

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Daklinza 30 mg filmdragerade tabletter

Daklinza 60 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Daklinza 30 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller daklatasvirdihydroklorid motsvarande 30 mg daklatasvir.

Daklinza 60 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller daklatasvirdihydroklorid motsvarande 60 mg daklatasvir.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Varje 30 mg filmdragerad tablett innehåller 58 mg laktos (vattenfri).

Varje 60 mg filmdragerad tablett innehåller 116 mg laktos (vattenfri).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Daklinza 30 mg filmdragerade tabletter

Grön bikonvex pentagonal tablett med dimensionerna 7,2 mm x 7,0 mm präglad med "BMS" på den ena sidan och "213" på den andra sidan.

Daklinza 60 mg filmdragerade tabletter

Ljusgrön bikonvex pentagonal tablett med dimensionerna 9,1 mm x 8,9 mm präglad med "BMS" på den ena sidan och "215" på den andra sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Daklinza är avsett att användas i kombination med andra läkemedel för behandling av kronisk hepatit C-virus (HCV)-infektion hos vuxna (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

Se avsnitt 4.4 och 5.1 för genotyp-specifik aktivitet mot HCV.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Daklinza ska inledas och ske under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandling av kronisk hepatit C.

### Dosering

Rekommenderad dosering av Daklinza är 60 mg en gång dagligen, tagen oralt med eller utan måltid.

Daklinza måste användas i kombination med andra läkemedel. Produktresuméerna för de läkemedel som används i kombination med Daklinza bör konsulteras innan behandling med Daklinza inleds.

**Tabell 1: Rekommenderad behandling med interferonfri kombinationsbehandling med Daklinza**

Patientpopulation*	Regim och behandlingstid
<i>HCV GT 1 eller 4</i>	
Patienter utan cirros	Daklinza + sofosbuvir i 12 veckor
Patienter med cirros <i>CP A eller B</i>	Daklinza + sofosbuvir + ribavirin i 12 veckor eller Daklinza + sofosbuvir (utan ribavirin) i 24 veckor
<i>CP C</i>	Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirin i 24 veckor (se avsnitt 4,4 och 5,1)
<i>HCV GT 3</i>	
Patienter utan cirros	Daklinza + sofosbuvir i 12 veckor
Patienter med cirros	Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirin i 24 veckor (se avsnitt 5,1)
<i>Återkommande HCV-infektion efter levertransplantation (GT 1, 3 eller 4)</i>	
Patienter utan cirros	Daklinza + sofosbuvir + ribavirin i 12 veckor (se avsnitt 5,1)
Patienter med CP A eller B cirros GT 1 eller 4 GT 3	Daklinza + sofosbuvir + ribavirin i 12 veckor Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirin i 24 veckor
Patienter med CP C cirros	Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirin i 24 veckor (se avsnitt 4,4 och 5,1)

GT: genotyp; CP: Child Pugh

\* Inkluderar patienter som är samtidigt infekterade med humant immunbristvirus (hiv). För doseringsrekommendationer med hiv-antivirala läkemedel, se avsnitt 4,5.

### Daklinza + peginterferon-alfa + ribavirin

Den här regim är en alternativ rekommenderad regim för patienter med genotyp 4-infektion, utan cirros eller med kompenserad cirros. Daklinza ges i 24 veckor, i kombination med 24-48 veckor peginterferon-alfa och ribavirin:

- Om HCV-RNA är odetekterbar vid både behandlingsvecka 4 och 12, ges alla 3 komponenterna i regimen med total behandlingstid 24 veckor.
- Om odetekterbar HCV-RNA uppnås, men inte vid både behandlingsvecka 4 och 12, ska Daklinza sättas ut efter 24 veckor och peginterferon-alfa och ribavirin fortsättas med total behandlingstid 48 veckor.

### Ribavirin doseringsrekommendationer

Dosen av ribavirin i kombination med Daklinza, är viktbaserad (1000 respektive 1200 mg, för patienter < 75 kg respektive  $\geq 75$  kg). Se produktresumén för ribavirin.

För patienter med Child-Pugh A, B, eller C-cirros eller återkommande HCV-infektion efter levertransplantation, är den rekommenderade initiala dosen av ribavirin 600 mg dagligen med mat. Om startdosen är vältolererad, kan dosen titreras upp till maximalt 1000-1200 mg dagligen (brytpunkt 75 kg). Om startdosen inte är vältolererad, ska dosen sänkas enligt klinisk indikation, baserat på hemoglobin- och kreatininclearancemätningar (se tabell 2).

**Tabell 2: Doseringsrekommendationer för ribavirin vid samtidig administrering med Daklinza-regimer för patienter med cirros eller efter transplantation**

Laboratorievärde/Kliniskt kriterium	Ribavirin doseringsrekommendation
Hemoglobin	
>12 g/dl	600 mg dagligen
> 10 till $\leq 12$ g/dl	400 mg dagligen
> 8,5 till $\leq 10$ g/dl	200 mg dagligen
$\leq 8,5$ g/dl	Avsluta ribavirin
Kreatininclearance	
>50 ml/min	Följ kvarstående rekommendationer för hemoglobin
>30 till $\leq 50$ ml/min	200 mg varannan dag
$\leq 30$ ml/min eller hemodialys	Avsluta ribavirin

### Dosjustering, avbrott och utsättande

Dosjustering av Daklinza för att hantera biverkningar rekommenderas inte. Om behandlingsavbrott krävs för övriga läkemedel i regimen på grund av biverkningar, får inte Daklinza ges som monoterapi. Det finns inga virologiska riktlinjer för utsättande av behandling som är applicerbara för kombinationen Daklinza med sofosbuvir.

### Behandlingsutsättande för patienter med otillräckligt virologiskt svar under pågående behandling med Daklinza, peginterferon alfa och ribavirin

Det är osannolikt att patienter med ett otillräckligt virologiskt svar under pågående behandling uppnår ett kvarstående virologiskt svar (SVR). Därför rekommenderas utsättande av behandlingen för dessa patienter. Gränsvärdena för HCV-RNA som triggar behandlingsutsättande (dvs riktlinjer för utsättande av behandling) listas i tabell 3.

**Tabell 3: Riktlinjer för utsättande av behandling för patienter som ges Daklinza i kombination med peginterferon alfa och ribavirin med otillräckligt virologiskt svar under pågående behandling**

HCV-RNA	Åtgärd
Behandlingsvecka 4: > 1000 IE/ml	Sätt ut Daklinza, peginterferon alfa och ribavirin
Behandlingsvecka 12: $\geq 25$ IE/ml	Sätt ut Daklinza, peginterferon alfa och ribavirin
Behandlingsvecka 24: $\geq 25$ IE/ml	Sätt ut peginterferon alfa och ribavirin (behandling med Daklinza är klar i vecka 24)

#### *Dosrekommendation för samtidig medicinering*

##### Starka hämmare av cytokrom P450-enzym 3A4 (CYP3A4)

Dosen av Daklinza ska reduceras till 30 mg en gång dagligen vid samtidig administrering med starka hämmare av CYP3A4.

##### Måttliga inducerare av CYP3A4

Dosen av Daklinza ska ökas till 90 mg en gång dagligen vid samtidig administrering med måttliga inducerare av CYP3A4. Se avsnitt 4.5.

#### *Missad dos*

Patienterna ska instrueras att om de missar att ta en dos av Daklinza ska dosen tas så snabbt som möjligt om de upptäcker det inom 20 timmar från schemalagd dosering. Om patienten upptäcker att de missat en dos senare än 20 timmar efter schemalagd dosering ska dosen hoppas över och nästa dos tas vid rätt tillfälle.

#### Särskilda populationer

##### *Äldre*

Ingen dosjustering av Daklinza krävs för äldre patienter  $\geq 65$  år (se avsnitt 5.2).

##### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering av Daklinza krävs för patienter med nedsatt njurfunktion, oavsett grad (se avsnitt 5.2).

##### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering av Daklinza krävs för patienter med lätt (Child-Pugh A, 5-6 poäng), måttligt (Child-Pugh B, 7-9 poäng) eller gravt (Child-Pugh C,  $\geq 10$  poäng) nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

##### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för Daklinza för barn och ungdomar under 18 års ålder har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### Administreringssätt

Daklinza ska tas oralt med eller utan måltid. Patienten ska instrueras att svälja tablettens hel. Den filmdragerade tablettens ska inte tuggas eller krossas på grund av den aktiva substansens bittra smak.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig administrering med läkemedel som är starka inducerare av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) och P-glykoproteintransportör (P-gp) och därför kan leda till lägre exponering samt förlorad effekt av Daklinza. Dessa aktiva substanser inkluderar, men är inte begränsade till, fenytoin, karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital, rifampicin, rifabutin, rifapentin, systemisk dexametason och det (traditionellt) växtbaserade läkemedlet johannesört (*Hypericum perforatum*).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Daklinza ska inte ges som monoterapi. Daklinza ska administreras i kombination med andra läkemedel för behandling av kronisk HCV-infektion (se avsnitt 4.1 och 4.2).

#### Allvarlig bradykardi och hjärtblock

Fall av allvarlig bradykardi och hjärtblock har setts när Daklinza används i kombination med sofosbuvir vid samtidig användning av amiodaron, med eller utan andra läkemedel som sänker hjärtfrekvensen. Mekanismen är inte fastställd.

Samtidig användning av amiodaron begränsades genom den kliniska utvecklingen av sofosbuvir plus direktverkande antiviralmedel (DAA, "direct-acting antivirals"). Fallen är potentiellt livshotande, och

amiodaron får därför bara ges till patienter som får Daklinza och sofosbuvir när andra alternativa antiarytmibehandlingar inte tolereras eller är kontraindicerade.

Om samtidig användning av amiodaron anses nödvändig rekommenderas det att patienterna noga övervakas vid insättningen av Daklinza i kombination med sofosbuvir. Patienter som fastställs löpa hög risk för bradyarytmi ska noga övervakas under 48 timmar i en lämplig sjukhusmiljö.

Till följd av den långa halveringstiden för amiodaron ska lämplig övervakning även genomföras för patienter som har avbrutit sin behandling med amiodaron de senaste månaderna och ska sättas in på Daklinza i kombination med sofosbuvir.

Alla patienter som får Daklinza och sofosbuvir i kombination med amiodaron med eller utan andra läkemedel som sänker hjärtfrekvensen ska även varnas för symptomen på bradykardi och hjärtblock och ska uppmanas att genast uppsöka läkare om de får dessa symptom.

#### Genotyp-specifik aktivitet

För rekommenderade behandlingsregimer vid olika HCV-genotyper, se avsnitt 4.2. För genotyp-specifik virologisk och klinisk aktivitet, se avsnitt 5.1.

Data som stödjer behandling av genotyp 2-infektion med Daklinza och sofosbuvir är begränsad.

Data från ALLY-3 (AI444218) stödjer 12 veckors behandlingstid av Daklinza + sofosbuvir för behandlingsnaiva och erfarna patienter med genotyp 3-infektion utan cirros. Lägre SVR sågs hos patienter med cirros (se avsnitt 5.1). Data från compassionate use-program som inkluderar patienter med genotyp 3-infektion och cirros stödjer 24 veckors behandlingstid av Daklinza + sofosbuvir hos dessa patienter. Betydelsen av att lägga till ribavirin till denna behandlingsregim är oklar (se avsnitt 5.1).

Den kliniska data som supporterar användning av Daklinza och sofosbuvir hos patienter som är infekterade med HCV genotyp 4 och 6 är begränsad. Det finns inga kliniska data hos patienter med genotyp 5 (se avsnitt 5.1).

#### Patienter med Child-Pugh C leversjukdom

Säkerhet och effekt av Daklinza vid behandling av HCV-infektion hos patienter med Child-Pugh C leversjukdom har fastställts i de kliniska studierna ALLY-1 (AI444215, Daklinza + sofosbuvir + ribavirin i 12 veckor), dock var SVR-nivåer lägre än hos patienter med Child-Pugh A och B. Därför föreslås en konservativ behandlingsregim med Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirin i 24 veckor för patienter med Child-Pugh C (se avsnitt 4,2 och 5,1). Ribavirin kan läggas till baserat på klinisk utvärdering av en enskild patient.

#### Samtidig infektion med HCV/HBV (hepatit B-virus)

Fall av reaktivering av hepatit B-virus (HBV), vissa med dödlig utgång, har rapporterats under och efter behandling med direktverkande antivirala läkemedel. Alla patienter ska screenas för HBV innan behandling inleds. Patienter som har både HBV- och HCV-infektion löper risk för HBV-reaktivering och ska därför övervakas och behandlas i enlighet med befintlig klinisk praxis.

#### Återbehandling med daklatasvir

Effekten av Daklinza som del av en återbehandlingsregim hos patienter som tidigare exponerats för NS5A-hämmare har inte fastställts.

#### Graviditet och behov av preventivmedel

Daklinza ska inte användas under graviditet eller av fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Användning av effektiv preventivmetod ska fortgå i 5 veckor efter avslutad Daklinza-behandling (se avsnitt 4.6).

När Daklinza används i kombination med ribavirin, gäller kontraindikationerna samt varningarna för ribavirin. Signifikant teratogena och/eller embryocidala effekter har påvisats hos alla djurarter som har exponerats för ribavirin, därför måste extrem försiktighet vidtas för att undvika graviditet hos kvinnliga patienter och kvinnliga partners till manliga patienter (se produktresumén för ribavirin).

### Interaktioner med läkemedel

Samtidig administrering med Daklinza kan påverka koncentrationen av andra läkemedel och andra läkemedel kan påverka koncentrationen av daklatasvir. Se avsnitt 4.3 för en lista över läkemedel som är kontraindicerade för användning med Daklinza på grund av potentiell utebliven terapeutisk effekt. Se avsnitt 4.5 för fastställda och andra potentiella signifikanta läkemedelsinteraktioner.

### Användning till diabetespatienter

Diabetiker kan uppleva förbättrad blodsockerkontroll, som kan leda till symtomatisk hypoglykemi, efter att behandling av hepatit C-virus med DAA har inletts. Blodsockernivåerna hos diabetespatienter som påbörjar behandling med DAA ska övervakas noga, särskilt under de 3 första månaderna. Patienternas diabetesläkemedel ska justeras vid behov. Läkaren som ansvarar för patientens diabetesbehandling ska informeras när behandling med DAA påbörjas.

### Pediatrik population

Daklinza rekommenderas inte för barn och ungdomar under 18 års ålder eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts hos denna population.

### Viktig information om vissa innehållsämnen i Daklinza

Daklinza innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

### Patienter på kontrollerad natriumdiet

Daklinza innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per maximal dos på 90 mg, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Kontraindikationer vid samtidig användning (se avsnitt 4.3)

Daklinza är kontraindicerat i kombination med läkemedel som är starka inducerare av CYP3A4 och P-gp, t ex fenytoin, karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital, rimampicin, rifabutin, rifapentin, systemisk dexametason och johannesört (*Hypericum perforatum*), och som därmed kan leda till lägre exponering och utebliven effekt av Daklinza.

### Potentiell interaktion med andra läkemedel

Daklatasvir är ett substrat för CYP3A4, P-gp och organisk katjontransportör (OCT) 1. Starka eller måttliga inducerare av CYP3A4 och P-gp kan sänka plasmakoncentrationen och den terapeutiska effekten av daklatasvir. Samtidig administrering med starka inducerare av CYP3A4 och P-gp är kontraindicerat. Dosjustering av Daklinza rekommenderas vid samtidig administrering med måttliga inducerare av CYP3A4 och P-gp (se tabell 4). Starka hämmare av CYP3A4 kan öka plasmanivåerna av daklatasvir. Dosjustering av Daklinza rekommenderas vid samtidig administrering med starka hämmare av CYP3A4 (se tabell 4). Samtidig administrering av läkemedel som hämmar P-gp eller OCT1-aktivitet har sannolikt en begränsad effekt på daklatasvir-exponeringen.

Daklatasvir är en hämmare av P-gp, organisk anjontransporterande polypeptid (OATP) 1B1, OCT1 och bröstcancerresistensprotein (BCRP). Administrering av Daklinza kan öka den systemiska exponeringen av läkemedel som är substrat för P-gp, OATP 1B1 eller BCRP, vilket kan öka eller förlänga deras terapeutisk effekt och biverkningar. Försiktighet bör vidtas om läkemedlet har ett snävt terapeutiskt intervall (se tabell 4).

Daklatasvir är en mycket svag inducerare av CYP3A4 och orsakade en 13 % sänkning av midazolam-exponering. Eftersom detta är en begränsad effekt krävs ingen dosjustering av samtidigt administrerade CYP3A4-substrat.

Se respektive produktresumé för andra läkemedel som används i kombination med Daklinza för information om läkemedelsinteraktioner.

### Patienter som behandlas med vitamin K-antagonister:

Eftersom leverfunktionen kan förändras under behandling med Daklinza, rekommenderas en noggrann övervakning av värdena för INR (International Normalised Ratio).

### Interaktionstabell

Tabell 4 visar information från läkemedelsinteraktionsstudier med daklatasvir inklusive kliniska rekommendationer för fastställda eller potentiellt signifikanta läkemedelsinteraktioner. Kliniskt relevant ökning av koncentration visas med "↑", kliniskt relevant sänkning visas med "↓", ingen kliniskt relevant skillnad visas med "↔". När tillgängligt, visas kvoten av de geometriska medelvärdena, med 90 % konfidensintervall (KI) inom parentes. Studierna som presenteras i tabell 4 utfördes med friska vuxna människor om inget annat noterats. Tabellen är inte heltäckande.

**Tabell 4: Interaktioner och doseringsrekommendationer med andra läkemedel**

Läkemedel efter terapeutiskt område	Interaktion	Rekommendationer vid samtidig administrering
<b>ANTIVIRALA MEDEL, HCV</b>		
<i>Nukleotidanalogs polymerashämmare</i>		
<b>Sofosbuvir 400 mg en gång dagligen</b> (daklatasvir 60 mg en gång dagligen)	↔ daklatasvir* AUC: 0,95 (0,82; 1,10) C <sub>max</sub> : 0,88 (0,78; 0,99) C <sub>min</sub> : 0,91 (0,71; 1,16)	Ingen dosjustering av Daklinza eller sofosbuvir krävs.
Studie genomförd på patienter med kronisk HCV-infektion	↔ GS-331007** AUC: 1,0 (0,95; 1,08) C <sub>max</sub> : 0,8 (0,77; 0,90) C <sub>min</sub> : 1,4 (1,35; 1,33)	
*Jämförelsen för daklatasvir gjordes mot en motorisk referens (data från 3 studier med daklatasvir 60 mg en gång dagligen tillsammans med peginterferon alfa och ribavirin). **GS-331007 är den främsta cirkulerande metaboliten av prodrugen sofosbuvir.		
<i>Proteashämmare (PI:s)</i>		
<b>Boceprevir</b>	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntas på grund av CYP3A4-hämning av boceprevir:</i> ↑ daklatasvir	Dosen av Daklinza ska reduceras till 30 mg en gång dagligen vid samtidig administrering med boceprevir eller andra starka hämmare av CYP3A4.
<b>Simeprevir 150 mg en gång dagligen</b> (daklatasvir 60 mg en gång dagligen)	↑ daklatasvir AUC: 1,96 (1,84; 2,10) C <sub>max</sub> : 1,50 (1,39; 1,62) C <sub>min</sub> : 2,68 (2,42; 2,98)	Ingen dosjustering av Daklinza eller simeprevir krävs.
	↑ simeprevir AUC: 1,44 (1,32; 1,56) C <sub>max</sub> : 1,39 (1,27; 1,52) C <sub>min</sub> : 1,49 (1,33; 1,67)	



**Tabell 4: Interaktioner och doseringsrekommendationer med andra läkemedel**

Läkemedel efter terapeutiskt område	Interaktion	Rekommendationer vid samtidig administrering
<p><b>Telaprevir 500 mg q12h</b> (daklatasvir 20 mg en gång dagligen)</p> <p><b>Telaprevir 750 mg q8h</b> (daklatasvir 20 mg en gång dagligen)</p>	<p>↑ daklatasvir AUC: 2,32 (2,06; 2,62) C<sub>max</sub>: 1,46 (1,28; 1,66)</p> <p>↔ telaprevir AUC: 0,94 (0,84; 1,04) C<sub>max</sub>: 1,01 (0,89; 1,14)</p> <p>↑ daklatasvir AUC: 2,15 (1,87; 2,48) C<sub>max</sub>: 1,22 (1,04; 1,44)</p> <p>↔ telaprevir AUC: 0,99 (0,95; 1,03) C<sub>max</sub>: 1,02 (0,95; 1,09)</p> <p>CYP3A4-hämning av telaprevir.</p>	<p>Dosen av Daklinza ska reduceras till 30 mg en gång dagligen vid samtidig administrering med telaprevir eller andra starka hämmare av CYP3A4.</p>
<i>Övriga HCV-antivirala medel</i>		
<p><b>Peginterferon alfa 180 µg en gång i veckan och ribavirin 1000 mg eller 1200 mg/dag, taget i två doser</b> (daklatasvir 60 mg en gång dagligen)</p> <p>Studien utfördes på patienter med kronisk HCV-infektion</p>	<p>↔ daklatasvir AUC: ↔* C<sub>max</sub>: ↔* C<sub>min</sub>: ↔*</p> <p>↔ peginterferon alfa C<sub>min</sub>: ↔*</p> <p>↔ ribavirin AUC: 0,94 (0,80; 1,11) C<sub>max</sub>: 0,94 (0,79; 1,11) C<sub>min</sub>: 0,98 (0,82; 1,17)</p> <p>*De farmakokinetiska parameterarna för daklatasvir vid administrering med peginterferon alfa och ribavirin i denna studie var liknande de som observerades i en studie där patienter med HCV-infektion tog daklatasvir som monoterapi i 14 dagar. Farmakokinetiskt dalvärde för peginterferon alfa hos patienter som tog peginterferon alfa, ribavirin och daklatasvir var liknande som hos patienter som tog peginterferon alfa, ribavirin och placebo.</p>	<p>Ingen dosjustering av Daklinza, peginterferon alfa, eller ribavirin krävs.</p>

**Tabell 4: Interaktioner och doseringsrekommendationer med andra läkemedel**

Läkemedel efter terapeutiskt område	Interaktion	Rekommendationer vid samtidig administrering
<b>ANTIVIRALA MEDEL, HIV eller HBV</b>		
<i>Proteashämmare (PI:s)</i>		
<b>Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg en gång dagligen</b> (daklatasvir 20 mg en gång dagligen)	↑ daklatasvir AUC*: 2,10 (1,95; 2,26) C <sub>max</sub> *: 1,35 (1,24; 1,47) C <sub>min</sub> *: 3,65 (3,25; 4,11)  CYP3A4-hämning av ritonavir  *resultaten är dosnormaliserade för en 60 mg dos.	Dosen av Daklinza bör reduceras till 30 mg en gång dagligen vid samtidig administrering med atazanavir/ritonavir, atazanavir/kobicistat eller andra starka hämmare av CYP3A4.
<b>Atazanavir/kobicistat</b>	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntas på grund av CYP3A4-hämning av atazanavir/kobicistat:</i> ↑ daklatasvir	
<b>Darunavir 800 mg/ritonavir 100 mg en gång dagligen</b> (daklatasvir 30 mg en gång dagligen)	↔ daklatasvir AUC: 1,41 (1,32, 1,50) C <sub>max</sub> : 0,77 (0,70, 0,85)  ↔ darunavir AUC: 0,90 (0,73, 1,11) C <sub>max</sub> : 0,97 (0,80, 1,17) C <sub>min</sub> : 0,98 (0,67, 1,44)	Ingen dosjustering krävs av Daklinza 60 mg en gång dagligen, darunavir/ritonavir (800/100 mg en gång dagligen eller 600/100 mg två gånger dagligen) eller darunavir/kobicistat.
<b>Darunavir/kobicistat</b>	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntas:</i> ↔ daklatasvir	
<b>Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg två gånger dagligen.</b> (daklatasvir 30 mg en gång dagligen)	↔ daklatasvir AUC: 1,15 (1,07, 1,24) C <sub>max</sub> : 0,67 (0,61, 0,74)  ↔ lopinavir* AUC: 1,15 (0,77, 1,72) C <sub>max</sub> : 1,22 (1,06, 1,41) C <sub>min</sub> : 1,54 (0,46, 5,07)  * effekten av 60 mg daklatasvir på lopinavir kan vara högre.	Ingen dosjustering krävs av Daklinza 60 mg en gång dagligen eller lopinavir/ritonavir.
<i>Nukleosid/nukleotid-hämmare av omvänt transkriptas (Nucleoside/nukleotid Reverse Transcriptase Inhibitors, NRTI)</i>		
<b>Tenofovir disoproxil fumarat 300 mg en gång dagligen</b> (daklatasvir 60 mg en gång dagligen)	↔ daklatasvir AUC: 1,10 (1,01; 1,21) C <sub>max</sub> : 1,06 (0,98; 1,15) C <sub>min</sub> : 1,15 (1,02; 1,30)  ↔ tenofovir AUC: 1,10 (1,05; 1,15) C <sub>max</sub> : 0,95 (0,89; 1,02) C <sub>min</sub> : 1,17 (1,10; 1,24)	Ingen dosjustering av Daklinza eller tenofovir krävs.

Tabell 4: Interaktioner och doseringsrekommendationer med andra läkemedel

Läkemedel efter terapeutiskt område	Interaktion	Rekommendationer vid samtidig administrering
<b>Lamivudin</b> <b>Zidovudin</b> <b>Emtricitabin</b> <b>Abakavir</b> <b>Didanosin</b> <b>Stavudin</b>	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntas:</i> ↔ daklatasvir ↔ NRTI	Ingen dosjustering av Daklinza eller NRTI krävs.
<i>Icke-nukleosid-hämmare av omvänt transkriptas (Non-nucleoside Reverse Transcriptas Inhibitors, NNRTI)</i>		
<b>Efavirenz 600 mg en gång dagligen</b> (daklatasvir 60 mg en gång dagligen/120 mg en gång dagligen)	↓ daklatasvir AUC*: 0,68 (0,60; 0,78) C <sub>max</sub> *: 0,83 (0,76; 0,92) C <sub>min</sub> *: 0,41 (0,34; 0,50)  Induktion av CYP3A4 av efavirenz  *resultaten är dosnormaliserade för en 60 mg dos.	Dosen av Daklinza bör ökas till 90 mg dagligen vid samtidig administrering med efavirenz.
<b>Etravirin</b> <b>Nevirapin</b>	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntas på grund av CYP3A4-induktion av etravirin eller nevirapin:</i> ↓ daklatasvir	På grund av att data saknas rekommenderas inte samtidig administrering med Daklinza och etravirin eller nevirapin.
<b>Rilpivirin</b>	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntas:</i> ↔ daklatasvir ↔ rilpivirin	Ingen dosjustering av Daklinza eller rilpivirin krävs.
<i>Integrashämmare</i>		
<b>Dolutegravir 50 mg en gång dagligen</b> (daklatasvir 60 mg en gång dagligen)	↔ daklatasvir AUC: 0,98 (0,83, 1,15) C <sub>max</sub> : 1,03 (0,84, 1,25) C <sub>min</sub> : 1,06 (0,88, 1,29)  ↑ dolutegravir AUC: 1,33 (1,11, 1,59) C <sub>max</sub> : 1,29 (1,07, 1,57) C <sub>min</sub> : 1,45 (1,25, 1,68)  Hämning av P-gp och BCRP av daklatasvir	Ingen dosjustering av Daklinza eller dolutegravir krävs.
<b>Raltegravir</b>	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntas:</i> ↔ daklatasvir ↔ raltegravir	Ingen dosjustering av Daklinza eller raltegravir krävs.
<b>Elvitegravir, kobicistat, emtricitabin, tenofovir disoproxilfumarat</b>	Interaktionen har inte studerats för denna fasta doskombination. <i>Förväntas på grund av CYP3A4-hämning av kobicistat:</i> ↑ daklatasvir	Dosen av Daklinza ska reduceras till 30 mg en gång dagligen vid samtidig administrering med kobicistat eller andra starka hämmare av CYP3A4.
<i>Fusionshämmare</i>		
<b>Enfuvirtid</b>	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntas:</i> ↔ daklatasvir ↔ enfuvirtid	Ingen dosjustering av Daklinza eller enfuvirtid krävs.

Tabell 4: Interaktioner och doseringsrekommendationer med andra läkemedel

Läkemedel efter terapeutiskt område	Interaktion	Rekommendationer vid samtidig administrering
<i>CCR5-receptorantagonist</i>		
<b>Maravirok</b>	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntas:</i> ↔ daklatasvir ↔ maravirok	Ingen dosjustering av Daklinza eller maravirok krävs.
<b>SYRAREducerANDE LÄKEMEDEL</b>		
<i>H<sub>2</sub>-receptorantagonister</i>		
<b>Famotidin 40 mg engångsdos</b> (daklatasvir 60 mg engångsdos)	↔ daklatasvir AUC: 0,82 (0,70; 0,96) C <sub>max</sub> : 0,56 (0,46; 0,67) C <sub>min</sub> : 0,89 (0,75; 1,06)  Ökat gastriskt pH	Ingen dosjustering av Daklinza krävs.
<i>Protonpumpshämmare</i>		
<b>Omeprazol 40 mg en gång dagligen</b> (daklatasvir 60 mg engångsdos)	↔ daklatasvir AUC: 0,84 (0,73; 0,96) C <sub>max</sub> : 0,64 (0,54; 0,77) C <sub>min</sub> : 0,92 (0,80; 1,05)  Ökat gastriskt pH	Ingen dosjustering av Daklinza krävs.
<b>ANTIBAKTERIELLA LÄKEMEDEL</b>		
<b>Klaritromycin</b> <b>Telitromycin</b>	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntas på grund av CYP3A4-hämning av det antibakteriella läkemedlet:</i> ↑ daklatasvir	Dosen av Daklinza bör reduceras till 30 mg en gång dagligen vid samtidig administrering med klaritromycin, telitromycin eller andra starka hämmare av CYP3A4.
<b>Erytromycin</b>	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntas på grund av CYP3A4-hämning av det antibakteriella läkemedlet:</i> ↑ daklatasvir	Administrering av Daklinza med erytromycin kan resultera i ökade koncentrationer av daklatasvir. Försiktighet rekommenderas.
<b>Azitromycin</b> <b>Ciprofloxacina</b>	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntas:</i> ↔ daklatasvir ↔ azitromycin eller ciprofloxacina	Ingen dosjustering av Daklinza eller azitromycin eller ciprofloxacina krävs.
<b>ANTIkoAGULANTIA</b>		
<b>Dabigatranetexilate</b>	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntas på grund av P-gp-hämning av daklatasvir:</i> ↑ dabigatranetexilat	Monitorering av säkerheten rekommenderas när behandling med Daklinza inleds hos patienter som får dabigatranetexilat eller andra intestinala P-gp-substrat som har ett snävt terapeutiskt intervall.

Tabell 4: Interaktioner och doseringsrekommendationer med andra läkemedel

Läkemedel efter terapeutiskt område	Interaktion	Rekommendationer vid samtidig administrering
<b>Warfarin eller andra vitamin K-antagonister</b>	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntas:</i> ↔ daklatasvir ↔ warfarin	Ingen dosjustering av Daklinza eller warfarin krävs. Noggrann övervakning av INR rekommenderas med alla vitamin K-antagonister. Detta beror på att leverfunktionen kan förändras under behandling med Daklinza.
<b>ANTIPILEPTIKA</b>		
<b>Karbamazepin Oxkarbazepin Fenobarbital Fenytoin</b>	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntas på grund av CYP3A4-induktion av anti epileptiska läkemedlet:</i> ↓ daklatasvir	Samtidig administrering av Daklinza med karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin eller andra starka inducerare av CYP3A4 är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
<b>ANTIDEPRESSIVA LÄKEMEDEL</b>		
<i>Selektiva serotoninåterupptagshämmare</i>		
<b>Escitalopram 10 mg en gång dagligen</b> (daklatasvir 60 mg en gång dagligen)	↔ daklatasvir AUC: 1,12 (1,01; 1,26) C <sub>max</sub> : 1,14 (0,98; 1,32) C <sub>min</sub> : 1,23 (1,09; 1,33)  ↔ escitalopram AUC: 1,05 (1,02; 1,08) C <sub>max</sub> : 1,00 (0,97; 1,08) C <sub>min</sub> : 1,10 (1,04; 1,16)	Ingen dosjustering av Daklinza eller escitalopram krävs.
<b>SVAMPMEDEL</b>		
<b>Ketokonazol 400 mg en gång dagligen</b> (daklatasvir 10 mg engångsdos)	↑ daklatasvir AUC: 3,00 (2,62; 3,44) C <sub>max</sub> : 1,57 (1,31; 1,88)  CYP3A4-hämning av ketokonazol	Dosen av Daklinza bör reduceras till 30 mg dagligen vid samtidig administrering med ketokonazol eller andra starka hämmare av CYP3A4.
<b>Itrakonazol Posakonazol Vorikonazol</b>	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntas på grund av CYP3A4-hämning av svampmedlet:</i> ↑ daklatasvir	
<b>Flukonazol</b>	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntas på grund av CYP3A4-hämning av svampmedlet:</i> ↑ daklatasvir ↔ flukonazol	
<b>ANTIMYKOBAKTERIELLA MEDEL</b>		
<b>Rifampicin 600 mg en gång dagligen</b> (daklatasvir 60 mg engångsdos)	↓ daklatasvir AUC: 0,21 (0,19; 0,23) C <sub>max</sub> : 0,44 (0,40; 0,48)  CYP3A4 och P-gp induktion av rifampicin	Samtidig administrering av Daklinza med rifampicin, rifabutin, rifapentin eller andra starka inducerare av CYP3A4 är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Tabell 4: Interaktioner och doseringsrekommendationer med andra läkemedel

Läkemedel efter terapeutiskt område	Interaktion	Rekommendationer vid samtidig administrering
<b>Rifabutin</b> <b>Rifapentin</b>	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntas på grund av CYP3A4-induktion av det antimykobakteriella läkemedlet:</i> ↓ daklatasvir	
<b>MEDEL VID HJÄRT-KÄRLSJKDOM</b>		
<i>Antiarytmika</i>		
<b>Digoxin 0,125 mg en gång dagligen</b> (daklatasvir 60 mg en gång dagligen)	↑ digoxin AUC: 1,27 (1,20; 1,34) C <sub>max</sub> : 1,65 (1,52; 1,80) C <sub>min</sub> : 1,18 (1,09; 1,28)  P-gp-hämning av daklatasvir	Försiktighet bör vidtas vid samtidig administrering av digoxin och Daklinza. Den lägsta dosen av digoxin bör ordineras initialt. Serumnivåerna av digoxin bör monitoreras och användas för titrering av digoxin för att få den önskade kliniska effekten.
<b>Amiodaron</b>	Interaktionen är inte studerad.	Använd endast om inga andra alternativ finns. Noga övervakning rekommenderas om detta läkemedel administreras med Daklinza i kombination med sofosbuvir (se avsnitt 4.4 och 4.8).
<i>Kalciumkanalblockerare</i>		
<b>Diltiazem</b> <b>Nifedipin</b> <b>Amlodipin</b>	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntas på grund av CYP3A4-hämning av kalciumkanalblockeraren:</i> ↑ daklatasvir	Administrering av Daklinza med någon av dessa kalciumkanalblockerare kan resultera i ökade koncentrationer av daklatasvir. Försiktighet rekommenderas.
<b>Verapamil</b>	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntas på grund av CYP3A4-hämning och P-gp-hämning av verapamil:</i> ↑ daklatasvir	Administrering av Daklinza med verapamil kan resultera i ökade koncentrationer av daklatasvir. Försiktighet rekommenderas.
<b>KORTIKOSTEROIDER</b>		
<b>Systemisk dexametason</b>	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntas på grund av CYP3A4-induktion av dexametason:</i> ↓ daklatasvir	Samtidig administrering av Daklinza med systemisk dexametason eller andra starka inducerare av CYP3A4 är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
<b>(TRADITIONELLA) VÄXTBASERADE LÄKEMEDEL</b>		
<b>Johannesört</b> ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntas på grund av CYP3A4-induktion av johannesört:</i> ↓ daklatasvir	Samtidig administrering av Daklinza med johannesört eller andra starka inducerare av CYP3A4 är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Tabell 4: Interaktioner och doseringsrekommendationer med andra läkemedel

Läkemedel efter terapeutiskt område	Interaktion	Rekommendationer vid samtidig administrering
<b>HORMONELLA PREVENTIVMEDEL</b>		
<b>Etinylestradiol 35 µg en gång dagligen i 21 dagar + norgestimät 0,180/0,215/0,250 mg en gång dagligen i 7/7/7 dagar</b> (daklatsvir 60 mg en gång dagligen)	<p>↔ etinylestradiol AUC: 1,01 (0,95; 1,07) C<sub>max</sub>: 1,11 (1,02; 1,20)</p> <p>↔ norelgestromin AUC: 1,12 (1,06; 1,17) C<sub>max</sub>: 1,06 (0,99; 1,14)</p> <p>↔ norgestrel AUC: 1,12 (1,02; 1,23) C<sub>max</sub>: 1,07 (0,99; 1,16)</p>	Orala preventivmedel som innehåller etinylestradiol 35 µg och norgestimät 0,180/0,215/0,250 mg rekommenderas med Daklinza. Andra orala preventivmedel har inte studerats.
<b>IMMUNSUPPRESSIVA MEDEL</b>		
<b>Cyklosporin 400 mg enkel dos</b> (daklatsvir 60 mg en gång dagligen)	<p>↔ daklatsvir AUC: 1,40 (1,29; 1,53) C<sub>max</sub>: 1,04 (0,94; 1,15) C<sub>min</sub>: 1,56 (1,41; 1,71)</p> <p>↔ cyklosporin AUC: 1,03 (0,97; 1,09) C<sub>max</sub>: 0,96 (0,91; 1,02)</p>	Ingen dosjustering av något läkemedel krävs när Daklinza administreras samtidigt med cyklosporin, tacrolimus, sirolimus eller mykofenolatmofetil.
<b>Tacrolimus 5 mg enkel dos</b> (daklatsvir 60 mg en gång dagligen)	<p>↔ daklatsvir AUC: 1,05 (1,03; 1,07) C<sub>max</sub>: 1,07 (1,02; 1,12) C<sub>min</sub>: 1,10 (1,03; 1,19)</p> <p>↔ tacrolimus AUC: 1,00 (0,88; 1,13) C<sub>max</sub>: 1,05 (0,90; 1,23)</p>	
<b>Sirolimus Mykofenolatmofetil</b>	<p>Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntas:</i> ↔ daklatsvir ↔ immunosuppressivt läkemedel</p>	
<b>LIPIDSÄNKANDE MEDEL</b>		
<i>HMG-CoA-reduktashämmare</i>		
<b>Rosuvastatin 10 mg engångsdos</b> (daklatsvir 60 mg en gång dagligen)	<p>↑ rosuvastatin AUC: 1,58 (1,44; 1,74) C<sub>max</sub>: 2,04 (1,83; 2,26)</p> <p>Hämning av OATP 1B1 och BCRP av daklatsvir</p>	Försiktighet bör vidtas vid samtidig administrering av Daklinza med rosuvastatin eller OATP1B1- eller BCRP-substrat.
<b>Atorvastatin Fluvastatin Simvastatin Pitavastatin Pravastatin</b>	<p>Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntas på grund av hämning av OATP 1B1 och/eller BCRP av daklatsvir:</i> ↑ koncentrationen av statin</p>	

**Tabell 4: Interaktioner och doseringsrekommendationer med andra läkemedel**

Läkemedel efter terapeutiskt område	Interaktion	Rekommendationer vid samtidig administrering
<b>NARKOTISKA ANALGETIKA</b>		
<b>Buprenorfin/naloxon, 8/2 mg till 24/6 mg en gång dagligen individuell dosering*</b> (daklatasvir 60 mg en gång dagligen)  * Utvärderat hos opioidberoende vuxna på stabil buprenorfin/naloxon- underhållsbehandling.	↔ daklatasvir AUC: ↔* C <sub>max</sub> : ↔* C <sub>min</sub> : ↔*  ↑ buprenorfin AUC: 1,37 (1,24; 1,52) C <sub>max</sub> : 1,30 (1,03; 1,64) C <sub>min</sub> : 1,17 (1,03; 1,32)  ↑ norbuprenorfin AUC: 1,62 (1,30; 2,02) C <sub>max</sub> : 1,65 (1,38; 1,99) C <sub>min</sub> : 1,46 (1,12; 1,89)  *Jämfört med historisk data.	Ingen dosjustering av Daklinza eller buprenorfin kan komma att krävas men det rekommenderas att patienterna övervakas för tecken på opiattoxicitet.
<b>Metadon, 40-120 mg en gång dagligen individuell dosering*</b> (daklatasvir 60 mg en gång dagligen)  * Utvärderat hos opioidberoende vuxna på stabil metadon- underhållsbehandling.	↔ daklatasvir AUC: ↔* C <sub>max</sub> : ↔* C <sub>min</sub> : ↔*  ↔ R-metadon AUC: 1,08 (0,94; 1,24) C <sub>max</sub> : 1,07 (0,97; 1,18) C <sub>min</sub> : 1,08 (0,93; 1,26)  *Jämfört med historiska data.	Ingen dosjustering av Daklinza eller metadon krävs.
<b>SEDATIVA MEDEL</b>		
<i>Benzodiazepiner</i>		
<b>Midazolam 5 mg engångsdos</b> (daklatasvir 60 mg en gång dagligen)	↔ midazolam AUC: 0,87 (0,83; 0,92) C <sub>max</sub> : 0,95 (0,88; 1,04)	Ingen dosjustering av midazolam, andra benzodiazepiner eller andra CYP3A4-substrat krävs vid samtidig administrering med Daklinza.
<b>Triazolam</b> <b>Alprazolam</b>	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntas:</i> ↔ triazolam ↔ alprazolam	

Inga kliniskt relevanta effekter på farmakokinetiken för något av läkemedlen förväntas när daklatasvir administreras samtidigt med något av följande: PDE-5-hämmare, ACE-hämmare (såsom enalapril), angiotensin II-receptorantagonister (såsom losartan, irbesartan, olmesartan, candesartan, valsartan), disopyramid, propafenon, flekainid, mexilitin, kinidin eller antacida.

#### Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Det finns inga data från användning av daklatasvir i gravida kvinnor.



Djurstudier med daklatasvir har visat embryotoxicitet och teratogena effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människor är inte känd. Daklinza ska inte användas under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel (se avsnitt 4.4). Användning av effektiv preventivmetod ska fortgå i 5 veckor efter avslutad Daklinza-behandling (se avsnitt 4.5).

Eftersom Daklinza används i kombination med andra läkemedel, gäller kontraindikationerna samt varningarna för dessa läkemedel.

För detaljerade rekommendationer gällande graviditet och preventivmedel, se produktresuméerna för ribavirin och peginterferon-alfa.

#### Amning

Det är okänt om daklatasvir utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakodynamiska och toxikologiska djurdata har visat att daklatasvir och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk (se avsnitt 5.3). Risker för nyfödda/spädbarn kan därför inte uteslutas. Mödrar ska instrueras att inte amma om de tar Daklinza.

#### Fertilitet

Det finns inga data tillgängliga på daklatasvirs effekt på fertilitet.

Hos råttor sågs inga effekter på parningsförmåga eller fertilitet (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Yrsel har rapporterats vid behandling med Daklinza i kombination med sofosbuvir, och yrsel, störd uppmärksamhet, dimsyn och nedsatt synskärpa har rapporterats under behandling med Daklinza i kombination med peginterferon alfa och ribavirin.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av biverkningsprofilen

Den övergripande biverkningsprofilen av daklatasvir baseras på data från 2215 patienter med kronisk HCV-infektion som fick Daklinza en gång dagligen antingen i kombination med sofosbuvir med eller utan ribavirin (n=679, poolad data) eller i kombination med peginterferon alfa och ribavirin (n=1536, poolad data), från totalt 14 kliniska studier.

#### *Daklinza i kombination med sofosbuvir*

De mest frekvent rapporterade biverkningarna var trötthet, huvudvärk och illamående. Biverkningar av grad 3 rapporterades hos färre än 1% av patienterna och inga patienter hade en grad 4-biverkan. Fyra patienter avbröt Daklinza-regimen på grund av biverkningar, varav endast en ansågs relaterad till studiebehandlingen.

#### *Daklinza i kombination med peginterferon alfa och ribavirin*

De mest frekvent rapporterade biverkningarna var trötthet, huvudvärk, pruritus, anemi, influensaliknande symtom, illamående, insomni, neutropeni, asteni, hudutslag, minskad aptit, torr hud, alopeci, feber, myalgi, irritabilitet, hosta, diarré, dyspné och artralgi. De mest frekvent rapporterade biverkningarna av svårighetsgrad 3 eller högre (frekvens 1 % eller högre) var neutropeni, anemi, lymfopeni och trombocytopeni. Säkerhetsprofilen för daklatasvir i kombination med peginterferon alfa och ribavirin liknade den som sågs med enbart peginterferon alfa och ribavirin, det gäller även hos patienter med cirros.

#### Biverkningstabell

Biverkningarna listas i tabell 5 efter behandlingsregim, organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ) och mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ). Inom varje frekvensgrupp är biverkningarna listade i minskande allvarlighetsgrad.

Tabell 5: Biverkningar i kliniska studier

Organsystem	Biverkningar	
<b>Frekvens</b>	<i>Daklinza +sofosbuvir + ribavirin N=203</i>	<i>Daklinza +sofosbuvir N=476</i>
<b>Blodet och lymfsystemet</b>		
mycket vanliga	anemi	
<b>Metabolism och nutrition</b>		
vanliga	minskad aptit	
<b>Psykiatriska sjukdomar</b>		
vanliga	insomnia, irritabilitet	insomnia
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		
mycket vanliga	huvudvärk	huvudvärk
vanliga	yrsel, migrän	yrsel, migrän
<b>Blodkärl</b>		
vanliga	värmevallning	
<b>Bröstorg, andningsvägar och mediastinum</b>		
vanliga	dyspné, dyspné vid ansträngning, hosta, nästäppa	
<b>Magtarmkanalen</b>		
mycket vanliga	illamående	
vanliga	diarré, kräkningar, buksmärta, gastroesofagal refluxsjukdom, förstoppning, muntorrhet, gaser	illamående, diarré, buksmärta
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		
vanliga	itsigt, alopeci, pruritus, rött hud	
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>		
vanliga	artralgi, myalgi	artralgi, myalgi
<b>Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringstillfället</b>		
mycket vanliga	trötthet	trötthet

*Avvikande laboratorievärden*

I kliniska studier med Daklinza i kombination med sofosbuvir med eller utan ribavirin fick 2% av patienterna hemoglobinnivåer som var 2 eller 3 grader lägre än normala värden. Alla dessa patienter fick Daklinza + sofosbuvir + ribavirin. Grad 3/4-ökning i totalbilirubin sågs hos 5% av patienterna (alla hos patienter med samtidig hiv-infektion som samtidigt behandlades med atazanavir, med Child-Pugh A, B eller C-cirros, eller som var levertransplanterade).

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hjärtarytmier

Fall av allvarlig bradykardi och hjärtblock har setts när Daklinza används i kombination med sofosbuvir vid samtidig användning med amiodaron och/eller andra läkemedel som sänker hjärtfrekvensen (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av Daklinza för barn och ungdomar under 18 års ålder har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Det finns begränsad erfarenhet av oavsiktlig överdosering av daklatasvir i kliniska studier. I kliniska studier fas I där friska försökspersoner fick upp till 100 mg en gång dagligen i 14 dagar eller engångsdoser upp till 200 mg, rapporterades inga oväntade biverkningar.

Det finns ingen känd specifik antidot för överdosering av daklatasvir. Behandling av överdosering av daklatasvir bör bestå av allmänna understödande åtgärder, däribland monitorering av vitala funktioner, liksom observation av patientens kliniska status. Då daklatasvir är starkt proteinbundet (99 %) och har en molekylvikt > 500, så är det inte troligt att dialys signifikant kan minska plasmanivåerna av daklatasvir.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel, direkt verkande. ATC-kod: J05AP07

#### Verkningsmekanism

Daklatasvir är en hämmare av det ickestrukturella proteinet 5A (NS5A), ett multifunktionellt protein som är en essentiell komponent av HCVs replikationskomplex. Daklatasvir hämmar både viral RNA-replikation och virionbildning.

#### Antiviral aktivitet i cellkulturer

Daklatasvir är i cellbaserade test en hämmare av replikation av HCV genotyp 1a och 1b med en effektiv koncentration (50 % minskning, EC<sub>50</sub>) på 0,003-0,050 respektive 0,001-0,009 nM, beroende på testmetod. EC<sub>50</sub>-värden för daklatasvir i replikationssystemet var 0,003-1,25 nM för genotyp 3a, 4a, 5a och 6a, 0,034-19 nM för genotyp 2a samt 0,020 nM för infektionsgenotyp 2a (JFH-1)-virus.

Daklatasvir har visat additiv till synergistisk interaktion med interferon alfa, HCV non-structural protein 3 (NS3)-PI:s, HCV non-structural protein 5B (NS5B)-icke-nukleosid-hämmare och HCV NS5 nukleosidanaloger i kombinationsstudier med cellbaserad HCV-replikationssystem. Ingen antiviral antagonism har påvisats.

Ingen klinisk relevant antiviral aktivitet sågs mot en rad olika RNA- och DNA-virus, inklusive HIV, vilket bekräftar att daklatasvir, som hämmar ett HCV-specifikt mål, är högsektiv mot HCV.

#### Resistens i cellkulturer

Substitutioner som ger daklatasvir-resistens i genotyp 1-4 observerades i N-terminala 100-aminosyreregionen av NS5A i ett cellbaserat replikationssystem. L31V och Y93H var frekvent observerade resistenssubstitutioner i genotyp 1b, medan M28T, L31V/M, Q30E/H/R och Y93C/H/N var frekvent observerade resistenssubstitutioner i genotyp 1a. Dessa substitutioner medförde låg resistensnivå (EC<sub>50</sub> < 1 nM) i genotyp 1b och högre nivåer av resistens i genotyp 1a (EC<sub>50</sub> upp till 350 nM). De mest resistenta varianterna med enkel aminosyresubstitution i genotyp 2a och genotyp 3a var F28S (EC<sub>50</sub> > 300 nM) respektive Y93H (EC<sub>50</sub> > 1000 nM). I genotyp 4 var aminosyra-substitutioner frekventa vid 30 och 93 (EC<sub>50</sub> < 16 nM).

#### *Korsresistens*

HCV-replikationer som uttryckte daklatasvir-associerad resistenssubstitution förblev fullt känsliga för interferon alfa och andra anti-HCV-substrat med olika verkningsmekanismer, som till exempel NS3-proteas- och NS5B-polymeras (nukleosid och icke-nukleosid)-hämmare.

### Klinisk effekt och säkerhet

I majoriteten av kliniska studier med daklatasvir i kombination med sofosbuvir eller med peginterferon alfa och ribavirin, mättes plasmanivåerna av HCV-RNA med COBAS TaqMan HCV-testet (version 2.0), för användning med High Pure System, med en nedre gräns för kvantifiering (LLOQ) på 25 IE/ml. HCV RNA värden i ALLY-3C (AI444379) studien mättes med Roche COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Test (version 2.0), med ett LLOQ på 15 IE/mL. SVR var det primära effektmåttet för att bestämma graden av utläkning av HCV, vilket definierades som HCV-RNA lägre än LLOQ vid vecka 12 efter avslutad behandling (SVR12) för studierna AI444040, ALLY-1 (AI444215), ALLY-2 (AI444216), ALLY-3 (AI444218), ALLY-3C (AI444379), AI444042 och AI444043 och som odetekterbar HCV-RNA vid vecka 24 efter avslutad behandling (SVR24) för studie AI444010.

#### *Daklatasvir i kombination med sofosbuvir*

Effekt och säkerhet av daklatasvir 60 mg en gång dagligen i kombination med sofosbuvir 400 mg en gång dagligen för behandling av patienter med kronisk HCV-infektion utvärderades i fem öppna studier (AI444040, ALLY-1, ALLY-2, ALLY-3 och ALLY-3C).

I studie AI444040 fick 211 vuxna med HCV-genotyp 1, 2 och 3-infektion och utan cirros, daklatasvir och sofosbuvir, med eller utan ribavirin. Av de 167 patienterna med HCV genotyp 1-infektion, var 126 behandlingsnaiva och 41 hade misslyckats med tidigare behandling med en PI (boceprevir eller telaprevir). Alla 44 patienter med genotyp 2- (n=26) eller 3-infektion (n=18) var behandlingsnaiva. Behandlingen pågick i 12 veckor för 82 behandlingsnaiva HCV genotyp 1 patienter och i 24 veckor för alla andra patienter i studien. De 211 patienterna hade en median ålder på 54 år (intervall 20 till 70), 83 % var vita, 12 % var svarta/afroamerikaner, 2 % var asiater, 20 % var spanjorer eller latinamerikaner. Medelresultatet av FibroTestet (ett validerat icke-invasivt diagnostiktest) var 0,460 (intervall 0,03 – 0,89). Omvandling av FibroTest-resultatet till motsvarande METAVIR-resultat tyder på att 35 % av samtliga patienter (49 % av patienterna med tidigare misslyckad PI-behandling, 30 % av patienter med genotyp 2 eller 3) hade  $\geq$  F3 leverfibros. De flesta patienterna (71 %, inkluderat 98 % av tidigare misslyckad PI-behandling) hade IL-28B rs12979860 non-CC genotyper.

SVR12 uppnåddes av 99 % av patienterna med HCV genotyp 1, 96 % av de med genotyp 2 och 89 % av de med genotyp 3 (se tabell 6 och 7). Responsen var snabb (virusmängd vecka 4 visade att mer än 97 % av patienterna svarat på behandlingen) och påverkades inte av HCV-subtyp (1a/1b), IL28B-genotyp eller användning av ribavirin. Bland de behandlingsnaiva patienterna med HCV-RNA-resultat både vid uppföljning vecka 12 och 24, var överensstämmelsen mellan SVR12 och SVR24 99,5 % oberoende av behandlingens längd. Behandlingsnaiva patienter med HCV genotyp 1 som fick 12 veckors behandling hade liknande respons som de patienter som behandlades i 24 veckor (tabell 6).

**Tabell 6: Behandlingsresultat, daklatasvir i kombination med sofosbuvir, HCV genotyp 1 i studie AI444040**

	Behandlingsnaiva			Tidigare misslyckad behandling med telaprevir eller boceprevir		
	daklatasvir + sofosbuvir N=70	daklatasvir + sofosbuvir + ribavirin N=56	Totalt N=126	daklatasvir + sofosbuvir N=21	daklatasvir + sofosbuvir + ribavirin N=20	Totalt N=41
Vid behandlingens slut						
Odetekterbar HCV-RNA	70 (100 %)	56 (100 %)	126 (100 %)	19 (91 %)	19 (95 %)	38 (93 %)
SVR12 (totalt)*	70 (100 %)	55 (98 %)*	125 (99 %)*	21 (100 %)	20 (100 %)	41 (100 %)
12 veckors behandlingstid	41/41 (100 %)	40/41 (98 %)	81/82 (99 %)	--	--	--

**Tabell 6: Behandlingsresultat, daklatasvir i kombination med sofosbuvir, HCV genotyp 1 i studie AI444040**

	Behandlingsnaiva			Tidigare misslyckad behandling med telaprevir eller boceprevir		
	daklatasvir + sofosbuvir N=70	daklatasvir + sofosbuvir + ribavirin N=56	Totalt N=126	daklatasvir + sofosbuvir N=21	daklatasvir + sofosbuvir + ribavirin N=20	Totalt N=41
24 veckors behandlingstid	29/29 (100 %)	15/15 (100 %)	44/44 (100 %)	21 (100 %)	20 (100 %)	41 (100 %)
≥ F3 leverfibros	--	--	41/41 (100 %)	--	--	20/20 (100 %)

\* Patienter som saknade data vid uppföljning vecka 12 ansågs svara på behandling om deras nästa tillgängliga HCV-RNA-värde var <LLOQ. En behandlingsnaiv patient saknade data både vecka 12 och 24 efter avslutad behandling.

**Tabell 7: Behandlingsresultat, daklatasvir i kombination med sofosbuvir i 24 veckor, behandlingsnaiva patienter med HCV genotyp 2 eller 3 i studie AI444040**

	Genotyp 2			Genotyp 3		
	daklatasvir + sofosbuvir N=17	daklatasvir + sofosbuvir + ribavirin N=9	Totalt Genotyp 2 N=26	daklatasvir + sofosbuvir N=13	daklatasvir + sofosbuvir + ribavirin N=5	Totalt Genotyp 3 N=18
Vid behandlingens slut						
Odetekterbar 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 leverfibros			8/8 (100 %)			5/5 (100 %)
<b>Virologisk svikt</b>						
Virologiskt genombrott**	0	0	0	1 (8 %)	0	1 (6 %)
Återfall**	0	0	0	1/11 (9 %)	0	1/16 (6 %)

\* Patienter som saknade data vid uppföljning vecka 12 ansågs svara på behandling om deras nästa tillgängliga HCV-RNA-värde var < LLOQ. En patient med HCV-genotyp 2-infektion saknade data både vecka 12 och 24 efter behandlingen.

\*\* Patienten med virologiskt genombrott uppnådde definitionen enligt originalprotokollet, bekräftad HCV RNA < LLOQ detekterbar vid behandlingsvecka 8. Återfall definierades som HCV RNA ≥ LLOQ under uppföljning och efter HCV-RNA < LLOQ vid behandlingens slut. Återfall inkluderar observationer gjorda till uppföljning vecka 24.

#### ***Avancerad cirros och post-levertransplantation (ALLY-1)***

I ALLY-1-studien utvärderades regimen daklatasvir, sofosbuvir och ribavirin administrerat i 12 veckor hos 113 vuxna med kronisk hepatit C och Child-Pugh A, B eller C-cirros (n=60) eller återinsjuknade i HCV efter levertransplantation (n=53). Patienter med HCV genotyp 1, 2, 3, 4, 5 eller 6-infektion kunde inkluderas. Patienterna fick daklatasvir 60 mg en gång dagligen, sofosbuvir 400 mg en gång dagligen och ribavirin (600 mg startdos) i 12 veckor och övervakades i 24 veckor efter behandling. Patienternas egenskaper och huvudsakliga sjukdomskaraktäristik sammanfattas i tabell 8.

**Tabell 8: Egenskaper och huvudsakliga sjukdomskaraktäristik i ALLY-1-studien**

	Cirros-kohort N = 60	Levertransplanterade N = 53
Ålder (år): median (intervall)	58 (19-75)	59 (22-82)
Ras: Vit	57 (95%)	51 (96%)

**Tabell 8: Egenskaper och huvudsakliga sjukdomskaraktäristik i ALLY-1-studien**

	Cirros-kohort N = 60	Levertransplanterade N = 53
Svart/Afroamerikan	3 (5%)	1 (2%)
Övriga	0	1 (2%)
HCV-genotyp:		
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%)
Fibrosstadium		
F0	0	6 (11%)
F1	1 (2%)	10 (19%)
F2	3 (5%)	7 (13%)
F3	8 (13%)	13 (25%)
F4	48 (80%)	16 (30%)
Inte rapporterat	0	1 (2%)
CP-klasser		EF
CP A	12 (20%)	
CP B	32 (53%)	
CP C	16 (27%)	
MELD-värde		EF
medel	13,3	
median	13,0	
Q1; Q3	10; 16	
min; max	8; 27	

EF: Ej fastställd

SVR12 uppnåddes av 83% (50/60) av patienterna i cirros-kohorten, med en tydliga skillnad mellan patienter med Child-Pugh A eller B (92-94%) jämfört hos de med Child-Pugh C och 94% av patienterna i den levertransplanterade kohorten (tabell 9). SVR-värden var jämförbara oavsett ålder, ras, kön, IL28B-allelstatus eller HCV-RNA-värde vid baslinjen. I cirros-kohorten genomgick 4 patienter med hepatocellulär carcinom levertransplantation efter 1–71 dagars behandling; 3 av de 4 patienterna fick 12 veckors behandlingsförlängning efter levertransplantationen och 1 patient, som behandlades i 23 dagar före transplantationen, fick ingen förlängd behandling. Alla 4 patienterna uppnådde SVR12.

**Tabell 9: Behandlingsresultat, daklatasvir i kombination med sofosbuvir och ribavirin i 12 veckor, patienter med cirros eller HCV-återfall efter levertransplantation, ALLY-1-studien**

	Cirros-kohort N=60		Levertransplanterade N=53	
Behandlingsslut				
Odetekterbar HCV-RNA	58/60 (97%)		53/53 (100%)	
	SVR12	Återfall	SVR12	Återfall
Alla patienter	50/60 (83%)	9/58* (16%)	50/53 (94%)	3/53 (6%)
Cirros			EF	EF
CP A	11/12 (92%)	1/12 (8%)		

**Tabell 9: Behandlingsresultat, daklatasvir i kombination med sofosbuvir och ribavirin i 12 veckor, patienter med cirros eller HCV-återfall efter levertransplantation, ALLY-1-studien**

	Cirros-kohort N=60		Levertransplanterade N=53	
CP B	30/32 (94%)	2/32 (6%)		
CP C	9/16 (56%)	6/14 (43%)		
Genotyp 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%)
Genotyp 2	4/5 (80%)	1/5 (20%)	--	--
Genotyp 3	5/6 (83%)	1/6 (17%)	10/11 (91%)	1/11 (9%)
Genotyp 4	4/4 (100%)	0%	--	--
Genotyp 6	--	--	1/1 (100%)	0%

EF: Ej fastställt

\* 2 patienter hade detekterbar HCV-RNA vid behandlingsslut; 1 av dessa patienter uppnådde SVR.

#### **Samtidig HCV/HIV-infektion (ALLY-2)**

I ALLY-2-studien utvärderades kombinationen daklatasvir och sofosbuvir administrerat i 12 veckor hos 153 vuxna med kronisk hepatit C och samtidig hiv-infektion, 101 patienter var HCV-behandlingsnaiva och 52 patienter hade misslyckats med tidigare HCV-behandling. Patienter med HCV-genotyp 1, 2, 3, 4, 5 eller 6-infektion kunde inkluderas, inklusive patienter med kompenserad cirros (Child-Pugh A). Dosen av daklatasvir justerades efter samtidig antiretroviral behandling. Patientegenskaper och sjukdomskaraktäristik vid baslinjen sammanfattas i tabell 10.

**Tabell 10: Egenskaper och sjukdomskaraktäristik vid baslinjen i ALLY-2-studien**

Patientfördelning	daklatasvir + sofosbuvir 12 veckor N = 153
Ålder (år): median (intervall)	53 (24-71)
Ras:	
Vit	97 (63%)
Svart/Afroamerikan	50 (33%)
Övriga	6 (4%)
HCV-genotyp:	
1a	104 (68%)
1b	23 (15%)
2	13 (8%)
3	10 (7%)
4	3 (2%)
Kompenserad cirros	24 (16%)
Samtidig hiv-behandling:	
PI-baserad	70 (46%)
NNRTI-baserad	40 (26%)
Övriga	41 (27%)
Ingen	2 (1%)

Totalt uppnåddes SVR12 av 97% (149/153) av patienterna som fick daklatasvir och sofosbuvir i 12 veckor i ALLY-2. SVR-värden var >94% över de kombinerade antiretrovirala

behandlingsregimerna (cART), inklusive boostrad-PI-, NNRTI- och integrashämmare (INSTI)-baserade terapier. SVR-värden vid jämförbara oavsett hiv-behandling, ålder, ras, kön, IL28B-allelstatus eller HCV-RNA-värde vid baslinjen. Resultat efter tidigare behandlingserfarenhet presenteras i tabell 11.

En tredje behandlingsgrupp i ALLY-2-studien inkluderade 50 HCV-behandlingsnaiva patienter med samtidig hiv-infekterade patienter som fick daklatasvir och sofosbuvir i 8 veckor. Egenskaper och baslinjekaraktäristik hos dessa 50 patienter var generellt jämförbara med patienterna som fick 12 veckors studiebehandling. SVR-värden för patienterna som behandlades i 8 veckor var lägre med denna behandlingstid vilket sammanfattas i tabell 11.

**Tabell 11: Behandlingsresultat, daklatasvir i kombination med sofosbuvir hos patienter med samtidig HCV/HIV-infektion i ALLY-2-studien**

	8 veckors behandling		12 veckors behandling	
	HCV-behandlingsnaiva N=50	HCV-behandlingsnaiva N=101	HCV-behandlingsnaiva N=101	HCV-behandlingsnaiva N=52
Behandlingsslut	50/50 (100%)	100/101 (99%)	100/101 (99%)	52/52 (100%)
Odetekterbar HCV-RNA	50/50 (100%)	100/101 (99%)	100/101 (99%)	52/52 (100%)
SVR12	38/50 (76%)	98/101 (97%)	98/101 (97%)	51/52 (98%)
Utan cirros**	34/44 (77%)	88/90 (98%)	88/90 (98%)	34/34 (100%)
Med cirros**	3/5 (60%)	8/2 (89%)	8/2 (89%)	14/15 (93%)
Genotyp 1	31/41 (76%)	80/83 (96%)	80/83 (96%)	43/44 (98%)
1a	28/35 (80%)	68/71 (96%)	68/71 (96%)	32/33 (97%)
1b	3/6 (50%)	12/12 (100%)	12/12 (100%)	11/11 (100%)
Genotyp 2	5/6 (83%)	11/11 (100%)	11/11 (100%)	2/2 (100%)
Genotyp 3	2/3 (67%)	6/6 (100%)	6/6 (100%)	4/4 (100%)
Genotyp 4	0	1/1 (100%)	1/1 (100%)	2/2 (100%)
<b>Virologisk svikt</b>				
Detekterbar HCV-RNA vid behandlingsslut	0	1/101 (1%)	1/101 (1%)	0
Återfall	10/50 (20%)	1/100 (1%)	1/100 (1%)	1/52 (2%)
Saknad data efter behandling	2/50 (4%)	1/101 (1%)	1/101 (1%)	0

\* Huvudsakligen interferon-baserad behandling +/-NS3/4 PI.

\*\* Cirros fastställdes med leverbiopsi, FibroScan >14.6 kPa, eller FibroTest-värde ≥0.75 och aspartataminotransferas (ASAT): platelet ratio index (APRI) >2. Hos 5 patienter kunde inte cirrosstatus bestämmas.

### **HCV-genotyp 3 (ALLY-3)**

I studien ALLY-3 utvärderades kombinationen daklatasvir och sofosbuvir givet i 12 veckor, hos 152 vuxna infekterade med HCV-genotyp 3. 101 patienter var behandlingsnaiva och 51 patienter hade misslyckats med tidigare antiviral behandling. Medianåldern var 55 år (intervall: 24 till 73), 90 % av patienterna var vita, 4 % var svarta/afroamerikaner, 5 % var asiater, 16 % var spanjorer eller latinamerikaner. Median virusmängd var 6,42 log<sub>10</sub> IE/ml och 21 % av patienterna hade kompenserad cirros. De flesta patienterna (61 %) hade IL-28B rs12979860 non-CC-genotyper.



SVR12 nåddes hos 90 % av de behandlingsnaiva patienterna och 86 % av de behandlingserfarna patienterna. Svaret var snabbt (virusmängd vid vecka 4 visade att mer än 95 % av patienterna svarade på behandlingen) och påverkades inte av IL28B-genotyp. SVR12 var lägre hos patienter med cirros (se tabell 12).

**Tabell 12: Behandlingsresultat, daklatasvir i kombination med sofosbuvir i 12 veckor, patienter med HCV genotyp 3 i studie ALLY-3**

	Behandlingsnaiva N=101	Behandlings- erfarna* N=51	Totalt N=152
Vid behandlingens slut			
Odetekterbar HCV-RNA	100 (99 %)	51 (100 %)	151 (99 %)
SVR12*	91 (90 %)	44 (86 %)	135 (89 %)
Utan cirros**	73/75 (97 %)	32/34 (94 %)	105/109 (96 %)
Med cirros**	11/19 (58 %)	9/13 (69 %)	20/32 (63 %)
<b>Virologisk svikt</b>			
Virologiskt genombrott	0	0	0
Detekterbar HCV-RNA vid behandlingens slut	1 (1 %)	0	1 (0,7 %)
Återfall	9/100 (9 %)	7/51 (14 %)	16/151 (11 %)

\* Huvudsakligen interferonbaserad behandling, men 7 patienter hade fått sofosbuvir + ribavirin och 2 patienter hade fått en cyklofilinhämmare.

\*\* Cirros bestämdes med leverbiopsi (METAVIR F4) för 14 patienter, FibroScan >14,6 kPa för 11 patienter eller FibroTest-poäng  $\geq 0,75$  och aspartataminotransferas (AST): platelet ratio index (APRI) >2 för 7 patienter. För 11 patienter saknades cirrosstatus och kunde inte bestämmas (FibroTest-poäng >0,48 till <0,75 eller APRI >1 till  $\leq 2$ ).

### **HCV Genotyp 3 med kompenserad cirros (ALLY-3C)**

I studie ALLY-3C, utvärderades kombinationen daklatasvir, sofosbuvir och ribavirin givet i 24 veckor hos 78 vuxna infekterade med HCV genotyp 3 med kompenserad cirros; majoriteten av patienterna var män (57 [73,1 %]); medianålder var 55 år (intervall 33 till 70); 88,5 % var vita; 9,0 % var asiater; och 2,5 % var indianer eller ursprungsbefolkning från Alaska; 54 (69,2 %) av patienterna var behandlingsnaiva och 24 (30,8 %) av patienterna var behandlingserfarna. Totala medianen HCV RNA var 6,38 log<sub>10</sub> IE/mL; majoriteten av patienterna (59 %) hade IL-28B rs12979860 non-CC genotyper. Sjuttiosju (77 [98,7 %]) av de behandlade patienterna i denna studie var infekterade med HCV GT-3a, och 1 patient (1,3 %) var infekterad med HCV GT-3b.

SVR12 nåddes av 88,5 % av patienterna, inkluderat 92,6 % av behandlingsnaiva och 79,2 % av de behandlingserfarna patienterna (se tabell 13). SVR12 var konsekvent höga genom de flesta undergrupper inklusive kön, ålder, ras, HCV RNA-värde vid baslinjen och IL28B genotyp. Alla 3 HCV patienter med samtidig HIV-infektion nådde SVR12.

**Tabell 13: Behandlingsresultat, daklatasvir i kombination med sofosbuvir och ribavirin i 24 veckor, HCV genotyp 3 patienter med cirros i studie ALLY-3C**

	Behandlingsnaiva N=54	Behandlings- erfarna N=24	Totalt N=78
Vid behandlingens slut			
Odetekterbar HCV-RNA	54/54 (100,0 %)	21/24 (87,5 %)	75/78 (96,2 %)
Responder (SVR12)	50/54 (92,6 %)	19/24 (79,2 %)	69/78 (88,5 %)*
Icke-responder (icke-SVR12)	4/54 (7,4 %)	5/24 (20,8 %)	9/78 (11,5 %)

**Tabell 13: Behandlingsresultat, daklatasvir i kombination med sofosbuvir och ribavirin i 24 veckor, HCV genotyp 3 patienter med cirros i studie ALLY-3C**

	Behandlingsnaiva N=54	Behandlings- erfarna N=24	Totalt N=78
<b>Virologisk svikt</b>			
Virologiskt genombrott	0	0	0
Detekterbar HCV RNA vid behandlingens slut	0	2/24 (8,3 %)	2/78 (2,6 %)
Återfall	0	2/21 (9,5 %)	2/75 (2,7 %)
<b>Icke-virologisk svikt</b>			
Övriga icke-responder**	4/54 (7,4 %)	0	4/78 (5,1 %)
Inget HCV RNA på behandling	0	1/24 (4,2 %)	1/78 (1,3 %)

\* En behandlingserfaren patient nådde SVR12 enligt lokala HCV RNA resultat.

\*\* Övriga icke-responder inkluderade 4 patienter med HCV RNA < LLOQ mätet, icke-detekterbart (TND) vid behandlingens slut, men där uppföljning efter behandling saknas i vecka 12 samt vid efterföljande tidpunkter, och 1 patient som inte hade HCV RNA resultat under behandling på grund av tidigt behandlingsavslut.

#### Compassionate Use

Patienter med HCV-infektion (alla genotyper) med hög risk att dekompenjera eller avlida inom 12 månader om de inte behandlades, fick behandling i compassionate use-program. Patienter med genotyp 3-infektion behandlades med daklatasvir+sofosbuvir +/- ribavirin under 12 eller 24 veckor där den längre behandlingsperioden var kopplad till en lägre risk för återfall (cirka 5%) i en preliminär analys. Betydelsen av att inkludera ribavirin som en del av 24-veckorsbehandlingen är oklar. I en grupp behandlades majoriteten av patienterna med daklatasvir + sofosbuvir + ribavirin under 12 veckor. Återfallsfrekvensen var cirka 15 %, och liknande för patienter med Child-Pugh A, B och C. Programmen tillåter inte en direkt jämförelse av effekt mellan 12- och 24-veckorsbehandlingen.

#### *Daklatasvir i kombination med peginterferon alfa och ribavirin*

AI444042 och AI444010 var randomiserade, dubbel-blinda studier som utvärderade effekt och säkerhet hos daklatasvir i kombination med peginterferon alfa och ribavirin (pegIFN/RBV) vid behandling av kronisk HCV-infektion hos behandlingsnaiva vuxna med kompenserad leversjukdom (inklusive cirros). AI444042 inkluderade patienter med HCV-genotyp 4-infektion och AI444010 enrullade patienter med antingen genotyp 1 eller 4. AI444043 var en öppen, singelarmad studie på daklatasvir med pegIFN/RBV hos behandlingsnaiva vuxna med kronisk HCV genotyp 1-infektion som samtidigt var infekterade med hiv.

AI444042: Patienter fick daklatasvir 60 mg en gång dagligen (n=82) eller placebo (n=42) plus pegIFN/RBV i 24 veckor. Patienter i daklatasvir-behandlingsgruppen som inte hade detekterbar HCV-RNA vid både vecka 4 och 12 samt alla placebobehandlade patienter fortsatta pegIFN/RBV-behandlingen i ytterligare 24 veckor. Behandlade patienter hade en medianålder på 49 år (intervall: 20 till 71); 77 % av patienterna var vita, 19 % var svarta/afroamerikaner, 4 % var spanjorer eller latinamerikaner. Tio procent av patienterna hade kompenserad cirros och 75 % av patienterna hade IL-28B rs12979860 non-CC-genotyper. Behandlingsresultaten i studie AI444042 presenteras i tabell 14. Responsen var snabb (vid vecka 4 hade 91 % av daklatasvirbehandlade patienter HCV-RNA <LLOQ). SVR 12-andelen var högre för patienter med IL-28B CC-genotypen än för de med non-CC-genotyper och för patienter med baslinje-HCV-RNA lägre än 800 000 IE/ml, men konsekvent högre hos daklatasvir-behandlade patienter än för placebo-behandlade patienter i alla undergrupper.

AI444010: Patienter fick 60 mg daklatasvir en gång dagligen (n=158) eller placebo (n=78) plus pegIFN/RBV till vecka 12. Patienter i gruppen som behandlades med daklatasvir 60 mg en gång dagligen, som hade HCV RNA < LLOQ vid vecka 4 och odetekterbar vid vecka 10, randomiserades sedan till antingen ytterligare 12 veckor med daklatasvir 60 mg + pegIFN/RBV eller placebo + pegIFN/RBV till en total behandlingstid på 24 veckor. Patienter i placebogruppen och de i daklatasvirgruppen som inte uppnådde HCV-RNA < LLOQ vid vecka 4 och odetekterbar HCV-RNA vecka 10 fortsatte pegIFN/RBV till totalt 48 veckors behandling. Behandlade patienter hade en medianålder på 50 år (intervall: 18 till 67); 79 % av patienterna var vita, 13 % var svarta/afroamerikaner, 1 % var asiater, 9 % var spanjorer eller latinamerikaner. Sju procent av patienterna hade kompenserad cirros; 92 % var av HCV genotyp 1 (72 % 1a och 20 % 1b) och 8 % var av HCV genotyp 4, 65 % av patienter hade IL-28B rs12979860 non-CC genotyper.

Behandlingsresultat i studie AI444010 för patienter med HCV genotyp 4 presenteras i tabell 14. För HCV genotyp 1 var SVR 12 64 % (54 % för 1a; 84 % för 1b) för patienter som behandlades med daklatasvir + pegIFN/RBV och 36 % för patienterna behandlade med placebo + pegIFN/RBV. För daklatasvirbehandlade patienter med HCV-RNA-resultat vid både uppföljningsbesök vecka 12 och 24, var överensstämmelsen mellan SVR12 och SVR24 97 % för HCV genotyp 1 och 100 % för HCV genotyp 4.

**Tabell 14: Behandlingsresultat, daklatasvir i kombination med peginterferon alfa och ribavirin (pegIFN/RBV), behandlingsnaiva patienter med HCV genotype 4**

	Studie AI444042		Studie AI444010	
	daklatasvir + pegIFN/RBV N=82	pegIFN/RB V N=42	daklatasvir + pegIFN/RBV N=12	pegIFN/RB V N=6
Vid behandlingens slut	74 (90 %)	27 (64 %)	12 (100 %)	4 (67 %)
Odetekterbar HCV-RNA				
SVR12*	67 (82 %)	18 (43 %)	12 (100 %)	3 (50 %)
Utan cirros	56/69 (81 %)**	17/38 (45 %)	12/12 (100 %)	3/6 (50 %)
Med cirros	7/9 (78 %)**	1/4 (25 %)	0	0
<b>Virologisk svikt</b>				
Virologisk svikt under behandlingen	8 (10 %)	15 (36 %)	0	0
Återfall	2/74 (3 %)	8/27 (30 %)	0	1/4 (25 %)

\* Patienter som saknade data vid uppföljning vecka 12 ansågs svara på behandlingen om deras nästa tillgängliga HCV-RNA-värde var < LLOQ.

\*\* Cirrosstatus rapporterades inte för fyra patienter i daklatasvir + pegIFN/RBV-gruppen.

AI444043: 301 behandlingsnaiva patienter med HCV genotyp 1-infektion och samtidig hiv-infektion (10% med kompenserad cirros) behandlades med daklatasvir i kombination med pegIFN/RBV. Dosen av daklatasvir var 60 mg en gång dagligen, med dosjustering vid samtidig antiretroviral behandling (se avsnitt 4.5). Patienter som uppnådde virologiskt svar [HCV-RNA odetekterbar vid vecka 4 och 12] avslutade behandlingen efter 24 veckor medan de som inte uppnådde virologiskt svar fick ytterligare 24 veckors behandling med pegIFN/RBV, till en total studiebehandling på 48 veckor. SVR12 uppnåddes av 74% av patienterna i denna studie (genotyp 1a: 70%, genotyp 1b: 79%).

#### Långtidsdata på effekt

Data finns från en avslutad uppföljningsstudie för att utvärdera varaktigheten av responsen cirka tre år efter behandling med daklatasvir. Bland 258 patienter som erhöll SVR12 med daklatasvir och

sofosbuvir ( $\pm$  ribavirin) med en median varaktighet av efterföljande SVR12-uppföljning på 38 månader, skedde inga återfall (med återfall definierade som bekräftade eller senast tillgängliga HCV RNA  $\geq$  LLOQ). Bland 302 patienter som erhöll SVR12 med daklatasvir + pegIFN/RBV med en medianvaraktighet av efterföljande SVR12-uppföljning på 44 månader, drabbades 2 % (n=6) av patienterna av återfall.

### Resistens i kliniska studier

#### Frekvens av NS5A-resistensassocierade varianter (RAVs) vid baslinjen

NS5A-RAVs vid baslinjen observerades frekvent i kliniska studier med daklatasvir. I nio fas 2/3 studier med daklatasvir i kombination med peginterferon alfa + ribavirin eller i kombination med sofosbuvir +/- ribavirin, sågs följande frekvenser av sådana RAVs vid baslinjen: 7 % vid genotyp 1a-infektion (M28T, Q30, L31 och/eller Y93), 11 % vid genotyp 1b-infektion (L31 och/eller Y93H), 51 % vid genotyp 2-infektion (L31M), 8 % vid genotyp 3-infektion (Y93H) och 64 % vid genotyp 1-infektion (L28M och/eller L30).

### Daklatasvir i kombination med sofosbuvir

#### Betydelsen av NS5A-RAVs vid baslinjen på andelen botade

De baslinje-NS5A-RAVs som beskrivs ovan hade ingen större påverkan på andelen botade patienter som behandlades med sofosbuvir + daklatasvir +/- ribavirin, med undantag för Y93H-RAV hos genotyp 3-infekterade (sågs hos 16/192 [8%] av patienterna). SVR12-värdet hos genotyp-3 infekterade patienter med denna RAV är lägre (i praktiken som återfall efter att ha svarat vid avslutad behandling), särskilt hos patienter med cirros. Den totala andelen botade av genotyp 3-infekterade patienter som behandlades i 12 veckor med sofosbuvir + daklatasvir (utan ribavirin) i närvaro och frånvaro av Y93H-RAV var 7/13 (54%) respektive 134/145 (92%). Det fanns ingen Y93H-RAV vid baslinjen hos genotyp 3-infekterade patienter som behandlades i 12 veckor med sofosbuvir + daklatasvir + ribavirin, således kan inte SVR-utfallet bestämmas.

### Resistensutveckling

I en poolad analys med 629 patienter som fick daklatasvir och sofosbuvir med eller utan ribavirin i fas 2- och 3-studier i 12 eller 24 veckor, kvalificerade 34 patienter för resistensanalys på grund av virologisk svikt eller tidigt studieavbrott och hade HCV-RNA högre än 1000 IE/ml. Observerad utveckling av NS5A-resistensassocierade varianter listas i tabell 15.

**Tabell 15: Sammanfattning över noterade nyutvecklade HCV-NS5A substitutioner under behandling eller under uppföljning hos behandlade icke-SVR12-patienter infekterade med HCV-genotyp 1 till 3**

Kategori/ Substitution, n (%)	Genotyp 1a	Genotyp 1b	Genotyp 2	Genotyp 3
	N=301	N=79	N=44	N=197
Icke-responders (icke-SVR12)	14*	1	2*	21**
med baslinje och post-baslinjelevens	12	1	1	20
med utvecklade 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-deletion	0	1 (100%)	0	0
H58: D, P	2 (17%)	--	--	--
S62: L	--	--	--	2 (10%)
Y93: C, H, N	2 (17%)	0	0	11 (55%)

\* Uppföljningsdata saknas för patient(er)

\*\* En patient som klassades som svikt enligt protokollet (icke-SVR) uppnådde SVR

\*\*\* NS5A-RAVs som övervakades vid aminosyrarpositionerna är 28, 29, 30, 31, 32, 58, 62, 92 och 93

Den sofosbuvir-resistensassocierade substitutionen S282T utvecklades endast hos 1 icke-SVR12-patient som var infekterad med genotyp 3.

Utvecklade daklatasvir-resistensassocierade substitutioner har visats bestå i 3 år och längre efter behandling, hos patienter som behandlats med daklatasvir-baserade regimer.

### ***Daklatasvir i kombination med peginterferon alfa och ribavirin***

Baslinje-NS5A-RAVs (vid M28T, Q30, L31 och Y93 för genotyp 1a; vid L31 och Y93 för genotyp 1b) ökar risken för icke-respons hos behandlingsnaiva patienter infekterade med genotyp 1a och genotyp 1b infektion. Betydelsen av baslinje-NS5A-RAVs hos andelen botade med genotyp 4 infektion är inte uppenbar.

I fråga om icke-respons på behandling med daklatasvir + peginterferon alfa + ribavirin, uppstod NS5A-RAVs vanligtvis vid svikt (139/153 genotyp 1a och 49/57 genotyp 1b). De vanligaste detekterade NS5A-RAVs inkluderade Q30E eller Q30R i kombination med L31M. Majoriteten av de sviktande fallen med genotyp 1a hade framväxande NS5A-varianter som detekterades vid Q30 (127/139 [91 %]), och majoriteten av sviktande med genotyp 1B hade framväxande NS5A-varianter som detekterades vid L31 (37/49 [76 %]) och/eller Y93H (34/49 [69 %]). I ett begränsat antal genotyp 4-infekterade patienter med icke-respons detekterades L28M och L30H/S substitutioner vid svikt.

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för daklatasvir för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av kronisk hepatit C (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

De farmakokinetiska egenskaperna för daklatasvir utvärderades hos friska vuxna försökspersoner och hos patienter med kronisk HCV. Efter flera orala doser av daklatasvir 60 mg en gång dagligen i kombination med peginterferon alfa och ribavirin hos behandlingsnaiva patienter med genotyp 1 kronisk HCV var det geometriska medelvärdet ( $C_{\text{V}}$  %) av daklatasvir  $C_{\text{max}}$  1534 (58) ng/ml,  $AUC_{0-24h}$  var 14 122 (70) ng•h/ml, och  $C_{\text{min}}$  var 232 (33) ng/ml.

### Absorption

Daklatasvir administrerat som tablett absorberades lätt efter flera orala doser och högsta plasmakoncentrationerna inträffade efter 1-2 timmar.

$C_{\text{max}}$ ,  $AUC$  och  $C_{\text{min}}$  för daklatasvir ökade i princip proportionellt mot dosen. Steady-state uppnåddes efter 4 dagar vid dosering en gång dagligen. Vid 60 mg dosering var exponeringen för daklatasvir likartad mellan friska försökspersoner och HCV-infekterade patienter.

*In vitro*- och *in vivo*-studier visade att daklatasvir är ett substrat för P-gp. Den absoluta biotillgängligheten för tablettformuleringen är 67 %.

### *Effekt av födointag på oral absorption*

Administrering av daklatasvir 60 mg tablett till friska försökspersoner efter intag av en fettrik måltid minskade  $C_{\text{max}}$  och  $AUC$  för daklatasvir med 28 % respektive 23 %, jämfört med administrering på fastande mage. Administrering av daklatasvir 60 mg tablett efter en lätt måltid resulterade inte i någon minskad exponering av daklatasvir.

### Distribution

Vid steady-state var proteinbindningen av daklatasvir hos HCV-infekterade patienter cirka 99 % oberoende av dos vid samtliga doser som studerades (1 mg till 100 mg). Hos patienter som fick daklatasvir 60 mg tablett oralt följt av 100  $\mu\text{g}$  [ $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ]-daklatasvir intravenös dos, var den uppskattade distributionsvolymen vid steady-state ( $V_{\text{ss}}$ ) 47 l. *In vitro*-studier tyder på att daklatasvir aktivt och passivt transporteras in i hepatocyter. Den aktiva transporten medieras av OCT1 och andra oidentifierade upptagstransportörer, men inte av organisk anjontransportör (OAT) 2, natriumtaurokolat cotransporterande polypeptid (NTCP) eller OATPs.

Daklatasvir är en hämmare av P-gp, OATP 1B1 och BCRP. *In vitro* är daklatasvir en hämmare av renala upptagstransportörer, OAT 1 och 3 och organiska katjontransportörer (OCT) 2, men förväntas inte ha en klinisk effekt på farmakokinetiken för substrat för dessa transportörer.

### Metabolism

*In vitro*- och *in vivo*-studier visar att daklatasvir är ett substrat för CYP3A, där CYP3A4 är den främsta CYP-isoformen som står för metabolismen. Inga metaboliter cirkulerade vid nivåer högre än 5 % av koncentrationen av modersubstansen. *In vitro* hämmade daklatasvir inte ( $IC_{50} > 40 \mu M$ ) CYP enzymerna 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 eller 2D6.

### Eliminering

Efter oral administrering av enkeldos  $^{14}C$ -daklatasvir hos friska försökspersoner, återfanns 88 % av den totala radioaktiviteten i feces (53 % i oförändrad form) och 6,6 % utsöndrades i urinen (främst i oförändrad form). Dessa data tyder på att levern är det huvudsakliga organet för clearance av daklatasvir hos människor. *In vitro*-studier tyder på att daklatasvir aktivt och passivt transporteras in i hepatocyter. Den aktiva transporten medieras av OCT1 och andra oidentifierade upptagstransportörer. Efter administrering av flera doser daklatasvir till HCV-infekterade patienter, var den terminala elimineringshalveringstiden inom intervallet 12-15 timmar. Hos patienter som fick daklatasvir 60 mg tablett per oralt följt av 100  $\mu g$  [ $^{13}C$ ,  $^{15}N$ ]-daklatasvir intravenös dos, var total clearance 4,24 l/h.

### Särskilda populationer

#### *Nedsatt njurfunktion*

Farmakokinetiken för daklatasvir efter en oral engångsdos på 60 mg studerades i icke-HCV-infekterade försökspersoner med renal sjukdom. AUC för obunden daklatasvir uppskattades till 18 %, 39 % och 51 % högre för försökspersoner med kreatininclearance (CLcr)-värden 60, 30 respektive 15 ml/min, jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion. Försökspersoner med end-stage njursjukdom som krävde hemodialys hade en 27 %-ig ökning i daklatasvir-AUC och en 20 %-ig ökning i obunden AUC jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion (se avsnitt 4.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Farmakokinetiken för en oral engångsdos på 30 mg daklatasvir studerades hos icke-HCV-infekterade försökspersoner med lätt (Child-Pugh A), måttligt (Child-Pugh B) och gravt (Child-Pugh C) nedsatt leverfunktion jämfört med friska försökspersoner.  $C_{max}$  och AUC för totalt daklatasvir (fritt och proteinbundet) var lägre hos försökspersoner med nedsatt leverfunktion, men nedsatt leverfunktion hade ingen kliniskt signifikant effekt på den fria koncentrationen av daklatasvir (se avsnitt 4.2).

#### *Äldre*

Populationsfarmakokinetisk analys av data från kliniska studier indikerar att ålder inte har någon effekt på farmakokinetiken för daklatasvir.

#### *Pediatrik population*

Farmakokinetiken för daklatasvir hos pediatrika försökspersoner har ännu inte utvärderats.

#### *Kön*

Populationsfarmakokinetisk analys identifierade kön som en statistiskt signifikant kovariant av apparent oral clearance (CL/F) för daklatasvir, där kvinnliga patienter erhöll något lägre CL/F, men omfattningen av effekten på exponeringen för daklatasvir är inte kliniskt relevant.

#### *Etnicitet*

Populationsfarmakokinetisk analys av data från kliniska studier identifierar etnicitet (kategorier "övriga" [patienter som inte är vita, svarta eller asiater] och "svarta") som en statistiskt signifikant kovariat för apparent oral clearance (CL/F) och distributionsvolym ( $V_c/F$ ) för daklatasvir, vilket resulterar i en något högre exponering jämfört med vita patienter, men omfattningen av effekten på exponeringen av daklatasvir är inte kliniskt viktig.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

#### Toxikologi

I toxicitetsstudier med upprepad dosering hos djur observerades hepatiska effekter (Kupffer-cellhypertrofi/hyperplasi, mononukleära cellinfiltrat och gallgångshyperplasi) och binjureeffekter (förändringar i cytoplasmatisk vakuolering och binjurebarkshypertrofi/hyperplasi) vid exponeringsnivåer motsvarande eller något högre än klinisk AUC-exponering. Hos hundar observerades benmärgshypocellularitet med relaterade kliniska patologiska förändringar vid exponeringsnivåer 9 gånger högre än klinisk AUC-exponering. Ingen av dessa effekter har observerats hos människa.

#### Karcinogenicitet och mutagenes

Daklatasvir var inte karcinogent hos möss eller hos råttor vid exponeringsnivåer 8 respektive 4 gånger klinisk AUC-exponering. Inga tecken på mutagen eller klastogen aktivitet observerades vid *in vitro* mutagenestest (Ames), mutationstest för däggdjur i äggstocksceller hos kinesisk hamster, eller i *in vivo* oralt mikrokärntest hos råttor.

#### Fertilitet

Daklatasvir hade ingen effekt på fertilitet hos honråttor vid samtliga testade doser. Det högsta AUC-värdet hos opåverkade honor var 18 gånger klinisk AUC-exponering. Hos hanråttor var effekten på endpoint för reproduktion begränsad till reducerad prostata/vikt på sädesblåsar och en minimal ökning av dysmorf sperma vid 200 mg/kg/dag. Dessa fynd påverkade dock inte fertiliteten negativt eller antalet livsdugliga embryon. AUC som associeras med denna dos är hos hanråttor 19 gånger klinisk AUC-exponering.

#### Embryofetal utveckling

Daklatasvir är embryotoxisk och teratogen hos råttor och kaniner vid exponering vid eller över 4 gånger (råttor) och 16 gånger (kanin) klinisk AUC-exponering. Utvecklingstoxicitet bestod av ökad embryofetal dödlighet, minskad fostervikt och ökad incidens av fostermissbildningar samt andra missbildningar. Hos råttor påverkade missbildningarna främst hjärnan, skallen, ögon, öron, näsa, läppar, gom eller lemmar och hos kaniner främst revben och kardiovaskulära området. Maternell toxicitet inklusive dödlighet, missfall, kliniska överkningar, minskad kroppsvikt och minskat födointag, noterades hos båda arterna vid exponering 25 gånger (råttor) och 72 gånger (kanin) klinisk AUC-exponering.

I en studie på pre- och postnatal utveckling hos råttor, sågs varken moder- eller utvecklingstoxicitet vid doser upp till 50 mg/kg/dag, dosen är associerad med AUC-värden som är 2 gånger klinisk AUC-exponering. Vid den högsta dosen (100 mg/kg/dag) var mortalitet och dystoci inkluderat i modertoxiciteten. Utvecklingstoxiciteten inkluderade en liten minskning i avkommans livsduglighet i peri- och neonatalperioden samt en minskad i födelsevikt som varade till vuxen ålder. AUC-värdet som är förknippat med denna dos är 4 gånger klinisk AUC-exponering.

#### Utsöndring i bröstmjölk

Daklatasvir utsöndrades i mjölken hos ammande råttor med en koncentration på 1,7-2 gånger plasma nivå än hos modern.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### Tablettkärna

Vattenfri laktos  
Mikrokristallin cellulosa  
Kroskarmellosnatrium  
Silikondioxid (E551)  
Magnesiumstearat

Filmdragering  
Hypromellos  
Titandioxid (E171)  
Makrogol 400  
Indigokarmin aluminiumlake (E132)  
Gul järnoxid (E172)

## 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

## 6.3 Hållbarhet

30 månader

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Polyvinylklorid/polyklorotrifluoroetylen (PVC/PCTFE) genomskinligt blister/aluminiumförsegling.  
Förpackningsstorlek 28 filmdragerade tabletter i perforerade endosetlister  
Förpackningsstorlek 28 filmdragerade tabletter i icke-perforerade kalenderblister

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

## 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

## 9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 augusti 2014



## 10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

## BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

## A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

## B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

### • Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

## D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

### • Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
  - när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
- ### • Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
För att utvärdera recidiv av hepatocellulärt karcinom förknippat med Daklinza, ska innehavaren av godkännandet för försäljning genomföra och lämna in resultaten från en prospektiv säkerhetsstudie med data från en väldefinierad patientgrupp, i enlighet med ett överenskommet protokoll. Den slutliga studierapporten ska lämnas in senast:	Q2 2023

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**A. MÄRKNING**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Daklinza 30 mg filmdragerade tabletter  
daklatasvir

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 30 mg daklatasvir (som dihydroklorid).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos.  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTYP**

28 filmdragerade tabletter  
28 x 1 filmdragerad tablett

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Daklinza 30 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
<NN>:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**ENDOSBLISTER (PERFORERAD)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Daklinza 30 mg tabletter  
daklatasvir

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

BMS

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**KALENDERBLISTER (EJ PERFORERAD)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Daklinza 30 mg tabletter  
daklatasvir

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

Måndag Tisdag Onsdag Torsdag Fredag Lördag Söndag

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Daklinza 60 mg filmdragerade tabletter  
daklatasvir

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 60 mg daklatasvir (som dihydroklorid).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos.  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTOPLIK**

28 filmdragerade tabletter  
28 x 1 filmdragerade tablett

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Daklinza 60 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
<NN>:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**ENDOSBLISTER (PERFORERAD)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Daklinza 60 mg tabletter  
daklatasvir

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

BMS

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**KALENDERBLISTER (EJ PERFORERAD)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Daklinza 60 mg tabletter  
daklatasvir

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

Måndag Tisdag Onsdag Torsdag Fredag Lördag Söndag

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till patienten

### Daklinza 30 mg filmdragerade tabletter Daklinza 60 mg filmdragerade tabletter daklatasvir

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

#### Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Daklinza är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Daklinza
3. Hur du tar Daklinza
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Daklinza ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### 1. Vad Daklinza är och vad det används för

Daklinza innehåller den aktiva substansen daklatasvir. Det används för att behandla vuxna med hepatit C, en infektionssjukdom som påverkar levern, som orsakas av hepatit-C-viruset.

Detta läkemedel verkar genom hindra hepatit C-virusets från att föröka sig och infektera nya celler. Detta sänker nivåerna av hepatit C virus i din kropp och så småningom avlägsnas viruset från ditt blod.

Daklinza ska alltid användas tillsammans med andra läkemedel mot hepatit C-infektion och ska aldrig användas ensamt.

Det är mycket viktigt att du även läser bipacksedlarna för de andra läkemedlen som du använder tillsammans med Daklinza. Tala med läkare eller apotekspersonal om du har några frågor om dina läkemedel.

#### 2. Vad du behöver veta innan du tar Daklinza

##### Ta inte Daklinza

- om du är allergisk mot daklatasvir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6 i denna bipacksedel)
- om du tar något av följande läkemedel (via munnen eller på andra sätt som påverkar hela kroppen)
  - fenytoin, karbamazepin, oxkarbazepin eller fenobarbital, som används för att behandla epileptiska krampanfall
  - rifampicin, rifabutin eller rifapentin, antibiotika som används för att behandla tuberkulos
  - dexametason, en steroid som används för att behandla allergiska och inflammatoriska sjukdomar

- läkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*, ett (traditionellt) växtbaserat läkemedel).

Dessa läkemedel minskar effekten av Daklinza och kan göra att din behandling inte fungerar. Tala omedelbart om för din läkare om du tar något av dessa läkemedel.

Daklinza ska alltid användas i kombination med andra läkemedel mot hepatit C-infektion. Se därför till att läsa avsnittet ”Ta inte” i bipacksedeln för dessa läkemedel. Kontakta läkare eller apotekspersonal om du är osäker på någon information i bipacksedlarna.

### Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Daklinza.

Tala om för din läkare om något av följande gäller dig:

- du just nu tar, eller de senaste månaderna har tagit läkemedlet amiodaron för behandling av oregelbundna hjärtslag (läkaren kan komma att överväga alternativa behandlingar om du har tagit detta läkemedel)
- du har eller tidigare har haft en infektion med hepatit B-virus, eftersom läkaren då kan vilja följa upp dig mer noggrant
- din lever är skadad och fungerar inte som den ska (dekomenserad leversjukdom)
- har diabetes. Dina blodsockernivåer kan behöva kontrolleras noggrannare och/eller justering av dina diabetesläkemedel kan behövas efter att du har börjat ta Daklinza. Hos vissa diabetespatienter har blodsockernivåerna sjunkit (hypoglykemi) efter att behandling med läkemedel så som Daklinza har påbörjats.

Tala omedelbart om för din läkare om du tar något läkemedel för hjärtproblem och du under behandlingen upplever:

- andnöd
- yrsel
- palpitationer (hjärtklappning)
- svimningsanfall

### Barn och ungdomar

Daklinza rekommenderas inte till patienter under 18 år. Daklinza har ännu inte studerats hos barn och ungdomar.

### Andra läkemedel och Daklinza

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan komma att ta andra läkemedel. Daklinza kan påverka hur vissa läkemedel fungerar. Dessutom kan vissa läkemedel påverka hur Daklinza fungerar. Din läkare kan behöva justera dosen av Daklinza, eller så kan du kanske inte ta Daklinza tillsammans med vissa läkemedel.

Ta inte Daklinza om du tar något av följande läkemedel:

- fenytoin, karbamazepin, oxkarbazepin eller fenobarbital, som används för att behandla epileptiska krampanfall
- ritampicin, rifabutin eller rifapentin, antibiotika som används för att behandla tuberkulos
- dexametason, en steroid som används för att behandla allergiska och inflammatoriska sjukdomar
- läkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*, ett (traditionellt) växtbaserat läkemedel).

Dessa läkemedel minskar effekten av Daklinza så att din behandling inte fungerar. Tala omedelbart om för din läkare om du tar något av dessa läkemedel.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel:

- amiodaron eller digoxin, som används för behandling av oregelbundna hjärtslag
- atazanavir/ritonavir, atazanavir/kobicistat, elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir disoproxilfumarat kombinationstablett, etravirin, nevirapin eller efavirenz, som används för att behandla HIV-infektion



- boceprevir eller telaprevir, som används för att behandla hepatit C-infektion
- klaritromycin, telitromycin eller erytromycin, som används för att behandla bakterieinfektioner
- warfarin och andra likartade läkemedel som kallas vitamin K-antagonister används för att tunna ut blodet. Din läkare kan behöva testa ditt blod oftare för att kontrollera blodets koaguleringsförmåga.
- dabigatranetexilat, som används för att förebygga blodproppar
- ketokonazol, itraconazol, posaconazol eller vorikonazol, som används för att behandla svampinfektioner
- verapamil, diltiazem, nifedipin eller amlodipin, som används för att sänka blodtrycket
- rosuvastatin, atorvastatin, fluvastatin, simvastatin, pitavastatin eller pravastatin, som används för att sänka kolesterolnivåerna i blodet
- orala preventivmedel

För några av dessa läkemedel kan din läkare behöva justera dosen av Daklinza.

### **Graviditet och preventivmedel**

Tala om för din läkare om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn. Om du blir gravid ska du sluta ta Daklinza och omedelbart tala med din läkare.

Du ska inte ta Daklinza om du är gravid.

Om du kan bli gravid, använd effektivt preventivmedel under behandlingen och i 5 veckor efter avslutad behandling med Daklinza.

Daklinza används ibland tillsammans med ribavirin. Ribavirin kan skada fostret. Det är därför mycket viktigt att du (eller din partner) inte blir gravid under denna behandling.

### **Amning**

Det är inte känt om Daklinza passerar över i bröstmjölk. Du ska inte amma under behandlingen med Daklinza.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Vissa patienter har rapporterat yrsel, koncentrationssvårigheter och synproblem när Daklinza används tillsammans med andra läkemedel mot hepatit C-infektion. Kör inte bil eller använd maskiner om du drabbas av dessa biverkningar.

### **Daklinza innehåller laktos**

Tala med din läkare innan du tar Daklinza om du inte tål vissa sockerarter (t.ex. laktos).

### **Daklinza innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per maximal dos på 90 mg, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## **3. Hur du tar Daklinza**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

### **Rekommenderad dosering**

Rekommenderad dos av Daklinza är **60 mg en gång per dag**. Svälj tabletten hel. Tabletten ska inte tuggas eller krossas, eftersom den har en mycket bitter smak. Daklinza kan tas med eller utan måltid.

Vissa andra läkemedel kan interagera med Daklinza och påverka nivåerna av Daklinza i kroppen. Om du tar någon av dessa läkemedel kan din läkare besluta att ändra din dagliga dos Daklinza för att säkerställa att behandlingen är säker och effektiv.

Eftersom Daklinza alltid måste användas tillsammans med andra läkemedel mot hepatit C-infektion måste du läsa bipacksedlarna för dessa läkemedel. Tala med läkare eller apotekspersonal om du har några frågor.

### **Hur länge du ska ta Daklinza**

Försäkra dig om att ta Daklinza så länge som din läkare har sagt att du ska.

Längden på din behandling med Daklinza kommer antingen att vara 12 eller 24 veckor. Längden på din behandling beror på om du tidigare fått behandling för din hepatit C-infektion, tillståndet på din lever och vilka andra läkemedel du kommer att ta tillsammans med Daklinza. Du kan behöva ta dina andra läkemedel under längre tid.

### **Om du har tagit för stor mängd av Daklinza**

Om du oavsiktligt tagit fler tabletter av Daklinza än vad din läkare har rekommenderat ska du omedelbart kontakta läkare eller kontakta närmaste sjukhus för rådgivning. Ta blisterkartan med dig så du enkelt kan beskriva vad du har tagit.

### **Om du har glömt att ta Daklinza**

Det är viktigt att inte missa någon dos av detta läkemedel.

Om du missar en dos:

- och kommer på detta inom 20 timmar efter tiden då du vanligtvis tar Daklinza, ska du ta tabletten så snart som möjligt. Ta sedan nästa dos vid den vanliga tidpunkten.
- och du upptäcker det 20 timmar eller senare efter tiden då du vanligtvis tar Daklinza, vänta och ta nästa dos vid den vanliga tidpunkten. Ta inte dubbel dos (två doser nära varandra).

### **Om du slutar att ta Daklinza**

Det är viktigt att du fortsätter att ta Daklinza under hela behandlingsperioden. Annars kanske inte läkemedlet verkar mot hepatit C-viruset. **Sluta inte att ta Daklinza om inte din läkare sagt till dig att sluta.**

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Följande biverkningar har rapporterats när Daklinza används tillsammans med sofosbuvir (utan ribavirin).

**Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- huvudvärk, trötthet

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- sömnsvärigheter
- yrsel
- migrän
- illamående, diarré, smärta i buken
- ledsmärta, värkande eller ömma muskler som inte orsakats av träning

Följande biverkningar har rapporterats när Daklinza används tillsammans med sofosbuvir och ribavirin.

**Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- huvudvärk, illamående, trötthet
- minskat antal röda blodkroppar (anemi)

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- minskad aptit
- sömnsvårigheter, irritation
- yrsel
- migrän
- andnöd, hosta, nästäppa
- värmevallningar
- torr hud, onormalt håravfall, hudutslag, klåda
- diarré, kräkningar, smärta i buken, förstoppning, halsbränna, ökad gasbildning i magen eller tarmen
- muntorrhet
- ledsmärta, värkande eller ömma muskler som inte orsakats av träning

När Daklinza används tillsammans med peginterferon alfa och ribavirin har samma biverkningar rapporterats som anges i bipacksedlarna för dessa läkemedel. De mest vanliga av dessa biverkningar listas nedan.

**Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- minskad aptit
- sömnsvårigheter
- huvudvärk
- andnöd
- illamående
- trötthet
- influensaliknande symptom, feber
- klåda, torr hud, onormalt håravfall eller hårförtunning, hudutslag
- diarré
- hosta
- ledsmärta, värkande eller ömma muskler som inte orsakats av träning, ovanlig svaghet
- irritation
- minskning av röda blodkroppar (anemi), minskning av vita blodkroppar

### Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Daklinza ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistret efter "EXP". Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel har inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är daklatasvir. Varje filmdragerad tablett innehåller 30 mg eller 60 mg daklatasvir (som dihydroklorid)
- Övriga innehållsämnen är
  - *Tablettkärna*: vattenfri laktos (se avsnitt 2), mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, silikondioxid (E551) och magnesiumstearat
  - *Filmdragering*: hypromellos, titandioxid (E171), makrogol 400, indigokarmin aluminiumlake (E132), gul järnoxid (E172)

#### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Daklinza 30 mg: den filmdragerade tablett är grön, bikonvex, femkantig och präglad med ”BMS” på den ena sidan och ”213” på den andra sidan.

Daklinza 60 mg: den filmdragerade tablett är ljusgrön, bikonvex, femkantig och präglad med ”BMS” på den ena sidan och ”215” på den andra sidan.

Daklinza 30 mg och 60 mg filmdragerade tabletter tillhandahålls i förpackningar med 28 tabletter i icke-perforerade kalenderblister och perforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### Innehavare av godkännande för försäljning

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

#### Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### Belgique/België/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

#### Danmark

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

#### Malta

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

#### Deutschland

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

#### Nederland

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

#### Eesti

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

#### Norge

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
TEL: 0+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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Bristol-Myers Squibb 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 52298411

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Fon/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

Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/ÅÅÅÅ}>.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

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