un ribavirīns 1000 mg vai 1200 mg dienā divās dalītās devās (daklatazvīrs 60 mg vienreiz dienā)	<p>↔ Daklatazvīrs AUC: ↔* C_{max}: ↔* C_{min}: ↔*</p> <p>↔ Alfa peginterferons C_{min}: ↔*</p> <p>↔ Ribavirīns AUC: 0,94 (0,80; 1,11) C_{max}: 0,94(0,79; 1,11) C_{min}: 0,98 (0,82; 1,17)</p> <p>* Daklatazvīra FK rādītāji, lietojot kopā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu, šajā pētījumā bija līdzīgi tiem, kas novēroti pētījumā ar HCV inficētām pētāmām personām, kas saņēma daklatazvīra monoterapiju 14 dienas. Minimālais FK alfa peginterferona līmenis pacientiem, kuri saņēma alfa peginterferonu, ribavirīnu un daklatazvīru, bija tāds pats kā pacientiem, kuri saņēma alfa peginterferonu, ribavirīnu un placebo</p>	Daklinza, alfa peginterferona vai ribavirīna deva nav jāpielāgo
Pētījums veikts pacientiem ar hronisku HCV infekciju		

4. tabula. Mijiedarbība un devu ieteikumi, lietojot kopā ar citām zālēm

Zāles pa terapeitiskajām jomām	Mijiedarbība	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI, ZĀLES PRET HIV vai HBV		
<i>Proteāzes inhibitori (PI)</i>		
Atazanavīrs 300 mg/ritonavīrs 100 mg vienreiz dienā (daklatazvīrs 20 mg vienreiz dienā)	↑ Daklatazvīrs AUC*: 2,10 (1,95; 2,26) C _{max} *: 1,35 (1,24; 1,47) C _{min} *: 3,65 (3,25; 4,11) Ritonavīrs inhibē CYP3A4 *rezultāti ir koriģēti atbilstoši 60 mg devai	Daklinza deva jāsamazina līdz 30 mg vienreiz dienā, lietojot kopā ar atazanavīru/ritonavīru vai atazanavīru/kobicistatu vai citiem spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem
Atazanavīrs/kobicistats	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzama, jo atazanavīrs/kobicistats inhibētē CYP3A4:</i> ↑ Daklatazvīrs	
Darunavīrs 800 mg/ritonavīrs 100 mg vienreiz dienā (daklatazvīrs 30 mg vienreiz dienā)	↔ Daklatazvīrs AUC: 1,41 (1,32; 1,50) C _{max} : 0,77(0,70; 0,85) ↔Darunavīrs AUC: 0,90 (0,73; 1,11) C _{max} : 0,97(0,80; 1,17) C _{min} : 0,98 (0,67; 1,31)	Daklinza deva 60 mg vienreiz dienā, darunavīra/ ritonavīra (800/100 mg vienreiz dienā vai 600/100 mg divas reizes dienā) vai danuravīra/kobicistata deva nav jāpielāgo
Darunavīrs/kobicistats	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzama:</i> ↔ Daklatazvīrs	
Lopinavīrs 400 mg/ritonavīrs 100 mg divreiz dienā (daklatazvīrs 30 mg vienreiz dienā)	↔ Daklatazvīrs AUC: 1,15 (1,07; 1,24) C _{max} : 0,67(0,61; 0,74) ↔Lopinavīrs* AUC: 1,15 (0,77; 1,72) C _{max} : 1,22(1,06; 1,41) C _{min} : 1,54 (0,46; 5,07) *60 mg daklatazvīra ietekme uz lopinavīru var būt augstāka	Daklinza 60 mg vienreiz dienā vai lopinavīra/ritonavīra deva nav jāpielāgo
<i>Nukleozīdu/nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NRTI)</i>		
Tenofovīra dizoproksila fumarāts 300 mg vienreiz dienā (daklatazvīrs 60 mg vienreiz dienā)	↔ Daklatazvīrs AUC: 1,10 (1,01; 1,21) C _{max} : 1,06(0,98; 1,15) C _{min} : 1,15 (1,02; 1,30) ↔ Tenofovīrs AUC: 1,10 (1,05; 1,15) C _{max} : 0,95(0,89; 1,02) C _{min} : 1,17 (1,10; 1,24)	Daklinza vai tenofovīra deva nav jāpielāgo

4. tabula. Mijiedarbība un devu ieteikumi, lietojot kopā ar citām zālēm

Zāles pa terapeitiskajām jomām	Mijiedarbība	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
Lamivudīns Zidovudīns Emtricitabīns Abakavīrs Didanozīns Stavudīns	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzama:</i> ↔ Daklatavīrs ↔ NRTI	Daklinza vai NRTI deva nav jāpielāgo
<i>Nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI)</i>		
Efavirens 600 mg vienreiz dienā (daklatavīrs 60 mg vienreiz dienā/120 mg vienreiz dienā)	↓ Daklatavīrs AUC*: 0,68 (0,60; 0,78) C _{max} *: 0,83 (0,76; 0,92) C _{min} *: 0,41 (0,34; 0,50) Efavirens inducē CYP3A4 *rezultāti ir koriģēti atbilstoši 60 mg devai	Lietoju vienlaicīgi ar efavirensu, Daklinza deva jāpalielina līdz 900 mg vienreiz dienā
Etravirīns Nevirapīns	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzama, jo etravirīns vai nevirapīns inducē CYP3A4:</i> ↓ Daklatavīrs	Datu trūkuma dēļ Daklinza un etravirīna vai nevirapīna vienlaicīga lietošana nav ieteicama
Rilpivirīns	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzama:</i> ↔ Daklatavīrs ↔ Rilpivirīns	Daklinza vai rilpivirīna deva nav jāpielāgo
<i>Integrāzes inhibitori</i>		
Dolutegravīrs 50 mg vienreiz dienā (daklatavīrs 60 mg vienreiz dienā)	↔ Daklatavīrs AUC: 0,98 (0,83; 1,15) C _{max} : 1,03(0,84; 1,25) C _{min} : 1,06 (0,88; 1,29) Dolutegravīrs AUC: 1,33 (1,11; 1,59) C _{max} : 1,29(1,07; 1,57) C _{min} : 1,45 (1,25; 1,68) Daklatavīrs inhibē P-gp un BCRP.	Daklinza vai dolutegravīra deva nav jāpielāgo
Raltegravīrs	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzama:</i> ↔ Daklatavīrs ↔ Raltegravīrs	Daklinza vai raltegravīra deva nav jāpielāgo
Rilpivirīns, kobicistats, emtricitabīns, tenofovīra disoproksilfumarāts	Mijiedarbība nav pētīta šai fiksētas kombinētas devas tabletei. <i>Paredzama, jo kobicistats inhibē CYP3A4:</i> ↑ Daklatavīrs	Lietoju vienlaicīgi ar kobicistatu vai citiem spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, Daklinza deva jāsamazina līdz 30 mg vienreiz dienā
<i>Fūzijas inhibitori</i>		
Enfuvirtīds	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzama:</i> ↔ Daklatavīrs ↔ Enfuvirtīds	Daklinza vai enfuvirtīda deva nav jāpielāgo

4. tabula. Mijiedarbība un devu ieteikumi, lietojot kopā ar citām zālēm

Zāles pa terapeitiskajām jomām	Mijiedarbība	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
<i>CCR5 receptoru antagonists</i>		
Maraviroks	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzama:</i> ↔ Daklatazvirš ↔ Maraviroks	Daklinza vai maraviroka deva nav jāpielāgo
SKĀBES LĪMENI PAZEMINOŠAS ZĀLES		
<i>H₂ receptoru antagonisti</i>		
Famotidīns 40 mg vienā devā (daklatazvirš 60 mg vienā devā)	↔ Daklatazvirš AUC: 0,82 (0,70; 0,96) C _{max} : 0,56 (0,46; 0,67) C _{min} : 0,89 (0,75; 1,06) Paaugstinās kuņģa pH	Daklinza deva nav jāpielāgo
<i>Protonu sūkņa inhibitori</i>		
Omeprazols 40 mg vienreiz dienā (daklatazvirš 60 mg vienā devā)	↔ Daklatazvirš AUC: 0,84 (0,73; 0,96) C _{max} : 0,64 (0,54; 0,77) C _{min} : 0,92 (0,80; 1,05) Paaugstinās kuņģa pH	Daklinza deva nav jāpielāgo
ANTIBAKTERIĀLIE LĪDZEKĻI		
Klaritromicīns Telitromicīns	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzama, jo antibakteriālais līdzeklis inhibē CYP3A4:</i> ↑ Daklatazvirš	Lietoju vienlaicīgi ar klaritromicīnu, telitromicīnu vai citiem spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, Daklinza deva jāsamazina līdz 30 mg vienreiz dienā
Eritromicīns	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzama, jo antibakteriālais līdzeklis inhibē CYP3A4:</i> ↑ Daklatazvirš	Lietoju Daklinza kopā ar eritromicīnu, var paaugstināties daklatazvirša koncentrācija. Ieteicama piesardzība
Azitromicīns Ciprofloksacīns	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzama:</i> ↔ Daklatazvirš ↔ Azitromicīns vai ciprofloksacīns	Daklinza vai azitromicīna, vai ciprofloksacīna deva nav jāpielāgo
ANTIKOAGULANTI		
Dabigatrāna eteksilāts	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzama, jo daklatazvirš inhibē P-gp:</i> ↑ Dabigatrāna eteksilāts	Sākot ārstēšanu ar Daklinza pacientiem, kuriem tiek lietots dabigatrāna eteksilāts vai citi zarnu P-gp substrāti ar šauru terapeitiskās darbības platumu, ieteicams sekot līdzi drošumam
Varfarīns un citi K vitamīna antagonisti	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzama:</i> ↔ Daklatazvirš ↔ Varfarīns	Daklinza vai varfarīna deva nav jāpielāgo. Lietojot visus K vitamīna antagonistus, ieteicams veikt rūpīgu INR uzraudzību. Tas ir saistīts ar aknu darbības izmaiņām ārstēšanas laikā ar Daklinza.

4. tabula. Mijiedarbība un devu ieteikumi, lietojot kopā ar citām zālēm

Zāles pa terapeitiskajām jomām	Mijiedarbība	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
PRETKRAMPJU LĪDZEKĻI		
Karbamazepīns Okskarbazepīns Fenobarbitāls Fenitoīns	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzama, jo pretkrampju līdzekļi inducē CYP3A4:</i> ↓ Daklatazvīrs	Daklinza un karbamazepīna, okskarbazepīna, fenobarbitāla, fenitoīna vai citu spēcīgu CYP3A4 induktoru vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu)
ANTIDEPRESANTI		
<i>Selektīvie serotonīna atpakaļsaistes inhibitori</i>		
Escitaloprāms 10 mg vienreiz dienā (daklatazvīrs 60 mg vienreiz dienā)	↔ Daklatazvīrs AUC: 1,12 (1,01; 1,26) C _{max} : 1,14 (0,98; 1,32) C _{min} : 1,23 (1,09; 1,38) ↔ Escitaloprāms AUC: 1,05 (1,02; 1,08) C _{max} : 1,00 (0,92; 1,08) C _{min} : 1,10 (1,04; 1,16)	Daklinza vai escitaloprāma deva nav jāpielāgo
PRETSĒNĪŠU LĪDZEKĻI		
Ketokonazols 400 mg vienreiz dienā (daklatazvīrs 10 mg vienā devā)	↑ Daklatazvīrs AUC: 3,00 (2,62; 3,41) C _{max} : 1,57 (1,31; 1,88) Ketokonazols inhibē CYP3A4	Lietojojot vienlaicīgi ar ketokonazolu vai citiem spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, Daklinza deva jāsamazina līdz 30 mg vienreiz dienā
Itrakonazols Posakonazols Vorikonazols	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzama, jo pretsēnīšu līdzekļi inhibē CYP3A4:</i> ↓ Daklatazvīrs	
Flukonazols	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzama, jo pretsēnīšu līdzekļi inhibē CYP3A4:</i> ↑ Daklatazvīrs ↔ Flukonazols	Paredzama mērena daklatazvīra koncentrācijas paaugstināšanās, bet Daklinza vai flukonazola deva nav jāpielāgo
PRETMIKOBAKTĒRIJU LĪDZEKĻI		
Rifampicīns 600 mg vienreiz dienā (daklatazvīrs 60 mg vienā devā)	↓ Daklatazvīrs AUC: 0,21 (0,19; 0,23) C _{max} : 0,44 (0,40; 0,48) Rifampicīns inducē CYP3A4	Daklinza un rifampicīna, rifabutīna, rifapentīna vai citu spēcīgu CYP3A4 induktoru vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu)
Rifabutīns Rifapentīns	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzama, jo pretmikobaktēriju līdzekļi inducē CYP3A4:</i> ↓ Daklatazvīrs	

4. tabula. Mijiedarbība un devu ieteikumi, lietojot kopā ar citām zālēm

Zāles pa terapeitiskajām jomām	Mijiedarbība	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
SIRDS UN ASINSVADU LĪDZEKĻI		
<i>Antiaritmiskie līdzekļi</i>		
Digoksīns 0,125 mg vienreiz dienā (daklatazvērs 60 mg vienreiz dienā)	↑ Digoksīns AUC: 1,27 (1,20; 1,34) C _{max} : 1,65 (1,52; 1,80) C _{min} : 1,18 (1,09; 1,28) Daklatazvērs inhibē P-gp	Digoksīns kopā ar Daklinza jālieto piesardzīgi. Sākumā jāparaksta mazākā digoksīna deva. Jākontrolē digoksīna koncentrācija serumā, izmantojot digoksīna devas titrēšanai, lai sasniegtu vēlamu klīnisko iedarbību.
Amiodarons	Mijiedarbības pētījumi nav veikti.	Lietojiet tikai, ja citas alternatīvas nav pieejamas. Ja šīs zāles lieto kopā ar Daklinza kombinācijā ar sofosbuvīru, ieteicama rūpīga uzraudzība (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).
<i>Kalcija kanālu blokatori</i>		
Diltiazems Nifedipīns Amlodipīns	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzama, jo kalcija kanālu blokatori inhibē CYP3A4:</i> ↑ Daklatazvērs	Lietojot Daklinza kopā ar jebkuru no minētajiem kalcija kanālu blokatoriem, var paaugstināties daklatazvēra koncentrācija. Ieteicama piesardzība.
Verapamils	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzama, jo verapamils inhibē CYP3A4 un P-gp:</i> ↑ Daklatazvērs	Lietojot Daklinza kopā ar verapamilu, var būt paaugstināta daklatazvēra koncentrācija. Ieteicama piesardzība.
KORTIKOSTEROĪDI		
Sistēmiski lietots deksametazons	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzama, jo deksametazons inducē CYP3A4:</i> ↓ Daklatazvērs	Daklinza vienlaicīga lietošana ar sistēmisku deksametazonu vai citiem spēcīgiem CYP3A4 induktoriem ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu)
AUGU IZCELSMES ĪZTURA BAGĀTINĀTĀJI		
Divšķautņu asinszāle (<i>Hypericum perforatum</i>)	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzama, jo asinszāle inducē CYP3A4:</i> ↓ Daklatazvērs	Daklinza vienlaicīga lietošana ar divšķautņu asinszāli vai citiem spēcīgiem CYP3A4 induktoriem ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu)

4. tabula. Mijiedarbība un devu ieteikumi, lietojot kopā ar citām zālēm

Zāles pa terapeitiskajām jomām	Mijiedarbība	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
HORMONĀLIE PRETAPAUGĻOŠANĀS LĪDZEKĻI		
Etinilestradiols 35 µg vienreiz dienā 21 dienu + norgestimāts 0,180/0,215/0,250 mg vienreiz dienā 7/7/7 dienas (daklatazvīrs 60 mg vienreiz dienā)	<p>↔ Etinilestradiols AUC: 1,01 (0,95; 1,07) C_{max}: 1,11 (1,02; 1,20)</p> <p>↔ Norelgestromīns AUC: 1,12 (1,06; 1,17) C_{max}: 1,06 (0,99; 1,14)</p> <p>↔ Norgestrels AUC: 1,12 (1,02; 1,23) C_{max}: 1,07 (0,99; 1,16)</p>	Daklinza lietošanas laikā ieteicams perorāls pretapaugļošanās līdzeklis, kas satur 35 µg etinilestradiola un 0,180/0,215/0,250 mg norgestimāta. Citi perorāli pretapaugļošanas līdzekļi nav pētīti
IMŪNSUPRESANTI		
Ciklosporīns 400 mg vienā devā (daklatazvīrs 60 mg vienreiz dienā)	<p>↔ Daklatazvīrs AUC: 1,40 (1,29; 1,53) C_{max}: 1,04 (0,94; 1,15) C_{min}: 1,56 (1,41; 1,71)</p> <p>↔ Ciklosporīns AUC: 1,03 (0,97; 1,09) C_{max}: 0,96 (0,91; 1,02)</p>	Neierosmāžu deva nav jāpielāgo, ja Daklinza lieto vienlaicīgi ar ciklosporīnu, takrolīmu, sirolīmu vai mikofenolāta mofetilu
Takrolīms 5 mg vienā devā (daklatazvīrs 60 mg vienreiz dienā)	<p>↔ Daklatazvīrs AUC: 1,05 (1,03; 1,07) C_{max}: 1,07 (1,02; 1,11) C_{min}: 1,10 (1,03; 1,19)</p> <p>↔ Takrolīms AUC: 1,00 (0,88; 1,13) C_{max}: 1,05 (0,90; 1,23)</p>	
Sirolīms Mikofenolāta mofetils	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzama:</i> ↔ Daklatazvīrs ↔ Imūnsupresants	
LIPĪDU LĪMENI PAAUGMŠINĀJOŠIE LĪDZEKĻI		
<i>HMG-CoA reduktāzes inhibitori</i>		
Rosuvastatīns 20 mg vienā devā (daklatazvīrs 60 mg vienreiz dienā)	<p>↑ Rosuvastatīns AUC: 1,58 (1,44; 1,74) C_{max}: 2,04 (1,83; 2,26)</p> <p>Daklatazvīrs inhibē OATP1B1 un BCRP</p>	Jāievēro piesardzība, Daklinza lietojot kopā ar rosuvastatīnu vai citiem OATP1B1 vai BCRP substrātiem
Atorvastatīns Fluvastatīns Simvastatīns Pitavastatīns Pravastatīns	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzama, jo daklatazvīrs inhibē OATP 1B1 un/vai BCRP:</i> ↑ Statīna koncentrācija	

4. tabula. Mijiedarbība un devu ieteikumi, lietojot kopā ar citām zālēm

Zāles pa terapeitiskajām jomām	Mijiedarbība	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
NARKOTISKIE PRETSĀPJU LĪDZEKĻI		
Buprenorfīns/naloksons, no 8/2 mg līdz 24/6 mg vienreiz dienā, individualizēta deva* (daklatazvīrs 60 mg vienreiz dienā) * Vērtēts no opioīdiem atkarīgiem pieaugušajiem, kas saņem stabilu buprenorfīna/naloksona balstterapiju.	↔ Daklatazvīrs AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↔* ↑ Buprenorfīns AUC: 1,37 (1,24; 1,52) C _{max} : 1,30 (1,03; 1,64) C _{min} : 1,17 (1,03; 1,32) ↑ Norbuprenorfīns AUC: 1,62 (1,30; 2,02) C _{max} : 1,65 (1,38; 1,99) C _{min} : 1,46 (1,12; 1,89) *Salīdzinot ar vēsturiskajiem datiem	Daklinza vai buprenorfīna devu pielāgošana var nebūt nepieciešama, tomēr ir ieteicams novērot, vai pacientiem neattīstās opioīdu izraisītas toksicitātes pazīmes.
Metadons, 40–120 mg vienreiz dienā, individualizēta deva* (daklatazvīrs 60 mg vienreiz dienā) * Vērtēts no opioīdiem atkarīgiem pieaugušajiem, kas saņem stabilu metadona balstterapiju.	↔ Daklatazvīrs AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↔* ↔ R-metadons AUC: 1,08 (0,94; 1,24) C _{max} : 1,07 (0,97; 1,18) C _{min} : 1,08 (0,93; 1,26) * Salīdzinot ar vēsturiskajiem datiem	Daklinza vai metadona deva nav jāpielāgo
SEDATĪVIE LĪDZEKĻI		
<i>Benzodiazepīni</i>		
Midazolāms 5 mg vienreiz dienā (daklatazvīrs 60 mg vienreiz dienā)	↔ Midazolāms AUC: 0,87 (0,83; 0,92) C _{max} : 0,95 (0,88; 1,04)	Lietojot vienlaicīgi ar Daklinza, midazolāma, citu benzodiazepīnu vai citu CYP3A4 substrātu deva nav jāpielāgo
Triazolāms Alprazolāms	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzama: ↔ Triazolāms ↔ Alprazolāms	Lietojot vienlaicīgi ar Daklinza, midazolāma, citu benzodiazepīnu vai citu CYP3A4 substrātu deva nav jāpielāgo

Nav paredzama klīniski nozīmīga ietekme uz nevienu zāļu farmakokinētiku, ja daklatazvīru lieto vienlaicīgi ar šādām zālēm: PDE-5 inhibitori, AKE inhibitoru grupas zāles (piemēram, enalaprils), zāles, kas ietilpst angiotensīna II receptoru antagonistu grupā (piemēram, losartāns, irbesartāns, valsartāns, kandesartāns, valsartāns), dizopiramīds, propafenons, flekainīds, meksilitīns, hinidīns vai antacīdi.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Datu par daklatazvīra lietošanu grūtniecēm nav.

Daklatazvīra pētījumi ar dzīvniekiem liecina par embriotoksisku un teratogēnu iedarbību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkam nav zināms.

Daklinza nedrīkst lietot grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ļoti efektīvu kontracepciju jāturpina izmantot vēl 5 nedēļas pēc Daklinza terapijas beigām (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Tā kā Daklinza lieto kombinācijā ar citām zālēm, ir jāievēro šo zāļu lietošanas kontrindikācijas un brīdinājumi.

Sīkākus ieteikumus par lietošanu grūtniecības laikā un pretapaugļošanās līdzekļiem lasiet riļavirīna un alfa peginterferona zāļu aprakstos.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai daklatazvīrs izdalās cilvēka pienā. Pieejamie farmakokinētikas un toksikoloģiskie dati dzīvniekiem liecina par daklatazvīra un metabolītu izdalīšanos mātes pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku jaundzimušajam/zīdainim. Mātes jāinformē, ka Daklinza lietošanas laikā viņas nedrīkst barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Dati par daklatazvīra ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami.

Žurkām nenovēroja ietekmi uz pārošanos vai fertilitāti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ārstēšanas laikā ar Daklinza kombinācijā ar sofosbuvīru ziņots par reiboni un ārstēšanas laikā ar Daklinza kombinācijā ar alfa peginterferonu un riļavirīnu ziņots par reiboni, modrības traucējumiem, neskaidru redzi un samazinātu redzes asumu.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Daklatazvīra vispārējā drošuma profila pamatā ir dati par 2215 pacientiem ar hronisku HCV infekciju, kuri saņēma Daklinza vienreiz dienā vai nu kombinācijā ar sofosbuvīru un ar vai bez ribavirīna (n=679, apvienotie dati), vai kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu (n=1536, apvienotie dati) kopumā no 14 klīniskajiem pētījumiem.

Daklinza kombinācijā ar sofosbuvīru

Biežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija nogurums, galvassāpes un slikta dūša. 3. smaguma pakāpes blakusparādības ir novērotas mazāk nekā 1% pacientu, un 4. smaguma pakāpes blakusparādības nav novērotas nevienam pacientam. Daklinza terapijas shēmas izmantošana nevēlamo blakusparādību dēļ tika pārtraukta četriem pacientiem, tomēr tikai viena pacienta gadījumā tika uzskatīts, ka pārtraukšana ir saistīta ar pētāmajām zālēm.

Daklinza kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu

Biežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija nogurums, galvassāpes, nieze, anēmija, gripai līdzīga slimība, slikta dūša, bezmiegs, neitropēnija, astēnija, izsitumi, pavājināta ēstgriba, sausa āda, matu izkrišana, drudzis, mialģija, aizkaitināmība, klepus, caureja, aizdusa un artralģija. Biežāk ziņotās vismaz 3. smaguma pakāpes nevēlamās blakusparādības (biežums 1% vai lielāks) bija neitropēnija, anēmija, limfopēnija un trombocitopēnija. Daklatazvīra, lietota kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu, drošuma profils bija līdzīgs kā alfa peginterferona un ribavirīna monoterapijas drošuma profils, tai skaitā pacientiem ar cirozi.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības 5. tabulā sakārtotas pa shēmām, orgānu sistēmu grupām un pēc biežuma: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži (no $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk (no $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti (no $\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$) un ļoti reti ($< 1/10\ 000$). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības norādītas to nopietnības samazinājuma secībā.

5. tabula. Nevēlamās blakusparādības klīniskajos pētījumos

Orgānu sistēmas klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības	
Biežums	<i>Daklinza +sofosbuvīrs+ ribavirīns N=203</i>	<i>Daklinza + sofosbuvīrs N = 476</i>
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		
ļoti bieži	anēmija	
Vielmaiņas un uztures traucējumi		
bieži	samazināta apetīte	
Psihiskie traucējumi		
bieži	bezmiegs, aizkaitināmība	bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi		
ļoti bieži	galvassāpes	galvassāpes;
bieži	reibonis, migrēna	reibonis, migrēna
Asinsvadu sistēmas traucējumi		
bieži	karstuma viļņi	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		
bieži	aizdusa, aizdusa sloksnes laikā, klepus, izlikts deguns	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		
ļoti bieži	slikta dūša	
bieži	caureja, vemšana, sāpes vēderā, gastroezofageālā atvēršanas slimība, aizcietējums, sausa mute, meteorisms	slikta dūša, caureja, sāpes vēderā
Ādas un zemādas audu bojājumi		
bieži	izsitumi, matu izkrišana, nieze, sausa āda	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		
bieži	artralģija, mialģija	artralģija, mialģija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		
ļoti bieži	nogurums	nogurums

Laboratorisko analīžu rezultātu novirzes

Klīniskajos pētījumos par Daklinza un sofosbuvīra kombinācijas lietošanu kopā ar ribavirīnu (vai bez tā) 2% pacientu tika novērota hemoglobīna līmeņa 3. pakāpes pazemināšanās. Visi šie pacienti bija saņēmuši Daklinza, sofosbuvīra un ribavirīna kombināciju. 5% pacientu tika novērota kopējā bilirubīna 3. vai 4. pakāpes līmeņa paaugstināšanās (visi gadījumi tika novēroti pacientiem ar HIV blakusinfekciju pēc vienlaicīgas atazanavīra lietošanas, turklāt pacientiem bija Child-Pugh A, B vai C pakāpes ciroze vai transplantētas aknas).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Sirds aritmijas

Ja Daklinza lieto kombinācijā ar sofosbuvīru un vienlaicīgi lieto amiodaronu un/vai citas zāles, kas palēnina sirdsdarbību (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu), ziņots par smagas bradikardijas un sirds blokādes gadījumiem.

Pediatriiskā populācija

Daklinsa drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pieredze par nejašu daklatazvīra pārdozēšanu klīniskos pētījumos ir ierobežota. Pirmās fāzes klīniskos pētījumos veselām pētāmām personām, kas saņēma līdz pat 100 mg daklatazvīra vienreiz dienā līdz 14 dienām vai atsevišķas devas līdz 200 mg, nebija neparedzētu nevēlamu blakusparādību.

Zināma antidota daklatazvīra pārdozēšanas gadījumā nav. Daklatazvīra pārdozēšanas ārstēšanai jāietver vispārēji uzturoši pasākumi, tai skaitā organisma stāvokļa galveno rādītāju kontrole un pacienta klīniskā stāvokļa uzraudzība. Daklatazvīrs cieši saistās ar proteīniem (99%), un tā molekulasmasa ir >500, tāpēc maz ticams, ka dialīze varētu būtiski pazemināt daklatazvīra koncentrāciju plazmā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: tiešas darbības pretvīrusu līdzekļi, ATĶ kods: J05AP07

Darbības mehānisms

Daklatazvīrs ir nestruktūras proteīna 5A (NS5A) – daudzfunkcionāla proteīna, kas ir būtiski svarīga HCV replikācijas kompleksa sastāvdaļa – inhibitors. Daklatazvīrs inhibē gan vīrusu RNS replikāciju, gan viriona konstruēšanu.

Pretvīrusu darbība šūnu kultūrā

Daklatazvīrs ir 1.a un 1.b genotipa HCV replikācijas inhibitors šūnu replikona testos ar efektīvo koncentrāciju (50% samazinājums, EC₅₀) attiecīgi 0,003–0,050 un 0,001–0,009 nM atkarībā no testa metodes. Daklatazvīra EC₅₀ rādītāji replikona sistēmā bija 0,003–1,25 nM 3.a, 4.a, 5.a un 6.a genotipa un 0,034–19 nM 2.a genotipa kā arī 0,020 nM infekciozā 2.a genotipa (JFH-1) vīrusiem.

Daklatazvīram konstatēta papildinoša vai sinerģiska mijiedarbība ar alfa interferonu, HCV nestrukturālā proteīna 3 (NS3) PI, HCV nestrukturālā proteīna 5B (NS5B) nukleozīdu inhibitoriem un HCV NS5B nukleozīdu analogiem kombināciju pētījumos, izmantojot šūnu HCV replikona sistēmu. Pretvīrusu darbības antagonismu nenovēroja.

Klīniski pazīmīgu pretvīrusu darbību pret vairākiem RNS un DNS vīrusiem, tai skaitā HIV nenovēroja, kas apstiprina, ka daklatazvīrs, kurš specifiski inhibē HCV, ir augsti selektīvs attiecībā pret HCV.

Rezistence šūnu kultūrā

Aizstāšanu, kas izraisa 1.–4. genotipam rezistenci pret daklatazvīru, šūnu replikona sistēmā novēroja NS5A N gala 100 aminoskābju apvidū. L31V un Y93H bija bieži novērotas rezistences substitūcijas 1.b genotipam, bet M28T, L31V/M, Q30E/H/R un Y93C/H/N bija bieži novērotas rezistences substitūcijas 1.a genotipam. Šīs substitūcijas izraisīja zemas pakāpes rezistenci (EC₅₀ <1 nM) 1.b genotipam un augstākas pakāpes rezistenci 1.a genotipam (EC₅₀ līdz 350 nM). Varianti ar izteiktāko rezistenci ar vienas aminoskābes substitūciju 2.a un 3.a genotipam bija attiecīgi F28S (EC₅₀ >300 nM) un Y93H (EC₅₀ >1000 nM). 4. genotipa infekciju gadījumos bieži tika novērota 30. un 93. aminoskābes substitūcija (EK₅₀ < 16 nM).

Krustotā rezistence

HCV replikoni ar rezistenci pret daklatazvīru izraisošām substitūcijām joprojām bija pilnvērtīgi jutīgi pret alfa interferonu un citiem līdzekļiem HCV infekcijas ārstēšanai ar atšķirīgu darbības mehānismu, piemēram, pret NS3 proteāzes un NS5B polimerāzes (nukleozīdu un nenuklozīdu) inhibitoriem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Vairumā klīnisko pētījumu ar daklatazvīru kombinācijā ar sofosbuvīru vai alfa peginterferonu un ribavirīnu HCV RNS vērtības plazmā tika noteiktas, izmantojot COBAS TaqMan HCV testu (versija 2.0), kas paredzēts izmantošanai ar *High Pure System* un kura apakšējā kvantitatīvās noteikšanas robeža (LLOQ) ir 25 SV/ml. HCV RNS vērtības pētījumā ALLY-3C (AI444379) tika noteiktas, izmantojot Roche COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV testu (versija 2.0), kur apakšējā kvantitatīvās noteikšanas robeža (LLOQ) ir 15 SV/ml. Primārais mērķa kritērijs, lai noteiktu HCV izārstēšanas rādītāju, bija SVR, kas tika definēta kā HCV RNS daudzums zem LLOQ 12 nedēļas pēc ārstēšanas beigām (SVR12) pētījumā AI444040, ALLY-1 (AI444215), ALLY2 (AI444216), ALLY-3 (AI444218), ALLY-3C (AI444379), AI444042 un AI444043 kā nekonstatējama HCV RNS aktivitāte 24 nedēļas pēc ārstēšanas beigām (SVR24) pētījumā AI444010.

Daklatazvīrs kombinācijā ar sofosbuvīru

Daklatazvīra 60 mg vienreiz dienā kombinācijā ar sofosbuvīru 400 mg vienreiz dienā efektivitāti un drošumu, ārstējot pacientus ar hronisku HCV infekciju, vērtēja piecos atklātos pētījumos (AI444040, ALLY-1, ALLY2, ALLY3 un ALLY-3C).

AI444040 pētījumā, 211 pieaugušie ar 1., 2. vai 3. genotipa HCV infekciju un bez cirozes saņēma daklatazvīru un sofosbuvīru ar ribavirīnu vai bez tā. No 167 pacientiem ar 1. genotipa HCV infekciju 126 nebija iepriekš ārstēti un 41 iepriekšējā terapija ar PI shēmu (boceprevīrs vai telaprevīrs) bija neveiksmīga. Neviens no 44 pacientiem ar 2. (n=26) vai 3. genotipa HCV infekciju (n=18) iepriekš nebija ārstēti. Ārstēšana ilga 12 nedēļas 82 iepriekš neārstētiem pacientiem ar 1. genotipa HCV un 24 nedēļas visiem pārējiem pētījuma pacientiem. 211 pacientu mediānais vecums bija 54 gadi (robežās no 20 līdz 70), 83% bija baltās rases pārstāvji, 12% bija melnās rases pārstāvji/afroamerikāņi, 2% bija aziāti un 20% bija spāņi vai latīņamerikāņi. Visiēlais FibroTest (validēts, neinvazīvs diagnostisks tests) rādītājs bija 0,460 (robežās no 0,03 līdz 0,80). FibroTest rādītāja pārvēršana par atbilstošu METAVIR rādītāju liecina, ka 35% visu pacientu (49% pacientu ar iepriekšēju neveiksmīgu PI terapiju, 30% pacientu ar 2. vai 3. genotipa HCV infekciju) bija ≥ F3 aknu fibroze. Vairumam pacientu (71%, ieskaitot 98% ar iepriekšēju neveiksmīgu PI terapiju) bija IL-28B rs12979860 ne-CC genotipi.

SVR12 sasniedza 99% pacientu ar 1. genotipa HCV, 96% pacientu ar 2. genotipa HCV infekciju un 89% pacientu ar 3. genotipa HCV infekciju (skatīt 6. un 7. tabulu). Atbildes reakcija bija strauja (vīrusu slodze 4. nedēļā) tiecība, ka vairāk nekā 97% pacientu bija atbildes reakcija uz terapiju un to neietekmēja HCV apakštipi (1a/1b), IL28B genotips vai ribavirīna lietošana. Iepriekš neārstētiem pacientiem ar HCV RNS rezultātu atbilstība gan novērošanas 12., gan 24. nedēļā starp SVR12 un SVR24 bija 99,5% neatkarīgi no ārstēšanas ilguma.

Iepriekš neārstētiem pacientiem ar 1. genotipa HCV infekciju, kuri saņēma ārstēšanu 12 nedēļas, atbildes reakcija bija līdzīga tiem, kas ārstēti 24 nedēļas (6. tabula).

6. tabula. Ārstēšanas iznākumi, daklatazvīrs kombinācijā ar sofosbuvīru, HCV 1. genotips AI444040 pētījumā

	Iepriekš neārstēti pacienti			Iepriekšēja neveiksmīga telaprevīra vai boceprevīra terapija		
	Daklatazvīrs + sofosbuvīrs N=70	Daklatazvīrs + sofosbuvīrs + ribavirīns N=56	Visi N=126	Daklatazvīrs + sofosbuvīrs N=21	Daklatazvīrs + sofosbuvīrs + ribavirīns N=20	Visi N=41
Ārstēšanas beigās HCV RNS nav konstatējamas	70 (100%)	56 (100%)	126 (100%)	19 (91%)	19 (95%)	38 (93%)

6. tabula. Ārstēšanas iznākumi, daklatazvīrs kombinācijā ar sofosbuvīru, HCV 1. genotips AI444040 pētījumā

	Iepriekš neārstēti pacienti			Iepriekšēja neveiksmīga telaprevīra vai boceprevīra terapija		
	Daklatazvīrs + sofosbuvīrs N=70	Daklatazvīrs + sofosbuvīrs + ribavirīns N=56	Visi N=126	Daklatazvīrs + sofosbuvīrs N=21	Daklatazvīrs + sofosbuvīrs + ribavirīns N=20	Visi N=41
SVR12 (kopējā)*	70 (100%)	55 (98%)*	125 (99%)*	21 (100%)	20 (100%)	41 (100%)
Ārstēšanas ilgums 12 nedēļas	41/41 (100%)	40/41 (98%)	81/82 (99%)	--	--	--
Ārstēšanas ilgums 24 nedēļas	29/29 (100%)	15/15 (100%)	44/44 (100%)	21 (100%)	20 (100%)	41 (100%)
≥ F3 aknu fibroze	--	--	41/41 (100%)	--	--	20/20 (100%)

* Pacientus, par kuriem nebija datu 12. novērošanas nedēļā, uzskatīja par pacientiem ar atbildes reakciju, ja viņu nākamā pieejamā HCV RNS vērtība bija <LLOQ. Par vienu iepriekš neārstētu pacientu nebija pieejami ne 12., ne 24. pēcterapijas nedēļas dati.

7. tabula. Ārstēšanas iznākumi, daklatazvīrs kombinācijā ar sofosbuvīru 24 nedēļas, iepriekš neārstēti pacienti ar HCV 2. vai 3. genotipu AI444040 pētījumā

	2. genotips			3. genotips		
	Daklatazvīrs + sofosbuvīrs N = 17	Daklatazvīrs + sofosbuvīrs + ribavirīns N = 9	Visi ar 2. genotipa vīrusu inficētie pacienti N = 26	Daklatazvīrs + sofosbuvīrs N = 13	Daklatazvīrs + sofosbuvīrs + ribavirīns N = 5	Visi ar 3. genotipa vīrusu inficētie pacienti N = 18
Ārstēšanas beigās HCV RNS nav konstatējamas	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 aknu fibroze			8/8 (100%)			5/5 (100%)
Viroloģiska neveiksme						
Viroloģisks uzliesmojums**	0	0	0	1 (8%)	0	1 (6%)
Recidīvs*	0	0	0	1/11 (9%)	0	1/16 (6%)

* Pacientus, par kuriem nebija datu 12. novērošanas nedēļā, uzskatīja par pacientiem ar atbildes reakciju, ja viņu nākamā pieejamā HCV RNS vērtība bija <LLOQ. Par vienu pacientu ar 2. genotipa HCV infekciju nebija pieejami ne 12., ne 24. pēcterapijas nedēļas dati.

** Pacients ar viroloģisku uzliesmojumu atbilda oriģinālai protokolā iekļautai definīcijai – apstiprināts HCV RNS līmenis < LLOQ, nosakāms 8. ārstēšanas nedēļā. Recidīvs bija definēts kā HCV RNS ≥ LLOQ novērošanas laikā pēc tam, kad ārstēšanas beigās HCV RNS līmenis bijis < LLOQ. Recidīvs ietver novērojumus līdz 24. novērošanas nedēļai

Pacienti ar progresējošu cirozi un pēc aknu transplantācijas (ALLY-1)

Pētījumā ALLY-1 daklatazvīra, sofosbuvīra un ribavirīna shēmas izmantošana 12 nedēļas vērtēta 113 pieaugušajiem, kam bija hronisks C hepatīts un Child-Pugh A, B vai C pakāpes ciroze (n=60) vai recidivējoša HCV infekcija pēc aknu transplantācijas (n=53). Iekļaušanai pētījumā bija piemēroti pacienti ar 1., 2., 3., 4., 5. vai 6. genotipa HCV infekciju. Pacienti 12 nedēļas vienu reizi dienā kopā ar

ribavirīnu (tā sākumdeva bija 600 mg) saņēma pa 60 mg daklatazvirā un 400 mg sofosbusvirā. Pacientu novērošana pēc ārstēšanas beigām tika turpināta 24 nedēļu garumā. Pacientu demogrāfiskie parametri un slimības galvenās īpašības ir apkopotas 8. tabulā.

8. tabula. Pētījuma ALLY-1 demogrāfiskie parametri un slimības galvenās īpašības

	Cirozes kohorta n = 60	Pēc aknu transplantācijas n = 53
Vecums (gadi), mediāna (diapazons)	58 (19–75)	59 (22–82)
Rase: baltādainie	57 (95%)	51 (96%)
melnādainie/afroamerikāņi	3 (5%)	1 (2%)
Citas	0	1 (2%)
HCV genotips:		
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%)
Fibrozes stadija		
F0	0	1 (11%)
F1	1 (2%)	10 (19%)
F2	3 (5%)	7 (13%)
F3	8 (13%)	13 (25%)
F4	48 (80%)	16 (30%)
Nav ziņots	0	1 (2%)
CP pakāpe		NN
CP A	12 (20%)	
CP B	31 (52%)	
CP C	16 (27%)	
Vērtējums pēc MELD skalas		NN
vidēji	13,3	
mediāna	13,0	
Q1, Q3	10,16	
Min un max	8,27	

NN – nav noteikts

Cirozes slimnieku grupā SVR12 sasniedza 83% (50 no 60) pacientu, turklāt tika novērota izteikta atšķirība starp pacientiem, kam pēc Child-Pugh klasifikācijas bija A vai B pakāpes slimība (92–94%), un pacientiem, kam pēc Child-Pugh klasifikācijas bija C pakāpes slimība, un pacientiem, kam bija transplantētas aknas (94%; skatīt 9. tabulu). SVR sastopamība bija līdzīga neatkarīgi no vecuma, rases, dzimuma, IL28B alēles statusa vai HCV RNS līmeņa pētījuma sākumā. Girozes slimnieku grupā četriem pacientiem, kam bija aknu šūnu karcinoma, terapijas 1.–71. dienā tika transplantētas aknas. Trīs no šiem četriem pacientiem pēc aknu transplantācijas saņēma ārstēšanas pagarinājumu par 12 nedēļām, bet viens patients, kas pirms transplantācijas bija ārstēts 23 dienas, ārstēšanas pagarinājumu nesaņēma. Visi četri pacienti sasniedza SVR12.

9. tabula. Terapijas iznākumi pēc 12 nedēļas ilgas daklatazvirā, sofosbusvirā un ribavirīna kombinācijas lietošanas pacientiem, kam pēc aknu transplantācijas bija ciroze vai HCV recidīvs (pētījums ALLY-1)

	Cirozes kohorta n = 60	Pēc aknu transplantācijas n = 53
Terapijas beigās	58/60 (97%)	53/53 (100%)
HCV RNS nav		

9. tabula. Terapijas iznākumi pēc 12 nedēļas ilgās daklatazvīra, sofosbuvīra un ribavīrīna kombinācijas lietošanas pacientiem, kam pēc aknu transplantācijas bija ciroze vai HCV recidīvs (pētījums ALLY-1)

	Cirozes kohorta n = 60		Pēc aknu transplantācijas n = 53	
konstatējama	SVR12	Recidīvs	SVR12	Recidīvs
Visi pacienti	50/60 (83%)	9/58* (16%)	50/53 (94%)	3/53 (6%)
ciroze			NN	NN
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. genotips	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. genotips	4/5 (80%)	1/5 (20%)		--
3. genotips	5/6 (83%)	1/6 (17%)	10/11 (91%)	1/11 (9%)
4. genotips	4/4 (100%)	0%	--	--
6. genotips	--	--	1/1 (100%)	0%

NN – nav noteikts

* Terapijas beigās diviem pacientiem bija konstatējama HCV RNS. Viens no šiem pacientiem sasniedza SVR.

Vienlaicīga HCV un HIV infekcija (pētījums ALLY-2)

Pētījumā ALLY-2 12 nedēļas ilga daklatazvīra un sofosbuvīra kombinācijas lietošana tika vērtēta ar 153 pieaugušajiem, kam vienlaikus bija hronisks C hepatīts un HIV blakusinfekcija. 101 pacients vēl nebija saņēmis HCV terapiju, un 52 pacientu agrāk saņemtā HCV terapija bija nesekmīga. Iekļaušanai pētījumā bija piemēroti pacienti ar 1., 2., 3., 4., 5. vai 6. genotipa HCV infekciju, arī pacienti ar kompensētu cirozi (A pakāpe pēc Child-Pugh klasifikācijas). Daklatazvīra deva tika pielāgota lietošanai vienlaikus ar pretretrovīrusu līdzekļiem. Pacientu demogrāfiskie parametri un slimības sākotnējās īpašības ir aplūkotas 10. tabulā.

10. tabula. Pētījuma ALLY-2 dalībnieku demogrāfiskie parametri un slimības sākotnējās īpašības

Pacientu sadalījums	daklatazvīrs + sofosbuvīrs 12 nedēļu n = 153
Vecums (gadi), mediāna (diapazons)	53 (24-71)
Rasība	
baltādainie	97 (63%)
melnādainie/afroamerikāņi	50 (33%)
Citas	6 (4%)
HCV genotips:	
1a	104 (68%)
1b	23 (15%)
2	13 (8%)
3	10 (7%)
4	3 (2%)

10. tabula. Pētījuma ALLY-2 dalībnieku demogrāfiskie parametri un slimības sākotnējās īpašības

Pacientu sadalījums	daklatazvīrs + sofosbuvīrs	
	12 nedēļu n = 153	
Kompensēta ciroze	24 (16%)	
Vienlaicīga HIV terapija:		
uz PI bāzes	70 (46%)	
uz NNRTI bāzes	40 (26%)	
cita	41 (27%)	
nebija	2 (1%)	

Pētījumā ALLY-2 pēc daklatazvīra un sofosbuvīra kombinācijas lietošanas 12 nedēļu garumā par visām 97% pacientu (149 no 153) sasniedza SVR12. Pēc kombinētas pretretrovīrusu terapijas (cART shēmas), ieskaitot papildinātu PI, NNRTI un integrāzes inhibitoru (INSTI) terapijas bāzi, SVR sastopamība bija >94%.

SVR sastopamība bija līdzīga neatkarīgi no HIV terapijas shēmas, vecuma, rases dzimuma, IL28B alēles statusa vai HCV RNS līmeņa pētījuma sākumā. Iznākumi, grupējot pēc agrāk saņemtās terapijas veida, ir parādīti 11. tabulā.

Pētījuma ALLY-2 trešajā terapijas grupā bija iekļauti 50 HCV vēl neārstēti pacienti ar HIV blakusinfekciju. Šie pacienti astoņas nedēļas saņēma daklatazvīra un sofosbuvīra kombināciju. Šo 50 pacientu demogrāfiskie parametri un sākotnējās īpašības kopumā bija līdzīgas to pacientu demogrāfiskajiem parametriem un sākotnējām īpašībām, kuri pētījumā sāka saņemt 12 nedēļu garumā. SVR sastopamība astoņas nedēļas ārstētajiem pacientiem pēc šāda terapijas ilguma bija mazāka un ir apkopota 11. tabulā.

11. tabula. Pētījumā ALLY-2 novērotie terapijas iznākumi pēc daklatazvīra un sofosbuvīra kombinācijas lietošanas pacientiem, kam vienlaikus bija HCV un HIV infekcija

	8 nedēļu terapija		12 nedēļu terapija	
	HCV terapiju nesaņēmušie n = 50	HCV terapiju nesaņēmušie n = 101	HCV terapiju saņēmušie* n = 52	
Terapijas beigās HCV RNS nav konstatējama	50/50 (100%)	100/101 (99%)	52/52 (100%)	
SVR12	38/50 (76%)	98/101 (97%)	51/52 (98%)	
Nav cirozes**	34/44 (77%)	88/90 (98%)	34/34 (100%)	
Ir cirozes**	3/5 (60%)	8/9 (89%)	14/15 (93%)	
1. genotips	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. genotips	5/6 (83%)	11/11 (100%)	2/2 (100%)	
3. genotips	2/3 (67%)	6/6 (100%)	4/4 (100%)	
4. genotips	0	1/1 (100%)	2/2 (100%)	
Viroloģiska neveiksme				
Konstatējama HCV RNS terapijas beigās	0	1/101 (1%)	0	

11. tabula. Pētījumā ALLY-2 novērotie terapijas iznākumi pēc daklatazvirā un sofosbuvīra kombinācijas lietošanas pacientiem, kam vienlaikus bija HCV un HIV infekcija

	8 nedēļu terapija		12 nedēļu terapija	
	HCV terapiju nesaņēmušie		HCV terapiju nesaņēmušie	
	n = 50	n = 101	HCV terapiju saņēmušie*	
			n = 52	
Recidīvs	10/50 (20%)	1/100 (1%)	1/52 (2%)	
Nav pēcterapijas datu	2/50 (4%)	1/101 (1%)	0	

* Galvenokārt terapija uz interferona bāzes ± NS3/4 PI.

** Cirozes diagnoze tika noteikta pēc aknu biopsijas rezultātiem, FibroScan rezultātiem > 14,6 kPa vai FibroTest vērtējumpunktu skaita ≥ 0,75 un aspartāta aminotransferāzes (AsAT) un trombocītu attiecības indeksa (APRI) > 2. Piecu pacientu stāvoklis saistībā ar cirozi bija nenoteikts.

HCV3. genotips (pētījums ALLY-3)

Pētījumā ALLY-3 daklatazvirā un sofosbuvīra kombinācijas lietošana 12 nedēļas tika vērtēta 152 pieaugušajiem, kas inficēti ar 3. genotipa HCV infekciju; 101 pacients nebija iepriekš ārstēts un 51 pacientam bija neveiksmīga iepriekšējā pretvīrusa terapija. Mediānas vecums bija 55 gadi (intervāls: 24 līdz 73 gadi); 90% pacientu piederēja baltajai rasei; 4% piederēja melnādaino / afroamerikāņu rasei; 5% bija aziāti; 16% bija spāņu vai latīņamerikāņu izcelsmes. Mediānas vīrusu slodze bija 6,42 log₁₀ IU/ml un 21% pacientu bija kompensēta ciroze. Lielākai daļai pacientu (91%) bija IL-28B rs12979860 ne-CC genotips.

SVR12 tika sasniegts 90% iepriekš neārstētiem pacientiem, un 86% iepriekš ārstētiem pacientiem. Atbildes reakcija bija ātra (vīrusu slodze 4. nedēļā uzrādīja, ka vairāk nekā 95% pacientu bija atbildes reakcija uz terapiju) un to neietekmēja IL28B genotips. SVR12 rādītājs bija zemāks starp pacientiem ar cirozi (skatīt 12. tabulu).

12. tabula: Ārstēšanas iznākumi, daklatazvirā un sofosbuvīru kombinācijā ar sofosbuvīru 12 nedēļas, pacienti ar HCV 3. genotipu ALLY-3 pētījumā

	Iepriekš neārstēti N = 101	Ar iepriekš saņemtu terapiju* N = 51	Kopā N = 152
Ārstēšanas beigās			
HCV RNS nav konstatējama	100 (99%)	51 (100%)	151 (99%)
SVR12*	91 (90%)	44 (86%)	135 (89%)
Bez cirozes**	73/75 (97%)	32/34 (94%)	105/109 (96%)
Ar cirozi**	11/19 (58%)	9/13 (69%)	20/32 (63%)
Viroloģiskā neveiksme			
Viroloģisks izliesmojums	0	0	0
Ārstēšanas beigās HCV RNS ir konstatējama	1 (1%)	0	1 (0,7%)
Recidīvs	9/100 (9%)	7/51 (14%)	16/151 (11%)

* Galvenokārt terapija uz interferona bāzes, bet 7 pacienti saņēma sofosbuvīru+ ribavirīnu, un 2 pacienti saņēma ciklofilīna inhibitoru.

** Ciroze tika noteikta pēc aknu biopsijas (Metavir F4) 14 pacientiem, FibroScan > 14,6 kPa 11 pacientiem vai FibroTest skala ≥0,75 un aspartāta aminotransferāzes (ASAT): trombocītu attiecību indeksa (APRI) >2 7 pacientiem. 11 pacientiem, iztrūka cirozes statuss vai tas bija neskaidrs (FibroTest rezultāts > 0,48 līdz < 0,75 vai APRI > 1 līdz ≤ 2).

HCV 3. genotipa pacienti ar kompensētu cirozi (pētījums ALLY-3C)

Pētījumā ALLY-3C daklatazvīra, sofosbuvīra un ribavarīna kombinācijas lietošana 24 nedēļas tika vērtēta 78 pieaugušajiem ar kompensētu cirozi, kas inficēti ar 3. genotipa HCV infekciju; vairums pacientu bija vīrieši (57 [73,1%]); mediānais vecums bija 55 gadi (intervāls: no 33 līdz 70); 88,5% pacientu piederēja baltajai rasei; 9,0% bija aziāti; un 2,6% bija Amerikas indiāņi vai Aļaskas vietējie iedzīvotāji; 54 (69,2%) bija vēl neārstēti pacienti un 24 (30,8%) pacienti iepriekš bija saņēmuši terapiju. Kopējais mediānais HCV RNS bija 6,38 log₁₀ SV/ml; vairumam pacientu (59%) bija IL-28B rs12979860 ne-CC genotipi. Septiņdesmit septiņi (77 [98,7%]) no pacientiem, kuri saņēma terapiju šajā pētījumā, bija inficēti ar HCV GT 3a, un 1 pacients (1,3%) bija inficēts ar HCV GT 3b.

SVR12 tika sasniegts 88,5% pacientiem, tostarp 92,6% iepriekš neārstētiem pacientiem un 79,2% iepriekš ārstētiem pacientiem (skatīt 13. tabulu). SVR12 rādītāji bija konsekventi augsti visās apakšgrupās, ieskaitot dzimuma, vecuma un rases grupas, pamata HCV RNS un IL28B genotipu. Visi 3 HCV/HIV vienlaikus inficētie pacienti sasniedza SVR12.

13. tabula. Ārstēšanas iznākumi, daklatazvīrs kombinācijā ar sofosbuvīru un ribavīrīnu 24 nedēļas, HCV 3. genotipa pacienti ar cirozi ALLY-3C pētījumā

	Iepriekš neārstēti N=54	Ar iepriekš saņemtu terapiju N=24	Kopā N=78
Ārstēšanas beigās	54/54 (100,0%)	21/24 (87,5%)	75/78 (96,2%)
HCV RNS nav konstatējamas			
Reaģējošie pacienti (SVR12)	50/54 (92,6%)	19/24 (79,2%)	69/78 (88,5%)*
Nereaģējošie pacienti (nav SVR12)	4/54 (7,4%)	5/24 (20,8%)	9/78 (11,5%)
Viroloģiska neveiksme			
Viroloģisks uzliesmojums	0	0	0
Ārstēšanas beigās HCV RNS ir konstatējamas	0	2/24 (8,3%)	2/78 (2,6%)
Recidīvs	0	2/21 (9,5%)	2/75 (2,7%)
Ne viroloģiska neveiksme			
Citi nereaģējošie pacienti**	4/54 (7,4%)	0	4/78 (5,1%)
Ārstēšanas laikā HCV RNS nav	0	1/24 (4,2%)	1/78 (1,3%)

* Viena iepriekš ārstēts pacients sasniedza SVR12 ar vietējiem HCV RNS rezultātiem.

** Citi nereaģējošie pacienti ietvēra 4 pacientus ar HCV RNS < LLOQ nav konstatējams (NK) ārstēšanās beigās, bet kuri nepiedalījās novērošanā pēc 12 nedēļu terapijas un sekojošajos laika punktos, un vienu pacientu, kuram terapijas laikā nebija HCV RNS rezultātu, jo pacients pārtrauca terapiju agrīnā stadijā.

Līdzjutības zāles

Pacientiem ar HCV infekciju (visi genotipi) ar augstu dekompensācijas vai nāves risku 12 mēnešu laikā, ja tie nesaņem ārstēšanu, tika ārstēti līdzjutības zāļu lietošanas programmās. Pacienti ar 3. genotipa infekciju tika ārstēti ar daklatazvīru + sofosbuvīru +/- ribavīrīnu 12 vai 24 nedēļas, kur ilgāks ārstēšanas ilgums provizoriskā analizē bija saistīts ar mazāku recidīvu risku (aptuveni 5%). Ribavīrīna pievienošanas nozīme, kas būtu kā daļa no 24 nedēļu ārstēšanas shēmas, ir neskaidra. Vienā grupā lielākā daļa pacientu tika ārstēti ar daklatazvīru + sofosbuvīru + ribavīrīnu 12 nedēļas. Recidīvu rādītājs bija ap 15%, un līdzīgs pacientiem ar *Child Pugh* A, B un C. Programmas nepieļauj tiešu efektivitātes salīdzinājumu starp 12 un 24 nedēļu shēmām.

Daklatazvīrs kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu

AI444042 un AI444010 bija randomizēti, dubultmaskēti pētījumi, kuros vērtēja daklatazvīra, lietota kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu (pegIFN/RBV), efektivitāti un drošumu hroniskas HCV infekcijas ārstēšanā iepriekš neārstētiem pieaugušajiem ar kompensētu aknu slimību (arī cirozi). Pētījumā AI444042 tika iesaistīti pacienti ar 4. genotipa HCV infekciju, un pētījumā AI444010 tika iesaistīti pacienti ar 1. vai 4. genotipa infekciju. AI444043 bija atklāts, vienas grupas pētījums, kurā lietoja daklatazvīru ar pegIFN/RBV iepriekš neārstētiem pieaugušajiem ar hronisku 1. genotipa HCV infekciju, kuri vienlaikus bija inficēti ar HIV.

AI444042: pacienti saņēma daklatazvīru 60 mg vienreiz dienā (n=82) vai placebo (n=42) plus pegIFN/RBV. Daklatazvīra terapijas grupas pacientiem, kuriem 4. un 12. nedēļā bija konstatējama HCV RNS, un visiem ar placebo ārstētajiem pacientiem tika turpināta pegIFN/RBV terapija vēl 24 nedēļas. Ārstēto pacientu vecuma mediāna bija 49 gadi (diapazons: no 20 līdz 71), 77% pacientu bija baltās rases pārstāvji, 19% bija melnās rases pārstāvji/afroamerikāņi, un 4% bija spāņu vai latīņamerikāņu izcelsmes. Desmit procentiem pacientu bija kompensēta ciroze, un 75% pacientu bija IL-28B rs12979860 ne-CC genotips. Pētījuma AI444042 ārstēšanas iznākumi parādīti 14. tabulā. Atbildes reakcija bija strauja (4. nedēļā 91% ar daklatazvīru ārstēto pacientu HCV RNS bija <LLOQ). SVR12 rādītāji bija lielāki pacientiem ar IL-28B CC genotipu, nevis pacientiem ar ne-CC genotipu, kā arī pacientiem, kuriem sākotnējā HCV RNS vērtība bija mazāka nekā 800 000 SV/ml, taču ar daklatazvīru ārstēto pacientu grupā tie bija konsekventi lielāki nekā ar placebo ārstētajiem pacientiem visās apakšgrupās.

AI444010: pacienti saņēma daklatazvīru 60 mg vienreiz dienā (n=150) vai placebo (n=78) plus pegIFN/RBV līdz 12. nedēļai. Pēc tam pacienti, kuri bija iedalīti daklatazvīra 60 mg vienreiz dienā ārstēšanas grupā un kuriem HCV RNS 4. nedēļā bija < LLOQ, bet 10. nedēļā nebija konstatējams, tika randomizēti, lai saņemtu vēl 12 nedēļas daklatazvīru 60 mg + pegIFN/RBV vai placebo + pegIFN/RBV, lai kopējais ārstēšanas ilgums būtu 24 nedēļas. Pacienti, kuri sākotnēji bija iedalīti placebo grupā, un tie daklatazvīra grupas pacienti, kuri netika sasniegta HCV RNS vērtība < LLOQ 4. nedēļā un nenosakāma HCV RNS 10. nedēļā, turpināja lietot pegIFN/RBV līdz 48 nedēļu ārstēšanas pabeigšanai. Ārstēto pacientu mediānais vecums bija 50 gadu (robežās no 18 līdz 67), 79% pacientu bija baltās rases pārstāvji, 13% bija melnās rases pārstāvji/afroamerikāņi, 1% bija aziāti un 9% bija spāņi vai latīņamerikāņi. Septiņiem procentiem pacientu bija kompensēta ciroze, 92% bija 1. genotipa HCV (72% 1.a un 20% 1.b) un 8% bija 4. genotipa HCV; 65% pacientu bija IL-28B rs12979860 ne-CC genotips.

Pētījuma AI444010 ārstēšanas iznākumi pacientiem ar 4. genotipa HCV infekciju ir parādīti 14. tabulā. HCV 1. genotipa pētījumā SVR12 rādītāji pacientiem, kurus ārstēja ar daklatazvīru + pegIFN/RBV, bija 64% (50% — 1a; 84% — 1b), bet pacientiem, kurus ārstēja ar placebo + pegIFN/RBV, tas bija 30%. No pacientiem, kurus ārstēja ar daklatazvīru un kuriem bija pieejami HCV RNS rezultāti gan 12., gan 24. nedēļā, SVR12 un SVR24 atbilstība 1. genotipa HCV bija 97% un 4. genotipa HCV — 100%.

14. tabulā: Ārstēšanas iznākumi, daklatazvīrs kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu (pegIFN/RBV), iepriekš neārstēti pacienti ar 4. genotipa HCV infekciju

	Pētījums AI444042		Pētījums AI444010	
	Daklatazvīrs + pegIFN/RBV N = 82	pegIFN/RB V N = 42	Daklatazvīrs + pegIFN/RBV N = 12	pegIFN/RB V N = 6
Ārstēšanas beigās				
HCV RNS nav konstatējamas	74 (90%)	27 (64%)	12 (100%)	4 (67%)

14. tabula. Ārstēšanas iznākumi, daklatazvīrs kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavīrīnu (pegIFN/RBV), iepriekš neārstēti pacienti ar 4. genotipa HCV infekciju

	Pētījums AI444042		Pētījums AI444010	
	Daklatazvīrs + pegIFN/RBV	pegIFN/RB V	Daklatazvīrs + pegIFN/RBV	pegIFN/RB V
	N = 82	N = 42	N = 12	N = 6
SVR12*	67 (82%)	18 (43%)	12 (100%)	3 (50%)
Bez cirozes	56/69 (81%)**	17/38 (45%)	12/12 (100%)	3/6 (50%)
Ar cirozi	7/9 (78%)**	1/4 (25%)	0	0
Viroloģiska neveiksme				
Viroloģiska neveiksme ārstēšanas laikā	8 (10%)	15 (36%)	0	0
Recidīvs	2/74 (3%)	8/27 (30%)	0	1/4 (25%)

* Pacientus, par kuriem nebija datu 12. novērošanas nedēļā, uzskatīja par pacientiem ar atbildes reakciju, ja viņu nākamā pieejamā HCV RNS vērtība bija <LLOQ.

** Cirozes statuss netika ziņots četriem pacientiem daklatazvīra + pegIFN/RBV grupā.

AI444043: 301 iepriekš neārstēts pacients ar 1. genotipa HCV infekciju un vienlaikus HIV infekciju (10% ar kompensētu cirozi) tika ārstēti ar daklatazvīra un pegIFN/RBV kombināciju. Daklatazvīra deva bija 60 mg vienreiz dienā, pielāgojot vienlaikus lietotās antiretrovirālās terapijas devas (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacienti, kuriem tika sasniegta viroloģiska atbildes reakcija [HCV RNS nebija nosakāma 4. un 12. nedēļā] pabeidza terapiju pēc 24 nedēļām, bet tie, kuri nesasniedza viroloģisko atbildes reakciju saņēma papildu 24 nedēļu ārstēšanu ar pegIFN/RBV, lai pabeigtu pavisam 48 nedēļu pētījuma terapiju. SVR12 šajā pētījumā tika sasniegts 74% pacientu (1.a genotips: 70%, 1b genotips: 79%).

Ilgtermiņa efektivitātes dati

Dati no pabeigtā novērošanas pētījuma ir pieejami, lai varētu novērtēt atbildes reakcijas noturīgumu aptuveni 3 gadus pēc ārstēšanas ar daklatazvīru. 258 pacientiem, kuri sasniegta SVR12 ar daklatazvīru un sofosbuvīru (± ribavīrīnu) ar 53 mēnešu mediāno pēc-SVR12 novērošanu, nebija neviena recidīva (ar recidīviem, kas noteikti ar apstiprinātu vai pēdējo pieejamo HCV RNS ≥ LLOQ). 302 pacientiem, kas sasniegta SVR12 ar daklatazvīru + pegIFN/RBV ar 44 mēnešu mediāno pēc-SVR12 novērošanu, 2% (n=6) pacientu bija recidīvs.

Rezistence klīniskos pētījumos

Sākotnēji ar rezistenci saistītu NS5A variantu (RSV) sastopamība

Sākotnēji NS5A RSV klīniskajos pētījumos par daklatazvīra lietošanu ir bijusi bieži sastopama. Divos 2. fāzes pētījumos ar daklatazvīru kombinācijā ar alfa peginterferonu + ribavīrīnu vai kombinācijā ar sofosbuvīru ± ribavīrīnu sākotnēji tika novērota šāda RSV sastopamība: 1.a genotipa infekciju gadījumos sastopamība ir 7% (M28T, Q30, L31 un/vai Y93), 1.b genotipa infekciju gadījumos sastopamība ir 11% (L31 un/vai Y93H), 2. genotipa infekciju (L31M) gadījumos sastopamība ir 51%, 3. genotipa infekciju (Y93H) gadījumos sastopamība ir 8%, un 4. genotipa infekciju (L28 un/vai L30) gadījumos sastopamība ir 64%.

Daklatazvīrs kombinācijā ar sofosbuvīru

Sākotnējo NS5A RSV ietekme uz izārstēšanas sastopamību

Iepriekš aprakstītajiem sākotnējiem NS5A RSV nav nozīmīgas ietekmes uz to pacientu izārstēšanas sastopamību, kuri ir ārstēti ar daklatazvīra, sofosbuvīra un ± ribavīrīna kombināciju. Izņēmums ir Y93H RSV 3. genotipa infekcijas gadījumos (novērots 16 no 192 pacientiem jeb 8% pacientu). Pacientiem ar 3. genotipa infekciju ar RSV, īpaši pacientiem ar cirozi, SVR 12 sastopamība ir mazāka

(praksē tas izpaužas kā recidīvs pēc terapijas izraisītās atbildreakcijas izbeigšanās). Ar daklatazvīra un sofosbuvīra kombināciju (bez ribavirīna) 12 nedēļas ārstētajiem pacientiem, kam bija 3. genotipa infekcija, izārstēšanas sastopamība atkarībā no Y93H RSV klātbūtnes bija attiecīgi 7/13 (54%) un 134/145 (92%). Tā kā pacientiem, kam 3. genotipa infekcija 12 nedēļas tika ārstēta ar sofosbuvīra, daklatazvīra un ribavirīna kombināciju, nebija Y93H RSV, ar SVR saistītos iznākumus nav iespējams novērtēt.

Rezistences rašanās

Saskaņā ar apvienotajiem analīzes rezultātiem par 629 pacientiem, kas 2. un 3. fāzes pētījumos 12 vai 24 nedēļu garumā saņēma daklatazvīru un sofosbuvīru kombinācijā ar ribavirīnu vai bez tā, 34 pacienti viroloģiskas neveiksmes vai agrīnas pētījuma pārtraukšanas dēļ, un tādēļ, ka HCV RNS līmenis bija > 1000 SV/ml, bija piemēroti rezistences analīzei. Novērotie ar radušos rezistenci saistītie NS5A varianti ir norādīti 15. tabulā.

15. tabula. Apkopojums par novēroto jauno terapijas vai novērošanas laikā radušos HCV NS5A substitūciju, ārstējot vai novērojot pacientus, kam ir 1.a un 1.b genotipa HCV genotipa infekcija, bet nav SVR12

Kategorija/substitūcija, n (%)	1a genotips n = 301	1b genotips n = 79	2. genotips n = 14	3. genotips n = 197
Nereāģējošie pacienti (nav SVR12)	14*	1	2*	21**
ar sekvenci sākumā un arī vēlāk,	12	1	1	20
rodoties NS5A RSV***	10 (83%)	1 (100%)	0	16 (80%)
M28: T	2 (17%)	--	--	0
Q30: H, K, R	9 (75%)	--	--	--
L31: I, M, V	2 (17%)	0	0	1 (5%)
P32 delēcija	0	1 (100%)	0	0
H58: D, P	2 (17%)	--	--	--
S62: L	--	--	--	2 (10%)
Y93: C, H, N	2 (17%)	0	0	11 (55%)

* Pacients(i) novērošanai tika izslēgti.

** Attiecībā uz vienu pacientu, kas nesniedza SVR, tika uzskatīts, ka viņš neatbilda protokolam (ne-SVR).

*** Uzraugāmās NS5A RSV aminoskābes atradās 28., 29., 30., 31., 32., 58., 62., 92. un 93. pozīcijā.

Ar sofosbuvīra rezistenci saistīta S282T substitūcija radās tikai vienam SVR12 nerasniegušam pacientam ar 3. genotipa infekciju.

Ir novērots, ka ar radušos daklatazvīra rezistenci saistītās substitūcijas saglabājas trīs gadus pēc terapijas pārtraukšanas un arī pēc tam, kad pacienti ir ārstēti, izmantojot shēmas uz daklatazvīra bāzes.

Daklatazvīra kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu

Sākotnējie NS5A RSV (1a tipa genotipa gadījumā M28T, Q30, L31 un Y93; 1b tipa genotipa gadījumā L31 un Y93) paaugstināja terapijas efektivitātes trūkuma risku vēl neārstētiem pacientiem ar 1.a genotipa un 1.b genotipa infekciju. Sākotnējo NS5A RSV ietekme uz ārstēšanās gaitu 4. genotipa infekcijas gadījumā nav skaidra.

Daklatazvīra terapijas kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu efektivitātes trūkuma gadījumā NS5A RSV parasti bija saistīti ar neseismīgu terapiju (139/153 ar 1.a genotipu un 49/57 ar 1.b genotipu). Visbiežāk atklātie NS5A RSV bija Q30E vai Q30R kombinācijā ar L31M. Vairumā neveiksmīgās terapijas gadījumu pacientiem ar 1.a genotipu parādījās NS5A varianti, ko atklāja Q30 (127/139 [91%]) pacientiem), un vairumā neveiksmīgās terapijas gadījumu pacientiem ar 1.b genotipu parādījās NS5A varianti, ko atklāja L31 (37/49 [76%]), un/vai Y93H (34/49 [69%]). Ierobežotam skaitam pacientu ar 4. genotipa infekciju bez atbildes reakcijas uz terapiju neizdošanās gadījumā tika konstatēta L28M un L30H/S aizvietošana.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par daklatavīru vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās hroniska C hepatīta ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Daklatavīra farmakokinētiskās īpašības vērtēja veselām, pieaugušām pētāmām personām un pacientiem ar hronisku HCV infekciju. Pēc vairāku perorālu 60 mg daklatavīra devu lietošanas reizi dienā kombinācijā ar alfa peginterferonu un ribavīrīnu iepriekš neārstētiem pacientiem ar 1. genotipa hronisku HCV infekciju daklatavīra C_{max} ģeometriskais vidējais (CV%) bija 1534 (58) ng/ml, AUC_{0-24h} bija 14122 (70) ng•h/ml un C_{min} bija 232 (83) ng/ml.

Uzsūkšanās

Daklatavīrs, lietots tablešu veidā, pēc vairāku perorālu devu lietošanas ātri uzsūcās, maksimālo koncentrāciju plazmā sasniedzot starp 1. un 2. stundu.

Daklatavīra C_{max} , AUC un C_{min} palielinājās gandrīz proporcionāli devai. Līdzsvara stāvoklis tika sasniegts pēc lietošanas reizi dienā 4 dienas. Lietojot 60 mg devu, daklatavīra iedarbība veselām personām un ar HCV inficētiem pacientiem bija vienāda.

In vitro un *in vivo* pētījumi liecināja, ka daklatavīrs ir P-gp substrāts. Tablešu zāļu formas absolūtā biopieejamība ir 67%.

Uztura ietekme uz perorālo uzsūkšanos

Veselām pētāmām personām daklatavīra 60 mg tabletes lietošana pēc treknas maltītes samazināja daklatavīra C_{max} un AUC par attiecīgi 28% un 23%, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Daklatavīra 60 mg tabletes lietošana pēc vieglas maltītes neizraisīja daklatavīra iedarbības samazināšanos.

Izkliede

Līdzsvara stāvoklī ar HCV inficētiem pacientiem aptuveni 99% daklatavīra saistās ar proteīniem neatkarīgi no devas pētīto devu robežās (no 10 mg līdz 100 mg). Pacientiem, kas saņēma daklatavīra 60 mg tableti perorāli, bet pēc tam 100 µg [¹³C,¹⁵N]-daklatavīra intravenozi, aprēķinātais izkļedes tilpums līdzsvara stāvoklī bija 47 l. *In vitro* pētījumi norāda, ka daklatavīrs aktīvi un pasīvi tiek transportēts hepatocītos. Aktīvā transportēšana notiek ar OCT1 un vēl kādas nenoskaidrotas saistošās transportvielas starpniecību, bet tas nerotiek ar organisko anjonu transportvielas (OAT) 2, nātrija-tauroholāta līdztransportētāja polipeptīda (NTCP) vai OATP starpniecību.

Daklatavīrs ir P-gp, OATP1B1 un BCRP inhibitors. *In vitro* daklatavīrs ir nieru saistošo transportvielu, OAT1 un 2 un OCT2 inhibitors, bet tam nav paredzama klīniska ietekme uz šo transportvielu substrātu farmakokinētiku.

Biotransformācija

In vitro un *in vivo* pētījumi liecina, ka daklatavīrs ir CYP3A substrāts, un galvenā par metabolismu atbildīgā izoforma ir CYP3A4. Nevienu metabolīta koncentrācija asinīs nepārsniedza 5% no sākotnējās vielas koncentrācijas. Daklatavīrs *in vitro* neinhibēja ($IC_{50} > 40$ µM) CYP enzīmus 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 vai 2D6.

Eliminācija

Pēc vienas perorālas ¹⁴C-daklatavīra lietošanas veselām pētāmām personām 88% kopējās radioaktivitātes atklāja izkārnījumos (53% neizmainītu zāļu veidā) un 6,6% izdalījās urīnā (galvenokārt neizmainītu zāļu veidā). Šie dati norāda uz to, ka aknas ir galvenais daklatavīra klīrensa orgāns cilvēkiem. *In vitro* pētījumi norāda, ka daklatavīrs tiek aktīvi un pasīvi transportēts hepatocītos. Aktīvā transportēšana notiek ar OCT1 un vēl kādas nenoskaidrotas saistošās transportvielas starpniecību. Pēc vairāku daklatavīra devu ievadīšanas ar HCV inficētiem pacientiem daklatavīra terminālais eliminācijas pusperiods variēja no 12 līdz 15 stundām. Pacientiem, kas saņēma daklatavīra 60 mg tableti perorāli, bet pēc tam 100 µg [¹³C,¹⁵N]-daklatavīra intravenozi, kopējais klīrenss bija 4,24 l/h.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Daklatazvīra farmakokinētika pēc vienreizējas perorālas 60 mg devas tika pētīta personām ar nieru darbības traucējumiem, bet bez HCV infekcijas. Salīdzinot ar personām, kurām bija normāla nieru darbība, nesaistītā daklatazvīra AUC vērtības personām, kurām kreatinīna klīrensa (CL_{Cr}) vērtība bija 60, 30 un 15 ml/min, bija attiecīgi par 18%, 39% un 51% augstākas. Pētāmajām personām ar nieru slimību terminālā stadijā, kad bija nepieciešama hemodialīze, bija par 27% augtāka daklatazvīra AUC vērtība un par 20% augstāka nesaistītā savienojuma AUC vērtība nekā pētāmajām personām ar normālu nieru darbību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Daklatazvīra farmakokinētiku pēc vienas perorālas 30 mg devas ievadīšanas pētīja ar HCV neinficētām pētāmām personām ar viegliem (*Child-Pugh A*), vidēji smagiem (*Child-Pugh B*) un smagiem (*Child-Pugh C*) aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar pētāmām personām bez traucējumiem. Kopējā daklatazvīra (brīvā un ar proteīniem saistītā) C_{max} un AUC pētāmām personām ar aknu darbības traucējumiem bija mazāks, taču aknu darbības traucējumiem nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz daklatazvīra koncentrāciju brīvu zāļu veidā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Klīnisko pētījumu datu populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka vecumam nav neapšaubāmas ietekmes uz daklatazvīra farmakokinētiku.

Pediatriskā populācija

Daklatazvīra farmakokinētika pediatriiskajiem pacientiem nav noskaidrota.

Dzimums

Populācijas farmakokinētikas analīzē noskaidrots, ka dzimums ir statistiski nozīmīga daklatazvīra šķietamā perorālā klīrensa (CL/F) kovariante. Sieviešu vidējais pētāmām personām CL/F ir nedaudz mazāks, taču ietekmes apmērs uz daklatazvīra iedarbību nav klīniski nozīmīgs.

Rase

Klīnisko pētījumu datu populācijas farmakokinētikas analīzē noskaidrots, ka rase (kategorijas “cita” [pacienti, kas nav baltās rases, melnās rases pārstāvji vai aziāti] un “melnās rases pārstāvji”) ir statistiski nozīmīga kovariante attiecībā uz daklatazvīra šķietamo perorālo klīrensu (CL/F) un šķietamo izkļiedes tilpumu (V_d/F), kā rezultātā ir nedaudz spēcīgāka iedarbība, salīdzinot ar baltās rases pacientiem, taču ietekmes uz daklatazvīra iedarbību apmērs nav klīniski nozīmīgs.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Toksikoloģija

Atkārtotu devu toksikoloģijas pētījumos ar dzīvniekiem novēroja ietekmi uz aknām (Kupfera šūnu hipertrofija/hiperplāzija, mononukleāro šūnu infiltrāti un žultsvadu hiperplāzija) un ietekmi uz virsnierēm (citoplazmas vakuolizācijas pārmaiņas un virsnieru garozas hipertrofija/hiperplāzija), ja iedarbība bija līdzīga vai nedaudz lielāka nekā klīniskā AUC iedarbība. Suņiem novērota kaulu smadzeņu hipocelularitāte ar korelējošām klīniski patoloģiskām pārmaiņām, ja iedarbība 9 reizes pārsniedza klīnisko AUC iedarbību. Neviena no šīm iedarbībām nav novērota cilvēkam.

Kancerogēnēze un mutagēnēze

Daklatazvīrs nebija kancerogēns pelēm vai žurkām, ja iedarbība bija attiecīgi 8 un 4 reizes lielāka nekā klīniskā AUC iedarbība. *In vitro* mutagēnēzes (Eimsa) testos, zīdītāju mutāciju testos Ķīnas kāmju olnīcu šūnās un *in vivo* perorālā mikrokodoliņu pētījumā ar žurkām nenovēroja nekādas mutagēnas vai klastogēnas iedarbības pazīmes.

Fertilitāte

Neviena pārbaudītā daklatazvīra deva neietekmēja žurku mātīšu fertilitāti. Lielākais AUC rādītājs mātītēm, nekonstatējot iedarbību, bija 18 reizes lielāks nekā klīniskā AUC iedarbība. Žurku tēviņiem

ietekme uz reproduktīvajiem mērķa kritērijiem aprobežojās ar samazinātu prostatas/sēklas pūslīšu masu un minimāli palielinātu spermas dismorfismu, lietojot 200 mg/kg dienā, taču neviena no šīm novirzēm negatīvi neietekmēja fertilitāti un radīto dzīvotspējīgo augļu skaitu. AUC šīs devas lietošanas gadījumā tēviņiem bija 19 reizes lielāks nekā klīniskā AUC iedarbība.

Embrija un augļa attīstība

Daklatazvīrs ir embriotoksisks un teratogēns žurkām un trušiem, ja iedarbība ir vairāk nekā 4 reizes lielāka (žurkām) un 16 reizes lielāka (trušiem) nekā klīniskā AUC iedarbība. Toksiska ietekme uz attīstību ietvēra paaugstinātu embriju un augļu letalitāti, samazinātu augļa ķermeņa masu un paaugstinātu augļa anomālijas un pārmaiņu sastopamību. Žurkām anomālijas skāra galvenokārt galvas smadzenes, galvaskausu, acis, ausis, degunu, lūpas, aukslējas vai locekļus; trušiem - ribas un kardiovaskulāro apvidu. Toksisko iedarbību uz mātīti, tai skaitā mirstību, abortus, nevēlamas klīniskās pazīmes, ķermeņa masas un barības uzņemšanas samazināšanos, abām sugām novēroja, ja iedarbība 25 reizes (žurkām) un 72 reizes (trušiem) pārsniedza klīnisko AUC iedarbību.

Pētījumā par žurku pre- un postnatālo attīstību nekonstatēja ne toksisku iedarbību uz mātīti, ne toksisku ietekmi uz attīstību, lietojot devas līdz 50 mg/kg dienā, kas izraisīja 2 reizes lielāku AUC nekā klīniskā AUC iedarbība. Lietojot lielāko devu (100 mg/kg dienā), toksiska iedarbība uz mātīti ietvēra mātītes mirstību un distociju; toksiska ietekme uz attīstību ietvēra nedaudz samazinātu pēcnācēju dzīvotspēju peri- un neonatālā periodā un samazinātu dzimšanas ķermeņa masu, kas saglabājās līdz brieduma vecumam. Šāda deva izraisīja 4 reizes lielāku AUC nekā klīniskā AUC iedarbība.

Izdalīšanās pienā

Daklatazvīrs izdalījās žurku pienā koncentrācijā, kas no 1,7 līdz 2 reizēm pārsniedza līmeni mātītes plazmā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Bezūdens laktoze

Mikrokristāliska celuloze

Kroskarmelozes nātrija sāls

Silīcija dioksīds (E551)

Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols 400

Indigokarīna alumīnija krāsviela (E132)

Bezūdens dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nusaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

30 mēneši

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Polivinilhlorīda/polihlortrifluoretilēna (PVH/PHTFE) caurspīdīgs blisteris ar alumīnija folijas pārklājumu.

Iepakojumā 28 apvalkotās tabletes perforētos blisteros ar vienu devu kontūrligzdā.

Iepakojumā 28 apvalkotās tabletes neperforētos kalendārblisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Īrija

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/939/001

EU/1/14/939/002

EU/1/14/939/003

EU/1/14/939/004

9. PIRMĀS REGISTRĀCIJAS/PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2014. gada 22. augusts

10. TEKSTA PĀRSIŅAŅAS DATUMS

{MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u) nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EU RD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un ir iekļauts turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulā iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Saistības veikt pēc reģistrācijas pasākumus

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Ja ivertējumā ir Daklinza saistītas hepatocelulāras karcinomas recidīvu rašanos, reģistrācijas apliecības īpašniekam, pamatojoties uz apstiprināto protokolu un pamatojot labi definētas pacientu grupas kohortas datus, jāveic prospektīvs drošuma pētījums un jāiesniedz tā rezultāti. Pētījuma gala ziņojums jāiesniedz līdz:	2023. gada 2. ceturksnim

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

TEKSTS UZ ĀRĒJĀS KARTONA KASTĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Daklinza 30 mg apvalkotās tabletes
daclatasvirum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 30 mg daklatazvirā (dihidrohlorīda veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 apvalkotās tabletes
28 x 1 apvalkotā tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzama un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/939/001 28 tabletes (kalendāriepakojums)
EU/1/14/939/00228 x 1 tablete

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILĀ UN AKSTĀ

Daklinza 30 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

FC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

TEKSTS UZ (PERFORĒTA) BLISTERA AR VIENU DEVU KONTŪRLIGZDĀ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Daklinza 30 mg tabletes
daclatasvirum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

BMS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

TEKSTS UZ KALENDĀRBLISTERA (NEPERFORĒTA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Daklinza 30 mg tabletes
daclatasvirum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Pirmdiena Otrdiena Trešdiena Ceturtdiena Piektdiena Sestdiena Svētdiena

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

TEKSTS UZ ĀRĒJĀS KARTONA KASTĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Daklinza 60 mg apvalkotās tabletes
daclatasvirum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 60 mg daklatazvirā (dihidrohlorīda veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 apvalkotās tabletes
28 x 1 apvalkotā tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzama un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/939/003 28 tabletes (kalendāriepakojums)
EU/1/14/939/004 28 x 1 tablete

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILĻA VAKSTĀ

Daklinza 60 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

FC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

TEKSTS UZ (PERFORĒTA) BLISTERA AR VIENU DEVU KONTŪRLIGZDĀ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Daklinza 60 mg tabletes
daclatasvirum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

BMS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

TEKSTS UZ KALENDĀRBLISTERA (NEPERFORĒTA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Daklinza 60 mg tabletes
daclatasvirum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Pirmdiena Otrdiena Trešdiena Ceturtdiena Piektdiena Sestdiena Svētdiena

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Daklinza 30 mg apvalkotās tabletes

Daklinza 60 mg apvalkotās tabletes

daclatasvirum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Daklinza un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Daklinza lietošanas
3. Kā lietot Daklinza
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Daklinza
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Daklinza un kādam nolūkam to lieto

Daklinza sastāvā ir aktīvā viela daklatazvirns. To lieto, lai ārstētu pieaugušos ar C hepatītu – aknas bojājošu, C hepatīta vīrusa izraisītu infekciju.

Šīs zāles darbojas, apturot C hepatīta vīrusa vairošanos un jaunu šūnu inficēšanu. Tas mazina C hepatīta vīrusa daudzumu organismā un laika gaitā panāk to izzušanu no asinīm.

Daklinza vienmēr jālieto kopā ar citām zālēm pret C hepatītu, un to nekādā gadījumā nedrīkst lietot vienu pašu.

Ir ļoti svarīgi, lai Jūs izlasītu arī citu, kopā ar Daklinza lietojamo zāļu lietošanas instrukcijas. Ja Jums ir jebkādi jautājumi par citām zālēm, lūdzu, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

2. Kas Jums jāzina pirms Daklinza lietošanas

Nelietojiet Daklinza šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret daklatazvirnu vai kādu citu (šīs lietošanas instrukcijas 6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs lietojat (iekšķīgi vai citā veidā, kas iedarbojas uz visu organismu) kādas no tālāk minētajām zālēm:
 - fenitoīns, karbamazepīns, okskarbazepīns vai fenobarbitāls, ko lieto epilepsijas lēkmju ārstēšanai;
 - rifampicīns, rifabutīns vai rifapentīns – antibiotikas, ko lieto tuberkulozes ārstēšanai;
 - deksametazons – steroīds, ko lieto alerģisku un iekaisuma slimību ārstēšanai;
 - zāles, kuru sastāvā ir divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum* – ārstniecības augs).

Šīs zāles samazina Daklinza iedarbību un Jūsu terapija var nedarboties. Ja lietojat kādas no šīm zālēm, nekavējoties izstāstiet to ārstam.

Daklinza vienmēr jālieto kombinācijā ar citām zālēm pret C hepatītu, tāpēc noteikti izlasiet šo zāļu lietošanas instrukciju sadaļu "Nelietojiet Daklinza šādos gadījumos". Ja kaut kas no lietošanas instrukcijās sniegtās informācijas Jums nav skaidrs, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Daklinza lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Izstāstiet ārstam, ja:

- pašlaik lietojat vai pēdējo pāris mēnešu laikā neregulāras sirdsdarbības ārstēšanai esat lietojis amiodaronu (ja esat lietojis šīs zāles, ārsts var izvēlēties citus ārstēšanas veidus);
- Jums pašlaik ir vai kādreiz ir bijusi B hepatīta vīrusinfekcija, jo šajā gadījumā ārsts, iespējams, Jūs vēlēšies novērot stingrāk;
- Jums ir aknu bojājums un tās pienācīgi nedarbojas (dekompensēta aknu slimība);
- Jums ir cukura diabēts. Uzsākot ārstēšanu ar DAKLINZA, var būt nepieciešams rūpīgi kontrolēt glikozes līmeni asinīs un/vai pielāgot pretdiabēta zāļu lietošanu. Dažiem cukura diabēta pacientiem, uzsākot ārstēšanu ar tādām zālēm kā DAKLINZA, tika novērots pazemināts cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija).

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja lietojat jebkādas zāles sirds slimību ārstēšanai un ārstēšanas laikā Jums rodas kāds no šiem simptomiem:

- elpas trūkums;
- apreibums;
- sirdsklauves;
- ģībonis.

Bērni un pusaudži

Daklinza nav ieteicams lietot par 18 gadiem jaunākiem pacientiem. Daklinza vēl nav pētīta bērniem un pusaudžiem.

Citas zāles un Daklinza

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas jādara tādēļ, ka Daklinza var ietekmēt veidu, kādā dažas zāles darbojas. Turklāt dažas zāles var ietekmēt veidu, kā Daklinza darbojas. Jūsu ārstam varētu būt jāpielāgo Daklinza deva vai arī Jūs nevarēsiet lietot Daklinza kopā ar noteiktām zālēm.

Nelietojiet Daklinza, ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm:

- fenitoīnu, karbamazepīnu, okskarbazepīnu vai fenobarbitālu, ko lieto epilepsijas lēkmju ārstēšanai;
- rifampicīnu, rifabutinū vai rifapentīnu – antibiotikas, ko lieto tuberkulozes ārstēšanai;
- deksametazona steroloīdu līdzekli alerģisku un iekaisuma slimību ārstēšanai;
- zāles, kuru sastāvā ir divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum* – ārstniecības augs).

Šīs zāles maina Daklinza iedarbību, tāpēc ārstēšana neiedarbosies. Ja lietojat kādas no šīm zālēm, nekavējoties informējiet par to ārstu.

Informējiet ārstu vai farmaceitu, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm:

- amiodarons vai digoksīns, ko lieto neregulāras sirdsdarbības ārstēšanai;
- atazanavīrs/ritonavīrs, atazanavīrs/kobicistats, elvitegravīrs/kobicistats/emtricitabīns/tenofovīra dizoproksila fumarāts kombinācijas tabletē, etravirīns, nevirapīns vai efavirenzs, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai;
- boceprevīrs vai telaprevīrs, ko lieto C hepatīta ārstēšanai;
- klaritromicīns, telitromicīns vai eritromicīns, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- varfarīns un citas līdzīgas zāles, ko sauc par K vitamīna antagonistiem un ko lieto asins sašķidrināšanai. Ārstam var būt nepieciešams veikt biežāk asins analīzes, lai pārbaudītu, cik labi var sarecēt Jūsu asinis;
- dabigatrāna eteksilāts, ko lieto asins trombu veidošanās novēršanai;
- ketokonazols, itrakonazols, posakonazols vai vorikonazols, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai;
- verapamils, diltiazems, nifedipīns vai amlodipīns, ko lieto asinsspiediena pazemināšanai;

- rosuvastatīns, atorvastatīns, fluvastatīns, simvastatīns, pitavastatīns vai pravastatīns, ko lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs;
- perorālie pretapaugļošanās līdzekļi.

Dažu minēto zāļu lietošanas gadījumā ārstam varētu būt jāpielāgo Daklinza deva.

Grūtniecība un kontracepcija

Iztāstiet ārstam, ja esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību. Ja Jums iestājas grūtniecība, pārtrauciet Daklinza lietošanu un nekavējoties izstāstiet to ārstam.

Ja Jūs esat grūtniece, Jūs nedrīkstat lietot Daklinza.

Ja Jums var iestāties grūtniecība, Daklinza lietošanas laikā un 5 nedēļas pēc tās lietošanas beigām lietojiet efektīvu pretapaugļošanās metodi.

Dažkārt Daklinza lieto kopā ar ribavīrīnu. Ribavīrīns var nodarīt kaitējumu nedzimušam bērnam. Tādēļ ir ļoti svarīgi, lai ārstēšanas laikā Jums (vai Jūsu partneri) neiestātos grūtniecība.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Daklinza izdalās mātes pienā. Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti Daklinza lietošanas laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Daži pacienti ir ziņojuši par reiboni, apgrūtinātu spēju koncentrēties un reizes traucējumiem, lietojot Daklinza kopā ar citām zālēm C hepatīta ārstēšanai. Ja Jums ir radušies kādas no minētajām blakusparādībām, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus vai iekārtas.

Daklinza satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura (piemēram laktozes vai piena cukura) nepanesība, pirms lietojat Daklinza, konsultējieties ar ārstu.

Daklinza satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk kā 1 mmol nātrija (23 mg) maksimālajā devā 90 mg, būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

3. Kā lietot Daklinza

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva

Ieteicamā Daklinza deva ir **60 mg vienreiz dienā**. Norijiet tableti veselu. Nesakodiet un nesasmalciniet tableti, jo tai ir ļoti nepatīkama garša. Daklinza var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Dažas zāles var mijiedarboties ar Daklinza, mainot Daklinza daudzumu Jūsu organismā. Ja lietojat kādas no šīm zālēm, ārsts var nolemt mainīt Daklinza dienas devu, lai ārstēšana Jums būtu droša un efektīva.

Ja kā Daklinza vienmēr jālieto kopā ar citām zālēm pret C hepatītu, lūdzu, izlasiet šo zāļu lietošanas instrukcijas. Ja Jums ir jebkādi jautājumi, vaicājiet savam ārstam vai farmaceitam.

Cik ilgi jālieto Daklinza

Lietojiet Daklinza tik ilgi, cik ārsts Jums norādījis.

Ārstēšanas ilgums ar Daklinza var būt vai nu 12, vai 24 nedēļas. Ārstēšanas ilgums būs atkarīgs no tā, vai esat iepriekš lietojis zāles C hepatīta ārstēšanai, kāds ir Jūsu aknu stāvoklis un kādas zāles lietosiet kopā ar Daklinza. Citu Jūsu zāļu lietošanas ilgums var atšķirties.

Ja esat lietojis Daklinza vairāk nekā noteikts

Ja nejausi esat lietojis vairāk Daklinza tablešu, nekā ārsts noteicis, nekavējoties sazinieties ar ārstu un tuvāko slimnīcu un lūdziet padomu. Paņemiet līdzī tablešu blisteri, lai varētu viegli pastāstīt, ko esat lietojis.

Ja esat aizmirsis lietot Daklinza

Ir svarīgi neaizmirst par šo zāļu devas lietošanu.

Ja Jūs esat aizmirsis lietot devu

- un pamanāt to 20 stundu laikā pēc laika, kad parasti lietojat Daklinza, Jums tablete jālieto, cik drīz vien iespējams. Tad lietojiet nākamo devu parastajā laikā;
- un pamanāt to 20 stundas vai vairāk nekā 20 stundas pēc laika, kad parasti lietojat Daklinza, nogaidiet un nākamo devu lietojiet parastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu (divas devas neilgi vienu pēc otras).

Ja pārtraucat lietot Daklinza

Ir svarīgi turpināt lietot Daklinza visu ārstēšanas periodu. Citādi zāles var neiedarboties pret C hepatīta vīrusu. **Nepārtrauciet Daklinza lietošanu, kamēr ārsts nav to teicis.**

Ja Jums ir jebkādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Lietojot Daklinza kopā ar sofosbuvīru (bez ribavirīna), ziņojiet par šādām blakusparādībām.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- galvassāpes, nogurums.

Bieži (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- miega traucējumi;
- reibonis;
- migrēna;
- slikta dūša (šķebināšana), caureja, sāpes vēderā;
- locītavu sāpes, muskuļu sāpes vai jutīgums, ko nav izraisījusi fiziska slodze.

Lietojot Daklinza kopā ar sofosbuvīru un ribavirīnu, ziņots par šādām blakusparādībām.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- galvassāpes, slikta dūša (šķebināšana), nogurums;
- sarkanais asins šūnu skaita samazināšanās (anēmija).

Bieži (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- paaugstināta ēstgriba;
- miega traucējumi, uzbudināmība;
- reibonis;
- migrēna;
- elpas trūkums, klepus, aizlikts deguns (bloķēts deguns);
- karstuma viļņi;
- sausa āda, neparasta matu izkrišana vai tie kļūst plānāki, izsitumi, nieze;
- caureja, vemšana, sāpes vēderā, aizcietējums, grēmas, pārmērīgi daudz gāzu kuņģī vai zarnās;
- sausa mute;
- locītavu sāpes, muskuļu sāpes vai jutīgums, ko nav izraisījusi fiziska slodze.

Lietojot Daklinza kopā ar alfa peginterferonu un ribavirīnu, ziņots par tādām pašām blakusparādībām, kādas norādītas šo zāļu lietošanas instrukcijās. Turpmāk norādītas visbiežākās no šīm blakusparādībām.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- pavājināta ēstgriba;
- miega traucējumi;
- galvassāpes;
- elpas trūkums;
- slikta dūša;
- nespēks;
- gripai līdzīga slimība, drudzis;
- nieze, sausa āda, neparasta matu izkrišana vai tie kļūst plānāki, izsitumi;
- caureja;
- klepus;
- locītavu sāpes, muskuļu sāpes vai jutīgums, ko nav izraisījusi fiziska slodze, neparasts nogājums;
- aizkaitināmība;
- sarkano asins šūnu skaita samazināšanās (anēmija), balto asins šūnu skaita samazināšanās.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Daklinza

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc “Derīgs līdz” un “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzturēšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Daklinza satur

- Aktīvā viela ir daklatazvirš. Katra apvalkotā tablete satur 30 mg vai 60 mg vai daklatazvirš (cīnīdīna veidā).
- Citas sastāvdaļas ir
 - *Tabletes kodols*: bezūdens laktoze (skatīt 2. punktu), mikrokristāliska celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, silīcija dioksīds (E551) un magnija stearāts.
 - *Apvalks*: hipromeloze, titāna dioksīds (E171), makrogols 400, indigokarmīna alumīnija krāsviela (E132), dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

Daklinza ārējais izskats un iepakojums

Daklinza 30 mg: apvalkotā tablete ir zaļa, abpusēji izliekta, piecstūru formas ar iespiestu “BMS” vienā pusē un “213” otrā pusē.

Daklinza 60 mg: apvalkotā tablete ir gaiši zaļa, abpusēji izliekta, piecstūru formas ar iespiestu “BMS” vienā pusē un “215” otrā pusē.

Daklinza 30 mg un 60 mg apvalkotās tabletes pieejamas iepakojumā pa 28 tabletēm neperforētos kalendārblisteros un perforētos blisteros ar vienu devu kontūrligzdā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieku vai vietējo pārstāvniecību:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: + 371 67708347

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <{MM/GGGG}>

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.