

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Daklinza 30 mg tabletter, filmdrasjerte

Daklinza 60 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Daklinza 30 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder daklatasvirdihydroklorid tilsvarende 30 mg daklatasvir.

Daklinza 60 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder daklatasvirdihydroklorid tilsvarende 60 mg daklatasvir.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver 30 mg filmdrasjerte tablett inneholder 58 mg laktose (varnfr).

Hver 60 mg filmdrasjerte tablett inneholder 116 mg laktose (varnfr).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Daklinza 30 mg tabletter, filmdrasjerte

Grønn, bikonveks, femkantet tablett med dimensjoner på 7,2 mm x 7,0 mm preget med "BMS" på én side og "213" på den andre siden.

Daklinza 60 mg tabletter, filmdrasjerte

Lysegrønn, bikonveks, femkantet tablett med dimensjoner på 9,1 mm x 8,9 mm, preget med "BMS" på én side og "215" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Daklinza er indisert i kombinasjon med andre legemidler for behandling av kronisk hepatitt C virus (HCV) infeksjon hos voksne (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

For HCV genotype spesifikk aktivitet, se pkt. 4.4 og 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Daklinza bør initieres og monitoreres av en lege med erfaring innen behandling av kronisk hepatitt C.

Dosering

Anbefalt dose av Daklinza er 60 mg én gang daglig, som skal tas peroralt med eller uten mat.

Daklinza må administreres i kombinasjon med andre legemidler. Før initiering av behandling med Daklinza skal man også slå opp i SPCene for de andre legemidlene i behandlingsregimet.

Tabell 1: Anbefalt behandling for Daklinza kombinasjonsterapi uten interferon

Pasientpopulasjon*	Regime og varighet
<i>HCV GT 1 eller 4</i>	
Pasienter uten cirrhose	Daklinza + sofosbuvir i 12 uker
Pasienter med cirrhose <i>CP A eller B</i>	Daklinza + sofosbuvir + ribavirin i 12 uker eller Daklinza + sofosbuvir (uten ribavirin) i 24 uker
<i>CP C</i>	Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirin i 24 uker (se pkt. 4.4 og 5.1)
<i>HCV GT 3</i>	
Pasienter uten cirrhose	Daklinza + sofosbuvir i 12 weeks
Pasienter med cirrhose	Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirin i 24 uker (se pkt. 5.1)
<i>Tilbakevendende HCV-infeksjon post-leve transplantasjon (GT 1, 3 eller 4)</i>	
Pasienter uten cirrhose	Daklinza + sofosbuvir + ribavirin i 12 uker (se pkt. 5.1)
Patients med CP A eller B cirrhose GT 1 eller 4 GT 3	Daklinza + sofosbuvir + ribavirin i 12 uker Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirin i 24 uker
Pasienter med CP C cirrhose	Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirin i 24 uker (se pkt. 4.4 and 5.1)

GT: Genotype; CP: Child Pugh

* Inkluderer pasienter som samtidig har HIV-infeksjon. For doseringsanbefaling med antivirale HIV-midler, se pkt. 4.5.

Daklinza + peginterferon alfa + ribavirin

Dette regimet er et alternativt anbefalt regime for pasienter med genotype 4 infeksjon uten cirrhose eller med kompensert cirrhose. Daklinza gis i 24 uker i kombinasjon med 24-48 uker med peginterferon alfa og ribavirin:

- Dersom HCV RNA ikke er detekterbar ved både behandlingsuke 4 og 12, bør det fortsettes med alle 3 komponentene i behandlingen i totalt 24 uker.

- Dersom ikke-detekterbar HCV RNA oppnås, men ikke ved både behandlingsuke 4 og 12, bør Daklinza seponeres etter 24 uker. Det bør fortsettes med peginterferon alfa og ribavirin i totalt 48 uker.

Retningslinjer for dosering av ribavirin

I kombinasjon med Daklinza er ribavirindosen vektbasert (1000 eller 1200 mg hos pasienter som veier henholdsvis < 75 kg eller ≥ 75 kg). Se preparatomtalen for ribavirin.

For pasienter med Child-Pugh A, B eller C cirrhose eller tilbakefall av HCV-infeksjon etter levertransplantasjon, er den anbefalte initialdosen ribavirin 600 mg daglig, tatt sammen med mat. Dersom startdosen tolereres godt, kan dosen titreres opp til høyst 1000-1200 mg daglig (avbruddspunkt 75 kg). Dersom startdosen ikke tolereres godt, bør dosen reduseres som indikert klinisk, basert på hemoglobin og kreatininclearancemålinger (se tabell 2).

Tabell 2: Retningslinjer for dosering av ribavirin til administrering med Daklinza behandlingsregime til pasienter med cirrhose eller post-transplantasjon

Laboratorieverdier/Kliniske kriterier	Retningslinjer for dosering av ribavirin
Hemoglobin	
> 12 g/dl	600 mg daglig
> 10 til ≤ 12 g/dl	400 mg daglig
> 8,5 til ≤ 10 g/dl	200 mg daglig
≤ 8,5 g/dl	Seponer ribavirin
Kreatininclearance	
> 50 ml/min	Følg retningslinjer for hemoglobin
> 30 til ≤ 50 ml/min	200 mg annenhver dag
≤ 30 ml/min eller hemodialyse	Seponer ribavirin

Dosejustering, avbrudd og seponering

Dosejustering av Daklinza for å håndtere bivirkninger er ikke anbefalt. Dersom det er nødvendig på grunn av bivirkninger med et avbrudd i behandlingen av komponenter i behandlingsregimet, skal ikke Daklinza gis som monoterapi.

Det foreligger ingen retningslinjer for seponering av virologisk behandling som gjelder kombinasjonen Daklinza med sofosbuvir.

Seponering av behandling hos pasienter med inadekvat virologisk respons under behandling med Daklinza, peginterferon alfa og ribavirin

Det er usannynlig at pasienter med inadekvat virologisk respons under behandling vil oppnå en vedvarende virologisk respons (SVR), derfor anbefales seponering av behandling hos disse pasientene. HCV RNA nivåene som utløser seponering av behandling (f.eks. retningslinjer for seponering) er vist i tabell 3.

Tabell 3: Retningslinjer for seponering hos pasienter som får Daklinza i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin med inadekvat virologiskrespons under behandling

HCV RNA	Tiltak
Behandlingsuke 4: >1000 IE/ml	Seponer Daklinza, peginterferon alfa og ribavirin
Behandlingsuke 12: ≥ 25 IE/ml	Seponer Daklinza, peginterferon alfa og ribavirin
Behandlingsuke 24: ≥ 25 IE/ml	Seponer peginterferon alfa og ribavirin (behandling med Daklinza er fullført ved uke 24)

Doseringsanbefaling for legemidler som tas samtidig

Sterke hemmere av cytokrom P450 enzym 3A4 (CYP3A4)

Daklinzadosen bør reduseres til 30 mg én gang daglig når det gis sammen med sterke CYP3A4-hemmere.

Moderate induktorer av CYP3A4

Daklinzadosen bør økes til 90 mg én gang daglig når det gis sammen med moderate CYP3A4-induktorer. Se pkt. 4.5.

Glemte doser

Pasienter bør informeres om at dersom man glemmer å ta en dose av Daklinza, skal dosen tas så snart som mulig dersom man husker det innen 20 timer etter planlagt doseringstidspunkt. Men dersom man husker den glemte dosen mer enn 20 timer etter planlagt doseringstidspunkt, bør dosen hoppes over og neste dose tas til riktig tidspunkt.

Spesielle pasientpopulasjoner

Eldre

Ingen dosejustering av Daklinza er nødvendig for pasienter i alderen ≥ 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering av Daklinza er nødvendig for pasienter med ulike grader av nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering av Daklinza er nødvendig for pasienter med mild (Child-Pugh A, score 5-6), moderat (Child-Pugh B, score 7-9) eller alvorlig (Child-Pugh C, score ≥ 10) nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Daklinza hos barn og ungdom under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Daklinza skal tas peroralt med eller uten mat. Pasienten bør instrueres om å svelge tablettene hel. Den filmdrasjerte tablettene skal ikke tygges eller knuses på grunn av ubehagelig smak av det aktive stoffet.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig bruk av legemidler som er sterke induktorer av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) og P-glykoproteintransportør (P-gp) og som på denne måten fører til lavere eksponering og tap av effekt av Daklinza. Disse virkestoffene inkluderer, men er ikke begrenset til, fenytoin, karbamazepin, oksakarbazepin, fenobarbital, rifampicin, rifabutin, rifapentin, systemisk deksametason og naturlegemidlet Johannesurt (*Hypericum perforatum*).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Daklinza må ikke administreres som monoterapi. Daklinza må administreres i kombinasjon med andre legemidler for behandling av kronisk HCV infeksjon (se pkt. 4.1 og 4.2).

Alvorlig bradykardi og hjerteblokk

Det er rapportert tilfeller av alvorlig bradykardi og hjerteblokk hos pasienter som tar Daklinza i kombinasjon med sofosbuvir og som samtidig ble behandlet med amiodaron, enten alene eller i kombinasjon med andre legemidler som reduserer hjertefrekvensen. Mekanismen er ikke klarlagt. I de kliniske studiene som undersøkte kombinasjonsbehandlingen med sofosbuvir og de direktevirkende antivirale midler, var samtidig behandling med amiodaron begrenset. Alvorlig bradykardi og hjerteblokk er potensielt livstruende. Amiodaron bør kun startes hos pasienter som behandles med Daklinza og sofosbuvir når annen alternativ behandling med antiarytmika ikke tolereres eller er kontraindisert.

Hvis samtidig behandling med amiodaron vurderes som nødvendig skal pasienten overvåkes nøye ved oppstart med Daklinza i kombinasjon med sofosbuvir. Pasienter med kjent høy risiko for bradyarytmi bør overvåkes kontinuerlig i 48 timer i egnede kliniske omgivelser.

På grunn av den lange halveringstiden til amiodaron, bør også pasienter som har seponert amiodaron i løpet av de siste månedene, og som skal starte opp med Daklinza i kombinasjon med sofosbuvir, overvåkes på en egnet måte

Alle pasienter som får Daklinza og sofosbuvir i kombinasjon med amiodaron, enten alene eller sammen med andre legemidler som reduserer hjerterefrekvensen, bør i tillegg advares om symptomer på bradykardi og hjerteblokk, og bør oppfordres til å kontakte lege umiddelbart hvis disse symptomene oppstår.

Genotypespesifikk aktivitet

Når det gjelder anbefalte behandlingsregimer med ulike HCV genotyper, se pkt. 4.2. Når det gjelder genotypespesifikk virologisk og klinisk aktivitet, se pkt. 5.1.

Det er en begrenset mengde data tilgjengelig som støtter behandling av genotype 2-infeksjoner med Daklinza og sofosbuvir.

Data fra ALLY-3-studien (AI444218) støtter en 12-ukers behandling av behandlingsnaive og –erfarne pasienter med genotype 3-infeksjoner uten cirrhose med Daklinza + sofosbuvir. Det ble observert lavere SVR-verdier hos pasienter med cirrhose (se pkt. 5.1). Data fra compassionate use-program som inkluderte pasienter med genotype 3-infeksjoner og cirrhose, støtter 24-ukers bruk av Daklinza + sofosbuvir hos disse pasientene. Betydningen av å legge ribavirin til dette behandlingsregimet er uklart (se pkt. 5.1).

Det foreligger begrensede kliniske data for støtte av bruk av Daklinza og sofosbuvir hos pasienter infisert med HCV genotype 4 og 6. Det foreligger ingen kliniske data hos pasienter med genotype 5 (se pkt. 5.1).

Pasienter med Child-Pugh C leversykdom

Sikkerhet og effekt av Daklinza ved behandling av HCV-infeksjon hos pasienter med Child-Pugh C leversykdom har blitt etablert i den kliniske studien ALLY-1 (AI444215, Daklinza + sofosbuvir + ribavirin i 12 uker). SVR-verdiene var imidlertid lavere enn hos pasienter med Child-Pugh A og B. Derfor foreslås et konservativt behandlingsregime med Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirin i 24 uker for pasienter med Child-Pugh C (se pkt. 4.2 og 5.1). Ribavirin kan legges til basert på klinisk vurdering av den enkelte pasient.

Samtidig HCV/HBV (hepatitt B virus)-infeksjon

Tilfeller av reaktivering av hepatitt B-virus (HBV), noen fatale, er rapportert under eller etter behandling med direktevirkende antivirale midler. HBV-screening bør utføres hos alle pasienter før oppstart av behandling. HBV/HCV-koinfiserte pasienter har risiko for HBV-reaktivering, og bør derfor overvåkes og håndteres etter gjeldende kliniske retningslinjer.

Rebehandling med daklatasvir

Effekten av Daklinza som del av et rebehandlingsregime hos pasienter med tidligere eksponering for NS5A hemmer er ikke etablert.

Graviditet og krav til prevensjon

Daklinza skal ikke brukes under graviditet eller hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon. Bruk av svært effektiv prevensjon bør fortsette i 5 uker etter avsluttet Daklinza-behandling (se pkt. 4.6). Når Daklinza brukes i kombinasjon med ribavirin, gjelder kontraindikasjonene og advarslene for dette legemidlet. Signifikante teratogene og/eller embryocidale effekter er påvist i alle dyrearter som er utsatt for ribavirin. Ekstrem forsiktighet bør derfor utvises for å unngå graviditet hos kvinnelige pasienter og hos kvinnelige partnere av mannlige pasienter (se preparatomtalen for ribavirin).

Legemiddelinteraksjoner

Samtidig administrering av Daklinza kan endre konsentrasjonen av andre legemidler og andre legemidler kan endre konsentrasjonen av daklatasvir. Se pkt. 4.3 for liste over legemidler som er kontraindisert ved bruk med Daklinza på grunn av potensielt tap av terapeutisk effekt. Se pkt. 4.5 for etablerte og andre potensielt signifikante legemiddelinteraksjoner.

Bruk hos pasienter med diabetes

Diabetikere kan oppleve forbedret glukosekontroll etter behandlingsstart med direktevirkende antivirale legemidler mot hepatitt C (DAA). Dette kan gi symptomatisk hypoglykemi. Glukosenivåer bør monitoreres nøye, spesielt de første tre månedene av behandlingen, og diabetesbehandlingen bør endres ved behov. Legen som er ansvarlig for pasientens diabetesbehandling bør informeres ved oppstart av behandling med direktevirkende antivirale legemidler (DAA).

Pediatrisk populasjon

Daklinza er ikke anbefalt for bruk hos barn og ungdom under 18 år da sikkerhet og effekt ikke har blitt fastslått i denne populasjonen.

Viktig informasjon om noen av innholdstoffene i Daklinza

Daklinza inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, Lapp-laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon, bør ikke ta dette legemidlet.

Pasienter på kontrollert natriumdiett

Daklinza inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver maksimumsdose på 90 mg, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kontraindikasjoner ved samtidig bruk (se pkt. 4.3)

Daklinza er kontraindisert i kombinasjon med legemidler som sterkt inducerer CYP3A4 og P-gp, f.eks. fenytoin, karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, rifampicin, rifabutin, rifapentin, systemisk deksametason og naturlegemidlet Johannesurt (*Hypericum perforatum*), og dermed kan føre til lavere eksponering og tap av effekt av Daklinza.

Potensiale for interaksjon med andre legemidler

Daklatasvir er et substrat for CYP3A4, P-gp og organisk kationtransportør (OCT) 1. Sterke eller moderate induktorer av CYP3A4 og P-gp kan redusere plasmanivåene og terapeutisk effekt av daklatasvir. Samtidig administrering med sterke indukere av CYP3A4 og P-gp er kontraindisert, mens dosejustering av Daklinza anbefales ved samtidig bruk av moderate indukere av CYP3A4 og P-gp (se tabell 4). Sterke hemmere av CYP3A4 kan øke plasmanivå av daklatasvir. Dosejustering av Daklinza anbefales når det gis samtidig med sterke hemmere av CYP3A4 (se tabell 4). Samtidig administrering av legemidler som hemmer P-gp eller OCT1 aktivitet har trolig begrenset effekt på daklatasvireksponering.

Daklatasvir er en hemmer av P-gp, organisk aniontransporterende polypeptid (OATP) 1B1, OCT1 og blyttkeff-resistensprotein (BCRP). Administrering av Daklinza kan øke systemisk eksponering av legemidler som er substrater for P-gp, OATP 1B1, OCT1 eller BCRP, som kan øke eller forlenge deres terapeutiske effekt og bivirkninger. Forsiktighet bør utvises dersom legemidlet har et smalt terapeutisk vindu (se tabell 4).

Daklatasvir er en svært svak hemmer av CYP3A4 og forårsaket en 13 % reduksjon i midazolameksponering. Da dette er en begrenset effekt, er dosejustering av samtidig administrerte CYP3A4 substrater ikke nødvendig.

Det henvises til interaksjoner nevnt i preparatomtalene for de andre legemidlene i behandlingsregimet.

Pasienter som blir behandlet med vitamin K-antagonister

Ettersom leverfunksjonen kan forandre seg under behandling med Daklinza, er nøye overvåking av INR anbefalt.

Oversikt over interaksjoner i tabellform

Tabell 4 viser informasjon fra interaksjonsstudier med daklatasvir, inkludert kliniske anbefalinger for etablerte eller potensielt signifikante legemiddelinteraksjoner. Klinisk relevant økning i konsentrasjonen er angitt som “↑”, klinisk relevant reduksjon som “↓”, ingen klinisk relevant endring som “↔”. Ratioen for det geometriske gjennomsnittet er vist, hvis tilgjengelig, med 90 % konfidensintervall (KI) i parentes. Studiene presentert i Tabell 4 ble utført med friske voksne personer, med mindre noe annet er angitt. Tabellen er ikke fullstendig.

Tabell 4: Interaksjoner og doseanbefalinger med andre legemidler

Legemidler, etter terapiområde	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
ANTIVIRALE MIDLER, HCV		
<i>Nukleotideanaloge polymerasehemmere</i>		
Sofosbuvir 400 mg én gang daglig (daklatasvir 60 mg én gang daglig) Studie utført hos pasienter med kronisk HCV infeksjon	↔ Daklatasvir* AUC: 0,95 (0,82, 1,10) C _{maks} : 0,88 (0,78, 0,99) C _{min} : 0,91 (0,71, 1,16) ↔ GS-331007** AUC: 1,0 (0,95, 1,08) C _{maks} : 0,8 (0,77, 0,90) C _{min} : 1,4 (1,35, 1,53) * Daklatasvir var sammenlignet med en historisk referanse (data fra 3 studier på daklatasvir 60 mg én gang daglig med peginterferon alfa og ribavirin). ** GS-331007 er den sirkulerende hovedmetabolitten av sofosbuvir-prodrug.	Ingen dosejustering av Daklinza eller sofosbuvir er nødvendig.
<i>Proteasehemmere (PI)</i>		
Boceprevir	Interaksjon er ikke undersøkt. <i>Forventet pga. at boceprevir er en CYP3A4-hemmer:</i> ↑ Daklatasvir	Dosen med Daklinza skal reduseres til 30 mg én gang daglig ved samtidig administrering med boceprevir eller andre sterke hemmere av CYP3A4.
Simeprevir 150 mg én gang daglig (daklatasvir 60 mg én gang daglig)	↑ Daklatasvir AUC: 1,96 (1,84, 2,10) C _{maks} : 1,50 (1,39, 1,62) C _{min} : 2,68 (2,42, 2,98) ↑ Simeprevir AUC: 1,44 (1,32, 1,56) C _{maks} : 1,39 (1,27, 1,52) C _{min} : 1,49 (1,33, 1,67)	Ingen dosejustering av Daklinza eller simeprevir er nødvendig.

Tabell 4: Interaksjoner og doseanbefalinger med andre legemidler

Legemidler, etter terapiområde	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
Telaprevir 500 mg q12h (daklatasvir 20 mg én gang daglig) Telaprevir 750 mg q8h (daklatasvir 20 mg én gang daglig)	↑ Daklatasvir AUC: 2,32 (2,06, 2,62) C_{maks}: 1,46 (1,28, 1,66) ↔ Telaprevir AUC: 0,94 (0,84, 1,04) C_{maks}: 1,01 (0,89, 1,14) ↑ Daklatasvir AUC: 2,15 (1,87, 2,48) C_{maks}: 1,22 (1,04, 1,44) ↔ Telaprevir AUC: 0,99 (0,95, 1,03) C_{maks}: 1,02 (0,95, 1,09) Telaprevir hemmer CYP3A4	Dosen Daklinza bør reduseres til 30 mg én gang daglig ved samtidig administrering med telaprevir eller andre sterke hemmere av CYP3A4.
<i>Andre antivirale HCV</i>		
Peginterferon alfa 180 mikrog én gang i uken og ribavirin 1000 mg eller 1200 mg/dag fordelt på 2 doser (daklatasvir 60 mg én gang daglig) Studie utført med pasienter med kronisk HCV infeksjon	↔ Daklatasvir AUC: ↔* C_{maks}: ↔* C_{min}: ↔* ↔ Peginterferon alfa C_{min}: ↔* ↔ Ribavirin AUC: 0,94 (0,80, 1,11) C_{maks}: 0,94 (0,79, 1,11) C_{min}: 0,98 (0,82, 1,17) *I denne studien var PK-parametrene for daklatasvir, når administrert sammen med peginterferon alfa og ribavirin, lignende de som ble observert i en studie med HCV-infiserte pasienter som fikk daklatasvir monoterapi i 14 dager. PK-bunnnivåer for peginterferon alfa hos pasienter som fikk peginterferon alfa, ribavirin og daklatasvir var lignende de som ble sett hos pasienter som fikk peginterferon alfa, ribavirin og placebo.	Ingen dosejustering av Daklinza, peginterferon alfa, eller ribavirin er nødvendig.

Tabell 4: Interaksjoner og doseanbefalinger med andre legemidler

Legemidler, etter terapiområde	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
ANTIVIRALE MIDLER, HIV eller HBV		
<i>Proteasehemmere (PI)</i>		
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg én gang daglig (daklatasvir 20 mg én gang daglig)	↑ Daklatasvir AUC*: 2,10 (1,95, 2,26) C_{maks}*: 1,35 (1,24, 1,47) C_{min}*: 3,65 (3,25, 4,11) Ritonavir hemmer CYP3A4 *resultatene er dose-normalisert til 60 mg dose.	Dosen av Daklinza bør reduseres til 30 mg én gang daglig ved samtidig administrering med atazanavir/ritonavir, atazanavir/kobicistat eller andre sterke hemmere av CYP3A4.
Atazanavir/kobicistat	Interaksjonen er ikke undersøkt. <i>Forventet på grunn av CYP3A4 hemming av atazanavir/kobicistat:</i> ↑ Daklatasvir	
Daraunavir 800 mg/ritonavir 100 mg én gang daglig (daklatasvir 30 mg én gang daglig)	↔ Daklatasvir AUC: 1,41 (1,32, 1,50) C_{maks}: 0,77 (0,70, 0,85) ↔ Darunavir AUC: 0,90 (0,73, 1,11) C_{maks}: 0,97 (0,80, 1,11) C_{min}: 0,98 (0,67, 1,44)	Det kreves ingen dosejustering av Daklinza 60 mg én gang daglig, darunavir/ritonavir (800/100 mg én gang daglig eller 600/100 mg to ganger daglig) eller darunavir/kobicistat).
Darunavir/kobicistat	Interaksjonen er ikke undersøkt. <i>Forventet:</i> ↔ Daklatasvir	
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg to ganger daglig (daklatasvir 30 mg én gang daglig)	↔ Daklatasvir AUC: 1,15 (1,07, 1,24) C_{maks}: 0,67 (0,61, 0,74) ↔ Lopinavir* AUC: 1,15 (0,77, 1,72) C_{maks}: 1,22 (1,06, 1,41) C_{min}: 1,54 (0,46, 5,07) * effekten av 60 mg daklatasvir på lopinavir kan være høyere.	Det kreves ingen dosejustering av Daklinza 60 mg én gang daglig eller av lopinavir/ritonavir.
<i>Nukleosid/nukleotid revers transkriptasehemmere (NRTIer)</i>		
Tenofovir disoproksilfumarat 300 mg én gang daglig (daklatasvir 60 mg én gang daglig)	↔ Daklatasvir AUC: 1,10 (1,01, 1,21) C_{maks}: 1,06 (0,98, 1,15) C_{min}: 1,15 (1,02, 1,30) ↔ Tenofovir AUC: 1,10 (1,05, 1,15) C_{maks}: 0,95 (0,89, 1,02) C_{min}: 1,17 (1,10, 1,24)	Ingen dosejustering av Daklinza eller tenofovir er nødvendig.

Tabell 4: Interaksjoner og doseanbefalinger med andre legemidler

Legemidler, etter terapiområde	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
Lamivudin Zidovudin Emtricitabin Abacavir Didanosin Stavudin	Interaksjoner ikke undersøkt. <i>Forventet:</i> ↔ Daklatasvir ↔ NRTI	Ingen dosejustering av Daklinza eller NRTI er nødvendig.
<i>Ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere (NNRTIer)</i>		
Efavirenz 600 mg én gang daglig (daklatasvir 60 mg én gang daglig/120 mg én gang daglig)	↓ Daklatasvir AUC*: 0,68 (0,60, 0,78) C _{max} *: 0,83 (0,76, 0,92) C _{min} *: 0,41 (0,34, 0,50) Efavirenz inducerer CYP3A4 *resultatene er dose-normalisert til 60 mg dose.	Dosen av Daklinza bør økes til 90 mg én gang daglig ved samtidig administrering med efavirenz.
Etravirin Nevirapin	Interaksjon er ikke undersøkt. <i>Forventet pga. at etravirin eller nevirapin inducerer CYP3A4.</i> ↓ Daklatasvir	Samtidig administrering av Daklinza og etravirin eller nevirapin anbefales ikke på grunn av manglende data.
Rilpivirin	Interaksjon er ikke undersøkt. <i>Forventet:</i> ↔ Daklatasvir ↔ Rilpivirin	Ingen dosejustering av Daklinza eller rilpivirin er nødvendig.
<i>Integrasehemmere</i>		
Dolutegravir 50 mg én gang daglig (daklatasvir 60 mg én gang daglig)	↔ Daklatasvir AUC: 1,98 (0,83, 1,15) C _{max} : 1,03 (0,84, 1,25) C _{min} : 1,06 (0,88, 1,29) ↑ Dolutegravir AUC: 1,33 (1,11, 1,59) C _{max} : 1,29 (1,07, 1,57) C _{min} : 1,45 (1,25, 1,68) Hemming av P-gp og BCRP ved daklatasvir	Ingen dosejustering av Daklinza eller dolutegravir er nødvendig.
Raltegravir	Interaksjon er ikke undersøkt. <i>Forventet:</i> ↔ Daklatasvir ↔ Raltegravir	Ingen dosejustering av Daklinza eller raltegravir er nødvendig.
Efavirenz, kobicistat, emtricitabin, tenofovir disoproksilfumarat	Interaksjon er ikke undersøkt for denne kombinasjonstabletten. <i>Forventet utifra CYP3A4-hemming med kobicistat:</i> ↑ Daklatasvir	Daklinzadosen bør reduseres til 30 mg én gang daglig når det gis samtidig med kobicistat eller andre sterke hemmere av CYP3A4.
<i>Fusjonshemmer</i>		
Enfuvirtid	Interaksjon er ikke undersøkt. <i>Forventet:</i> ↔ Daklatasvir ↔ Enfuvirtid	Ingen dosejustering av Daklinza eller enfuvirtid er nødvendig.

Tabell 4: Interaksjoner og doseanbefalinger med andre legemidler

Legemidler, etter terapiområde	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
<i>CCR5 reseptorantagonist</i>		
Maraviroc	Interaksjon er ikke undersøkt. <i>Forventet:</i> ↔ Daklatasvir ↔ Maraviroc	Ingen dosejustering av Daklinza eller maraviroc er nødvendig.
SYREREDUSERENDE MIDLER		
<i>H₂-reseptorantagonister</i>		
Famotidin 40 mg enkeltdose (daklatasvir 60 mg enkeltdose)	↔ Daklatasvir AUC: 0,82 (0,70, 0,96) C _{maks} : 0,56 (0,46, 0,67) C _{min} : 0,89 (0,75, 1,06) Økning i pH i magesekken	Ingen dosejustering av Daklinza er nødvendig.
<i>Protonpumpehemmere</i>		
Omeprazol 40 mg én gang daglig (daklatasvir 60 mg enkeltdose)	↔ Daklatasvir AUC: 0,84 (0,73, 0,96) C _{maks} : 0,64 (0,54, 0,77) C _{min} : 0,92 (0,80, 1,05) Økning i pH i magesekken	Ingen dosejustering av Daklinza er nødvendig.
ANTIINFEKTIVA		
Klaritromycin Telitromycin	Interaksjon ikke undersøkt. <i>Forventet pga. at antiinfektiva hemmer CYP3A4:</i> ↑ Daklatasvir	Dosen av Daklinza bør reduseres til 30 mg én gang daglig ved samtidig administrering med klaritromycin, telitromycin eller andre sterke hemmere av CYP3A4.
Erytromycin	Interaksjon er ikke undersøkt. <i>Forventet pga. at antiinfektiva hemmer CYP3A4:</i> ↑ Daklatasvir	Administrering av Daklinza med erytromycin kan føre til økte konsentrasjoner av daklatasvir. Forsiktighet bør utvises.
Azitromycin Ciprofloxacin	Interaksjon er ikke undersøkt. <i>Forventet:</i> ↔ Daklatasvir ↔ Azitromycin eller ciprofloxacin	Ingen dosejustering av Daklinza eller azitromycin eller ciprofloxacin er nødvendig.
ANTIKOAGULANTER		
Dabigatran eteksilat	Interaksjon er ikke undersøkt. <i>Forventet pga. at daklatasvir hemmer P-gp:</i> ↑ Dabigatran eteksilat	Sikkerhetsmonitorering anbefales når behandling med Daklinza startes opp hos pasienter som får dabigatraneteksilat eller andre intestinale P-gp substrater som har et smalt terapeutisk vindu.

Tabell 4: Interaksjoner og doseanbefalinger med andre legemidler

Legemidler, etter terapiområde	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
Warfarin og andre vitamin K-antagoniser	Interaksjon er ikke undersøkt. <i>Forventet:</i> ↔ Daklatasvir ↔ Warfarin	Ingen dosejustering av Daklinza eller warfarin er nødvendig. Nøyte overvåking av INR er anbefalt ved bruk av alle typer vitamin K-antagonister. Dette på grunn av forandringer i leverfunksjon som kan oppstå ved behandling med Daklinza.
ANTIEPILEPTIKA		
Karbamazepin Oxkarbazepin Fenobarbital Fenytoin	Interaksjon er ikke undersøkt. <i>Forventet pga. at antiepileptika inducerer CYP3A4:</i> ↓ Daklatasvir	Samtidig administrering av Daklinza med karbamezepin, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin eller andre sterke induktorer av CYP3A4 er kontraindisert (se pkt. 4.3).
ANTIDEPRESSIVA		
Selektive serotoninreopptakshemmere		
Escitalopram 10 mg én gang daglig (daklatasvir 60 mg én gang daglig)	↔ Daklatasvir AUC: 1,12 (1,01, 1,26) C _{maks} : 1,14 (0,98, 1,32) C _{min} : 1,23 (1,09, 1,38) ↔ Escitalopram AUC: 1,05 (1,02, 1,08) C _{maks} : 1,00 (0,92, 1,08) C _{min} : 1,10 (1,04, 1,16)	Ingen dosejustering av Daklinza eller escitalopram er nødvendig.
ANTIMYKOTIKA		
Ketokonazol 400 mg én gang daglig (daklatasvir 10 mg enkeltdose)	↑ Daklatasvir AUC: 3,00 (2,62, 3,44) C _{maks} : 1,57 (1,31, 1,88) Ketokonazol hemmer CYP3A4	Dosen av Daklinza bør reduseres til 30 mg én gang daglig ved samtidig administrering med ketokonazol eller sterke hemmere av CYP3A4.
Itrakonazol Posakonazol Vorikonazol	Interaksjon er ikke undersøkt. <i>Forventet pga. at antimykotika hemmer CYP3A4.</i> ↑ Daklatasvir	
Flukonazol	Interaksjon er ikke undersøkt. <i>Forventet pga. at antimykotika hemmer CYP3A4.</i> ↑ Daklatasvir ↔ Flukonazol	
ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER		
Rifampicin 600 mg én gang daglig (daklatasvir 60 mg enkeltdose)	↓ Daklatasvir AUC: 0,21 (0,19, 0,23) C _{maks} : 0,44 (0,40, 0,48) Rifampicin inducerer CYP3A4	Samtidig administrering av Daklinza og rifampicin, rifabutin, rifapentin eller andre sterke induktorer av CYP3A4 er kontraindisert (se pkt 4.3).

Tabell 4: Interaksjoner og doseanbefalinger med andre legemidler

Legemidler, etter terapiområde	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
Rifabutin Rifapentin	Interaksjon er ikke undersøkt. <i>Forventet pga. at antimykobakterielle midler inducerer CYP3A4.</i> ↓ Daklatasvir	
KARDIOVASKULÆRE MIDLER		
<i>Antiarytmika</i>		
Digoksin 0,125 mg én gang daglig (daklatasvir 60 mg én gang daglig)	↑ Digoksin AUC: 1,27 (1,20, 1,34) C _{max} : 1,65 (1,52, 1,80) C _{min} : 1,18 (1,09, 1,28) Daklatasvir hemmer P-gp	Digoksin bør brukes med forsiktighet ved samtidig administrering med Daklinza. Laveste dose av digoksin bør foretrukkes til å begynne med. Serumkonsentrasjonen av digoksin bør monitoreres og brukes ved titrering av digoksin- dosen slik at ønsket klinisk effekt kan oppnås.
Amiodaron	Interaksjon ikke undersøkt.	Brukes kun hvis ingen andre behandlingsalternativer er tilgjengelige. Nøye overvåking er anbefalt hvis amiodaron gis samtidig med Daklinza i kombinasjon med sofosbuvir (se pkt. 4.4 og 4.8).
<i>Kalsiumkanalblokkere</i>		
Diltiazem Nifedipin Amlodipin	Interaksjon er ikke undersøkt. <i>Forventet pga. at kalsiumantagonister hemmer CYP3A4.</i> ↑ Daklatasvir	Administrering av Daklinza med noen av disse kalsiumantagonistene kan føre til økte konsentrasjoner av daklatasvir. Forsiktighet må utvises.
Verapamil	Interaksjoner er ikke undersøkt. <i>Forventet pga. verapamils hemming av CYP3A4 og P-gp:</i> ↑ Daklatasvir	Administrering av Daklinza med verapamil kan føre til økt konsentrasjon av daklatasvir. Forsiktighet må utvises.
KORTIKOSTEROIDER		
Systemisk deksametason	Interaksjon er ikke undersøkt. <i>Forventet pga. at deksametason inducerer CYP3A4.</i> ↓ Daklatasvir	Samtidig administrering av Daklinza med systemisk deksametason eller andre sterke induktorer av CYP3A4 er kontraindisert (se pkt. 4.3).
NATURLIGE LEGEMIDLER		
Johannesurt (<i>Hyperpericum perforatum</i>)	Interaksjon er ikke undersøkt. <i>Forventet pga. at Johannesurt inducerer CYP3A4.</i> ↓ Daklatasvir	Samtidig administrering av Daklinza med Johannesurt eller andre sterke induktorer av CYP3A4 er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Tabell 4: Interaksjoner og doseanbefalinger med andre legemidler

Legemidler, etter terapiområde	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
HORMONELLE PREVENSMIDLER		
Etinyløstradiol 35 µg én gang daglig i 21 dager + norgestimat 0,180/0,215/0,250 mg én gang daglig i 7/7/7 dager (daklatasvir 60 mg én gang daglig)	↔ Etinyløstradiol AUC: 1,01 (0,95, 1,07) C_{maks}: 1,11 (1,02, 1,20) ↔ Norelgestromin AUC: 1,12 (1,06, 1,17) C_{maks}: 1,06 (0,99, 1,14) ↔ Norgestrel AUC: 1,12 (1,02, 1,23) C_{maks}: 1,07 (0,99, 1,16)	Et oralt prevensjonsmiddel som inneholder etinyløstradiol 35 mikrogram og norgestimat 0,180/0,215/0,250 mg anbefales sammen med Daklinza. Andre orale prevensjonsmidler er ikke undersøkt.
IMMUNOSUPPRESSIVE MIDLER		
Ciklosporin 400 mg enkeltdose (daklatasvir 60 mg én gang daglig)	↔ Daklatasvir AUC: 1,40 (1,29, 1,53) C_{maks}: 1,04 (0,94, 1,15) C_{min}: 1,56 (1,41, 1,71) ↔ Ciklosporin AUC: 1,03 (0,97, 1,09) C_{maks}: 0,96 (0,91, 1,02)	Ingen dosejustering av noen av legemidlene er nødvendig når Daklinza administreres samtidig med ciklosporin, takrolimus, sirolimus eller mykofenolat mofetil.
Takrolimus 5 mg enkeltdose (daklatasvir 60 mg én gang daglig)	↔ Daklatasvir AUC: 1,05 (1,03, 1,07) C_{maks}: 1,07 (1,02, 1,12) C_{min}: 1,12 (1,03, 1,19) ↔ Takrolimus AUC: 1,00 (0,88, 1,13) C_{maks}: 1,05 (0,90, 1,23)	
Sirolimus Mycophenolat mofetil	Interaksjon er ikke undersøkt. Forventet: ↔ Daklatasvir ↔ Immunosuppressive	
KOLESTEROLSENKENDE MIDLER		
HMG-CoA reduktasenemmere		
Rosuvastatin 10 mg enkeltdose (daklatasvir 60 mg én gang daglig)	↑ Rosuvastatin AUC: 1,58 (1,44, 1,74) C_{maks}: 2,04 (1,83, 2,26) Daklatasvir hemmer OATP 1B1 og BCRP	Forsiktighet bør utvises dersom Daklinza administreres sammen med rosuvastatin eller andre substrater for OATP 1B1 eller BCRP.
Atorvastatin Fluvastatin Simvastatin Pitavastatin Pravastatin	Interaksjon er ikke undersøkt. Forventet pga. at Daklatasvir hemmer OATP 1B1 og/eller BCRP. ↑ statinkonsentrasjon	

Tabell 4: Interaksjoner og doseanbefalinger med andre legemidler

Legemidler, etter terapiområde	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
NARKOTISK ANALGETIKA		
Buprenorfin/nalokson, 8/2 mg til 24/6 mg én gang daglig individualisert dose* (daklatasvir 60 mg én gang daglig) *Evaluert hos opioidavhengige voksne på stabil vedlikeholdsbehandling med buprenorfin/nalokson.	↔ Daklatasvir AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↔* ↑ Buprenorfin AUC: 1,37 (1,24, 1,52) C _{max} : 1,30 (1,03, 1,64) C _{min} : 1,17 (1,03, 1,32) ↑ Norbuprenorfin AUC: 1,62 (1,30, 2,02) C _{max} : 1,65 (1,38, 1,99) C _{min} : 1,46 (1,12, 1,89) *Sammenlignet med historiske data.	Ingen dosejustering av Daklinza eller buprenorfin kan være nødvendig, men det anbefales at pasientene monitoreres for tegn på opioidtoksisitet.
Metadon, 40-120 mg én gang daglig individualisert dose* (daklatasvir 60 mg én gang daglig) * Evaluert hos opioidavhengige voksne på stabil vedlikeholdsbehandling med metadon	↔ Daklatasvir AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↔* ↔ R-metadon AUC: 1,08 (0,94, 1,24) C _{max} : 1,17 (0,97, 1,18) C _{min} : 1,08 (0,93, 1,26) *Sammenlignet med historiske data.	Ingen dosejustering av Daklinza eller metadon er nødvendig.
BEROLIGENDE MIDLER		
<i>Benzodiazepiner</i>		
Midazolam 5 mg enkelt dose (daklatasvir 60 mg én gang daglig)	↔ Midazolam AUC: 0,87 (0,83, 0,92) C _{max} : 0,95 (0,88, 1,04)	Ingen dosejustering av midazolam, andre benzodiazepiner eller andre CYP3A4-substrater er nødvendig når administrert samtidig med Daklinza.
Triazolam Alprazolam	Interaksjon er ikke undersøkt. <i>Forventet:</i> ↔ Triazolam ↔ Alprazolam	

Det forventes ingen klinisk relevante effekter på farmakokinetikken til noen av legemidlene når daklatasvir administreres samtidig med noen av de følgende: PDE-5-hemmere, legemidler i ACE-hemmer klassen (f.eks. enalapril), legemidler i angiotensin II-reseptor antagonist klassen (f.eks. losartan, irbesartan, olmesartan, kandesartan, valsartan), disopyramid, propafenon, flekainid, meksiletin, kinidin eller antacida.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av daklatasvir hos gravide kvinner.

Dyrestudier med daklatasvir har vist embryotoksiske og teratogene effekter (se pkt. 5.3). Potensiell risiko for mennesker er ukjent.

Daklinza skal ikke brukes under graviditet eller hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon (se pkt. 4.4). Bruk av svært sikker prevensjon bør fortsettes i 5 uker etter avsluttet behandling med Daklinza (se pkt. 4.5).

Siden Daklinza brukes sammen med andre legemidler er kontraindikasjonene og advarslene for disse legemidlene også relevante.

For detaljerte anbefalinger vedrørende graviditet og prevensjon, se SPCen for ribavirin og peginterferon alfa.

Amming

Det er ikke kjent hvorvidt daklatasvir skilles ut i morsmelk. Tilgjengelige farmakokinetiske og toksikologiske data fra dyr har vist at daklatasvir og metabolitter skilles ut i morsmelk (se pkt. 5.3).

Risiko for den nyfødte/spedbarnet kan ikke utelukkes. Mødre bør instrueres til ikke å amme når de tar Daklinza.

Fertilitet

Det foreligger ingen data vedrørende effekter av Daklinza på fertilitet.

Hos rotter er det ikke sett effekt på paring eller fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Svimmelhet har vært rapportert under behandling med Daklinza i kombinasjon med sofosbuvir, og svimmelhet, oppmerksomhetsforstyrrelser, tåkesyn og redusert synsskarphet har vært rapportert under behandling med Daklinza i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Den samlede sikkerhetsprofilen for daklatasvir er basert på data fra 2215 pasienter med kronisk HCV-infeksjon som fikk Daklinza én gang daglig enten i kombinasjon med sofosbuvir med eller uten ribavirin (n=679, samlede data) eller i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin (n=1536, samlede data) fra totalt 14 kliniske studier.

Daklinza i kombinasjon med sofosbuvir

De hyppigst rapporterte bivirkningene var tretthet, hodepine og kvalme. Grad 3 bivirkninger ble rapportert hos mindre enn 1 % av pasientene, og ingen pasienter hadde grad 4 bivirkning. Fire pasienter avsluttet Daklinzaregimet på grunn av bivirkninger, hvor bare en av disse ble ansett som relatert til studiebehandlingen.

Daklinza i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin

De hyppigst rapporterte bivirkningene var tretthet, hodepine, pruritus, anemi, influensalignende sykdom, kvalme, insomnia, nøyтроpeni, asteni, utslett, nedsatt appetitt, tørr hud, alopeci, feber, myalgi, irritabilitet, hoste, diaré, dyspné og artralgi. De hyppigst rapporterte bivirkningene med minimum alvorlighetsgrad 3 (frekvens på $\geq 1\%$) var nøyтроpeni, anemi, lymfopeni og trombocytopeni. Sikkerhetsprofilen til daklatasvir i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin var sammenlignbar med den som er sett med peginterferon alfa og ribavirin alene, også blant pasienter med cirrhose.

Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkninger er listet opp i tabell 5 etter behandlingsregime, organklasser og frekvens: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til

<1/1000) og svært sjeldne (<1/10 000). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 5: Bivirkninger i kliniske studier

Organklasser	Bivirkninger	
Frekvens	Daklinza +sofosbuvir + ribavirin N=203	Daklinza +sofosbuvir N=476
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
svært vanlige	Anemi	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		
Vanlige	nedsatt appetitt	
Psykiatriske lidelser		
Vanlige	insomnia, irritabilitet	insomnia
Nevrologiske sykdommer		
svært vanlige	Hodepine	hodepine
Vanlige	svimmelhet, migrene	svimmelhet, migrene
Karsykdommer		
Vanlige	Hetetokter	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		
Vanlige	dyspné, anstrengelsesdyspné, hoste, nesetetthet	
Gastrointestinale sykdommer		
svært vanlige	Kvalme	
Vanlige	diaré, oppkast, abdominalsmerte, gastroøsofagal refluks sykdom, munn tørrhet, flatulens	kvalme, diaré, abdominalsmerte
Hud- og underhudssykdommer		
Vanlige	utslett, alopeci, pruritus, tørr hud	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		
Vanlige	artralgi, myalgi	artralgi, myalgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
svært vanlige	fatigue	fatigue

Unormale laboratorieverdier

I kliniske studier av Daklinza i kombinasjon med sofosbuvir med eller uten ribavirin, hadde 2 % av pasientene redusert hemoglobin grad 3, alle disse pasientene fikk Daklinza + sofosbuvir + ribavirin. Grad 3/4 økning i total bilirubin ble observert hos 5 % av pasientene (alle hos pasienter med samtidig HIV-infeksjon som også fikk atazanavir, med Child-Pugh A, B eller C cirrhose, eller som var levertransplanterte).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hjertearytmier

Det er rapportert tilfeller av alvorlig bradykardi og hjerteblokk hos pasienter som tar Daklinza i kombinasjon med sofosbuvir og som samtidig ble behandlet med amiodaron, enten alene eller i kombinasjon med andre legemidler som reduserer hjerterefrekvensen (se pkt. 4.4 og 4.5).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt ved bruk av Daklinza hos barn og ungdom < 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er begrenset erfaring med utilsiktet overdosering av daklatasvir i kliniske studier. I kliniske fase 1-studier fikk friske personer opptil 100 mg én gang daglig i opptil 14 dager eller enkeltdoser opptil 200 mg og disse hadde ingen uventede bivirkninger.

Det finnes ingen kjent antidot ved overdose av daklatasvir. Behandling av overdose med daklatasvir bør bestå av generelle støttende tiltak, inkludert monitorering av vitale tegn og observasjon av pasientens kliniske tilstand. Siden daklatasvir har høy proteinbinding (99 %) og har en molekylvekt > 500 er det usannsynlig at dialyse vil føre til en signifikant reduksjon av plasmakonsentrasjonen av daklatasvir.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Direkte virkende antiviralt middel, ATC-kode: J05AP07

Virkningsmekanisme

Daklatasvir er en hemmer av det ikke-strukturelle proteinet 5A (NS5A), et multifunksjonelt protein som er en viktig komponent av HCV replikasjonskomplekset. Daklatasvir hemmer både viral RNA replikasjon og virion ansamling.

Antiviral aktivitet i cellekultur

Daklatasvir hemmer av HCV genotyper 1a og 1b replikasjon i cellebaserte replikon-assay med effektiv konsentrasjonsverdier (50 % reduksjon, EC₅₀) på henholdsvis 0,003-0,050 og 0,001-0,009 nM, avhengig av assaymetode. Daklatasvir EC₅₀-verdier i replikonsystemet var 0,003-1,25 nM for genotypene 3a, 4a, 5a og 6a og 0,034-19 nM for genotypene 2a samt, 0,020 nM for infeksios genotype 2a (JFH-1) virus.

Daklatasvir viste en additiv til synergiske interaksjoner med interferon alfa, HCV ikke-strukturert protein 3 (NS3) proteasehemmere (PI), HCV ikke-strukturert 5B (NS5B) ikke-nukleosid-hemmere og HCV NS5B nukleosid-hemmere i kombinasjonsstudier ved bruk av det cellebaserte HCV-replikon systemet. Ingen antagonisme av antiviral aktivitet ble observert.

Ingen klinisk relevant antiviral aktivitet ble observert ved en rekke RNA-og DNA-virus, inkludert HIV, hvilket bekrefter at daklatasvir, som hemmer et HCV-spesifikt mål, er svært selektiv for HCV.

Resistens i cellekultur

Substitusjoner som fører til daklatasvir resistens i genotype 1-4 ble observert i den N-terminale 100 aminosyre-regionen av NS5A i et cellebasert replikasjonssystem. L31V og Y93H var hyppig observerte resistenssubstitusjoner i genotype 1b, mens M28T, L31V/M, Q30E/H/R og Y93C/H/N var hyppig observerte resistenssubstitusjoner i genotype 1a. Disse substitusjonene førte til lavt resistensnivå (EC₂₀ < 1 nM) for genotype 1b, og høyere resistensnivåer for genotype 1a (EC₅₀ opptil 350 nM). De mest resistente variantene ved enkel aminosyresubstitusjon i genotype 2a og genotype 3a var henholdsvis F28S (EC₅₀ > 300 nM) og Y93H (EC₅₀ > 1000 nM). For genotype 4 ble aminosyresubstitusjonene ved 30 og 93 (EC₅₀ < 16 nM) ofte valgt

Kryssresistens

HCV replikoner som uttrykte daklatasvir-assosiert resistenssubstitusjoner forble fullt sensitiv for interferon alfa og andre anti-HCV midler med ulike virkningsmekanismer, slik som NS3-protease og NS5B-polymerase (nukleosid og ikke-nukleosid) hemmere.

Klinisk effekt og sikkerhet

I de fleste kliniske studier av daklatasvir i kombinasjon med sofosbuvir eller med peginterferon alfa og ribavirin, ble HCV RNA verdiene i plasma målt ved å benytte COBAS TaqMan HCV test (versjon 2.0) med bruk av High Pure System, for en lavere grense for kvantifisering (LLOQ) enn 25 IE/ml. HCV RNA-verdiene i ALLY-3C (AI444379)-studien ble målt ved bruk av Roche COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Test (versjon 2.0), med en LLOQ på 15 IE/ml. SVR var det primære endepunktet for å bestemme antallet HCV kurerte, som var definert ved HCV RNA mindre enn LLOQ 12 uker etter behandlingsslutt (SVR12) for studiene AI444040, ALLY-1 (AI444215), ALLY-2 (AI444216), ALLY-3 (AI444218), ALLY-3C (AI444379), AI444042 og AI444043, og ikke-detekterbart HCV RNA 24 uker etter avsluttet behandling (SVR24) for studie AI444010.

Daklatasvir i kombinasjon med sofosbuvir

Effekt og sikkerhet av Daklinza 60 mg én gang daglig i kombinasjon med sofosbuvir 400 mg én gang daglig ved behandling av pasienter med kronisk HCV-infeksjon ble evaluert i fem åpne studier (AI444040, ALLY-1, ALLY-2, ALLY-3 og ALLY-3C).

I AI444040-studien fikk 211 pasienter med HCV-infeksjon genotype 1, 2 eller 3 og uten cirrhose daklatasvir og sofosbuvir, med eller uten ribavirin. Blant de 167 pasientene med HCV genotype 1 infeksjon var 126 behandlingsnaive og 41 hadde gjennomgått tidligere behandling med et proteasehemmer-(PI)- regime (boceprevir eller telaprevir) uten respons. Alle de 44 pasientene med HCV genotype 2 (n=26) eller 3 (n=18) infeksjon var behandlingsnaive. Behandlingsvarighet var 12 uker for 82 behandlingsnaive HCV genotype 1 pasienter, og 24 uker for alle andre pasienter i studien. Median alder hos de 211 pasientene var 54 år (fra 26 til 70). Andre prosent (83 %) var hvite, 12 % var svarte/afrikansk-amerikanske, 2 % var asiatiske, 20 % var spanske eller latinamerikanske. Gjennomsnittsscore på FibroTest (en validert ikke-invasiv diagnostisk test) var 0,460 (fra 0,03 til 0,89). Konvertering av FibroTest score til den korresponderende METAVIR score tyder på at 35 % av alle pasientene (49 % av pasienter med tidligere PI-behandling uten respons, 30 % av pasientene med genotype 2 eller 3) hadde ≥ F3 leverfibrose. De fleste pasientene (71 %, inkludert 98 % med tidligere PI-behandling uten respons) hadde IL-28B rs12979360 ikke-CC genotyper.

SVR12 ble oppnådd hos 99 % av pasientene med HCV genotype 1, 96 % av de med genotype 2 og hos 89 % av de med genotype 3 (se tabell 6 og 7). Responsen var rask (virusmengde ved uke 4 viste at > 97 % av pasientene responderte på behandling), og var ikke påvirket av HCV subtype (1a/1b), IL28B genotype eller bruk av ribavirin. Blant behandlingsnaive pasienter med HCV RNA resultater ved både 12. og 24. oppfølgingstidspunkt var samsvaret mellom SVR12 og SVR24 på 99,45 % uavhengig av behandlingsvarigheten. Behandlingsnaive pasienter med HCV genotype 1 som fikk 12 ukers behandling hadde tilsvarende respons som de som fikk behandling i 24 uker (tabell 6).

Tabell 6: Behandlingsresultater, daklatasvir i kombinasjon med sofosbuvir, HCV genotype 1 i AI444040-studien

	Behandlingsnaive			Tidligere behandling med telaprevir eller boceprevir uten respons		
	daklatasvir + sofosbuvir N=70	daklatasvir + sofosbuvir + ribavirin N=56	Alle N=126	daklatasvir + sofosbuvir N=21	daklatasvir + sofosbuvir + ribavirin N=20	Alle N=41
Behandlingsslutt						
Ikke detekterbar HCV RNA	70 (100 %)	56 (100 %)	126 (100 %)	19 (91 %)	19 (95 %)	38 (93 %)
SVR12 (samlet)*	70 (100 %)	55 (98 %)*	125 (99 %)*	21 (100 %)	20 (100 %)	41 (100 %)
12 uker behandlingsvarighet	41/41 (100 %)	40/41 (98 %)	81/82 (99 %)	--	--	--

Tabell 6: Behandlingsresultater, daklatasvir i kombinasjon med sofosbuvir, HCV genotype 1 i AI444040-studien

	Behandlingsnaive			Tidligere behandling med telaprevir eller boceprevir uten respons		
	daklatasvir + sofosbuvir N=70	daklatasvir + sofosbuvir + ribavirin N=56	Alle N=126	daklatasvir + sofosbuvir N=21	daklatasvir + sofosbuvir + ribavirin N=20	Alle N=41
24 uker behandlings-varighet	29/29 (100 %)	15/15 (100 %)	44/44 (100 %)	21 (100 %)	20 (100 %)	41 (100 %)
F3 lever-fibrose	--	--	41/41 (100 %)	--	--	20/20 (100 %)

* Pasienter som hadde manglende data ved oppfølging i uke 12 ble ansett som respondere hvis deres neste tilgjengelige HCV RNA-verdi var < LLOQ. En behandlingsnaiv pasient manglet data for både uke 12 og 24 etter behandling.

Tabell 7: Behandlingsresultater, daklatasvir i kombinasjon med sofosbuvir i 24 uker, behandlingsnaive pasienter med HCV genotype 2 eller 3 i AI444040-studien

	Genotype 2			Genotype 3		
	daklatasvir + sofosbuvir N=17	daklatasvir + sofosbuvir + ribavirin N=9	Alle Genotype 2 N=26	daklatasvir + sofosbuvir N=13	daklatasvir + sofosbuvir + ribavirin N=5	Alle Genotype 3 N=18
Behandlingsslutt						
Ikke detekterbar HCV RNA	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 lever- fibrose			3/8 (100 %)			5/5 (100 %)
Virologisk svikt						
Virologisk gjennombrudd**	0	0	0	1 (8 %)	0	1 (6 %)
Tilbakefall**	0	0	0	1/11 (9 %)	0	1/16 (6 %)

* Pasienter som hadde manglende data ved oppfølging i uke 12 ble ansett som respondere hvis deres neste tilgjengelige HCV RNA-verdi var < LLOQ. En pasient med HCV genotype 2-infeksjon manglet data for både uke 12 og 24 etter behandling.

** Pasienten med virologisk gjennombrudd oppfylte den opprinnelige protokolldefinisjonen av bekreftet HCV RNA < LLOQ, påvisbar ved behandling uke 8. Tilbakefall ble definert som HCV RNA ≥ LLOQ under oppfølging etter HCV RNA < LLOQ ved slutten av behandlingen. Tilbakefall omfatter observasjoner gjennom oppfølging uke 24.

Lansetron med cirrhose og post-levertransplantasjon (ALLY-1)

I ALLY-1-studien ble regimet med daklatasvir, sofosbuvir og ribavirin administrert i 12 uker evaluert hos 133 voksne pasienter med kronisk hepatitt C og Child-Pugh A, B eller C cirrhose (n=60) eller med tilbakefall av HVC etter levertransplantasjon (n=53). Pasienter med HCV genotype 1, 2, 3, 4,5 eller 6-infeksjon var kvalifisert til å delta. Pasientene fikk daklatasvir 60 mg én gang daglig, sofosbuvir 400 mg én gang daglig og ribavirin (600 mg startdose) i 12 uker. De ble monitorert i 24 uker etter behandling. Pasientdemografi og de viktigste sykdomskarakteristika er oppsummert i tabell 8.

Tabell 8: Demografi og de viktigste sykdomskarakteristika i ALLY-1-studien

	Cirrhrotisk kohort	Post-levertransplantasjon
	N = 60	N = 53
Alder (år): median (variasjon)	58 (19-75)	59 (22-82)
Rase: Hvit	57 (95 %)	51 (96 %)
Svart/Afrikansk	3 (5 %)	1 (2 %)
Amerikansk		
Andre	0	1 (2 %)
HCV genotype:		
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 %)
Fibrose stadium		
F0	0	6 (11 %)
F1	1 (2 %)	13 (19 %)
F2	3 (5 %)	7 (13 %)
F3	8 (13 %)	13 (25 %)
F4	48 (80 %)	16 (30 %)
Ikke rapportert	0	1 (2 %)
CP klasser		ND
CP A	12 (20 %)	
CP B	32 (53 %)	
CP C	16 (27 %)	
MELD score		ND
gjennomsnittlig	13,3	
median	13,	
Q1, Q3	10, 16	
Minimum, Maksimum	8, 27	

ND: Not determined

SVR 12 ble oppnådd hos 83 % (50/60) av pasientene i cirrhrotisk kohort. Det var en markant forskjell mellom pasientene med Child-Pugh A eller B (92-94 %) sammenlignet med pasientene med Child-Pugh C og 94 % av pasientene i post-levertransplantasjons kohort (tabell 9). SVR-verdiene var sammenlignbare på ett år, rase, kjønn, IL28B-allelstatus eller baselinenivå av HCV RNA. I cirrhrotisk kohort gjennomgikk 4 pasienter med hepatocellulært karsinom levertransplantasjon etter 1-71 dager med behandling. 3 av de 4 pasientene fikk forlenget behandling i 12 uker etter levertransplantasjon, og 1 pasient, behandlet i 23 dager før transplantasjon, fikk ikke forlenget behandling. Alle 4 pasientene oppnådde SVR 12.

Tabell 9: Behandlingresultater, daklatasvir i kombinasjon med sofosbuvir og ribavirin i 12 uker, pasienter med cirrhose eller tilbakefall av HCV etter levertransplantasjon i ALLY-1-studien

	Cirrhotisk kohort		Post-levertransplantasjon	
	N=60		N=53	
Behandlingsslutt				
Ikke detekterbar HCV RNA	58/60 (97 %)		53/53 (100 %)	
	SVR12	Relapse	SVR12	Relapse

Tabell 9: Behandlingresultater, daklatasvir i kombinasjon med sofosbuvir og ribavirin i 12 uker, pasienter med cirrhose eller tilbakefall av HCV etter levertransplantasjon i ALLY-1-studien

	Cirrhotisk kohort N=60		Post-levertransplantasjon N=53	
Alle pasienter	50/60 (83 %)	9/58* (16 %)	50/53 (94 %)	3/53 (6 %)
Cirrhose			ND	ND
CP A	11/12 (92 %)	1/12 (8 %)		
CP B	30/32 (94 %)	2/32 (6 %)		
CP C	9/16 (56 %)	6/14 (43 %)		
Genotype 1	37/45 (82 %)	7/45 (16 %)	39/41 (95 %)	2/41 (5 %)
1a	26/34 (77 %)	7/33 (21 %)	30/31 (97 %)	1/31 (3 %)
1b	11/11 (100 %)	0 %	9/10 (90 %)	1/10 (10 %)
Genotype 2	4/5 (80 %)	1/5 (20 %)	--	--
Genotype 3	5/6 (83 %)	1/6 (17 %)	10/11 (91 %)	1/11 (9 %)
Genotype 4	4/4 (100 %)	0 %		--
Genotype 6	--	--	1/1 (100 %)	0 %

ND: Not determined

* 2 pasienter hadde detekterbar HCV RNA ved behandlingsslutt, en av disse pasientene oppnådde SVR.

Samtidig HCV/HIV-infeksjon (ALLY-2)

I ALLY-2-studien ble kombinasjonen med daklatasvir og sofosbuvir administrert i 12 uker hos 153 voksne pasienter med samtidig kronisk hepatitt C- og HIV-infeksjon evaluert. Av disse var 101 pasienter behandlings-naive og 52 pasienter hadde ikke hatt effekt av tidligere HCV-behandling. Pasienter med HCV genotype 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 infeksjon var kvalifisert til å delta, inkludert pasienter med kompensert cirrhose (Child-Pugh A). Daklatasvirdosen var justert for samtidig antiretroviralt bruk. Pasientdemografi og baseline sykdoms karakteristika er oppsummert i tabell 10.

Tabell 10: Demografi and baseline karakteristika i ALLY-2-studien

Pasientdisposisjon	daklatasvir + sofosbuvir 12 uker N=153
Alder (år): median (variasjon)	53 (24-71)
Rase:	
Hvit	97 (63 %)
Svart/Afro-amerikaner	50 (33 %)
Andre	6 (4 %)
HCV genotype:	
1a	104 (68 %)
1b	23 (15 %)
2	13 (8 %)
3	10 (7 %)
4	3 (2 %)
Kompensert cirrhose	24 (16 %)
Samtidig HIV-behandling:	
PI-basert	70 (46 %)
NNRTI-basert	40 (26 %)
Andre	41 (27 %)

Tabell 10: Demografi and baseline karakteristika i ALLY-2-studien

Pasientdisposisjon	daklatasvir + sofosbuvir 12 uker N=153
Ingen	2 (1 %)

Totalt oppnådde 97 % (149/153) av pasientene som ble administrert med daklatasvir og sofosbuvir i 12 uker SVR12 i ALLY-2-studien. SVR-nivåene var > 94 % på tvers av antiretroviral kombinasjonsbehandlingsregimer (cART), inkludert forsterket PI, NNRTI-, og integraseinhibitor (INSTI)-baserte behandlinger.

SVR-nivåer var sammenlignbare avhengig av HIV-regime, alder, rase, kjønn, IL28B-allelstatus eller baselinenivå av HCV RNA. Resultater ved tidligere behandlingserfaring er presentert i tabell 11.

En tredje behandlingsgruppe i ALLY-2-studien inkluderte 50 HCV behandlingsnaive pasienter med samtidig HIV-infeksjon, som fikk daklatasvir og sofosbuvir i 8 uker. Demografi og baseline karakteristika hos disse 50 pasientene var generelt sammenlignbare med de hos pasienter som fikk 12 ukers studiebehandling. SVR-nivåene hos pasienter som ble behandlet i 8 uker var lavere med denne behandlingstiden som oppsummert i tabell 11.

Tabell 11: Behandlingsresultat, daklatasvir kombinert med sofosbuvir hos pasienter med samtidig HCV/HIV-infeksjon i ALLY-2-studien

	8 ukers behandling	12 ukers behandling	
	HCV behandlingsnaive N=50	HCV behandlingsnaive N=101	HCV behandlingserfarne N=52
Behandlingsslutt	50/50 (100 %)	100/101 (99 %)	52/52 (100 %)
HCV RNA ikke detekterbar			
SVR12	38/50 (76 %)	98/101 (97 %)	51/52 (98 %)
Ikke cirrhose**	34/44 (77 %)	88/90 (98 %)	34/34 (100 %)
Med cirrhose**	3/5 (60 %)	8/9 (89 %)	14/15 (93 %)
Genotype 1	34/41 (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 %)
Genotype 2	5/6 (83 %)	11/11 (100 %)	2/2 (100 %)
Genotype 3	2/3 (67 %)	6/6 (100 %)	4/4 (100 %)
Genotype 4	0	1/1 (100 %)	2/2 (100 %)
Virologisk svikt			
Detekterbar HCV RNA ved behandlingsslutt	0	1/101 (1 %)	0
Filbakefall	10/50 (20 %)	1/100 (1 %)	1/52 (2 %)
Manglende data etter behandling	2/50 (4 %)	1/101 (1 %)	0

* Hovedsakelig interferon-basert behandling +/-NS3/4 PI.

** Cirrhose ble bestemt ved leverbiopsi. FibroScan > 14,6 kPa, eller FibroTest score ≥ 0,75 og aspartat aminotransferase (ASAT): raten for blodplateindeks (APRI) > 2. Cirrhose-status var uvisst hos 5 pasienter.

HCV genotype 3 (ALLY-3)

I ALLY-3-studien evaluerte man kombinasjonen daklatasvir og sofosbuvir administrert i 12 uker til 152 voksne pasienter med HCV genotype 3. 101 pasienter var behandlingsnaive og 51 pasienter hadde ikke hatt effekt av tidligere antiviral behandling. Median alder var 55 år (variasjon: 24 til 73); 90 % av pasientene var hvite; 4 % var svarte/afrikansk-amerikanske; 5 % var asiatiske; 16 % var spanske eller latinamerikanske. Median virusbelastning var 6,42 log₁₀ IE/ml, og 21 % av pasientene hadde kompensert cirrhose. De fleste pasientene (61 %) hadde ikke-CC genotyper IL-28B rs12979860.

90 % av de behandlingsnaive pasientene og 86 % av de behandlingserfarne pasientene oppnådde SVR12. Responsen var hurtig (virusbelastning i uke 4 viste at flere enn 95 % av pasientene responderte på behandlingen), og ble ikke påvirket av IL28B genotype. SVR12-verdiene var lavere hos pasienter med cirrhose (se tabell 12).

Tabell 12: Behandlingsresultater, daklatasvir i kombinasjon med sofosbuvir i 12 uker pasienter med HCV genotype 3 i ALLY-3-studien

	Behandlingsnaive N=101	Behandlings- erfarne* N=51	Total N=152
Behandlingsslutt			
Ikke detekterbar HCV RNA	100 (99 %)	51 (100 %)	151 (99 %)
SVR12	91 (90 %)	44 (86 %)	135 (89 %)
Uten cirrhose**	73/75 (97 %)	32/37 (94 %)	105/109 (96 %)
Med cirrhose**	11/19 (58 %)	9/15 (69 %)	20/32 (63 %)
Virologisk svikt			
Virologisk gjennombrudd	0	0	0
Detekterbar HCV RNA ved behandlingsslutt	1 (1 %)	0	1 (0,7 %)
Tilbakefall	9/100 (9 %)	7/51 (14 %)	16/151 (11 %)

* Hovedsakelig interferon-basert behandling. 7 pasienter fikk imidlertid sofosbuvir + ribavirin og 2 pasienter fikk en syklofilin-inhibitor.

** Cirrhose ble bestemt ved leverbiopsi hos 14 pasienter (METAVIR F4), hos 11 pasienter ved FibroScan >14,6 kPa eller FibroTest-score ≥ 0,75, og hos 7 pasienter ved aspartat aminotransferase (AST): blodplate ratioindeks (APRI) >2. Hos 11 pasienter var cirrhosestatus manglende eller ufullstendig (FibroTest-score >0,48 til <0,75 eller APRI >1 til ≤2).

HCV genotype 3 med kompensert cirrhose (ALLY-3C)

I ALLY-3C-studien evaluerte man kombinasjonen daklatasvir, sofosbuvir og ribavirin administrert i 24 uker til 78 voksne pasienter med HCV genotype 3 med kompensert cirrhose.

De fleste pasientene var menn (57 [73,1 %]); median alder var 55 år (variasjon: 33 til 70); 88,5 % var hvite; 9,2 % var asiatiske og 2,6 % var amerikanske indianere eller urbefolkning fra Alaska; 54 (69,2 %) pasienter var behandlingsnaive og 24 (30,8 %) pasienter var behandlingserfarne. Samlet median HCV RNA var 6,38 log₁₀ IE/ml; de fleste pasientene (59 %) hadde IL-28B rs12979860 ikke-CC genotyper. 77 (98,7 %) av de behandlede pasientene i denne studien hadde HCV GT-3a, og 1 pasient (1,3 %) hadde HCV GT-3b.

SVR12-verdier ble oppnådd hos 88,5 % av pasientene, inkludert 92,6 % av behandlingsnaive og 79,2 % av behandlingserfarne pasienter (se tabell 13). SVR12-verdiene var gjennomgående høye på tvers av de fleste undergruppene, inkludert kjønn, alder, rase, baseline HCV RNA og IL28B-genotype. Alle de 3 pasientene med samtidig HCV/HIV-infeksjon oppnådde SVR12.

Tabell 13: Behandlingsresultater, daklatasvir i kombinasjon med sofosbuvir og ribavirin i 24 uker, pasienter med HCV genotype 3 med cirrhose i ALLY-3C-studien

	Behandlingsnaive N=54	Behandlings- erfarne N=24	Totalt N=78
Behandlingsslutt	54/54 (100,0 %)	21/24 (87,5 %)	75/78 (96,2 %)
Ikke detekterbar HCV RNA			
Responderende (SVR12)	50/54 (92,6 %)	19/24 (79,2 %)	69/78 (88,5 %)*
Ikke-responderende (ikke-SVR12)	4/54 (7,4 %)	5/24 (20,8 %)	9/78 (11,5 %)
Virologisk svikt			
Virologisk gjennombrudd	0	0	0
Detekterbar HCV RNA ved behandlingsslutt	0	2/24 (8,3 %)	2/78 (2,6 %)
Tilbakefall	0	2/21 (9,5 %)	2/75 (2,7 %)
Ikke-virologisk svikt			
Andre ikke-responderende**	4/54 (7,4 %)	0	4/78 (5,1 %)
Ingen HCV RNA på behandling	0	1/24 (4,2 %)	1/78 (1,3 %)

* Én behandlingserfaren pasient oppnådde SVR12 iht lokale HCV RNA resultater.

** Andre ikke-responderende inkluderte 4 pasienter med HCV RNA < LLOQ "target not detected" (TND) ved behandlingsslutt, men som var tapt for oppfølging ved uke 12 etter behandling og etterfølgende tidspunkter, og 1 pasient som ikke hadde noen HCV RNA resultater på behandling på grunn av tidlig avbrudd.

Compassionate use

Pasienter med HCV-infeksjon (uavhengig av genotyper), med høy risiko for dekompenisering eller død innen 12 måneder dersom de ikke fikk behandling, ble behandlet i compassionate use-program. Pasienter med genotype 3-infeksjoner ble behandlet med daklatasvir + sofosbuvir +/- ribavirin i 12 eller 24 uker. En foreløpig analyse viste at lengre behandlingstid var forbundet med en lavere risiko for tilbakefall (5%). Relevansen av å inkludere ribavirin som del av 24-ukers behandlingsregime er uklar. I en kohort ble flestallet av pasientene behandlet med daklatasvir + sofosbuvir + ribavirin i 12 uker. Tilbakefallsfrekvensen var ca. 15 %, med tilsvarende tall for pasienter med Child-Pugh A, B og C. Programmet tillater ikke en direkte sammenligning mellom de 12- og 24-ukers behandlingsregimene.

Daklatasvir i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin

AI444042 og AI444010 var randomiserte, dobbeltblinde studier som evaluerte effekt og sikkerhet av daklatasvir i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin (pegIFN/RBV) i behandling av kronisk HCV-infeksjon hos behandlingsnaive voksne med kompensert leversykdom (inkludert cirrhose). AI444042 inkluderte pasienter med HCV genotype 4-infeksjon, og AI444010 inkluderte pasienter med enten genotype 1 eller 4. AI444043 var en åpen studie med én arm, med daklatasvir og pegIFN/RBV til behandling av behandlingsnaive voksne med kronisk HCV genotype 1 infeksjon som samtidig hadde HIVinfeksjon.

AI444042: Pasientene fikk daklatasvir 60 mg én gang daglig (n=82) eller placebo (n=42) pluss pegIFN/RBV i 24 uker. Pasienter i daklatasvir behandlingsgruppen som ikke hadde ikke-detekterbar HCV RNA ved både uke 4 og 12, og alle pasientene som fikk placebo, fortsatte med pegIFN/RBV i ytterligere 24 uker. Behandlede pasienter hadde en median alder på 49 år (fra 20 til 71); 77 % av pasientene var hvite; 19 % var svarte/afrikansk-amerikanske; 4 % var spanske eller latinamerikanske.

Ti prosent av pasientene hadde kompensert cirrhose, og 75 % av pasientene hadde IL-28B rs12979860 ikke-CC genotyper. Behandlingsresultatene i studien AI444042 presenteres i tabell 14. Responsen var rask (ved uke 4 hadde 91 % av daklatasvir-behandlede pasienter HCV RNA < LLOQ). SVR12 verdiene var høyere for pasienter med IL-28B CC genotype enn for de med ikke-CC genotyper og for pasienter med baseline HCV RNA < 800 000 IE/ml, men gjennomgående høyere hos daklatasvir-behandlede pasienter enn for placebo-behandlede pasienter i alle undergrupper.

AI444010: Pasienter fikk daklatasvir 60 mg én gang daglig (n=158) eller placebo (n=78) pluss pegIFN/RBV ut uke 12. Pasienter inkludert i behandlingsgruppen med daklatasvir 60 mg én gang daglig som hadde HCV RNA < LLOQ ved uke 4 og ikke-detekterbar ved uke 10 ble deretter randomisert til å motta ytterligere 12 ukers behandling med daklatasvir 60 mg + pegIFN/RBV eller placebo + pegIFN/RBV, med en total behandlingsvarighet på 24 uker. Pasienter som opprinnelige fikk placebo og de i daklatasvir-gruppen som ikke oppnådde HCV RNA < LLOQ ved uke 4 og ikke-detekterbart ved uke 10, fortsatte pegIFN/RBV for å fullføre 48 ukers behandling. Behandlede pasienter hadde en median alder på 50 år (fra 18 til 67), 79 % av pasientene var hvite, 13 % var svarte/afrikansk-amerikanske, 1 % var asiatiske, 9 % var spanske eller latinamerikanske. Av pasientene hadde 7 % kompensert cirrhose, 92 % hadde HCV genotype 1 (72 % 1a og 20 % 1b) og 8 % hadde HCV genotype 4, 65 % av pasientene hadde IL-28B rs12979860 ikke-CC genotyper.

Behandlingsresultat i studie AI444010 for pasienter med HCV genotype 4 er presentert i tabell 14. For HCV genotype 1 var SVR12-verdier 64 % (54 % for 1a, 84 % for 1b) for pasienter som ble behandlet med daklatasvir + pegIFN/RBV og 36 % for pasienter behandlet med placebo + pegIFN/RBV. For pasienter behandlet med daklatasvir, med HCV RNA-resultater i både oppfølgingsuke 12 og 24, samsvarte SVR12 og SVR24 med 97 % for HCV genotype 1 og 100 % for HCV genotype 4.

Tabell 14: Behandlingsresultater, daklatasvir i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin (pegIFN/RBV), behandlingsnaive pasienter med HCV genotype 4

	Studie AI444042		Studie AI444010	
	daklatasvir + pegIFN/RBV N=82	pegIFN/RBV N=42	daklatasvir + pegIFN/RBV N=12	pegIFN/RBV N=6
Behandlingsslutt				
Ikke detekterbar HCV RNA	74 (90 %)	27 (64 %)	12 (100 %)	4 (67 %)
SVR12*	6 (82 %)	18 (43 %)	12 (100 %)	3 (50 %)
Uten cirrhose	36/69 (81 %)**	17/38 (45 %)	12/12 (100 %)	3/6 (50 %)
Med cirrhose	7/9 (78 %)**	1/4 (25 %)	0	0
Virologisk svikt				
Virologisk svikt på behandling	8 (10 %)	15 (36 %)	0	0
Tilbakefall	2/74 (3 %)	8/27 (30 %)	0	1/4 (25 %)

* Pasienter som hadde manglende data ved oppfølging i uke 12 ble ansett som respondere dersom deres neste tilgjengelige HCV RNA-verdi var < LLOQ.

** Cirrhosestatus ble ikke rapportert for fire pasienter i daklatasvir + pegIFN/RBV-gruppen.

AI444043: 301 behandlingsnaive pasienter med HCV genotype 1 infeksjon og samtidig HIV infeksjon (10 % med kompensert cirrhose) ble behandlet med daklatasvir i kombinasjon med pegIFN/RBV. Daklatasvirdosen var 60 mg én gang daglig, med dosejustering for samtidig antiretroviral bruk (se pkt. 4.5). Pasienter som fikk virologisk respons [HCV RNA ikke-detekterbar ved uke 4 og 12] fullførte behandlingen etter 24 uker, mens de som ikke fikk virologisk respons fikk ytterligere

24 ukers behandling med pegIFN/RBV for å fullføre totalt 48 ukers behandling i studien. SVR12 ble oppnådd hos 74 % av pasientene i denne studien (genotype 1a: 70 %, genotype 1b: 79 %).

Langtids effektdata

Data er tilgjengelig fra en avsluttet oppfølgingsstudie hvor varigheten av respons på behandlingen med daklatasvir ble vurdert i ca. 3 år. Hos 258 pasienter som oppnådde SVR12 med daklatasvir og sofosbuvir (± ribavirin) med en median oppfølgingsvarighet etter SVR12 på 38 måneder, har det ikke vært noen tilbakefall (der tilbakefall er definert som bekreftet eller siste tilgjengelige HCV RNA $\geq$ LLOQ). Hos 302 pasienter som oppnådde SVR12 med daklatasvir + pegIFN/RBV med en median oppfølgingsvarighet etter SVR12 på 44 måneder, fikk 2 % (n = 6) av pasientene tilbakefall.

Resistens i kliniske studier

Frekvens av baseline NS5A resistens assosierte varianter (RAVs)

Baseline NS5A RAV ble hyppig observert i kliniske studier med daklatasvir. I 9 fase 2/3 studier med daklatasvir i kombinasjon med peginterferon alfa + ribavirin eller i kombinasjon med sofosbuvir +/- ribavirin, ble følgende frekvenser med disse RAVs sett ved baseline: 7 % ved genotype 1a-infeksjon (M28T, Q30, L31 og/eller Y93H), 11 % ved genotype 1b-infeksjon (L31 og/eller Y93H), 51 % ved genotype 2-infeksjon (L31M), 8 % ved genotype 3-infeksjon (Y93H) og 64 % ved genotype 4-infeksjon (L28 og/eller L30).

Daklatasvir i kombinasjon med sofosbuvir

Innvirkning av baseline NS5A RAVs på helbredelsesrater

Baseline NS5A RAV, som beskrevet over, hadde ingen stor innvirkning på helbredelsesrate hos pasienter behandlet med sofosbuvir + daklatasvir +/- ribavirin, med unntak av Y93H RAV ved genotype 3-infeksjoner (sett hos 16/192 [8 %] av pasientene). SVR12-nivået hos genotype 3 infiserte pasienter med denne RAV er redusert (i praksis som tilbakefall ved respons på behandlingsslutt), spesielt hos pasienter med cirrhose. Total helbredelsesrate hos genotype 3 infiserte pasienter som ble behandlet i 12 uker med sofosbuvir + daklatasvir (uten ribavirin), ved eller i fravær av Y93H RAV var henholdsvis 7/13 (54%) og 134/145 (92%). Det var ingen Y93H RAV ved baseline hos genotype 3 infiserte pasienter behandlet i 12 uker med sofosbuvir + daklatasvir + ribavirin, og utfallet av SVR kan derfor ikke vurderes.

Økende resistens

I en samlet analyse av 629 pasienter som fikk daklatasvir og sofosbuvir med og uten ribavirin i fase 2- og 3-studier i 12 eller 24 uker, ble 14 pasienter kvalifisert for resistensanalyse på grunn av virologisk svikt eller tidlig avbrudd av studien og med HCV RNA større enn 1000 IE/ml. Observerte oppståtte NS5A resistensassosierte varianter er rapportert i tabell 15.

Tabell 15: Oppsummering av oppståtte HCV NS5A substitusjoner ved behandling eller under oppfølging hos behandlede ikke-SVR 12-personer infisert med HCV genotyper 1 til 3

Kategori/ Substitusjon, n (%)	Genotype 1a N=301	Genotype 1b N=79	Genotype 2 N=44	Genotype 3 N=197
Ikke-responderende (ikke-SVR 12)	14*	1	2*	21**
med baseline and post-baseline sekvens	12	1	1	20
med oppstått NS5A RAVs***	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-utelatelse	0	1 (100 %)	0	0
H58: D, P	2 (17 %)	--	--	--

Tabell 15: Oppsummering av oppståtte HCV NS5A substitusjoner ved behandling eller under oppfølging hos behandlede ikke-SVR 12-personer infisert med HCV genotyper 1 til 3

Kategori/ Substitusjon, n (%)	Genotype 1a N=301	Genotype 1b N=79	Genotype 2 N=44	Genotype 3 N=197
S62: L	--	--	--	2 (10 %)
Y93: C, H, N	2 (17 %)	0	0	11 (55 %)

* Pasient(ene) kunne ikke følges opp.

** En pasient ansett som protokollsvikt (ikke-SVR) oppnådd SVR

*** NS5A RAVs monitorert ved aminosyreposisjoner er 28, 29, 30, 31, 32, 58, 62, 92, og 93

Substitusjon i S282T, som er assosiert med sofosbuvir resistens, oppstod bare hos én ikke-SVR 12 pasient infisert med genotype 3.

Økende resistensassosierte substitusjoner for daklatasvir har vist å vedvare i 3 år etter behandling og mer hos pasienter behandlet med daklatasvirbaserte regimer.

Daklatasvir i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin

Baseline NS5A RAVs (ved M28T, Q30, L31, og Y93 for genotype 1a, ved L31 og Y93 for genotype 1b) øker risikoen for ikke-respons hos behandlingsnaive pasienter smittet med genotype 1a- og genotype 1b-infeksjon. Innvirkningen av baseline NS5A RAVs på behandlingsrater for genotype 4-infeksjoner er ikke tydelig.

I tilfeller av ikke-respons på behandling med daklatasvir + peginterferon alfa + ribavirin, var det generelt NS5A RAVs som oppsto ved svikt (139/153 genotype 1a og 49/57 genotype 1b). De hyppigst detekterte NS5A RAVs inkluderte Q30E eller Q30R i kombinasjon med L31M. De fleste pasientene med behandlingssvikt og genotype 1a hadde oppståtte NS5A varianter detektert ved Q30 (127/139 [91 %], og de fleste pasientene med behandlingssvikt og genotype 1b hadde oppståtte NS5A varianter detektert ved L31 (37/49 [76 %] og/eller Y93H (24/49 [69 %]). I begrensede antall genotype 4-infiserte pasienter med ikke-respons ble substitusjonene L31M og L30H/S detektert ved svikt.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med daklatasvir i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av kronisk hepatitt C virus (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til daklatasvir ble evaluert hos friske voksne personer og hos pasienter med kronisk HCV. Etter gjentatte perorale doser med daklatasvir 60 mg én gang daglig i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin hos behandlingsnaive pasienter med genotype 1 kronisk HCV, var det geometriske gjennomsnittet (CV %) for daklatasvir C_{maks} 1534 (58) ng/ml, AUC_{0-24} 14122 (70) ngtime/ml og C_{min} var 232 (83) ng/ml.

Absorpsjon

Daklatasvir administrert som en tablett ble raskt absorbert ved gjentatt peroral dosering, med maksimale plasmakonsentrasjoner observert etter mellom 1-2 timer.

C_{maks} , AUC og C_{min} for Daklatasvir økte tilnærmet proporsjonalt med dosen. "Steady-state" ble oppnådd etter 4 dager ved administrering én gang daglig. Ved 60 mg dose var eksponeringen av daklatasvir lignende for friske personer og HCV-infiserte pasienter.

In vitro og *in vivo* studier viste at daklatasvir er et P-gp-substrat. Den absolutte biotilgjengeligheten for tablettformuleringen er 67 %.

Effekt av mat på oral absorpsjon

Administrering av 60 mg daklatasvir tabletter etter et fettriakt måltid hos friske personer, reduserte C_{maks} og AUC for daklatasvir med henholdsvis 28 % og 23 %, sammenlignet med administrering på

fastende mage. Administrering av 60 mg daklatasvir tablett etter et lett måltid ga ingen reduksjon i eksponering for daklatasvir.

Distribusjon

Proteinbinding av daklatasvir var omtrent 99 % hos HCV-infiserte pasienter ved "steady-state" og var uavhengig av dose i studert doseområde (1 mg-100 mg). Hos pasienter som fikk daklatasvir 60 mg tablett peroralt etterfulgt av 100 g [^{13}C , ^{15}N]-daklatasvir intravenøs dose, var beregnet distribusjonsvolum ved "steady-state" 47 liter. Studier *in vitro* indikerer at daklatasvir transporteres aktivt og passivt inn i hepatocytter. Den aktive transporten medieres av OCT1 og andre uidentifiserte opptakstransportører, men ikke av organisk aniontransportør (OAT) 2, natriumtaurokolat ko-transporterende polypeptid (NTCP) eller OATPs.

Daklatasvir er en hemmer av P-gp, OATP 1B1 og BCRP. Daklatasvir er *in vitro* en hemmer av rønnle opptakstransportører, OAT1 og 3 og OCT2, men det forventes ikke at den har en klinisk effekt på farmakokinetikken til substrater av disse transportørene.

Biotransformasjon

In vitro og *in vivo* studier viste at daklatasvir er et substrat for CYP3A, der CYP3A4 er hoved CYP-isoformen som er ansvarlig for metabolismen. Ingen metabolitter i sirkulasjonen nådde verdier høyere enn 5 % av konsentrasjonen til modersubstansen. Daklatasvir *in vitro* hemmer et ikke ($\text{IC}_{50} > 40$ mikroM) CYP enzymene 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, eller 2D6.

Eliminasjon

Etter oral administrering av en enkeltdose av ^{14}C -daklatasvir hos friske personer ble 88 % av den totale radioaktiviteten gjenfunnet i faeces (53 % som uforandret legemiddel) og 6,6 % ble utskilt i urinen (hovedsakelig som uforandret legemiddel). Disse dataene indikerer at leveren er hovedorgan for eliminasjon av daklatasvir hos mennesker. Studier *in vitro* indikerer at daklatasvir transporteres aktivt og passivt inn i hepatocytter. Den aktive transporten medieres av OCT1 og andre uidentifiserte opptakstransportører. Den terminale halveringstiden til daklatasvir varierte fra 12-15 timer ved administrering av gjentatte doser med daklatasvir hos HCV-infiserte pasienter. Hos pasienter som fikk daklatasvir 60 mg tablett peroralt etterfulgt av 100 g [^{13}C , ^{15}N]-daklatasvir intravenøs dose, var totalclearance på 4,24 liter/time.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til daklatasvir etter en 60 mg dose peroralt ble studert hos pasienter uten HCV med nedsatt nyrefunksjon. AUC for ubundet daklatasvir var estimert til å være henholdsvis 18 %, 39 % og 51 % høyere for pasienter med kreatininclearance (CLcr) verdier på 60, 30, 15 ml/min i forhold til pasienter med normal nyrefunksjon. Pasienter med terminal nyresykdom som krevde hemodialyse hadde en økning i AUC for daklatasvir på 27 % og en økning i ubundet AUC på 20 %. sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til daklatasvir etter en enkel 30 mg dose peroralt ble studert hos pasienter uten HCV-infeksjon, men med mild (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) og alvorlig (Child-Pugh C) nedsatt leverfunksjon sammenlignet med pasienter uten nedsatt leverfunksjon. C_{maks} og AUC for samlet daklatasvir (fritt og proteinbundet legemiddel) var lavere hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Nedsatt leverfunksjon hadde imidlertid ingen klinisk signifikant effekt på den frie legemiddelkonsentrasjonen av daklatasvir (se pkt. 4.2).

Eldre

Farmakokinetisk populasjonsanalyse av data fra kliniske studier indikerer at alder tilsynelatende ikke hadde en effekt på farmakokinetikken til daklatasvir.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken til daklatasvir hos pediatrike pasienter er ikke evaluert.

Kjønn

Farmakokinetiske populasjonsanalyser identifiserte kjønn som en statistisk signifikant kovariat på daklatasvir sin orale clearance (CL/F). Kvinnelige pasienter hadde en litt lavere CL/F, men omfanget av effekten på daklatasvireksponering er ikke av klinisk betydning.

Etnisitet

Farmakokinetiske populasjonsanalyser av data fra kliniske studier identifiserte etnisitet (kategorier "andre" [pasienter som ikke er hvite, svarte eller asiatiske] og "svarte") som en statistisk signifikant kovariat på daklatasvir sin orale clearance (CL/F) og tydelig distribusjonsvolum (V_c/F), resulterte i noe høyere eksponering sammenlignet med hvite pasienter. Styrken av denne effekten på eksponering av daklatasvir er ikke av klinisk betydning.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitet

I studier av gjentatt toksisitet hos dyr er det observert effekter på lever (Kupffer-celle hypertrofi/hyperplasi, mononukleære celleinfiltrater og galleganghyperplasi) og effiter på binyre (endringer av vakuoler i cytoplasma og binyrebark hypertrofi/hyperplasi) ved høye eller noe høyere eksponering enn klinisk AUC eksponering. Hos hund ble det observert hypocellulær tinnmarg med korrelerte kliniske patologiske endringer ved eksponering 9 ganger klinisk AUC eksponering. Ingen av disse effektene er observert hos mennesker.

Karsinogenese og mutagenese

Daklatasvir viste ingen karsinogenitet hos mus eller hos rotter ved henholdsvis 8 eller 4 ganger klinisk AUC eksponering. Det er ingen bevis for mutagen eller klastogen aktivitet observert i *in vitro* mutagenese (Ames) tester, pattedyrcekk mutasjonstest i ovarieceller fra kinesiske hamstre eller i en *in vivo* oral mikronukleær studie hos rotter.

Fertilitet

Daklatasvir viste ingen effekt på fertilitet i hunnrotter ved noen av de testede dosene. Den høyeste AUC-verdien i hunner uten effekt var 18 ganger klinisk AUC eksponering. Hos hannrotter var effektene på reproduksjonsendepunkter begrenset til redusert vekt av prostata/sædblære og en minimal økning i endret morfologi av sædceller ved 200 mg/kg/dag. Ingen funn viste imidlertid noen negativ påvirkning på fertilitet eller antall levedyktige befruktninger. Hos hanrotter er AUC assosiert med denne dosen 19 ganger klinisk AUC eksponering.

Embryoføtal utvikling

Daklatasvir er embryotoksisk og teratogent hos rotter og kaniner ved eller over 4 ganger (rotte) og 16 ganger (kanin) den kliniske AUC eksponeringen. Utviklingstoksisitet bestod av økt embryoføtal dødelighet, redusert fostervekt og økt forekomst av føtale misdannelser og forandringer. Hos rotte forekom misdannelser hovedsakelig i hode, skalle, øyne, ører, nese, lepper, gane eller lemmer og hos kanin, ribben og hjerte/karsystemet. Toksisitet hos hunndyr inkluderte mortalitet, aborter, kliniske bivirkninger, reduksjon i kroppsvekt og matinntak ble sett hos begge arter ved 25 ganger (rotte) og 72 ganger (kanin) klinisk AUC eksponering.

I et studie på pre- og postnatal utvikling hos rotter var det verken maternal- eller utviklingstoksisitet ved doser opptil 50 mg/kg/dag, assosiert med AUC-verdier på 2 ganger klinisk AUC eksponering. Ved høyest dose (100 mg/kg/dag) inkluderte maternal toksisitet mortalitet og dystoki, utviklingstoksisitet inkluderte en liten reduksjon i levedyktighet av avkom i peri- og neonatale perioder og reduksjoner i fødselsvekt som vedvarte inn i voksenlivet. AUC-verdien assosiert med denne dosen var på 4 ganger klinisk AUC eksponering.

Utskillelse i morsmelk

Daklatasvir ble utskilt i morsmelk hos diegivende rotter med konsentrasjoner på 1,7 til 2 ganger de maternale plasmanivåene.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Laktose, vannfri
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysskarmellosenatrium
Silikondioksid (E551)
Magnesiumstearat

Tablett, filmdrasjert

Hypromellose
Titandioksid (E171)
Makrogol 400
Indigokarmin aluminiumlake (E132)
Jernoksid, gul (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Polyvinylklorid/polyklortrifluoroetylen (PVC/CTFE) klar blisterpakning/aluminiumsfolie som dekkfolie.

Pakningsstørrelse på 28 filmdrasjerte tabletter i perforerte endose blisterpakninger.

Pakningsstørrelse på 28 filmdrasjerte tabletter i ikke-perforerte kalenderblisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Piazza 54
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/939/001

EU/1/14/939/002

EU/1/14/939/003

EU/1/14/939/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. august 2014

10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG II

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

**D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV
BRUK AV LEGEMIDDELET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkelen 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

• Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å evaluere tilbakefall av hepatocellulært karsinom som er assosiert med Dabrafenib, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre og sende inn resultater fra en prospektiv sikkerhetsstudie med data fra en kohort av en veldefinert gruppe pasienter, basert på en avtalt protokoll. Den endelige studie rapporten skal sendes inn innen:	Andre kvartal 2023

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**TEKST PÅ YTRE ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Daklinza 30 mg tabletter, filmdrasjerte
daklatasvir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 30 mg daklatasvir (som dihydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter, filmdrasjerte
28 x 1 tablett, filmdrasjert

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/939/001 28 tabletter (kalenderpakninger)
EU/1/14/939/002 28 x 1 tablett

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVRING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ FLERBESKRIFT

Daklinza 30 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

FC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER) ELLER STRIPS**

TEKST PÅ ENDOSE BLISTER (PERFORERTE)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Daklinza 30 mg tabletter
daklatasvir

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BMS

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER) ELLER STRIPS**

TEKST PÅ KALENDER BLISTER (IKKE-PERFORERTE)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Daklinza 30 mg tabletter
daklatasvir

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Mandag Tirsdag Onsdag Torsdag Fredag Lørdag Søndag

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**TEKST PÅ YTRE ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Daklinza 60 mg tabletter, filmdrasjerte
daklatasvir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 60 mg daklatasvir (som dihydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter, filmdrasjerte
28 x 1 tablett, filmdrasjert

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/939/003 28 tabletter (kalenderpakninger)
EU/1/14/939/004 28 x 1 tablett

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVRING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ FLERBESKRIFT

Daklinza 60 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

FC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER) ELLER STRIPS**

TEKST PÅ ENDOSE BLISTER (PERFORERTE)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Daklinza 60 mg tabletter
daklatasvir

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BMS

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER) ELLER STRIPS**

TEKST PÅ KALENDER BLISTER (IKKE-PERFORERTE)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Daklinza 60 mg tabletter
daklatasvir

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Mandag Tirsdag Onsdag Torsdag Fredag Lørdag Søndag

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Daklinza 30 mg tabletter, filmdrasjerte

Daklinza 60 mg tabletter, filmdrasjerte

daklatasvir

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Daklinza er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Daklinza
3. Hvordan du bruker Daklinza
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Daklinza
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Daklinza er og hva det brukes mot

Daklinza inneholder virkestoffet daklatasvir. Det brukes for å behandle voksne pasienter med hepatitt C, en infeksjonssykdom som påvirker leveren og forårsakes av hepatitt C virus.

Dette legemidlet virker ved å hindre hepatitt C virus fra å formere seg og infisere nye celler. Det senker mengden hepatitt C virus i kroppen din og fjerner viruset fra blodet ditt over en tidsperiode.

Daklinza skal alltid brukes sammen med andre legemidler mot hepatitt C infeksjon og må aldri brukes alene.

Det er veldig viktig at du også leser pakningsvedleggene for de andre legemidlene som du skal ta sammen med Daklinza. Rådfør deg med lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om disse legemidlene.

2. Hva du må vite før du bruker Daklinza

Bruk ikke Daklinza

- dersom du er allergisk overfor daklatasvir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6 i dette pakningsvedlegget).
- dersom du bruker noen av de følgende legemidlene (via munnen eller på andre måter som påvirker hele kroppen)
 - fenytoin, karbamazepin, okskarbazepin eller fenobarbital, som brukes mot epileptiske anfall
 - rifampicin, rifabutin eller rifapentin, antibiotika som brukes til behandling av tuberkulose
 - deksametason, et steroid som brukes til behandling av allergi og betennelsessykdommer
 - legemidler som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*, et naturlegemiddel).

Disse legemidlene reduserer effekten av Daklinza og kan føre til at behandlingen din ikke virker. Informer legen din umiddelbart dersom du tar noen av disse legemidlene.

Siden Daklinza alltid skal brukes i kombinasjon med andre legemidler mot hepatitt C infeksjon, bør du også lese avsnittet "Bruk ikke" i pakningsvedleggene for disse legemidlene. Kontakt lege eller apotek dersom du er usikker på noe av informasjonen i pakningsvedleggene.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Daklinza.

Informér legen din dersom noe av det følgende gjelder deg:

- du for tiden bruker, eller i løpet av de siste månedene har brukt legemidlet amiodaron for å behandle uregelmessig hjerterytme (legen din kan vurdere andre behandlingsalternativer hvis du har brukt dette legemidlet)
- du har eller har hatt en infeksjon med hepatitt B virus, siden legen din kan ønske å følge deg opp nærmere
- leveren din er skadet og fungerer ikke som den skal (dekompensert leversykdom)
- du har diabetes. Du kan ha behov for nøye overvåkning av ditt blodsukker og/eller justering av din diabetesbehandling. Noen pasienter med diabetes har opplevd lave nivåer av blodsukker (hypoglykemi) etter oppstart av behandling av legemidler som Daklinza.

Informér legen din umiddelbart dersom du bruker et legemiddel mot hjerterytmeproblemer og under behandling opplever følgende:

- Kortpustethet
- Ørhet
- Hjerterbank
- Besvimelsesanfall

Barn og ungdom

Daklinza er ikke anbefalt til pasienter under 18 år. Daklinza har ennå ikke blitt undersøkt hos barn og ungdom.

Andre legemidler og Daklinza

Rådfør deg med lege eller apoteket dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er fordi Daklinza kan påvirke måten andre legemidler virker på. I tillegg kan andre legemidler påvirke måten Daklinza virker på. Legen din kan ha behov for å justere Daklinzadosen eller det kan være enkelte legemidler du ikke kan ta sammen med Daklinza.

Bruk ikke Daklinza hvis du tar noen av de følgende legemidlene:

- fenytoin, karbamazepin, okskarbazepin eller fenobarbital, brukes til behandling av epileptiske anfall
- rifampisin, rifabutin eller rifapentin, antibiotika som brukes til behandling av tuberkulose
- deksametason, et steroid som brukes til behandling av allergi og betennelsessykdommer
- legemidler som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*, et naturlegemiddel)

Disse legemidlene reduserer effekten av Daklinza slik at behandlingen ikke virker. Informer legen din umiddelbart dersom du tar noen av disse legemidlene.

Informér legen din eller apotek dersom du bruker noen av de følgende legemidlene:

- amiodaron eller digoksin, som brukes mot uregelmessig hjerterytme
- atazanavir/ritonavir, atazanavir/kobicistat, elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviridisoproksilfumarat kombinasjonstablett, etravirin, nevirapin eller efavirenz, brukes til behandling av HIV-infeksjon
- boceprevir eller telaprevir, brukes til behandling av hepatitt C-infeksjon
- klaritromycin, telitromycin eller erytromycin, brukes til behandling av bakterieinfeksjon
- blodfortynnende legemidler som warfaring og andre liknende legemidler (såkalte vitamin K-antagonister). Legen din kan trenge å ta hyppigere blodprøver av deg for å undersøke i hvilken grad blodet ditt leverer seg.

- dabigatraneteksilat, brukes til forebygging av blodpropp
- ketokonazol, itrakonazol, posakonazol eller vorikonazol, brukes til behandling av soppinfeksjoner
- verapamil, diltiazem, nifedipin eller amlodipin, brukes til å senke blodtrykket
- rosuvastatin, atorvastatin, fluvastatin, simvastatin, pitavastatin eller pravastatin, brukes til å redusere kolesterol i blodet
- p-piller (orale prevensjonsmidler)

For noen av disse legemidlene kan legen ha behov for å justere dosen din med Daklinza.

Graviditet og prevensjon

Rådfør deg med lege dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Slutt å ta Daklinza dersom du blir gravid og kontakt legen din umiddelbart.

Du må ikke ta Daklinza dersom du er gravid.

Bruk sikker prevensjon under og i 5 uker etter behandling med Daklinza dersom du kan bli gravid.

Daklinza brukes noen ganger sammen med ribavirin. Ribavirin kan skade ditt ufødte barn. Det er derfor veldig viktig at du (eller din partner) ikke blir gravid under denne behandlingen.

Amming

Det er ukjent om Daklinza overføres til morsmelk hos mennesker. Du bør ikke amme under behandling med Daklinza.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen pasienter har rapportert svimmelhet, konsentrasjonsproblemer og synsproblemer mens de har tatt Daklinza sammen med andre legemidler mot sin hepatitt C infeksjon. Ikke kjør bil eller bruk maskiner dersom du har noen av disse bivirkningene.

Daklinza inneholder laktose

Rådfør deg med legen din før du bruker Daklinza dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse ovenfor noen sukkerarter (f.eks. laktose).

Daklinza inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver maksimumsdose på 90 mg, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Daklinza

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Anbefalt dose

Den anbefalte dosen for Daklinza er **60 mg én gang daglig**. Svelg tablettene hel. Ikke tygg eller knus tablettene, da den har en svært ubehagelig smak. Daklinza kan tas med eller utenom mat.

Enkelte andre legemidler kan påvirke Daklinza og endre mengden av Daklinza i kroppen din. Dersom du bruker noen av disse legemidlene, kan legen din bestemme at den daglige dosen av Daklinza skal endres. Dette for å sørge for at behandlingen er sikker og effektiv for deg.

Siden Daklinza alltid skal brukes sammen med andre legemidler mot hepatitt C infeksjon, bør du lese pakningsvedleggene for disse legemidlene. Kontakt lege eller apotek dersom du har noen spørsmål.

Hvor lenge du skal bruke Daklinza

Sørg for at du tar Daklinza så lenge som legen din har sagt at du skal ta det.

Varigheten av behandlingen med Daklinza er enten 12 eller 24 uker. Varigheten av behandlingen din vil avhenge av om du tidligere har fått behandling for hepatitt C infeksjon, tilstanden til din lever, og

hvilke andre legemidler du skal ta sammen med Daklinza. Du kan trenge å ta de andre legemidlene i ulike tidsperioder.

Dersom du tar for mye av Daklinza

Kontakt legen din umiddelbart eller kontakt nærmeste sykehus for råd dersom du ved et uhell har tatt flere Daklinzatabletter enn det legen din har anbefalt. Behold blisterpakningen slik at du lett kan beskrive hva du har tatt.

Dersom du har glemt å ta Daklinza

Det er viktig at du ikke glemmer en dose av denne medisinen.

Hvis du glemmer en dose:

- og du husker det før det har gått 20 timer fra det tidspunktet du vanligvis tar Daklinza, må du ta dosen så fort som mulig. Ta deretter neste dose til vanlig tid.
- og du husker det etter 20 timer eller mer fra det tidspunktet du vanligvis tar Daklinza, så vent, og ta så den neste dosen til vanlig tid. Du må ikke ta en dobbelt dose (2 doser rett etter hverandre).

Dersom du avbryter behandling med Daklinza

Det er viktig at du fortsetter å ta Daklinza gjennom hele behandlingsperioden. Hvis ikke kan det hende at medisinen ikke virker mot hepatitt C-viruset. **Ikke avbryt behandlingen med Daklinza med mindre legen din har bedt deg om å stoppe.**

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Når Daklinza brukes sammen med sofosbuvir (uten ribavirin), har følgende bivirkninger blitt rapportert.

Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer):

- hodepine, tretthet

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 personer):

- søvnvansker
- svimmelhet
- migrene
- kvalme (uvelhet), diaré, magesmerter
- leddsmerter, svingende eller ømme muskler som ikke er forårsaket av trening

Når Daklinza blir brukt sammen med sofosbuvir og ribavirin, har følgende bivirkninger blitt rapportert.

Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer):

- hodepine, kvalme (uvelhet), tretthet
- redusert antall røde blodlegemer (anemi)

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 personer):

- nedsatt appetitt
- søvnvansker, irritabilitet
- svimmelhet
- migrene
- kortpustethet, hoste, tett nese
- hetetokter
- tørr hud, uvanlig hårtap eller tynning av håret, utslett, kløe
- diaré, oppkast, magesmerter, forstoppelse, halsbrann, mye luft i magen eller tarmen

- munntørhet
- leddsmerter, verkende eller ømme muskler som ikke er forårsaket av trening

Når Daklinza blir brukt sammen med peginterferon alfa og ribavirin, er de rapporterte bivirkningene de samme som de som er listet opp i pakningsvedlegget for disse legemidlene. De mest vanlige av disse bivirkningene er listet opp nedenfor.

Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer):

- nedsatt appetitt
- søvnvansker
- hodepine
- kortpustethet
- kvalme
- tretthet
- influensalignende sykdom, feber
- kløe, tørr hud, uvanlig hårtap eller tynning av håret, utslett
- diaré
- hoste
- leddsmerter, verkende eller ømme muskler som ikke er forårsaket av trening, uvanlig svakhet
- irritabilitet
- redusert antall røde blodceller (anemi), redusert antall hvite blodceller

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Daklinza

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Daklinza

- Wirkstoff er daklatasvir. Hver filmdrasjert tablett inneholder 30 mg eller 60 mg daklatasvir (som diltidylhydroklorid)
- Andre innholdsstoffer er
 - *Tablettkjerne*: vannfri laktose (se avsnitt 2), mikrokrySTALLinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, silikondioksid (E551) og magnesiumstearat
 - *Filmdrasjering*: hypromellose, titandioksid (E171), makrogol 400, indigokarmin aluminiumlake (E132), gult jernoksid (E172)

Hvordan Daklinza ser ut og innholdet i pakningen

Daklinza 30 mg: den filmdrasjerte tablett er en grønn, bikonveks, femkantet tablett preget med "BMS" på den ene siden og "213" på den andre siden.

Daklinza 60 mg: den filmdrasjerte tabletten er en lysegrønn, bikonveks, femkantet tablett preget med "BMS" på den ene siden og "215" på den andre siden.

Daklinza 30 mg og 60 mg filmdrasjerte tabletter er tilgjengelig i pakningsstørrelser på 28 tabletter i ikke-perforerte kalenderblisterpakninger og perforerte endose blisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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: + 372 540 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

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}>.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.