

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Daklinza 30 mg filmomhulde tabletten
Daklinza 60 mg filmomhulde tabletten
Daklinza 90 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Daklinza 30 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat daclatasvir dihydrochloride overeenkomend met 30 mg daclatasvir.

Daklinza 60 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat daclatasvir dihydrochloride overeenkomend met 60 mg daclatasvir.

Daklinza 90 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat daclatasvir dihydrochloride overeenkomend met 90 mg daclatasvir.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet van 30 mg bevat 58 mg lactose (watervrij).
Elke filmomhulde tablet van 60 mg bevat 116 mg lactose (watervrij).
Elke filmomhulde tablet van 90 mg bevat 173 mg lactose (watervrij).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Daklinza 30 mg filmomhulde tabletten

Groene, biconvexe, vijfhoekige tablet met een afmeting van 7,2 mm x 7,0 mm, met de inscriptie “BMS” op de ene kant en “213” op de andere kant.

Daklinza 60 mg filmomhulde tabletten

Lichtgroene, biconvexe, vijfhoekige tablet met een afmeting van 9,1 mm x 8,9 mm, met de inscriptie “BMS” op de ene kant en “215” op de andere kant.

Daklinza 90 mg filmomhulde tabletten

Lichtgroene, biconvexe, ronde tablet met een doorsnede van 10,16 mm, met de inscriptie “BMS” op de ene kant en “011” op de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Daklinza is in combinatie met andere geneesmiddelen geïndiceerd voor de behandeling van een chronische infectie met het hepatitis C-virus (HCV-infectie) bij volwassenen (zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.1).

Voor HCV-genotype-specifieke activiteit, zie rubriek 4.4 en 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Daklinza moet worden gestart en gecontroleerd door een arts die ervaren is in de behandeling van chronische hepatitis C.

Dosering

De aanbevolen dosis Daklinza is 60 mg eenmaal daags, oraal ingenomen, met of zonder maaltijd.

Daklinza moet worden toegediend in combinatie met andere geneesmiddelen. De Samenvatting van de productkenmerken van de andere geneesmiddelen in de behandelcombinatie dient ook te worden geraadpleegd voordat de behandeling met Daklinza wordt gestart.

Tabel 1: Aanbevolen behandeling van interferonvrije Daklinza combinatietherapie

Patiëntenpopulatie*	Behandelregime en duur
<i>HCV GT 1 of 4</i>	
Patiënten zonder cirrose	Daklinza + sofosbuvir gedurende 12 weken
Patiënten met cirrose <i>CP A of B</i>	Daklinza + sofosbuvir + ribavirine gedurende 12 weken of Daklinza + sofosbuvir (zonder ribavirine) gedurende 24 weken
<i>CP C</i>	Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirine gedurende 24 weken (zie rubriek 4.4 en 5.1)
<i>HCV GT 3</i>	
Patiënten zonder cirrose	Daklinza + sofosbuvir gedurende 12 weken
Patiënten met cirrose	Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirine gedurende 24 weken (zie rubriek 5.1)
<i>Terugkerende HCV-infectie post-levertransplantatie (GT 1, 3 of 4)</i>	
Patiënten zonder cirrose	Daklinza + sofosbuvir + ribavirine gedurende 12 weken (zie rubriek 5.1)
Patiënten met CP A of B cirrose GT 1 of 4	Daklinza + sofosbuvir + ribavirine gedurende 12 weken
GT 3	Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirine gedurende 24 weken

Tabel 1: Aanbevolen behandeling van interferonvrije Daklinza combinatietherapie

Patiëntenpopulatie*	Behandelregime en duur
Patiënten met CP C cirrose	Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirine gedurende 24 weken (zie rubriek 4.4 en 5.1)

GT: Genotype; CP: Child-Pugh

* Omvat patiënten met gelijktijdige infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv). Zie rubriek 4.5 voor doseeradviezen met hiv antivirale middelen.

Daklinza + peginterferon alfa + ribavirine

Dit behandelregime is een alternatief aanbevolen behandelregime voor patiënten met genotype 4-infectie, zonder cirrose of met gecompenseerde cirrose. Daklinza wordt gedurende 24 weken gegeven in combinatie met 24-48 weken peginterferon alfa en ribavirine:

- Als HCV-RNA ondetecteerbaar is in zowel behandelweek 4 als 12, dienen alle 3 de componenten van het behandelregime te worden gecontinueerd tot een totale duur van 24 weken.
- Als ondetecteerbaar HCV-RNA is bereikt maar niet in zowel behandelweek 4 als 12, moet na 24 weken met Daklinza worden gestopt en met peginterferon alfa en ribavirine worden doorgegaan tot een totale duur van 48 weken.

Ribavirine-doseerrichtlijnen

De dosis van ribavirine is, wanneer dit in combinatie met Daklinza wordt gebruikt, afhankelijk van het lichaamsgewicht (1.000 of 1.200 mg bij patiënten van respectievelijk <75 kg of ≥75 kg). Lees de Samenvatting van de produktkenmerken van ribavirine.

Voor patiënten met Child-Pugh A, B, of C cirrose of teruggekeerde HCV-infectie na levertransplantatie, is de aanbevolen startdosis van ribavirine 600 mg dagelijks met voedsel. Als de startdosis goed wordt verdragen, kan de dosis worden opgebouwd tot een maximum van 1000-1200 mg dagelijks (breekpunt 75 kg). Als de startdosis niet goed wordt verdragen, moet de dosis worden verlaagd volgens klinische indicatie, op basis van metingen van hemoglobine en creatinineklaring (zie Tabel 2).

Tabel 2: Ribavirine-doseerrichtlijnen voor gelijktijdige toediening met het Daklinza behandelregime voor patiënten met cirrose of post-transplantatie

Laboratoriumwaarde/Klinische Criteria	Ribavirine-doseerrichtlijnen
Hemoglobine	
>12 g/dl	600 mg dagelijks
> 10 tot ≤12 g/dl	400 mg dagelijks
> 8,5 tot ≤10 g/dl	200 mg dagelijks
≤8,5 g/dl	Stop ribavirine
Creatinineklaring	
>50 ml/min	Volg bovenstaande richtlijnen voor hemoglobine
>30 tot ≤50 ml/min	200 mg om de dag
≤30 ml/min of hemodialyse	Stop ribavirine

Aanpassing van de dosering, onderbreking en het stopzetten van de behandeling

Het aanpassen van de dosis Daklinza om bijwerkingen onder controle te houden wordt niet aanbevolen. Indien het noodzakelijk is om het gebruik van geneesmiddelen in de behandelcombinatie

te onderbreken als gevolg van bijwerkingen, dan mag Daklinza niet als monotherapie worden gegeven.

Er zijn geen virologische richtlijnen voor het stopzetten van de behandeling met de combinatie van Daklinza met sofosbuvir.

Stoppen met de behandeling bij patiënten met onvoldoende virologische respons tijdens de behandeling met Daklinza, peginterferon alfa en ribavirine

Het is niet waarschijnlijk dat patiënten met onvoldoende virologische respons gedurende de behandeling alsnog een aanhoudende virologische respons (*sustained virologic response*, SVR) zullen bereiken. Derhalve wordt bij deze patiënten aanbevolen de behandeling te beëindigen. De HCV-RNA-drempelwaarden die aanleiding geven tot het stoppen van de behandeling (d.w.z. richtlijnen voor het stopzetten van de behandeling) worden weergegeven in Tabel 3.

Tabel 3: Richtlijnen voor het stopzetten van de behandeling bij patiënten die Daklinza gebruiken in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine met onvoldoende virologische respons tijdens de behandeling

HCV-RNA	Actie
Behandelweek 4: >1000 IE/ml	Stop met Daklinza, peginterferon alfa en ribavirine
Behandelweek 12: ≥ 25 IE/ml	Stop met Daklinza, peginterferon alfa en ribavirine
Behandelweek 24: ≥ 25 IE/ml	Stop peginterferon alfa en ribavirine (behandeling met Daklinza is op week 24 voltooid)

Aanbevolen dosering bij co-medicatie

Sterke remmers van het cytochroom-P450-enzym 3A4 (CYP3A4)

De dosis Daklinza moet worden verlaagd tot 30 mg eenmaal daags als het gelijktijdig met sterke remmers van CYP3A4 wordt toegediend.

Matig sterke inductoren van CYP3A4

De dosis Daklinza moet worden verhoogd tot 90 mg eenmaal daags als het gelijktijdig met matig sterke inductoren van CYP3A4 wordt toegediend. Zie rubriek 4.5.

Gemiste doses

Patiënten moeten geïnstrueerd worden dat zij, wanneer zij een dosis Daklinza gemist hebben, deze dosis zo spoedig mogelijk innemen als ze er binnen 20 uur na het geplande tijdstip van de inname aan denken. Als de gemiste dosis later dan 20 uur na het geplande tijdstip van inname wordt bemerkt, dan moet de dosis worden overgeslagen en moet de volgende dosis op het geplande tijdstip worden ingenomen.

Speciale patiëntenpopulaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing voor Daklinza nodig bij patiënten ≥ 65 jaar (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing voor Daklinza nodig bij patiënten met welke graad van nierinsufficiëntie dan ook (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing voor Daklinza nodig bij patiënten met lichte (Child-Pugh A, score 5-6), matig-ernstige (Child-Pugh B, score 7-9) of ernstige (Child-Pugh C, score ≥ 10) leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Daklinza bij kinderen en jongeren in de leeftijd tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Daklinza dient oraal ingenomen te worden met of zonder maaltijd. Patiënten dienen er op gewezen te worden de tablet in zijn geheel door te slikken. De filmomhulde tablet mag niet worden gekauwd of worden fijngemaakt, vanwege de onaangename smaak van de werkzame stof.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die het cytochroom-P450-enzym 3A4 (CYP3A4) en het transporteiwit P-glycoproteïne (P-gp) sterk induceren en daarom kunnen leiden tot een lagere blootstelling aan en verlies van werkzaamheid van Daklinza. Deze groep van geneesmiddelen omvat, maar is niet beperkt tot, fenytoïne, carbamazepine, oxcarbazepine, fenobarbital, rifampicine, rifabutine, rifapentine, systemisch dexamethason en het kruidenmiddel sint-janskruid (*Hypericum perforatum*).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Daklinza mag niet als monotherapie worden toegediend. Daklinza moet worden toegediend in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van chronische HCV-infectie (zie rubriek 4.1 en 4.2).

Ernstige bradycardie en hartblok

Er zijn gevallen van ernstige bradycardie en hartblok waargenomen bij gelijktijdig gebruik van Daklinza in combinatie met sofosbuvir en amiodaron, met of zonder andere geneesmiddelen die de hartslag vertragen. Het mechanisme hiervan is niet vastgesteld.

Het gelijktijdige gebruik van amiodaron was niet nader onderzocht tijdens de klinische ontwikkeling van sofosbuvir in combinatie met werkende antivirale middelen (DAA's). Omdat de gevallen potentieel levensbedreigend zijn, mag amiodaron bij patiënten, die Daklinza en sofosbuvir gebruiken, uitsluitend worden gebruikt wanneer andere antiaritmische behandelingen niet worden verdragen of gecontra-indiceerd zijn.

Als gelijktijdig gebruik van amiodaron nodig wordt geacht, wordt aanbevolen om patiënten nauwlettend te controleren wanneer begonnen wordt met Daklinza in combinatie met sofosbuvir. Patiënten van wie is vastgesteld dat ze een hoog risico op bradyaritmie hebben, dienen gedurende 48 uur continue gecontroleerd te worden in een passende klinische setting.

Vanwege de lange halfwaardetijd van amiodaron dient ook geschikte monitoring plaats te vinden bij patiënten die in de afgelopen maanden zijn gestopt met amiodaron en die gaan beginnen met Daklinza in combinatie met sofosbuvir.

Alle patiënten die Daklinza en sofosbuvir in combinatie met amiodaron krijgen, met of zonder andere geneesmiddelen die de hartslag vertragen, dienen ook gewaarschuwd te worden voor de symptomen van bradycardie en hartblok en dienen het advies te krijgen dringend een arts te raadplegen als zij deze symptomen waarnemen.

Genotype-specifieke activiteit

Voor aanbevolen behandelregimes voor verschillende HCV-varianten, zie rubriek 4.2. Voor aanbevolen genotype-specifieke virologische en klinische activiteit, zie rubriek 5.1.

De gegevens van het ALLY-3 (AI444218) onderzoek ondersteunen een behandelduur van 12 weken van Daklinza + sofosbuvir voor behandelnaïeve- en al eerder behandelde patiënten met genotype 3-infectie zonder cirrose. Er werden lagere SVR-percentages waargenomen bij patiënten met cirrose (zie

rubriek 5.1). De gegevens van *Compassionate Use* programma's, inclusief patiënten met genotype 3-infectie en cirrose, ondersteunen het gebruik van Daklinza + sofosbuvir gedurende 24 weken bij deze patiënten. De relevantie van het toevoegen van ribavirine aan deze behandelcombinatie is onduidelijk (zie rubriek 5.1).

De klinische gegevens die het gebruik van Daklinza en sofosbuvir ondersteunen bij patiënten die zijn geïnfecteerd met HCV genotype 4 en 6 zijn beperkt. Er zijn geen klinische gegevens bij patiënten met genotype 5 (zie rubriek 5.1).

Patiënten met Child-Pugh C leverziekte

De veiligheid en werkzaamheid van Daklinza voor de behandeling van HCV-infectie bij patiënten met Child-Pugh C leverziekte is vastgesteld in het ALLY-1 (AI444215, Daklinza + sofosbuvir + ribavirine gedurende 12 weken) klinische onderzoek; de SVR-percentages waren echter lager dan in patiënten met Child-Pugh A en B. Daarom wordt een conservatief behandelregime van Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirine gedurende 24 weken voorgesteld voor patiënten met Child-Pugh C (zie rubriek 4.2 en 5.1). Ribavirine kan worden toegevoegd op basis van een klinische beoordeling van een individuele patiënt.

Herbehandeling met daclatasvir

De werkzaamheid van Daklinza als onderdeel van een herbehandelregime bij patiënten met eerdere blootstelling aan een NS5A-remmer is niet vastgesteld.

Zwangerschap en anticonceptievereisten

Daklinza dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken. Het gebruik van zeer effectieve anticonceptie dient gecontinueerd te worden gedurende 5 weken na het voltooien van de Daklinza-behandeling (zie rubriek 4.6).

Als Daklinza wordt gebruikt in combinatie met ribavirine, dan gelden de contra-indicaties en waarschuwingen van dat geneesmiddel. Er zijn significante teratogene en/of embryocidale effecten aangetoond in alle diersoorten die aan ribavirine zijn blootgesteld; men dient daarom uiterste zorg te betrachten om zwangerschap te voorkomen bij vrouwelijke patiënten en bij vrouwelijke partners van mannelijke patiënten (zie de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine).

Gelijktijdige infectie met HCV/HBV (hepatitis B-virus)

De veiligheid en werkzaamheid van Daklinza voor de behandeling van HCV-infectie bij patiënten met gelijktijdige infectie met HBV zijn niet onderzocht.

Interacties met geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik van Daklinza kan de concentratie van andere geneesmiddelen beïnvloeden en andere geneesmiddelen kunnen de concentratie van daclatasvir beïnvloeden. Zie rubriek 4.3 voor een overzicht van geneesmiddelen die gecontra-indiceerd zijn voor gebruik met Daklinza wegens mogelijk verlies van therapeutisch effect. Zie rubriek 4.5 voor bekende en andere mogelijk significante geneesmiddelinteracties.

Pediatrische patiënten

Daklinza wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar omdat de veiligheid en werkzaamheid niet zijn vastgesteld bij deze patiënten.

Belangrijke informatie over bepaalde bestanddelen van Daklinza

Daklinza bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Contra-indicaties voor gelijktijdig gebruik (zie rubriek 4.3)

Daklinza is gecontra-indiceerd in combinatie met geneesmiddelen die sterke inductoren zijn van CYP3A4 en P-gp, zoals fenytoïne, carbamazepine, oxcarbazepine, fenobarbital, rifampicine,

rifabutine, rifapentine, systemisch dexamethason en het kruidenmiddel sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) wat kan leiden tot een lagere blootstelling aan en verlies van werkzaamheid van Daklinza.

Mogelijke interactie met andere geneesmiddelen

Daclatasvir is een substraat van CYP3A4, P-gp en organisch kation-transporteiwit (OCT) 1. Sterke of matig sterke inductoren van CYP3A4 en P-gp kunnen de plasmaconcentraties en het therapeutisch effect van daclatasvir verminderen. Gelijktijdig gebruik met sterke inductoren van CYP3A4 en P-gp is gecontra-indiceerd, terwijl dosisaanpassing van Daklinza wordt aanbevolen bij gelijktijdig gebruik van matig sterke remmers van CYP3A4 en P-gp (zie Tabel 4). Sterke remmers van CYP3A4 kunnen de plasmaconcentratie van daclatasvir verhogen. Dosisaanpassing van Daklinza wordt aanbevolen bij gelijktijdig gebruik van sterke remmers van CYP3A4 (zie Tabel 4). Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de P-gp- of OCT1-activiteit remmen hebben waarschijnlijk een beperkt effect op de blootstelling aan daclatasvir.

Daclatasvir is een remmer van P-gp, organisch anion-transporterend polypeptide (OATP) 1B1, OCT1 en het borstkankerresistentie-eiwit (*breast cancer resistance protein*, BCRP). Het toedienen van Daklinza kan de systemische blootstelling aan geneesmiddelen die substraten zijn van P-gp, OATP1B1, OCT1 of BCRP verhogen, en dit kan hun therapeutisch effect en bijwerkingen vergroten of verlengen. Voorzichtigheid is geboden wanneer het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte heeft (zie Tabel 4).

Daclatasvir is een erg zwakke inductor van CYP3A4 en veroorzaakte een afname van 13% van de blootstelling aan midazolam. Aangezien dit een beperkt effect is, is dosisaanpassing van gelijktijdig gebruikte CYP3A4-substraten niet nodig.

Raadpleeg de desbetreffende Samenvatting van de productkenmerken voor informatie over interacties van andere geneesmiddelen in de behandelcombinatie.

Samenvatting van interacties in tabel weergegeven

Tabel 4 bevat informatie uit onderzoek naar de geneesmiddelinteracties met daclatasvir, waaronder klinische aanbevelingen voor bekende of mogelijk belangrijke interacties tussen geneesmiddelen. Een klinisch relevante verhoging van de concentratie wordt aangegeven als “↑”, een klinisch relevante verlaging als “↓” en geen klinisch relevante verandering als “↔”. Indien beschikbaar, worden de verhoudingen van geometrische gemiddelden getoond, met 90% betrouwbaarheidsintervallen (BI) tussen haakjes. Tenzij anders vermeld, werden de onderzoeken in Tabel 4 uitgevoerd bij gezonde volwassen proefpersonen. De tabel is niet allesomvattend.

Tabel 4: Interacties met andere geneesmiddelen en dosisaanbevelingen		
Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie	Aanbevelingen betreffende gelijktijdig toedienen
ANTIVIRALE MIDDELEN, HCV		
<i>Nucleotide-analoge polymeraseremmer</i>		

Tabel 4: Interacties met andere geneesmiddelen en dosisaanbevelingen		
Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie	Aanbevelingen betreffende gelijktijdig toedienen
Sofosbuvir 400 mg eenmaal daags (daclatasvir 60 mg eenmaal daags) Onderzoek uitgevoerd bij patiënten met chronische HCV-infectie	↔ Daclatasvir* AUC: 0,95 (0,82; 1,10) $C_{\max}$: 0,88 (0,78; 0,99) $C_{\min}$: 0,91 (0,71; 1,16) ↔ GS-331007** AUC: 1,0 (0,95; 1,08) $C_{\max}$: 0,8 (0,77; 0,90) $C_{\min}$: 1,4 (1,35; 1,53) *De vergelijking voor daclatasvir was met een historische referentie (gegevens uit 3 onderzoeken van daclatasvir 60 mg eenmaal daags met peginterferon alfa en ribavirine). **GS-331007 is de belangrijkste circulerende metaboliet van de prodrug sofosbuvir.	Er is geen dosisaanpassing vereist voor Daklinza of sofosbuvir.
<i>Proteaseremmers (PI's)</i>		
Boceprevir	Interactie niet onderzocht. <i>Verwachting wegens CYP3A4-remming door boceprevir:</i> ↑ Daclatasvir	De dosis van Daklinza dient te worden verlaagd tot 30 mg eenmaal daags wanneer het gelijktijdig wordt gebruikt met boceprevir of andere sterke remmers van CYP3A4.
Simeprevir 150 mg eenmaal daags (daclatasvir 60 mg eenmaal daags)	↑ Daclatasvir AUC: 1,96 (1,84; 2,10) $C_{\max}$: 1,50 (1,39; 1,62) $C_{\min}$: 2,68 (2,42; 2,98) ↑ Simeprevir AUC: 1,44 (1,32; 1,56) $C_{\max}$: 1,39 (1,27; 1,52) $C_{\min}$: 1,49 (1,33; 1,67)	Er is geen dosisaanpassing vereist voor Daklinza of simeprevir.
Telaprevir 500 mg elke 12 uur (daclatasvir 20 mg eenmaal daags)	↑ Daclatasvir AUC: 2,32 (2,06; 2,62) $C_{\max}$: 1,46 (1,28; 1,66) ↔ Telaprevir AUC: 0,94 (0,84; 1,04) $C_{\max}$: 1,01 (0,89; 1,14)	De dosis van Daklinza dient te worden verlaagd tot 30 mg eenmaal daags wanneer het gelijktijdig wordt gebruikt met telaprevir of andere sterke remmers van CYP3A4.
Telaprevir 750 mg elke 8 uur (daclatasvir 20 mg eenmaal daags)	↑ Daclatasvir AUC: 2,15 (1,87; 2,48) $C_{\max}$: 1,22 (1,04; 1,44) ↔ Telaprevir AUC: 0,99 (0,95; 1,03) $C_{\max}$: 1,02 (0,95; 1,09) CYP3A4-remming door telaprevir	

Tabel 4: Interacties met andere geneesmiddelen en dosisaanbevelingen		
Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie	Aanbevelingen betreffende gelijktijdig toedienen
<i>Andere antivirale middelen tegen HCV</i>		
Peginterferon alfa 180 µg eenmaal per week en ribavirine 1000 mg of 1200 mg/dag in twee gesplitste doses (daclatasvir 60 mg eenmaal daags) Onderzoek verricht bij patiënten met chronische HCV-infectie	↔ Daclatasvir AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↔* ↔ Peginterferon alfa C _{min} : ↔* ↔ Ribavirine AUC: 0,94 (0,80; 1,11) C _{max} : 0,94 (0,79; 1,11) C _{min} : 0,98 (0,82; 1,17) *PK-parameters voor daclatasvir bij toediening met peginterferon alfa en ribavirine waren in dit onderzoek vergelijkbaar met wat waargenomen werd in een onderzoek met HCV-geïnfecteerde patiënten die daclatasvir monotherapie gedurende 14 dagen kregen toegediend. PK-dalpiegels voor peginterferon alfa bij patiënten die peginterferon alfa, ribavirine en daclatasvir kregen, waren vergelijkbaar met die bij patiënten die peginterferon alfa, ribavirine en een placebo kregen.	Er is geen dosisaanpassing voor Daklinza, peginterferon alfa of ribavirine nodig.
ANTIVIRALE MIDDELEN, HIV of HBV		
<i>Proteaseremmers (PI's)</i>		
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg eenmaal daags (daclatasvir 20 mg eenmaal daags)	↑ Daclatasvir AUC*: 2,10 (1,95; 2,26) C _{max} *: 1,35 (1,24; 1,47) C _{min} *: 3,65 (3,25; 4,11) Remming van CYP3A4 door ritonavir *resultaten zijn dosis-genormaliseerd naar een 60 mg dosis.	De dosis Daklinza dient te worden verminderd tot 30 mg eenmaal daags wanneer het gelijktijdig met atazanavir/ritonavir, atazanavir/cobicistat of andere sterke remmers van CYP3A4 wordt toegediend.
Atazanavir/cobicistat	Interactie niet onderzocht. <i>Verwachting wegens CYP3A4-remming door atazanavir/cobicistat:</i> ↑ Daclatasvir	
Darunavir 800 mg/ritonavir 100 mg eenmaal daags (daclatasvir 30 mg eenmaal daags)	↔ Daclatasvir AUC: 1,41 (1,32; 1,50) C _{max} : 0,77 (0,70; 0,85) ↔ Darunavir AUC: 0,90 (0,73; 1,11) C _{max} : 0,97 (0,80; 1,17) C _{min} : 0,98 (0,67; 1,44)	Er is geen dosisaanpassing voor Daklinza 60 mg eenmaal daags, darunavir/ritonavir (800/100 mg eenmaal daags of 600/100 mg tweemaal daags) of darunavir/cobicistat nodig.

Tabel 4: Interacties met andere geneesmiddelen en dosisaanbevelingen		
Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie	Aanbevelingen betreffende gelijktijdig toedienen
Darunavir/cobicistat	Interactie niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↔ Daclatasvir	
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg tweemaal daags (daclatasvir 30 mg eenmaal daags)	↔ Daclatasvir AUC: 1,15 (1,07, 1,24) C _{max} : 0,67 (0,61, 0,74) ↔ Lopinavir* AUC: 1,15 (0,77, 1,72) C _{max} : 1,22 (1,06, 1,41) C _{min} : 1,54 (0,46, 5,07) * het effect van 60 mg daclatasvir op lopinavir zou hoger kunnen zijn.	Er is geen dosisaanpassing voor Daklinza 60 mg eenmaal daags of lopinavir/ritonavir nodig.
<i>Nucleoside/nucleotide reverse transcriptaseremmers (NRTI's)</i>		
Tenofovirdisoproxilfumaraat 300 mg eenmaal daags (daclatasvir 60 mg eenmaal daags)	↔ Daclatasvir AUC: 1,10 (1,01; 1,21) C _{max} : 1,06 (0,98; 1,15) C _{min} : 1,15 (1,02; 1,30) ↔ Tenofovir AUC: 1,10 (1,05; 1,15) C _{max} : 0,95 (0,89; 1,02) C _{min} : 1,17 (1,10; 1,24)	Er is geen dosisaanpassing voor Daklinza of tenofovir nodig.
Lamivudine Zidovudine Emtricitabine Abacavir Didanosine Stavudine	Interactie niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↔ Daclatasvir ↔ NRTI	Er is geen dosisaanpassing voor Daklinza of de NRTI nodig.
<i>Non-nucleoside reverse transcriptaseremmers (NNRTI's)</i>		
Efavirenz 600 mg eenmaal daags (daclatasvir 60 mg eenmaal daags/120 mg eenmaal daags)	↓ Daclatasvir AUC*: 0,68 (0,60; 0,78) C _{max} *: 0,83 (0,76; 0,92) C _{min} *: 0,41 (0,34; 0,50) Inductie van CYP3A4 door efavirenz *resultaten zijn dosis-genormaliseerd naar een 60 mg dosis.	De dosis Daklinza dient te worden verhoogd tot 90 mg eenmaal daags als het gelijktijdig met efavirenz wordt toegediend.
Etravirine Nevirapine	Interactie niet onderzocht. <i>Verwachting wegens inductie van CYP3A4 door etravirine of nevirapine:</i> ↓ Daclatasvir	Wegens gebrek aan gegevens wordt gelijktijdige toediening van Daklinza en etravirine, of nevirapine niet aanbevolen.
Rilpivirine	Interactie niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Rilpivirine	Er is geen dosisaanpassing voor Daklinza of rilpivirine nodig.
<i>Integraseremmers</i>		

Tabel 4: Interacties met andere geneesmiddelen en dosisaanbevelingen		
Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie	Aanbevelingen betreffende gelijktijdig toedienen
Dolutegravir 50 mg eenmaal daags (daclatasvir 60 mg eenmaal daags)	↔ Daclatasvir AUC: 0,98 (0,83, 1,15) C_{max}: 1,03 (0,84, 1,25) C_{min}: 1,06 (0,88, 1,29) ↑ Dolutegravir AUC: 1,33 (1,11, 1,59) C_{max}: 1,29 (1,07, 1,57) C_{min}: 1,45 (1,25, 1,68) Remming van P-gp en BCRP door daclatasvir	Er is geen dosisaanpassing voor Daklinza of dolutegravir nodig.
Raltegravir	Interactie niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Raltegravir	Er is geen dosisaanpassing voor Daklinza of raltegravir nodig.
Elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovirdisoproxilfumaraat	Interactie niet onderzocht voor deze combinatietablet met vaste dosis. <i>Verwachting wegens CYP3A4-remming door cobicistat:</i> ↑ Daclatasvir	De dosis Daklinza dient te worden verminderd tot 30 mg eenmaal daags wanneer het gelijktijdig met cobicistat of andere sterke CYP3A4-remmers wordt toegediend.
<i>Fusieremmer</i>		
Enfuvirtide	Interactie niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Enfuvirtide	Er is geen dosisaanpassing voor Daklinza of enfuvirtide nodig.
<i>CCR5-receptorantagonist</i>		
Maraviroc	Interactie niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Maraviroc	Er is geen dosisaanpassing voor Daklinza of maraviroc nodig.
ZUURREMMERS		
<i>H₂-receptorantagonisten</i>		
Famotidine 40 mg enkelvoudige dosis (daclatasvir 60 mg enkelvoudige dosis)	↔ Daclatasvir AUC: 0,82 (0,70; 0,96) C_{max}: 0,56 (0,46; 0,67) C_{min}: 0,89 (0,75; 1,06) Toename van de pH in de maag	Er is geen dosisaanpassing voor Daklinza nodig.
<i>Protonpompremmers</i>		
Omeprazol 40 mg eenmaal daags (daclatasvir 60 mg enkelvoudige dosis)	↔ Daclatasvir AUC: 0,84 (0,73; 0,96) C_{max}: 0,64 (0,54; 0,77) C_{min}: 0,92 (0,80; 1,05) Toename van de pH in de maag	Er is geen dosisaanpassing voor Daklinza nodig.
ANTIBACTERIËLE MIDDELEN		

Tabel 4: Interacties met andere geneesmiddelen en dosisaanbevelingen		
Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie	Aanbevelingen betreffende gelijktijdig toedienen
Claritromycine Telitromycine	Interactie niet onderzocht. <i>Verwachting wegens CYP3A4-remming door het antibacteriële middel:</i> ↑ Daclatasvir	De dosis Daklinza dient te worden verminderd tot 30 mg eenmaal daags wanneer het gelijktijdig met claritromycine, telitromycine of andere sterke CYP3A4-remmers wordt toegediend.
Erytromycine	Interactie niet onderzocht. <i>Verwachting wegens CYP3A4-remming door het antibacteriële middel:</i> ↑ Daclatasvir	Toediening van Daklinza met erytromycine kan resulteren in verhoogde daclatasvirconcentraties. Voorzichtigheid is geboden.
Azitromycine Ciprofloxacine	Interactie niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Azitromycine of Ciprofloxacine	Er is geen dosisaanpassing voor Daklinza of azitromycine of ciprofloxacine nodig.
ANTICOAGULANTIA		
Dabigatranetexilaat	Interactie niet onderzocht. <i>Verwachting wegens P-gp-remming door daclatasvir:</i> ↑ Dabigatranetexilaat	Toezicht op bijwerkingen wordt geadviseerd wanneer de Daklinza behandeling wordt gestart bij patiënten die dabigatranetexilaat of andere intestinale P-gp-substraten toegediend krijgen met een smalle therapeutische breedte.
Warfarine	Interactie niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Warfarine	Er is geen dosisaanpassing voor Daklinza of warfarine nodig.
ANTICONVULSIVA		
Carbamazepine Oxcarbazepine Fenobarbital Fenytoïne	Interactie niet onderzocht. <i>Verwachting wegens inductie van CYP3A4 door het anticonvulsant:</i> ↓ Daclatasvir	Gelijktijdige toediening van Daklinza met carbamazepine, oxcarbazepine, fenobarbital, fenytoïne of andere sterke CYP3A4-inductoren is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
ANTIDEPRESSIVA		
<i>Selectieve serotonine-heropnameremmers</i>		
Escitalopram 10 mg eenmaal daags (daclatasvir 60 mg eenmaal daags)	↔ Daclatasvir AUC: 1,12 (1,01; 1,26) C _{max} : 1,14 (0,98; 1,32) C _{min} : 1,23 (1,09; 1,38) ↔ Escitalopram AUC: 1,05 (1,02; 1,08) C _{max} : 1,00 (0,92; 1,08) C _{min} : 1,10 (1,04; 1,16)	Er is geen dosisaanpassing van Daklinza of escitalopram nodig.

Tabel 4: Interacties met andere geneesmiddelen en dosisaanbevelingen		
Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie	Aanbevelingen betreffende gelijktijdig toedienen
ANTIMYCOTICA		
Ketoconazol 400 mg eenmaal daags (daclatasvir 10 mg enkelvoudige dosis)	↑ Daclatasvir AUC: 3,00 (2,62; 3,44) C _{max} : 1,57 (1,31; 1,88) Remming van CYP3A4 door ketoconazol	De dosis Daklinza dient te worden verminderd tot 30 mg eenmaal daags wanneer het gelijktijdig met ketoconazol of andere sterke CYP3A4-remmers wordt toegediend.
Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Interactie niet onderzocht. <i>Verwachting wegens CYP3A4-remming door het antimycoticum:</i> ↑ Daclatasvir	
Fluconazol	Interactie niet onderzocht. <i>Verwachting wegens CYP3A4-remming door het antimycoticum:</i> ↑ Daclatasvir ↔ Fluconazol	Bescheiden verhogingen van daclatasvirconcentraties worden verwacht, maar er is geen dosisaanpassing van Daklinza of fluconazol nodig
ANTIMYCOBACTERIËLE MIDDELEN		
Rifampicine 600 mg eenmaal daags (daclatasvir 60 mg enkele dosis)	↓ Daclatasvir AUC: 0,21 (0,19; 0,23) C _{max} : 0,44 (0,40; 0,48) Inductie van CYP3A4 door rifampicine	Gelijktijdige toediening van rifampicine, rifabutine, rifapentine of andere sterke CYP3A4-inductoren is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Rifabutine Rifapentine	Interactie niet onderzocht. <i>Verwachting wegens inductie van CYP3A4 door het antimycobacteriële middel:</i> ↓ Daclatasvir	
CARDIOVASCULAIRE MIDDELEN		
Anti-aritmica		
Digoxine 0,125 mg eenmaal daags (daclatasvir 60 mg eenmaal daags)	↑ Digoxine AUC: 1,27 (1,20; 1,34) C _{max} : 1,65 (1,52; 1,80) C _{min} : 1,18 (1,09; 1,28) Remming van P-gp door daclatasvir	Digoxine moet met voorzichtigheid worden gebruikt als het gelijktijdig met Daklinza wordt toegediend. De laagste dosis digoxine moet in eerste instantie worden voorgeschreven. De digoxineconcentraties in het serum moeten worden gecontroleerd en gebruikt voor de titratie van de dosis digoxine die nodig is om het gewenste klinische effect te bereiken.

Tabel 4: Interacties met andere geneesmiddelen en dosisaanbevelingen		
Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie	Aanbevelingen betreffende gelijktijdig toedienen
Amiodaron	Interactie niet onderzocht.	Alleen gebruiken als geen alternatief beschikbaar is. Als dit geneesmiddel samen met Daklinza in combinatie met sofosbuvir wordt toegediend, wordt nauwlettende controle aanbevolen (zie de rubrieken 4.4 en 4.8).
<i>Calciumkanaalblokkers</i>		
Diltiazem Nifedipine Amlodipine	Interactie niet onderzocht. <i>Verwachting wegens CYP3A4-remming door de calciumkanaalblokker:</i> ↑ Daclatasvir	Gelijktijdige toediening van Daklinza met ieder van deze calciumkanaalblokkers kan leiden tot verhoogde daclatasvir-concentraties. Voorzichtigheid is geboden.
Verapamil	Interactie niet onderzocht. <i>Verwachting wegens CYP3A4- en P-gp-remming door verapamil:</i> ↑ Daclatasvir	Gelijktijdige toediening van Daklinza met verapamil kan leiden tot verhoogde daclatasvir-concentraties. Voorzichtigheid is geboden.
CORTICOSTEROÏDEN		
Systemisch dexamethason	Interactie niet onderzocht. <i>Verwachting wegens inductie van CYP3A4 door dexamethason:</i> ↓ Daclatasvir	Gelijktijdige toediening van Daklinza met systemisch dexamethason of andere sterke inductoren van CYP3A4 is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
KRUIDEN SUPPLEMENTEN		
Sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interactie niet onderzocht. <i>Verwachting wegens inductie van CYP3A4 door sint-janskruid:</i> ↓ Daclatasvir	Gelijktijdige toediening van Daklinza met sint-janskruid of andere sterke CYP3A4-inductoren is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
HORMONALE ANTICONCEPTIVA		
Ethinylestradiol 35 µg eenmaal daags gedurende 21 dagen + norgestimaat 0,180/0,215/0,250 mg eenmaal daags gedurende 7/7/7 dagen (daclatasvir 60 mg eenmaal daags)	↔ Ethinylestradiol AUC: 1,01 (0,95; 1,07) C _{max} : 1,11 (1,02; 1,20) ↔ Norelgestromine AUC: 1,12 (1,06; 1,17) C _{max} : 1,06 (0,99; 1,14) ↔ Norgestrel AUC: 1,12 (1,02; 1,23) C _{max} : 1,07 (0,99; 1,16)	Een oraal anticonceptiemiddel dat ethinylestradiol 35 µg en norgestimaat 0,180/0,215/0,250 mg bevat wordt aanbevolen bij Daklinza. Andere orale anticonceptiva zijn niet onderzocht.

Tabel 4: Interacties met andere geneesmiddelen en dosisaanbevelingen		
Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie	Aanbevelingen betreffende gelijktijdig toedienen
IMMUNOSUPPRESSIVA		
Cyclosporine 400 mg enkelvoudige dosis (daclatasvir 60 mg eenmaal daags)	↔ Daclatasvir AUC: 1,40 (1,29; 1,53) C _{max} : 1,04 (0,94; 1,15) C _{min} : 1,56 (1,41; 1,71) ↔ Cyclosporine AUC: 1,03 (0,97; 1,09) C _{max} : 0,96 (0,91; 1,02)	Er is geen dosisaanpassing nodig voor deze geneesmiddelen wanneer Daklinza gelijktijdig wordt toegediend met cyclosporine, tacrolimus, sirolimus of mycopenolaatmofetil.
Tacrolimus 5 mg enkelvoudige dosis (daclatasvir 60 mg eenmaal daags)	↔ Daclatasvir AUC: 1,05 (1,03; 1,07) C _{max} : 1,07 (1,02; 1,12) C _{min} : 1,10 (1,03; 1,19) ↔ Tacrolimus AUC: 1,00 (0,88; 1,13) C _{max} : 1,05 (0,90; 1,23)	
Sirolimus Mycopenolaatmofetil	Interactie niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Immunosuppressivum	
LIPIDENVERLAGENDE MIDDELEN		
<i>HMG-CoA reductase-remmers</i>		
Rosuvastatine 10 mg enkelvoudige dosis (daclatasvir 60 mg eenmaal daags)	↑ Rosuvastatine AUC: 1,58 (1,44; 1,74) C _{max} : 2,04 (1,83; 2,26) Remming van OATP1B1 en BCRP door daclatasvir	Voorzichtigheid is geboden wanneer Daklinza gelijktijdig met rosuvastatine of andere substraten van OATP1B1 of BCRP wordt toegediend.
Atorvastatine Fluvastatine Simvastatine Pitavastatine Pravastatine	Interactie niet onderzocht. <i>Verwachting wegens remming van OATP1B1 en/of BCRP door daclatasvir:</i> ↑ Concentratie statine	
NARCOTISCHE ANALGETICA		

Tabel 4: Interacties met andere geneesmiddelen en dosisaanbevelingen		
Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie	Aanbevelingen betreffende gelijktijdig toedienen
Buprenorfine/naloxon, 8/2 mg tot 24/6 mg eenmaal daags individueel gedoseerd* (daclatasvir 60 mg eenmaal daags) * Onderzocht bij opioïdverslaafde volwassenen op stabiele onderhoudstherapie met buprenorfine/naloxon.	↔ Daclatasvir AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↔* ↔ Buprenorfine AUC: 1,31 (1,15; 1,48) C _{max} : 1,30 (1,03; 1,64) C _{min} : 1,20 (1,15; 1,48) ↔ Norbuprenorfine AUC: 1,62 (1,33; 1,96) C _{max} : 1,65 (1,38; 1,99) C _{min} : 1,46 (1,16; 1,83) *Vergeleken met historische gegevens.	Er is geen dosisaanpassing nodig voor Daklinza of buprenorfine.
Methadon, 40-120 mg eenmaal daags individueel gedoseerd* (daclatasvir 60 mg eenmaal daags) * Onderzocht bij opioïdverslaafde volwassenen op stabiele onderhoudstherapie met methadon.	↔ Daclatasvir AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↔* ↔ R-methadon AUC: 1,08 (0,94; 1,24) C _{max} : 1,07 (0,97; 1,18) C _{min} : 1,08 (0,93; 1,26) * Vergelijken met historische gegevens.	Er is geen dosisaanpassing nodig voor Daklinza of methadon.
SEDATIVA		
<i>Benzodiazepines</i>		
Midazolam 5 mg enkelvoudige dosis (daclatasvir 60 mg eenmaal daags)	↔ Midazolam AUC: 0,87 (0,83; 0,92) C _{max} : 0,95 (0,88; 1,04)	Er is geen dosisaanpassing voor midazolam, andere benzodiazepines of andere CYP3A4-substraten nodig bij gelijktijdige toediening met Daklinza.
Triazolam Alprazolam	Interactie niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↔ Triazolam ↔ Alprazolam	

Er zijn geen klinisch relevante effecten op de farmacokinetiek van een van beide geneesmiddelen te verwachten wanneer daclatasvir gelijktijdig wordt gebruikt met een van de volgende middelen: PDE-5-remmers, ACE-remmers (bijv. enalapril), angiotensine II-receptorantagonisten (bijv. losartan, irbesartan, olmesartan, candesartan, valsartan), disopyramide, propafenon, flecaïnide, mexilitine, quinidine of antacida.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van daclatasvir bij zwangere vrouwen.

Dieronderzoek met daclatasvir heeft embryotoxiciteit en teratogene effecten aangetoond (zie rubriek 5.3).

Het mogelijke risico voor de mens is onbekend.

Daklinza mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap of bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen (zie rubriek 4.4). Het gebruik van zeer effectieve anticonceptie dient gecontinueerd te worden gedurende 5 weken na het voltooien van de Daklinza-behandeling (zie rubriek 4.5).

Omdat Daklinza wordt gebruikt in combinatie met andere middelen, gelden de contra-indicaties en waarschuwingen van die geneesmiddelen.

Voor uitgebreide aanbevelingen betreffende zwangerschap en anticonceptie wordt u verwezen naar de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine en peginterferon alfa.

Borstvoeding

Het is niet bekend of daclatasvir in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit beschikbare farmacokinetische en toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat daclatasvir en metabolieten in melk worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Moeders moeten worden geïnstrueerd om geen borstvoeding te geven als ze Daklinza gebruiken.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bij mensen beschikbaar over de effecten van Daklinza op de vruchtbaarheid.

Bij ratten werd er geen effect op de paring of de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Duizeligheid is gemeld bij de behandeling met Daklinza in combinatie met sofosbuvir en duizeligheid, aandachtsstoornissen, wazig zien en verminderde gezichtsscherpte tijdens behandeling met Daklinza in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het algemene veiligheidsprofiel van daclatasvir is gebaseerd op gegevens van 2215 patiënten met chronische HCV-infectie die Daklinza eenmaal daags hebben gekregen ofwel in combinatie met sofosbuvir met of zonder ribavirine (n=679, samengevoegde gegevens) of in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine (n=1536, samengevoegde gegevens) uit in totaal 14 klinische onderzoeken.

Daklinza in combinatie met sofosbuvir

De meest gemelde bijwerkingen waren vermoeidheid, hoofdpijn en misselijkheid. Bijwerkingen van graad 3 werden bij minder dan 1% van de patiënten gemeld en er waren geen patiënten met een graad 4 bijwerking. Vier patiënten zijn met het Daklinza behandelregime gestopt wegens bijwerkingen, waarvan maar één als gerelateerd aan de onderzoeksbehandeling werd beschouwd.

Daklinza in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine

De meest frequent gemelde bijwerkingen waren vermoeidheid, hoofdpijn, jeuk, bloedarmoede, griepachtige verschijnselen, misselijkheid, slapeloosheid, neutropenie, asthenie, huiduitslag, verminderde eetlust, droge huid, alopecia, koorts, spierpijn, prikkelbaarheid, hoesten, diarree, dyspneu en artralgie. De meest gemelde bijwerkingen met een ernst van ten minste graad 3 (frequentie van 1% of meer) waren neutropenie, anemie, lymfopenie en trombocytopenie. Het veiligheidsprofiel van daclatasvir in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine was vergelijkbaar met wat wordt gezien bij peginterferon alfa en ribavirine alleen, ook bij patiënten met cirrose.

Tabel met de lijst van bijwerkingen

Bijwerkingen worden in Tabel 5 weergegeven per behandelcombinatie, systeem/orgaanklasse en frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 5: Bijwerkingen in klinisch onderzoek

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	
Frequentie	<i>Daklinza +sofosbuvir + ribavirine N=203</i>	<i>Daklinza +sofosbuvir N=476</i>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
zeer vaak	anemie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		
vaak	verminderde eetlust	
Psychische stoornissen		
vaak	insomnia, prikkelbaarheid	insomnia
Zenuwstelselaandoeningen		
zeer vaak	hoofdpijn	hoofdpijn
vaak	duizeligheid, migraine	duizeligheid, migraine
Bloedvataandoeningen		
vaak	opvlieger	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
vaak	dyspneu, inspanningskortademigheid, hoesten, neusverstopping	
Maagdarmsstelselaandoeningen		
zeer vaak	nausea	
vaak	diarree, braken, buikpijn, gastro-oesofageale refluxziekte, constipatie, droge mond, flatulentie	nausea, diarree, buikpijn
Huid- en onderhuidaandoeningen		
vaak	rash, alopecia, pruritus, droge huid	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		
vaak	artralgie, myalgie	artralgie, myalgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
zeer vaak	vermoeidheid	vermoeidheid

Afwijkende laboratoriumresultaten

In klinische onderzoeken van Daklinza in combinatie met sofosbuvir, met of zonder ribavirine, had 2% van de patiënten een graad 3 hemoglobine-afname; al deze patiënten ontvingen Daklinza + sofosbuvir + ribavirine. Graad 3/4-toenames in totale bilirubine werden gezien bij 5% van de patiënten (alle bij patiënten met gelijktijdige infectie met hiv die gelijktijdig atazanavir ontvingen, met Child-Pugh A, B of C cirrose, of die een levertransplantatie hadden ondergaan).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hartritimestoornissen

Er zijn gevallen van ernstige bradycardie en hartblok waargenomen bij gelijktijdig gebruik van Daklinza in combinatie met sofosbuvir en amiodaron en/of andere geneesmiddelen die de hartslag vertragen (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Daklinza bij kinderen en jongeren in de leeftijd <18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

4.9 Overdosering

Er is beperkte ervaring met een accidentele overdosis van daclatasvir in klinische onderzoeken. Gezonde proefpersonen die in klinische fase 1-onderzoeken gedurende maximaal 14 dagen tot 100 mg eenmaal daags kregen of enkelvoudige doses tot 200 mg hadden geen onverwachte bijwerkingen.

Er is geen antidotum voor een overdosering van daclatasvir bekend. Behandeling van een overdosering met daclatasvir dient te bestaan uit algemene ondersteunende maatregelen, waaronder bewaking van vitale functies en observatie van de klinische toestand van de patiënt. Omdat daclatasvir sterk aan eiwitten is gebonden (99%) en een molecuulgewicht heeft van > 500 is het onwaarschijnlijk dat dialyse de plasmaconcentraties van daclatasvir aanzienlijk verlaagt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: direct werkend antiviraal middel, ATC-code: J05AX14

Werkingsmechanisme

Daclatasvir is een remmer van niet-structureel eiwit 5A (NS5A), een multifunctioneel eiwit dat een essentieel onderdeel is van het HCV-replicatiecomplex. Daclatasvir remt zowel de virale RNA-replicatie als de assemblage van het virusdeeltje.

Antivirale activiteit in celculturen

Daclatasvir is een remmer van de replicatie van HCV-genotypen 1a en 1b in op cellen gebaseerde replicontests met effectieve concentraties (50% reductie, EC₅₀) van respectievelijk 0,003-0,050 en 0,001-0,009 nm, afhankelijk van de testmethode. De EC₅₀-waarden van daclatasvir in het repliconsysteem waren 0,003-1,25 nm voor genotypen 3a, 4a, 5a en 6a, en 0,034-19 nm voor genotype 2a alsook 0,020 nm voor een besmettelijk virus met genotype 2a (JFH-1-virus).

Daclatasvir toonde additieve tot synergistische wisselwerking met interferon alfa, niet-structureel HCV-eiwit 3 (NS3) PI's, niet-structureel HCV-eiwit 5B (NS5B) niet-nucleosideremmers en HCV-NS5B-nucleoside-analogen in combinatieonderzoeken met het op cellen gebaseerde HCV-repliconsysteem. Er werd geen antagonisme van antivirale activiteit waargenomen.

Er is geen klinisch relevante antivirale activiteit waargenomen tegen een verscheidenheid van RNA- en DNA-virussen, waaronder hiv, hetgeen bevestigt dat daclatasvir, dat een HCV-specifiek target remt, hoog selectief is voor HCV.

Resistentie in celculturen

Substituties die leiden tot resistentie tegen daclatasvir in genotypen 1-4 werden in een op cellen gebaseerd repliconsysteem waargenomen in het 100 aminozuren lange N-terminale deel van NS5A. L31V en Y93H waren veelvuldig waargenomen resistentiemutaties in genotype 1b, terwijl M28T, L31V/M, Q30E/H/R en Y93C/H/N veelvuldig waargenomen resistentiemutaties waren in genotype 1a. Deze substituties leiden tot een lage resistentie (EC₅₀ < 1 nm) voor genotype 1b en hogere resistentie voor genotype 1a (EC₅₀ tot 350 nm). De meest resistente varianten met substitutie van een enkel aminozuur in genotype 2a en genotype 3a waren respectievelijk F28S (EC₅₀ > 300 nm) en Y93H (EC₅₀

> 1.000 nm). In genotype 4 waren aminozuursubstituties op 30 en 93 ($EC_{50} < 16$ nm) regelmatig geselecteerd.

Kruisresistentie

HCV-replicons met expressie van substituties die resistentie tegen daclatasvir verlenen, bleven volledig gevoelig voor interferon alfa en andere anti-HCV-middelen met andere werkingsmechanismen, zoals remmers van NS3-protease en NS5B-polymerase (nucleoside en niet-nucleoside).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In klinisch onderzoek van daclatasvir in combinatie met sofosbuvir of met peginterferon alfa en ribavirine werden de waarden van het HCV-RNA in plasma gemeten aan de hand van de COBAS TaqMan HCV-assay (versie 2.0), voor gebruik met het High Pure System, met een *lower limit of quantification* (LLOQ) van 25 IE/ml. Het primaire eindpunt voor bepaling van het HCV-genezingspercentage was SVR gedefinieerd als HCV-RNA minder dan LLOQ bij 12 weken na beëindiging van de behandeling (SVR12) voor onderzoeken AI444040, ALLY-1 (AI444215), ALLY-2 (AI444216), ALLY-3 (AI444218), AI444042 en AI444043 en als niet-detecteerbaar HCV-RNA bij 24 weken na beëindiging van de behandeling (SVR24) voor het onderzoek AI444010.

Daklinza in combinatie met sofosbuvir

De werkzaamheid en veiligheid van daclatasvir 60 mg eenmaal daags in combinatie met sofosbuvir 400 mg eenmaal daags, met of zonder ribavirine, voor de behandeling van patiënten met chronische HCV-infectie werden beoordeeld in vier open-label onderzoeken (AI444040, ALLY-1, ALLY-2 en ALLY-3).

In onderzoek AI444040 ontvingen 211 volwassenen met een HCV genotype 1-, 2- of 3-infectie en zonder cirrose daclatasvir en sofosbuvir, met of zonder ribavirine. Van de 167 patiënten met een HCV genotype 1-infectie, waren er 126 nog niet eerder behandeld en 41 hadden een gefaalde eerdere behandeling met een behandelregime met een PI (boceprevir of telaprevir). Alle 44 patiënten met HCV genotype 2 (n=26) of 3 (n=18) infectie waren nog niet eerder behandeld. De duur van de behandeling was 12 weken voor 82 nog niet eerder behandelde patiënten met HCV genotype 1, en 24 weken voor alle overige patiënten in het onderzoek. De 211 patiënten hadden een mediane leeftijd van 54 jaar (variërend van: 20 tot 70); 83% was blank; 12% was zwart/Afro-Amerikaans; 2% was Aziatisch; 20% was van Spaans- of Latijns-Amerikaanse afkomst. De gemiddelde score op de FibroTest (een gevalideerde niet-invasieve diagnostische test) was 0,460 (variërend van: 0,03 tot 0,89). Omzetten van de FibroTest-score naar de overeenkomstige METAVIR-score wijst erop dat 35% van alle patiënten (49% van de patiënten met eerder PI-falen, 30% van de patiënten met genotype 2 of 3) fibrose $\geq F3$ van de lever had. De meeste patiënten (71%, waaronder 98% van hen met eerder PI-falen) hadden IL-28B rs12979860 niet-CC genotypen.

SVR12 werd bereikt door 99% van de patiënten met HCV genotype 1, 96% van degenen met genotype 2 en door 89% van degenen met genotype 3 (zie Tabel 6 en 7). De respons was snel (virale belasting in week 4 toonde dat meer dan 97% van de patiënten op de behandeling reageerden) en werd niet beïnvloed door het HCV-subtype (1a/1b), IL28B-genotype of het gebruik van ribavirine. Bij de nog niet eerder behandelde patiënten met HCV-RNA-resultaten in zowel week 12 als 24 van de follow-up, was de overeenstemming tussen SVR12 en SVR24 99,5%, onafhankelijk van de duur van de behandeling.

Nog niet eerder behandelde patiënten met HCV genotype 1 die 12 weken lang werden behandeld, hadden een vergelijkbare respons als degenen die 24 weken lang werden behandeld (Tabel 6).

Tabel 6: Resultaten van de behandeling, daclatasvir in combinatie met sofosbuvir, HCV-genotype 1 in onderzoek AI444040

Niet eerder behandeld			Eerder falen telaprevir of boceprevir		
daclatasvir + sofosbuvir N=70	daclatasvir + sofosbuvir + ribavirine	Totaal N=126	daclatasvir + sofosbuvir N=21	daclatasvir + sofosbuvir + ribavirine	Totaal N=41

Tabel 6: Resultaten van de behandeling, daclatasvir in combinatie met sofosbuvir, HCV-genotype 1 in onderzoek AI444040

	N=56			N=20		
Einde van de behandeling						
HCV-RNA niet detecteerbaar	70 (100%)	56 (100%)	126 (100%)	19 (91%)	19 (95%)	38 (93%)
SVR12 (overall)*	70 (100%)	55 (98%)*	125 (99%)*	21 (100%)	20 (100%)	41 (100%)
12 weken behandelduur	41/41 (100%)	40/41 (98%)	81/82 (99%)	--	--	--
24 weken behandelduur	29/29 (100%)	15/15 (100%)	44/44 (100%)	21 (100%)	20 (100%)	41 (100%)
≥ F3 leverfibrose	--	--	41/41 (100%)	--	--	20/20 (100%)

* Patiënten waarvan gegevens ontbraken in follow-up Week 12 werden beschouwd als responder als hun volgende beschikbare HCV-RNA-waarde <LLOQ was. Eén niet eerder behandelde patiënt miste beide meetpunten na afloop van de behandeling in Week 12 en 24.

Tabel 7: Resultaten van de behandeling, daclatasvir in combinatie met sofosbuvir gedurende 24 weken van nog niet eerder behandelde patiënten met HCV-genotype 2 of 3 in onderzoek AI444040.

	Genotype 2			Genotype 3		
	daclatasvir + sofosbuvir N=17	daclatasvir + sofosbuvir + ribavirine N=9	Totaal Genotype 2 N=26	daclatasvir + sofosbuvir N=13	daclatasvir + sofosbuvir + ribavirine N=5	Totaal Genotype 3 N=18
Einde van de behandeling						
HCV-RNA niet detecteerbaar	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 leverfibrose			8/8 (100%)			5/5 (100%)
Virologisch falen						
Virologische doorbraak**	0	0	0	1 (8%)	0	1 (6%)
Recidief**	0	0	0	1/11 (9%)	0	1/16 (6%)

* Patiënten waarvan gegevens ontbraken in follow-up week 12 werden beschouwd als responder als hun volgende beschikbare HCV-RNA-waarde <LLOQ was. Eén patiënt met genotype 2-infectie miste beide meetpunten na afloop van de behandeling op Week 12 en 24.

** De patiënt met virologische doorbraak bereikte de door het protocol gedefinieerde waarde van HCV-RNA <LLOQ gemeten in behandelweek 8. Recidief werd gedefinieerd als HCV-RNA ≥LLOQ gedurende de follow-up na HCV-RNA <LLOQ aan het einde van de behandeling. Recidief omvat observaties gedurende follow-up tot en met week 24.

Gevorderde cirrose en post-levertransplantatie (ALLY-1)

In onderzoek ALLY-1 werd het behandelregime van daclatasvir, sofosbuvir en ribavirine, toegediend gedurende 12 weken, onderzocht bij 113 volwassenen met chronische hepatitis C en Child-Pugh A, B of C cirrose (n=60) of teruggekeerde HCV-infectie na levertransplantatie (n=53). Patiënten met HCV-genotype 1-, 2-, 3-, 4-, 5- of 6-infectie kwamen in aanmerking voor deelname. Patiënten ontvingen daclatasvir 60 mg eenmaal daags, sofosbuvir 400 mg eenmaal daags, en ribavirine (600 mg startdosis) gedurende 12 weken en werden gevolgd gedurende 24 weken na de behandeling. Patiëntendemografie en belangrijkste ziektekenmerken worden samengevat in Tabel 8.

Tabel 8: Demografie en belangrijkste ziektekenmerken in onderzoek ALLY-1

	Cirrose cohort N = 60	Post-Levertransplantatie N = 53
Leeftijd (jaren): mediaan (bereik)	58 (19-75)	59 (22-82)
Ras: blank	57 (95%)	51 (96%)
zwart/Afro-	3 (5%)	1 (2%)
Amerikaans anders	0	1 (2%)
HCV-genotype:		
1a	34 (57%)	31 (58%)
1b	11 (18%)	10 (19%)
2	5 (8%)	0
3	6 (10%)	11 (21%)
4	4 (7%)	0
6	0	1 (2%)
Fibrosestatus		
F0	0	6 (11%)
F1	1 (2%)	10 (19%)
F2	3 (5%)	7 (13%)
F3	8 (13%)	13 (25%)
F4	48 (80%)	16 (30%)
Niet gemeld	0	1 (2%)
CP-klassen		NV
CP A	12 (20%)	
CP B	32 (53%)	
CP C	16 (27%)	
MELD-score		NV
gemiddelde	13,3	
mediaan	13,0	
Q1, Q3	10, 16	
Min, Max	8, 27	

NV: Niet vastgesteld

SVR12 werd bereikt bij 83% (50/60) van de patiënten in de cirrosec cohort, met een duidelijk verschil tussen patiënten met Child-Pugh A of B (92-94%) in vergelijking met patiënten met Child-Pugh C en 94% van de patiënten in de post-levertransplantatiecohort (Tabel 9). SVR-percentages waren vergelijkbaar ongeacht leeftijd, ras, geslacht, IL28B-allelstatus, of baseline HCV-RNA-spiegel. In de cirrosec cohort ondergingen 4 patiënten met hepatocellulaircarcinoom een levertransplantatie na 1-71 dagen van behandeling; 3 van de 4 patiënten ontvingen 12 weken behandelverlenging post-levertransplantatie en 1 patiënt, behandeld gedurende 23 dagen vóór transplantatie, ontving geen behandelverlenging. Alle 4 de patiënten bereikten SVR12.

Tabel 9: Behandeluitkomsten, daclatasvir in combinatie met sofosbuvir en ribavirine gedurende 12 weken bij patiënten met cirrose of teruggekeerde HCVinfectie na levertransplantatie, onderzoek ALLY-1

	Cirrosec cohort N=60	Post-Levertransplantatie N=53
Einde van de behandeling		
HCV-RNA niet detecteerbaar	58/60 (97%)	53/53 (100%)

Tabel 9: Behandeluitkomsten, daclatasvir in combinatie met sofosbuvir en ribavirine gedurende 12 weken bij patiënten met cirrose of teruggekeerde HCVinfectie na levertransplantatie, onderzoek ALLY-1

	Cirrosecohort N=60		Post-Levertransplantatie N=53	
	SVR12	Recidief	SVR12	Recidief
Alle patiënten	50/60 (83%)	9/58* (16%)	50/53 (94%)	3/53 (6%)
Cirrose			NV	NV
CP A	11/12 (92%)	1/12 (8%)		
CP B	30/32 (94%)	2/32 (6%)		
CP C	9/16 (56%)	6/14 (43%)		
Genotype 1	37/45 (82%)	7/45 (16%)	39/41 (95%)	2/41 (5%)
1a	26/34 (77%)	7/33 (21%)	30/31 (97%)	1/31 (3%)
1b	11/11 (100%)	0%	9/10 (90%)	1/10 (10%)
Genotype 2	4/5 (80%)	1/5 (20%)	--	--
Genotype 3	5/6 (83%)	1/6 (17%)	10/11 (91%)	1/11 (9%)
Genotype 4	4/4 (100%)	0%	--	--
Genotype 6	--	--	1/1 (100%)	0%

NV: Niet vastgesteld

* 2 patiënten hadden detecteerbaar HCV-RNA aan het eind van de behandeling; 1 van deze patiënten bereikte SVR.

Gelijktijdige infectie met HCV/hiv (ALLY-2)

In onderzoek ALLY-2 werd de combinatie van daclatasvir en sofosbuvir, toegediend gedurende 12 weken, onderzocht bij 153 volwassenen met chronische hepatitis C en gelijktijdige infectie met hiv; 101 patiënten waren nog niet eerder behandeld voor HCV en 52 patiënten hadden gefaald op eerdere HCV-behandeling. Patiënten met HCV-infectie genotype 1, 2, 3, 4, 5, of 6 kwamen in aanmerking voor deelname, waaronder patiënten met gecompenseerde cirrose (Child-Pugh A). De dosis van daclatasvir werd gecorrigeerd voor gelijktijdig gebruik van antiretrovirale geneesmiddelen. Patiëntendemografie en baselineziektekenmerken worden samengevat in Tabel 10.

Tabel 10: Demografie en baselinekenmerken in onderzoek ALLY-2

Patiëntenkenmerken	daclatasvir + sofosbuvir 12 weken N = 153
Leeftijd (jaren): mediaan (bereik)	53 (24-71)
Ras:	
blank	97 (63%)
zwart/Afro-Amerikaans	50 (33%)
anders	6 (4%)
HCV-genotype:	
1a	104 (68%)
1b	23 (15%)
2	13 (8%)
3	10 (7%)
4	3 (2%)
Gecompenseerde cirrose	24 (16%)
Gelijktijdige hiv-behandeling:	

Tabel 10: Demografie en baselinekenmerken in onderzoek ALLY-2

Patiëntenkenmerken	daclatasvir + sofosbuvir
	12 weken N = 153
PI-bevattend	70 (46%)
NNRTI-bevattend	40 (26%)
anders	41 (27%)
geen	2 (1%)

Over het algemeen werd SVR12 bereikt bij 97% (149/153) van de patiënten die daclatasvir en sofosbuvir toegediend kregen gedurende 12 weken in ALLY-2. SVR-percentages waren >94% bij verschillende antiretrovirale combinatietherapie (cART-)behandelregimes, waaronder boosted-PI-, NNRTI- en integraseremmer (INSTI-)bevattende behandelingen.

SVR-percentages waren vergelijkbaar ongeacht hiv-behandelregime, leeftijd, ras, geslacht, IL28B allel-status of baseline HCV-RNA-spiegel. Uitkomsten van eerdere behandelervaring worden weergegeven in Tabel 11.

Een derde behandelgroep in onderzoek ALLY-2 bestond uit 50 nog niet eerder voor HCV behandelde patiënten met gelijktijdige hiv-infectie die daclatasvir en sofosbuvir ontvingen gedurende 8 weken. Demografie en baselinekenmerken van deze 50 patiënten waren over het algemeen vergelijkbaar met die van patiënten die 12 weken studiebehandeling ontvingen. Het SVR-percentage voor patiënten die behandeld werden gedurende 8 weken was lager met deze behandelduur, zoals samengevat in Tabel 11.

Tabel 11: Behandeluitkomsten, daclatasvir in combinatie met sofosbuvir bij patiënten met gelijktijdige infectie met HCV/hiv in onderzoek ALLY-2

	8 weken behandeling	12 weken behandeling	
	Nog niet eerder behandeld voor HCV N=50	Nog niet eerder behandeld voor HCV N=101	Eerder behandeld voor HCV * N=52
Einde van de behandeling			
HCV-RNA niet detecteerbaar	50/50 (100%)	100/101 (99%)	52/52 (100%)
SVR12	38/50 (76%)	98/101 (97%)	51/52 (98%)
Geen cirrose**	34/44 (77%)	88/90 (98%)	34/34 (100%)
Met cirrose**	3/5 (60%)	8/9 (89%)	14/15 (93%)
Genotype 1	31/41 (76%)	80/83 (96%)	43/44 (98%)
1a	28/35 (80%)	68/71 (96%)	32/33 (97%)
1b	3/6 (50%)	12/12 (100%)	11/11 (100%)
Genotype 2	5/6 (83%)	11/11 (100%)	2/2 (100%)
Genotype 3	2/3 (67%)	6/6 (100%)	4/4 (100%)
Genotype 4	0	1/1 (100%)	2/2 (100%)
Virologisch falen			
Detecteerbaar HCV-RNA aan het einde van de behandeling	0	1/101 (1%)	0
Recidief	10/50 (20%)	1/100 (1%)	1/52 (2%)

Tabel 11: Behandeluitkomsten, daclatasvir in combinatie met sofosbuvir bij patiënten met gelijktijdige infectie met HCV/hiv in onderzoek ALLY-2

	8 weken behandeling	12 weken behandeling	
	Nog niet eerder behandeld voor HCV N=50	Nog niet eerder behandeld voor HCV N=101	Eerder behandeld voor HCV* N=52
Ontbrekende post-behandelgegevens	2/50 (4%)	1/101 (1%)	0

* Hoofdzakelijk behandeling op basis van interferon +/-NS3/4 PI.

** Cirrose werd bepaald door leverbiopsie, FibroScan >14,6 kPa, of FibroTest score $\geq 0,75$ en aspartaataminotransferase (ASAT): plaatjes ratio-index (APRI) >2. Voor 5 patiënten was de cirrosestatus onbeslist.

HCV-genotype 3 (ALLY-3)

In het ALLY-3-onderzoek werd de combinatie van daclatasvir en sofosbuvir gedurende 12 weken toegediend en beoordeeld bij 152 met HCV genotype 3-geïnfecteerde volwassenen; 101 patiënten waren niet eerder behandeld en 51 patiënten hadden een gefaalde eerdere antivirale behandeling. De mediane leeftijd was 55 jaar (variërend van 24 tot 73); 90% van de patiënten was blank; 4% was zwart/Afro-Amerikaans; 5% was Aziatisch; 16% was van Spaans- of Latijns-Amerikaanse afkomst. De mediane virale belasting was 6,42 log₁₀ IE/ml en 21% van de patiënten had gecompenseerde cirrose. De meeste patiënten (61%) hadden IL-28B rs12979860 niet-CC genotypen.

SVR12 werd bereikt bij 90% van de nog niet eerder behandelde patiënten en bij 86% van de patiënten die al eerder waren behandeld. De respons was snel (virale belasting op Week 4 toonde aan dat meer dan 95% van de patiënten reageerde op de behandeling) en werd niet beïnvloed door IL28B genotype. De SVR12-percentages waren lager onder patiënten met cirrose (zie Tabel 12).

Tabel 12: Resultaten van de behandeling, daclatasvir in combinatie met sofosbuvir gedurende 12 weken, patiënten met HCV genotype 3 in het ALLY-3-onderzoek

	Niet eerder behandeld N=101	Eerder behandeld* N=51	Totaal N=152
Einde van de behandeling HCV-RNA niet detecteerbaar	100 (99%)	51 (100%)	151 (99%)
SVR12	91 (90%)	44 (86%)	135 (89%)
Zonder cirrose**	73/75 (97%)	32/34 (94%)	105/109 (96%)
Met cirrose**	11/19 (58%)	9/13 (69%)	20/32 (63%)
Virologisch falen			
Virologische doorbraak	0	0	0
Detecteerbaar HCV-RNA aan het einde van de behandeling	1 (1%)	0	1 (0.7%)
Recidief	9/100 (9%)	7/51 (14%)	16/151 (11%)

* Hoofdzakelijk behandeling op basis van interferon, maar 7 patiënten ontvingen sofosbuvir + ribavirin en 2 patiënten ontvingen een cyclophiline-remmer.

** Cirrose werd vastgesteld door een leverbiopsie (METAVIR F4) bij 14 patiënten, FibroScan >146 kPa bij 11 patiënten of FibroTest score $\geq 0,75$ en aspartaataminotransferase (ASAT): plaatjes ratio index (APRI) >2 bij 7 patiënten. Voor 11 patiënten ontbrak de cirrosestatus of was deze onbeslist (FibroTest score >0,48 tot <0,75 of APRI >1 tot ≤ 2).

Compassionate Use

Patiënten met HCV-infectie (ongeacht genotypen) met een hoog risico op decompensatie of overlijden binnen 12 maanden indien onbehandeld, zijn behandeld binnen *Compassionate Use* programma's. Patiënten met genotype 3-infectie werden behandeld met daclatasvir + sofosbuvir +/- ribavirine gedurende 12 of 24 weken, waarbij in een eerste analyse de langere behandelduur werd geassocieerd met een lager risico op terugval (ongeveer 5%). De relevantie van het toevoegen van ribavirine als onderdeel van de 24-weekse behandeling is onduidelijk. In één cohort werd een meerderheid van de patiënten behandeld met daclatasvir + sofosbuvir + ribavirine gedurende 12 weken. De terugval was ongeveer 15%, en vergelijkbaar voor patiënten met Child-Pugh A, B en C. De programma's kunnen niet voor een directe vergelijking van de werkzaamheid tussen de 12- en 24-weekenregimes gebruikt worden.

Daclatasvir in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine

AI444042 en AI444010 waren gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken die de werkzaamheid en veiligheid onderzochten van daclatasvir in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine (pegIFN/RBV) bij de behandeling van een chronische HCV-infectie bij nog niet eerder behandelde volwassenen met gecompenseerde leverziekte (waaronder cirrose). AI444042 rekruteerde patiënten met een infectie met HCV-genotype 4 en AI444010 rekruteerde patiënten met hetzij genotype 1 of 4. AI444043 was een open-label onderzoek met één arm, van daclatasvir met pegIFN/RBV bij nog niet eerder behandelde volwassenen met chronische HCV genotype 1-infectie met een gelijktijdige hiv-infectie.

AI444042: Patiënten kregen daclatasvir 60 mg eenmaal daags (n=82) of placebo (n=42), plus pegIFN/RBV gedurende 24 weken. Patiënten in de daclatasvir-behandelingsgroep zonder niet detecteerbaar HCV-RNA in zowel week 4 als week 12 en alle placebo-behandelingsgroepen vervolgden met pegIFN/RBV voor nog eens 24 weken. Behandelde patiënten hadden een mediane leeftijd van 49 jaar (variërend van: 20 tot 71); 77% was blank; 19% was zwart/Afro-Amerikaans; 4% was van Spaans- of Latijns-Amerikaanse afkomst. Tien procent van de patiënten had gecompenseerde cirrose, en 75% van de patiënten had IL-28B rs12979860 niet-CC genotypen. De behandelresultaten van AI444042 worden weergegeven in Tabel 13. De respons was snel (in Week 4 had 91% van de daclatasvir-behandelde patiënten HCV-RNA <LLOQ). SVR12-percentages waren hoger voor patiënten met genotype IL-28B-CC dan voor degenen met niet-CC-genotypen en voor patiënten met een baseline HCV-RNA minder dan 800.000 IE/ml, maar consistent hoger in alle subgroepen bij de daclatasvir-behandelde patiënten dan bij placebo-behandelde patiënten.

AI444010: Patiënten kregen daclatasvir 60 mg eenmaal daags (n=158) of placebo (n=78) plus pegIFN/RBV tot en met week 12. Patiënten toegewezen aan de behandelingsgroep met daclatasvir 60 mg eenmaal daags, met HCV-RNA <LLOQ op week 4 en niet detecteerbaar in week 10 werden gerandomiseerd om nog eens gedurende 12 weken ofwel daclatasvir 60 mg + pegIFN/RBV of placebo + pegIFN/RBV te krijgen voor een totale behandelduur van 24 weken. Patiënten die in eerste instantie werden toegewezen aan de placebogroep en degenen in de daclatasvirgroep die geen HCV-RNA <LLOQ in week 4 en niet-detecteerbaar in week 10 bereikten, bleven pegIFN/RBV gebruiken om een behandeling van 48 weken te voltooien. Behandelde patiënten hadden een mediane leeftijd van 50 jaar (variërend van: 18 tot 67); 79% van de patiënten was blank; 13% was zwart/Afro-Amerikaans; 1% was Aziatisch; 9% was van Spaans- of Latijns-Amerikaanse afkomst. Zeven procent van de patiënten had gecompenseerde cirrose; 92% had HCV-genotype 1 (72% 1a en 20% 1b) en 8% had HCV genotype 4; 65% van de patiënten hadden genotypen IL-28B-rs12979860-niet-CC.

De behandelresultaten van onderzoek AI444010 voor patiënten met HCV-genotype 4 worden weergegeven in Tabel 13. SVR12-percentages voor HCV-genotype 1 waren 64% (54% voor 1a; 84% voor 1b) voor patiënten die met daclatasvir + pegIFN/RBV werden behandeld en 36% voor patiënten met placebo + pegIFN/RBV. Bij patiënten die met daclatasvir waren behandeld met HCV-RNA-resultaten in zowel week 12 als 24 van de follow-upperiode, was de overeenstemming tussen SVR12 en SVR24 97% voor HCV-genotype 1 en 100% voor HCV-genotype 4.

Tabel 13: Resultaten van de behandeling, daclatasvir in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine (pegIFN/RBV), niet eerder behandelde patiënten HCV-genotype 4

	Onderzoek AI444042		Onderzoek AI444010	
	daclatasvir + pegIFN/RBV N=82	pegIFN/RBV N=42	daclatasvir + pegIFN/RBV N=12	pegIFN/RBV N=6
Einde van de behandeling	74 (90%)	27 (64%)	12 (100%)	4 (67%)
HCV-RNA niet detecteerbaar				
SVR12*	67 (82%)	18 (43%)	12 (100%)	3 (50%)
Zonder cirrose	56/69 (81%)**	17/38 (45%)	12/12 (100%)	3/6 (50%)
Met cirrose	7/9 (78%)**	1/4 (25%)	0	0
Virologisch falen				
Virologisch falen tijdens behandeling	8 (10%)	15 (36%)	0	0
Recidief	2/74 (3%)	8/27 (30%)	0	1/4 (25%)

* Patiënten waarvan gegevens ontbraken in follow-upweek 12 werden beschouwd als responder als hun volgende beschikbare HCV-RNA-waarde <LLOQ was.

** De cirrosestatus is niet gerapporteerd voor vier patiënten van de daclatasvir + pegIFN/RBV-groep.

AI444043: 301 nog niet eerder behandelde patiënten met HCV genotype 1-infectie en gelijktijdige hiv-infectie (10% met gecompenseerde cirrose) werden behandeld met daclatasvir in combinatie met pegIFN/RBV. De dosis van daclatasvir was 60 mg eenmaal daags, met dosisaanpassingen voor gelijktijdig antiretroviraal gebruik (zie rubriek 4.5). Patiënten met een virologische respons [HCV-RNA niet detecteerbaar op week 4 en week 12] voltooiden de behandeling na 24 weken terwijl diegene die geen virologische respons behaalden aanvullende behandeling van 24 weken met pegIFN/RBV ontvingen om een totale onderzoeksbehandeling te ontvangen van 48 weken. SVR12 werd door 74% van de patiënten in dit onderzoek behaald (genotype 1a: 70%, genotype 1b: 79%).

Gegevens voor werkzaamheid op lange termijn

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar van een lopend follow-uponderzoek om de duurzaamheid van de respons tot 3 jaar na de behandeling met daclatasvir te beoordelen. Bij patiënten die SVR12 bereikten met daclatasvir en sofosbuvir ($\pm$ ribavirine) met een mediane duur van 15 maanden follow-up-na-SVR12 heeft zich geen recidief voorgedaan. Bij patiënten die SVR12 bereikten met daclatasvir, pegIFN/RBV met een mediane duur van 22 maanden follow-up-na-SVR12 hebben zich recidieven voorgedaan bij 1% van de patiënten.

Resistentie in klinisch onderzoek

Daclatasvir in combinatie met sofosbuvir

Frequentie van met NS5A-resistentiegeassocieerde varianten (RAV's) op baseline

Baseline NS5A-RAV's werden regelmatig waargenomen in klinische onderzoeken van daclatasvir met sofosbuvir +/- ribavirine, waarvan ongeveer 11% in genotype 1-infectie (GT1a: 28, 30, 31, of 93; GT1b: 31 of 93), 50% in genotype 2-infectie (L31M), 8% in genotype 3-infectie (Y93H) en 71% in genotype 4-infectie (L28M of L30R).

Effect van NS5A-RAV's op baseline op genezingspercentages

De baseline NS5A-RAV's zoals hierboven beschreven hadden geen grote invloed op de genezingspercentages bij patiënten die werden behandeld met sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirine, uitgezonderd de Y93H-RAV bij genotype 3-infectie (waargenomen bij 16/192 [8%] van de patiënten).

Het SVR12-percentages bij patiënten met genotype 3-infectie met deze RAV is lager (in de praktijk als recidief na respons op het einde van de behandeling), vooral bij patiënten met cirrose. Het totale genezingspercentage voor genotype 3-geïnfecteerde patiënten die behandeld werden gedurende 12 weken met sofosbuvir + daclatasvir (zonder ribavirine), in de aanwezigheid en afwezigheid van de Y93H-RAV, was respectievelijk 7/13 (54%) en 134/145 (92%). Er was geen Y93H-RAV aanwezig op baseline voor genotype 3-geïnfecteerde patiënten die gedurende 12 weken behandeld werden met sofosbuvir + daclatasvir + ribavirine waardoor de SVR-uitkomsten niet beoordeeld kunnen worden.

Opkomende resistentie

In een samengevoegde analyse van 629 patiënten die daclatasvir en sofosbuvir met of zonder ribavirine ontvingen in fase 2- en 3-studies gedurende 12 of 24 weken, kwamen 36 patiënten in aanmerking voor resistentie-analyse wegens virologisch falen of voortijdige studiebeëindiging met HCV-RNA hoger dan 1,000 IE/ml. Waargenomen opgekomen aan NS5A resistentie-geassocieerde varianten worden weergegeven in Tabel 14.

Tabel 14: Samenvatting van waargenomen nieuw opgekomen HCV-NS5A-substituties tijdens de behandeling of gedurende follow-up bij behandelde non-SVR12 patiënten geïnfecteerd met HCV-genotypes 1 tot en met 3

Categorie/ Substitutie, n (%)	Genotype 1a N=301	Genotype 1b N=79	Genotype 2 N=44	Genotype 3 N=197
Non-responders (non-SVR12)	14*	1	2*	21**
met baseline en post-baseline sequentie	12	1	1	20
met opgekomen NS5A- RAV's***	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-deletie	0	1 (100%)	0	0
H58: D, P	2 (17%)	--	--	--
S62: L	--	--	--	2 (10%)
Y93: C, H, N	2 (17%)	0	0	11 (55%)

* Eén patiënt was lost to follow-up

** Eén patiënt, beschouwd als protocol falen (non-SVR), bereikte SVR

*** NS5A-RAV's gemonitord op aminozuurposities zijn 28, 29, 30, 31, 32, 58, 62, 92 en 93

De met sofosbuvirresistentie-geassocieerde substitutie S282T kwam op bij maar 1 non-SVR12 patiënt geïnfecteerd met genotype 3.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het voortbestaan van aan daclatasvirresistentie-geassocieerde substituties na 6 maanden na de behandeling bij patiënten behandeld met daclatasvir en sofosbuvir met/zonder ribavirine. Opgekomen met daclatasvirresistentie-geassocieerde substituties bleken aan te houden gedurende 2 jaar na de behandeling en langer voor patiënten behandeld met andere daclatasvir-gebaseerde behandelregimes.

Daclatasvir in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine

Baseline NS5A-RAV's werden waargenomen bij ongeveer 10% van de nog niet eerder behandelde patiënten met genotype 1-infectie (GT1a: 28, 30, 31, of 93; GT1b: 31 of 93) en 61% met genotype 4-infectie (28, 30, 31).

De meerderheid van de patiënten (5/9 [56%] patiënten met genotype 1a, 6/8 [75%] patiënten met genotype 1b en 52/57 [91%] patiënten met genotype 4) met deze hierboven beschreven NS5A-RAV's voorafgaand aan de behandeling bereikten SVR.

NS5A-resistentie-geassocieerde varianten traden over het algemeen op bij falende behandeling (139/153 genotype 1a en 49/57 genotype 1b). De meest frequent gedetecteerde NS5A-RAV's waren onder meer Q30E of Q30R in combinatie met L31M. Bij de meerderheid van de gefaalde patiënten met genotype 1a verschenen NS5A-varianten die op Q30 werden gevonden (127/139 [91%] patiënten) en bij de meerderheid van de gefaalde patiënten met genotype 1b verschenen NS5A-varianten die op L31 (37/49 [76%]) en/of Y93H (34/49 [69%]) werden gevonden.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoeken met daclatasvir in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van chronische hepatitis C (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van daclatasvir werden onderzocht bij gezonde volwassen proefpersonen en bij patiënten met chronische HCV. Na meerdere orale doses van daclatasvir 60 mg eenmaal daags in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine bij patiënten met genotype 1 chronische HCV die niet eerder waren behandeld, was de geometrische gemiddelde (CV%) daclatasvir C_{max} 1534 (58) ng/ml, AUC_{0-24h} was 14122 (70) ng•u/ml en C_{min} was 232 (83) ng/ml.

Absorptie

Daclatasvir, toegediend als een tablet, werd na meerdere orale doses snel geabsorbeerd, waarbij piekplasmaconcentraties optraden tussen 1 en 2 uur.

Daclatasvir C_{max} , AUC en C_{min} namen op een bijna dosisproportionele wijze toe. Steady-state werd bereikt na 4 dagen met eenmaal daagse toedieningen. Bij de dosis van 60 mg was de blootstelling aan daclatasvir vergelijkbaar bij gezonde proefpersonen en HCV-geïnfecteerde patiënten.

In-vitro- en *in-vivo*-onderzoek toonde aan dat daclatasvir een substraat voor P-gp is. De absolute biologische beschikbaarheid van de tabletformulering is 67%.

Effect van voedsel op orale absorptie

Bij gezonde proefpersonen namen na het toedienen van een tablet daclatasvir 60 mg na een vetrijke maaltijd C_{max} en AUC van daclatasvir af met respectievelijk 28% en 23%, vergeleken met toedienen in een nuchtere situatie. Toedienen van een tablet daclatasvir 60 mg na een lichte maaltijd resulteerde niet in een afname van de blootstelling aan daclatasvir.

Distributie

In de steady-state was de binding van daclatasvir aan eiwitten bij HCV-geïnfecteerde patiënten ongeveer 99% en onafhankelijk van de dosis in het bestudeerde dosisbereik (1 mg tot 100 mg). Bij patiënten die daclatasvir 60 mg oraal ontvingen gevolgd door een intraveneuze toediening met 100 µg [^{13}C , ^{15}N]-daclatasvir was het geschatte distributievolume in de steady state 47 l. *In-vitro*-onderzoeken geven aan dat daclatasvir actief en passief getransporteerd wordt in de hepatocyten. Het actieve transport gebeurt middels OCT1 en andere ongeïdentificeerde transporteiwitten, maar niet door organische aniontransporteiwitten (OAT) 2, natriumtaurocholaat cotransporter (NTCP) of OATP's.

Daclatasvir remt P-gp, OTAP1B1 en BCRP. Daclatasvir *in vitro* remt renale transporteiwitten, OAT1 en 3, en OCT2, maar wordt niet verwacht een klinisch effect te hebben op de farmacokinetiek van substraten van deze transporteiwitten.

Biotransformatie

In-vitro- en *in-vivo*-onderzoek toonde aan dat daclatasvir een substraat is van CYP3A, waarbij CYP3A4 de belangrijkste CYP-isovorm is die verantwoordelijk is voor het metabolisme. Er circuleerden geen metabolieten met concentraties hoger dan 5% van die van de oorspronkelijke stof. Daclatasvir remde *in vitro* geen ($IC_{50} > 40$ µM) CYP-enzymen 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, of 2D6.

Eliminatie

Na een oraal toegediende enkelvoudige dosis van ^{14}C -daclatasvir bij gezonde proefpersonen, werd 88% van de totale hoeveelheid radioactiviteit teruggevonden in de ontlasting (53% als onveranderd geneesmiddel) en 6,6% werd uitgescheiden in de urine (voornamelijk als onveranderd geneesmiddel). Deze data geven aan dat de lever bij de mens het voornaamste orgaan is dat daclatasvir klaart. *In-vitro*-onderzoeken geven aan dat daclatasvir actief en passief getransporteerd wordt in de hepatocyten. Het actieve transport gebeurt middels OCT1 en andere ongeïdentificeerde transporteiwitten. Na het toedienen van meerdere doses daclatasvir bij HCV-geïnfecteerde patiënten, varieerde de terminale eliminatiehalfwaardetijd van daclatasvir van 12 tot 15 uur. Bij patiënten die daclatasvir 60 mg oraal ontvingen gevolgd door een intraveneuze toediening met 100 μg [^{13}C , ^{15}N]-daclatasvir was de totale klaring 4,24 l/u.

Speciale patiënten

Nierfunctiestoornis

De farmacokinetiek van daclatasvir werd na enkelvoudige orale 60 mg dosis onderzocht bij HCV-negatieve personen met nierfunctiestoornis. Vrijbeschikbare daclatasvir AUC was ongeveer 18%, 39% en 51% hoger bij personen met creatinineklaringwaarden (CL_{cr}-waarden) van respectievelijk 60, 30 en 15 ml/min, vergeleken met personen met een normale nierfunctie. Personen met een terminale nieraandoening (*end-stage renal disease*) die hemodialyse nodig hebben hadden een 27% verhoging van daclatasvir AUC en een 20% verhoging van ongebonden AUC ten opzichte van personen met een normale nierfunctie (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek van daclatasvir na een enkelvoudige orale dosis van 30 mg werd bestudeerd bij proefpersonen die niet met HCV geïnfecteerd waren met lichte (Child-Pugh A), matig-enstige (Child-Pugh B) en ernstige (Child-Pugh C) leverfunctiestoornis, vergeleken met proefpersonen zonder stoornis. De C_{max} en AUC van totaal daclatasvir (vrij en eiwitgebonden geneesmiddel) waren lager bij proefpersonen met een leverfunctiestoornis. De leverfunctiestoornis had echter geen klinisch significant effect op de vrije geneesmiddelconcentratie van daclatasvir (zie rubriek 4.2).

Ouderen

Farmacokinetische populatieanalyse uit klinische onderzoeken gaf aan dat leeftijd geen zichtbaar effect had op de farmacokinetiek van daclatasvir.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van daclatasvir is niet bij pediatrische patiënten onderzocht.

Geslacht

Farmacokinetische populatieanalyse identificeerde geslacht als een statistisch significante covariabele op de schijnbare orale klaring van daclatasvir (CL/F) waarbij vrouwelijke proefpersonen een enigszins lagere CL/F hebben, maar de omvang van het effect op de blootstelling aan daclatasvir is niet klinisch belangrijk.

Ras

Farmacokinetische populatieanalyse uit klinische onderzoeken identificeerde ras (categorieën "overige" [patiënten die niet blank, zwart of Aziatisch zijn] en "zwart") als een statistisch significante covariaat op zichtbaar orale klaring (CL/F) van daclatasvir en het zichtbaar distributievolume (V_c/F) wat leidt tot licht hogere blootstellingen vergeleken met blanke patiënten, maar de omvang van het effect op de daclatasvir-blootstelling is niet klinisch relevant.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxicologie

In toxiciteitsonderzoek met herhaalde dosis bij dieren werden leverafwijkingen (Kupffer-celhypertrofie/hyperplasie, mononucleaire celinfiltraten en galweghyperplasie) en bijnierafwijkingen (veranderingen in de vorming van vacuolen in het cytoplasma en bijnierschorshypertrofie/hyperplasie) waargenomen bij blootstelling vergelijkbaar of iets hoger dan de klinische AUC-blootstelling. Bij

honden werd hypocellulariteit met de daarbij horende klinische pathologie waargenomen in het beenmerg, bij blootstellingen 9 maal de klinische AUC-blootstelling. Geen van deze effecten zijn waargenomen bij mensen.

Carcinogenese en mutagenese

Daclatasvir was niet carcinogeen in muizen of in ratten bij respectievelijk 8 maal of 4 maal de klinische AUC-blootstelling. Er werden geen aanwijzingen van mutagene of clastogene activiteit gevonden in *in-vitro*-mutatietests (Ames), zoogdier-mutatietests in ovariumcellen van de Chinese hamster, of in een oraal micronucleus *in-vivo*-onderzoek in ratten.

Vruchtbaarheid

Daclatasvir had geen effect op de vruchtbaarheid van vrouwelijke ratten, ongeacht de geteste dosis. De hoogste AUC-waarde die geen effect had bij vrouwtjes was 18 maal de klinische AUC-blootstelling. Bij mannelijke ratten waren de effecten op de voortplanting beperkt tot verminderd gewicht van de prostaat/zaadblaasjes, en minimaal toegenomen dysmorf sperma bij 200 mg/kg/dag; geen van deze bevindingen had echter een nadelig effect op de vruchtbaarheid of het aantal verwekte en levensvatbare conceptussen. De AUC die bij deze dosis bij mannetjes hoort is 19 maal de klinische AUC-blootstelling.

Embryofoetale ontwikkeling

Daclatasvir is embryotoxisch en teratogeen bij ratten en konijnen bij blootstelling op of boven 4 maal (ratten) en 16 maal (konijnen) de klinische AUC-blootstelling. Ontwikkelingstoxiciteit bestond uit toegenomen embryofoetale letaliteit, verminderd foetaal lichaamsgewicht en verhoogde incidentie van foetale misvormingen en afwijkingen. Bij ratten hadden de misvormingen met name betrekking op de hersenen, schedel, ogen, neus, lip, gehemelte of ledematen en bij konijnen de ribben en op cardiovasculair gebied. Maternale toxiciteit, waaronder sterfte, abortus, klinische verschijnselen, verminderd lichaamsgewicht en voedselconsumptie, werd waargenomen bij beide diersoorten bij een blootstelling van 25 maal (rat) en 72 maal (konijn) de klinische AUC-blootstelling.

In een onderzoek van de pre- en postnatale ontwikkeling van ratten, was er geen maternale of ontwikkelingstoxiciteit bij doseringen tot 50 mg/kg/dag, behorende bij AUC-waarden van 2 maal de klinische AUC-blootstelling. Bij de hoogste dosis (100 mg/kg/dag) omvatte maternale toxiciteit mortaliteit en dystocie; ontwikkelingstoxiciteit omvatte een lichte afname in de levensvatbaarheid van de nakomelingen in de peri- en neonatale periode, en verminderingen in het geboortegewicht die tot in de volwassenheid bleven bestaan. De AUC-waarde die bij deze dosis hoort is 4 maal de klinische AUC-blootstelling.

Uitscheiding in de melk

Daclatasvir werd uitgescheiden in de melk van zogende ratten met een concentratie 1,7 tot 2 maal de maternale plasmaconcentraties.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Watervrije lactose
Microkristallijne cellulose
Croscarmellose natrium
Siliciumdioxide (E551)
Magnesiumstearaat

Filmomhulling van tablet

Hypromellose
Titaniumdioxide (E171)
Macrogol 400

Indigokarmijn aluminiumlak (E132)
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Daklinza 30 mg en 60 mg filmomhulde tabletten
30 maanden

Daklinza 90 mg filmomhulde tabletten
2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Polyvinylchloride/polychlorotrifluoroethyleen (PVC/PCTFE) heldere blisterverpakking/aluminium foliedichting.

Verpakkingsgrootte van 28 filmomhulde tabletten in geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen.

Verpakkingsgrootte van 28 filmomhulde tabletten in niet-geperforeerde blisterverpakking met kalender.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/939/001

EU/1/14/939/002

EU/1/14/939/003

EU/1/14/939/004

EU/1/14/939/005

EU/1/14/939/006

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 Augustus 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentie data (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**TEKST OMDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Daklinza 30 mg filmomhulde tabletten
daclatasvir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 30 mg daclatasvir (als dihydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 filmomhulde tabletten
28 x 1 filmomhulde tablet

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/939/001 28 tabletten (kalenderverpakking)
EU/1/14/939/002 28 x 1 tablet

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Daklinza 30 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

TEKST BLISTER GESCHIKT VOOR EENHEIDSAFLEVERING (GEPERFOREERD)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Daklinza 30 mg tabletten
daclatasvir

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BMS

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

TEKST BLISTER MET KALENDER (NIET GEPERFOREERD)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Daklinza 30 mg tabletten
daclatasvir

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Maandag Dinsdag Woensdag Donderdag Vrijdag Zaterdag Zondag

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**TEKST OMDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Daklinza 60 mg filmomhulde tabletten
daclatasvir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 60 mg daclatasvir (als dihydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 filmomhulde tabletten
28 x 1 filmomhulde tablet

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/939/003 28 tabletten (kalenderverpakking)
EU/1/14/939/004 28 x 1 tablet

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Daklinza 60 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

TEKST BLISTER GESCHIKT VOOR EENHEIDSAFLEVERING (GEPERFOREERD)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Daklinza 60 mg tabletten
daclatasvir

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BMS

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

TEKST BLISTER MET KALENDER (NIET GEPERFOREERD)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Daklinza 60 mg tabletten
daclatasvir

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Maandag Dinsdag Woensdag Donderdag Vrijdag Zaterdag Zondag

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**TEKST OMDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Daklinza 90 mg filmomhulde tabletten
daclatasvir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 90 mg daclatasvir (als dihydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 filmomhulde tabletten
28 x 1 filmomhulde tablet

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/939/005 28 tabletten (kalenderverpakking)
EU/1/14/939/006 28 x 1 tablet

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Daklinza 90 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

TEKST BLISTER GESCHIKT VOOR EENHEIDSAFLEVERING (GEPERFOREERD)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Daklinza 90 mg tabletten
daclatasvir

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BMS

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

TEKST BLISTER MET KALENDER (NIET GEPERFOREERD)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Daklinza 90 mg tabletten
daclatasvir

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Maandag Dinsdag Woensdag Donderdag Vrijdag Zaterdag Zondag

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Daklinza 30 mg filmomhulde tabletten
Daklinza 60 mg filmomhulde tabletten
Daklinza 90 mg filmomhulde tabletten
daclatasvir

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Daklinza en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Daklinza en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Daklinza bevat de werkzame stof daclatasvir. Het wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met hepatitis C, een besmettelijke ziekte die de lever aantast en die wordt veroorzaakt door het hepatitis C-virus.

Dit geneesmiddel werkt door het stoppen van de vermenigvuldiging van het hepatitis C-virus en het infecteren van nieuwe cellen. Dit verlaagt de hoeveelheid hepatitis C-virus in uw lichaam en verwijdert het virus na verloop van tijd uit uw bloed.

Daklinza moet altijd samen met andere geneesmiddelen tegen een hepatitis C-infectie worden gebruikt en mag nooit alleen worden gebruikt.

Het is erg belangrijk dat u ook de bijsluiters leest van de andere geneesmiddelen die u samen met Daklinza gebruikt. Neem contact op met uw arts of apotheker als u vragen heeft over uw geneesmiddelen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U gebruikt één van de volgende geneesmiddelen (via de mond of andere manieren die het hele lichaam beïnvloeden):
 - fenytoïne, carbamazepine, oxcarbazepine of fenobarbital, worden gebruikt om epileptische aanvallen te behandelen
 - rifampicine, rifabutine of rifapentine, antibiotica voor de behandeling van tuberculose

- dexamethason, een steroïde dat wordt gebruikt om allergie en ontstekingsziekten te behandelen
- geneesmiddelen die sint-janskruid bevatten (*Hypericum perforatum*, een kruidenpreparaat).

Deze geneesmiddelen verlagen het effect van Daklinza en kunnen er voor zorgen dat uw behandeling niet werkt. Stel uw arts onmiddellijk op de hoogte als u één van deze geneesmiddelen gebruikt.

Omdat Daklinza altijd in combinatie met andere geneesmiddelen tegen hepatitis C-infectie moet worden gebruikt, moet u ervoor zorgen dat u de rubriek “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken” van de bijsluiters van deze geneesmiddelen leest. Neem contact op met uw arts of apotheker als u niet zeker bent van de informatie in de bijsluiters.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

Stel uw arts op de hoogte als één van het volgende van toepassing is:

- als u op dit moment (of in de afgelopen maanden) het geneesmiddel amiodaron (hebt) gebruikt voor de behandeling van een onregelmatige hartslag (uw arts kan alternatieve behandelingen overwegen als u dit geneesmiddel hebt gebruikt).
- u heeft een hepatitis B-infectie
- uw lever is beschadigd en functioneert niet goed (gedecompenseerde leverziekte)

Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u geneesmiddelen voor hartproblemen gebruikt en tijdens de behandeling last krijgt van:

- kortademigheid
- een licht gevoel in het hoofd
- hartkloppingen
- flauwvallen

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Daklinza wordt niet aanbevolen bij patiënten tot 18 jaar. Daklinza is nog niet onderzocht bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Daklinza nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit is omdat Daklinza invloed kan hebben op hoe andere geneesmiddelen werken. Daarnaast kunnen andere geneesmiddelen de werking van Daklinza beïnvloeden. Het kan voor uw arts nodig zijn om de dosering van Daklinza aan te passen of het kan zijn dat u Daklinza niet mag gebruiken samen met bepaalde geneesmiddelen.

Gebruik Daklinza niet als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- fenytoïne, carbamazepine, oxcarbazepine of fenobarbital, voor de behandeling van epileptische toevallen
 - rifampicine, rifabutine of rifapentine, antibiotica voor de behandeling van tuberculose
 - dexamethason, een steroïd voor de behandeling van allergie en ontstekingsziekten
 - geneesmiddelen die sint-janskruid bevatten (*Hypericum perforatum*, een kruidenmiddel).
- Deze geneesmiddelen verminderen het effect van Daklinza, dus uw behandeling zal niet werken. Als u één van deze geneesmiddelen gebruikt, vertel dat dan direct uw arts.

Vertel het uw arts als u één van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- amiodaron of digoxine (gebruikt voor de behandeling van een onregelmatige hartslag)
- atazanavir/ritonavir, atazanavir/cobicistat, elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofoviridisoproxilfumaaraat combinatietablet, etravirine, nevirapine of efavirenz, voor de behandeling van een hiv-infectie

- boceprevir of telaprevir, voor de behandeling van een hepatitis C-infectie
- claritromycine, telitromycine of erytromycine, voor de behandeling van bacteriële infecties
- dabigatranetexilaat, ter voorkoming van bloedstolsels
- ketoconazol, itraconazol, posaconazol of voriconazol, voor de behandeling van schimmelinfecties
- verapamil, diltiazem, nifedipine of amlodipine, voor het verlagen van de bloeddruk
- rosuvastatine, atorvastatine, fluvastatine, simvastatine, pitavastatine of pravastatine, voor het verlagen van cholesterol
- middelen om zwangerschap te voorkomen die u via de mond inneemt (orale anticonceptiva).

Bij sommige van deze geneesmiddelen kan uw arts uw dosis van Daklinza aanpassen.

Zwangerschap en anticonceptie

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Als u zwanger wordt, moet u stoppen met Daklinza en onmiddellijk uw arts inlichten.

Neem geen Daklinza als u zwanger bent.

Als u zwanger kunt worden, moet u effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en tot 5 weken na uw behandeling met Daklinza.

Daklinza wordt soms samen met ribavirine gebruikt. Ribavirine kan schadelijk zijn voor uw ongeboren baby. Daarom is het erg belangrijk dat u (of uw partner) niet zwanger wordt tijdens de behandeling.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Daklinza in de moedermelk wordt uitgescheiden. Tijdens de behandeling met Daklinza mag u geen borstvoeding geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Sommige patiënten hebben duizeligheid, moeite met concentreren en problemen met het gezichtsvermogen gemeld bij het gebruik van Daklinza met andere geneesmiddelen voor hun hepatitis C-infectie. Als u een van deze bijwerkingen heeft, mag u geen voertuigen besturen en mag u geen gereedschap of machines gebruiken.

Daklinza bevat lactose

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt (bijv. lactose), neem dan contact op met uw arts voordat u Daklinza inneemt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Aanbevolen dosering

De aanbevolen dosering van Daklinza is **één tablet 60 mg eenmaal daags**. Slik de tablet in zijn geheel door. Kauw niet op de tablet en maak de tablet niet fijn, want het heeft een erg onaangename smaak. Daklinza kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Sommige geneesmiddelen kunnen een wisselwerking met Daklinza aangaan waardoor de concentratie Daklinza in uw lichaam verandert. Als u één van deze geneesmiddelen gebruikt, kan uw arts beslissen om uw dagelijkse dosis Daklinza aan te passen om ervoor te zorgen dat uw behandeling veilig en doeltreffend is.

Omdat Daklinza altijd in combinatie met andere geneesmiddelen tegen hepatitis C-infectie moet worden gebruikt, dient u de bijsluiters van deze geneesmiddelen te lezen. Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoelang moet u Daklinza gebruiken?

Zorg ervoor dat u Daklinza net zo lang gebruikt als uw arts u heeft voorgeschreven.

De duur van uw behandeling met Daklinza is 12 of 24 weken. De duur van uw behandeling hangt af van een eventuele eerdere behandeling voor uw hepatitis C-infectie, de conditie van uw lever en welke andere geneesmiddelen u samen met Daklinza gaat gebruiken. Het kan zijn dat u uw andere geneesmiddelen langer of korter moet gebruiken.

Heeft u te veel dit middel gebruikt?

Als u per ongeluk meer Daklinza tabletten heeft gebruikt dan uw arts heeft aanbevolen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of neem contact op met het dichtstbijzijnde ziekenhuis voor advies. Houd de doordrukstrip bij de hand, zodat u eenvoudig kunt beschrijven wat u heeft ingenomen.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Het is belangrijk dat u geen dosis vergeet van dit geneesmiddel.

Als u een dosis bent vergeten:

- en u dit ontdekt binnen 20 uur na het tijdstip waarop u Daklinza gewoonlijk gebruikt, dan moet u de tablet zo snel mogelijk innemen. Neem daarna de volgende dosis op het voor u gebruikelijke tijdstip in.
- en u dit ontdekt 20 uur of langer na het tijdstip waarop u Daklinza gewoonlijk gebruikt, wacht dan en neem de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in. Neem geen dubbele dosis (twee doses kort na elkaar) om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Het is belangrijk dat u gedurende de hele behandelduur Daklinza blijft gebruiken. Anders is het mogelijk dat het geneesmiddel tegen het hepatitis C-virus niet werkt. **Stop niet met Daklinza tenzij uw arts u vertelt om te stoppen.**

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Wanneer Daklinza samen met sofosbuvir (zonder ribavirine) wordt gebruikt zijn de volgende bijwerkingen gemeld.

Zeer vaak (kan bij meer dan 1 op de 10 mensen voorkomen):

- hoofdpijn, vermoeidheid

Vaak (kan bij minder dan 1 op de 10 mensen voorkomen):

- slaapproblemen
- duizeligheid
- migraine
- misselijkheid, diarree, buikpijn
- gewrichtspijn, pijnlijke of gevoelige spieren, niet veroorzaakt door lichaamsbeweging

Wanneer Daklinza samen met sofosbuvir en ribavirine wordt gebruikt zijn de volgende bijwerkingen gemeld.

Zeer vaak (kan bij meer dan 1 op de 10 mensen voorkomen):

- hoofdpijn, misselijkheid, vermoeidheid
- afname van rode bloedcellen (anemie)

Vaak (kan bij minder dan 1 op de 10 mensen voorkomen):

- verminderde eetlust
- slaapproblemen, prikkelbaarheid
- duizeligheid
- migraine
- kortademigheid, hoesten, verstopte neus
- opvliegers
- droge huid, ongewoon veel haaruitval of dunner wordend haar, huiduitslag, jeuk
- diarree, braken, buikpijn, verstopping (obstipatie), brandend maagzuur, overmatige gasvorming in de maag of darmen
- droge mond
- gewrichtspijn, pijnlijke of gevoelige spieren, niet veroorzaakt door lichaamsbeweging

Als Daklinza samen met peginterferon alfa en ribavirine wordt gebruikt zijn de bijwerkingen die worden gemeld hetzelfde als die in de bijsluiters van deze geneesmiddelen worden beschreven. De meest voorkomende van deze bijwerkingen worden hieronder beschreven.

Zeer vaak (kan bij meer dan 1 op de 10 mensen voorkomen):

- verminderde eetlust
- slaapproblemen
- hoofdpijn
- kortademigheid
- misselijkheid
- vermoeidheid
- griepachtige verschijnselen, koorts
- jeuk, droge huid, ongewoon veel haaruitval of dunner wordend haar, huiduitslag
- diarree
- hoesten
- gewrichtspijn, pijnlijke of gevoelige spieren, niet veroorzaakt door lichaamsbeweging, ongewone zwakte
- prikkelbaarheid
- afname van rode bloedcellen (anemie), afname van witte bloedcellen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en blisterverpakking na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is daclatasvir. Elke filmomhulde tablet bevat 30 mg, 60 mg of 90 mg daclatasvir (als dihydrochloride).
- De andere stoffen in dit middel zijn
 - *Tabletkern*: watervrije lactose (zie rubriek 2), microkristallijne cellulose, croscarmellose, siliciumdioxide (E551) en magnesiumstearaat
 - *Filmomhulling*: hypromellose, titaniumdioxide (E171), macrogol 400, indigokarmijn aluminiumlak (E132), geel ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Daklinza eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Daklinza 30 mg: de filmomhulde tablet is groen, dubbelbol, vijfhoekig, met “BMS” gegraveerd op de ene kant en “213” op de andere kant.

Daklinza 60 mg: de filmomhulde tablet is lichtgroen, dubbelbol, vijfhoekig, met “BMS” gegraveerd op de ene kant en “215” op de andere kant.

Daklinza 90 mg: de filmomhulde tablet is lichtgroen, dubbelbol, rond, met “BMS” gegraveerd op de ene kant en “011” op de andere kant.

Daklinza 30 mg, 60 mg en 90 mg filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in verpakkingen van 28 tabletten in een niet-geperforeerde blisterverpakking met kalender en een geperforeerde eenheidsblisterverpakking.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
 Tel: +372 640 1030 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: +385 1 7100 030

Ireland

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

Ísland

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 Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
 Tel: : +371 67708347 Tel: + 44 (0800) 731 1736

Norge**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 Gyógyszerkereskedelmi Kft.
 Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{MM/JJJ}>.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.