

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Daklinza 30 mg tabletki powlekane

Daklinza 60 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Daklinza 30 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera dichlorowodorek daklataswiru, co odpowiada 30 mg daklataswiru.

Daklinza 60 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera dichlorowodorek daklataswiru, co odpowiada 60 mg daklataswiru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda 30-mg tabletki powlekana zawiera 58 mg laktozy (w postaci bezwodnej).

Każda 60-mg tabletki powlekana zawiera 116 mg laktozy (w postaci bezwodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki).

Daklinza 30 mg tabletki powlekane

Zielona, obustronnie wypukła, pięciokątna tabletki o wymiarach 7,2 mm x 7,0 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „BMS” na jednej stronie i „213” na drugiej stronie.

Daklinza 60 mg tabletki powlekane

Jasnozielona, obustronnie wypukła, pięciokątna tabletki o wymiarach 9,1 mm x 8,9 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „BMS” na jednej stronie i „215” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Daklinza jest wskazany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) u dorosłych (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

Wpływ na określone genotypy HCV, patrz punkty 4.4 i 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Daklinza powinno być rozpoczęte i kontrolowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Daklinza wynosi 60 mg raz na dobę; należy ją przyjmować doustnie, niezależnie od posiłków.

Produkt leczniczy Daklinza musi być stosowany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Daklinza należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych innych produktów stosowanych w danym schemacie leczenia.

Tabela 1: Zalecane leczenie skojarzone produktem leczniczym Daklinza w terapii bez interferonu

| Populacja pacjentów* | Schemat i czas trwania leczenia |
|---|--|
| <i>HCV GT 1 lub 4</i> | |
| Pacjenci bez marskości wątroby | Daklinza + sofosbuwir przez 12 tygodni |
| Pacjenci z marskością wątroby <i>CP A lub B</i> | Daklinza + sofosbuwir + rybawiryna przez 12 tygodni lub Daklinza + sofosbuwir (bez rybawiryny) przez 24 tygodnie |
| <i>CP C</i> | Daklinza + sofosbuwir +/- rybawiryna przez 24 tygodnie (patrz punkty 4.4 i 5.1) |
| <i>HCV GT 3</i> | |
| Pacjenci bez marskości wątroby | Daklinza + sofosbuwir przez 12 tygodni |
| Pacjenci z marskością wątroby | Daklinza + sofosbuwir +/- rybawiryna przez 24 tygodnie (patrz punkt 5.1) |
| <i>Nawrót zakażenia HCV po przeszczepieniu wątroby (GT 1, 3 lub 4)</i> | |
| Pacjenci bez marskości wątroby | Daklinza + sofosbuwir + rybawiryna przez 12 tygodni (patrz punkt 5.1) |
| Pacjenci z marskością wątroby klasy A lub B wg CP GT 1 lub 4 GT 3 | Daklinza + sofosbuwir + rybawiryna przez 12 tygodni Daklinza + sofosbuwir +/- rybawiryna przez 24 tygodnie |
| Pacjenci z marskością wątroby klasy C wg CP | Daklinza + sofosbuwir +/- rybawiryna przez 24 tygodnie (patrz punkty 4.4 i 5.1) |

GT: Genotyp; CP: skala Childa-Pugha

* Dotyczy pacjentów równocześnie zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Zalecenia dotyczące dawkowania z lekami przeciwwirusowymi stosowanymi w leczeniu HIV, patrz punkt 4.5.

Daklinza + peginterferon alfa + rybawiryna

Ten schemat stanowi rekomendowany schemat alternatywny dla pacjentów zakażonych genotypem 4, bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby. Produkt leczniczy Daklinza należy podawać przez 24 tygodnie w skojarzeniu z podawanym przez 24–48 tygodni peginterferonem alfa oraz rybawiryną:

- Jeżeli miano RNA HCV pozostaje niewykrywalne zarówno w 4. tygodniu, jak i w 12. tygodniu leczenia, wówczas wszystkie 3 składniki schematu należy podawać przez łącznie 24 tygodnie.
- W przypadku osiągnięcia niewykrywalnego miana RNA HCV, lecz nie w obu badanych tygodniach leczenia 4. i 12., należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Daklinza po 24 tygodniach, a peginterferon alfa i rybawirynę podawać nadal, przez łącznie 48 tygodni.

Wytyczne dotyczące dawkowania rybawiryny

Dawka rybawiryny stosowana w połączeniu z produktem leczniczym Daklinza jest zależna od masy ciała (1000 lub 1200 mg u pacjentów o masie ciała odpowiednio <75 kg lub ≥75 kg). Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla rybawiryny.

U pacjentów z marskością wątroby klasy A, B lub C wg skali Childa-Pugha lub z najwyższym zakażeniem HCV po przeszczepieniu wątroby zalecana początkowa dawka rybawiryny wynosi 600 mg na dobę podczas posiłków. Jeśli dawka początkowa jest dobrze tolerowana, można ją stopniowo zwiększać do maksymalnie 1000-1200 mg na dobę (w zależności od tego, czy masa ciała jest mniejsza, czy większa niż 75 kg). Jeśli dawka początkowa nie jest dobrze tolerowana, należy ją zmniejszyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, na podstawie wyników oznaczeń stężenia hemoglobiny i klirensu kreatyniny (patrz Tabela 2).

Tabela 2: Wytyczne dotyczące dawkowania rybawiryny w schemacie jednoczesnego podawania z produktem leczniczym Daklinza u pacjentów z marskością wątroby lub po przeszczepieniu wątroby

| Wartość parametru laboratoryjnego/Kryteria kliniczne | Wytyczne dotyczące dawkowania rybawiryny |
|--|---|
| Hemoglobina | |
| >12 g/dl | 600 mg na dobę |
| >10 do ≤12 g/dl | 400 mg na dobę |
| >8,5 do ≤10 g/dl | 200 mg na dobę |
| ≤8,5 g/dl | Odstawić rybawirynę |
| Klirens kreatyniny | |
| >50 ml/min | Postępować zgodnie z powyższymi zaleceniami dla hemoglobiny |
| >30 do ≤50 ml/min | 200 mg co drugi dzień |
| ≤30 ml/min lub hemodializy | Odstawić rybawirynę |

Modyfikacja dawki, przerwanie i zaprzestanie leczenia

Nie zaleca się modyfikacji dawki produktu leczniczego Daklinza w związku z wystąpieniem działań niepożądanych. Jeżeli z uwagi na działania niepożądane niezbędne jest przerwanie leczenia składnikami schematu, produktu leczniczego Daklinza nie wolno podawać w monoterapii. Nie ma wytycznych dotyczących zaprzestania leczenia wirusologicznego, odnoszących się do skojarzonego stosowania produktu leczniczego Daklinza z sofosbuwirem.

Zaprzestanie leczenia u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią wirusologiczną w trakcie leczenia produktem Daklinza, peginterferonem alfa i rybawiryną

Jest mało prawdopodobne, aby pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią wirusologiczną w trakcie leczenia osiągnęli trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR); dlatego zaleca się zaprzestanie leczenia

u tych pacjentów. Wartości progowe wirerii RNA HCV, od których należy zaprzestać leczenia (tj. wytyczne dotyczące zaprzestania leczenia) przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3: Wytyczne dotyczące zaprzestania leczenia pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią wirusologiczną w trakcie leczenia produktem leczniczym Daklinza w połączeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną

| RNA HCV | Postępowanie |
|--|--|
| Tydzień leczenia 4: >1000 j.m./ml | Odstawić produkt leczniczy Daklinza, peginterferon alfa i rybawirynę |
| Tydzień leczenia 12: ≥ 25 j.m./ml | Odstawić produkt leczniczy Daklinza, peginterferon alfa i rybawirynę |
| Tydzień leczenia 24: ≥ 25 j.m./ml | Odstawić peginterferon alfa i rybawirynę (leczenie produktem Daklinza kończy się w 24. tygodniu) |

Zalecenia dotyczące dawki w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków

Silne inhibitory izoenzymu 3A4 cytochromu P450 (CYP3A4)

Dawkę produktu leczniczego Daklinza należy zmniejszyć do 30 mg raz na dobę w wypadku jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4.

Umiarkowane induktory CYP3A4

Dawkę produktu leczniczego Daklinza należy zwiększyć do 90 mg raz na dobę w wypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi induktorami CYP3A4. Patrz punkt 4.5.

Pominięcie dawek

Należy poinstruować pacjentów, aby w razie pominięcia dawki produktu leczniczego Daklinza przyjęli dawkę jak najszybciej, jeżeli nie minęło 20 godzin od zaplanowanego terminu przyjęcia dawki. Jeżeli jednak pacjent przypomni sobie o nieprzyjęciu dawki po upływie 20 godzin od zaplanowanego terminu, należy pominąć tę dawkę i przyjąć kolejną w odpowiednim czasie.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkt 5.2).

Zaburzenie czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek dowolnego stopnia (patrz punkt 5.2).

Zaburzenie czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza u pacjentów z łagodnymi (klasa A wg skali Childa-Pugha, punktacja 5-6), umiarkowanymi (klasa B wg skali Childa-Pugha, punktacja 7-9) lub ciężkimi (klasa C wg skali Childa-Pugha, punktacja ≥ 10) zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Daklinza u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Daklinza należy przyjmować doustnie, niezależnie od posiłków. Pacjentów należy poinstruować, aby połykali tabletki w całości. Tabletki powlekanej nie należy rozgryzać ani kruszyć ze względu na nieprzyjemny smak substancji czynnej.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi silnie indukującymi cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) i transporter glikoproteiny P (P-gp), przez co mogącymi doprowadzić do zmniejszonej ekspozycji i obniżenia skuteczności produktu leczniczego Daklinza. Do takich substancji czynnych należą m.in. fenytoina, karbamazepina, okskarbazepina, fenobarbital, ryfampicyna, ryfabutyna, ryfapentyna, podawany ogólnoustrojowo deksametazon i preparaty ziołowe dziurawca (*Hypericum perforatum*).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu leczniczego Daklinza nie należy stosować w monoterapii. Produkt leczniczy Daklinza należy stosować w połączeniu z innymi produktami leczniczymi wskazanymi do leczenia przewlekłego zakażenia HCV (patrz punkty 4.1 i 4.2).

Ciężka bradykardia i blok serca

Przypadki ciężkiej bradykardii i bloku serca zaobserwowano, gdy produkt Daklinza stosowano w skojarzeniu z sofosbuwirem i jednocześnie podawano amiodaron z innymi lekami zmniejszającymi częstość uderzeń serca lub bez nich. Mechanizmu działania nie ustalono.

Jednoczesne stosowanie amiodaronu zostało ograniczone w toku klinicznej części opracowywania kombinacji sofosbuwiru i bezpośrednio działających leków przeciw wirusowych (ang. direct-acting antivirals, DAA). Przypadki te są potencjalnie zagrażające życiu, dlatego amiodaron należy podawać pacjentom przyjmującym produkt Daklinza i sofosbuwir wyłącznie wtedy, gdy stosowanie innych alternatywnych leków przeciwaritmicznych jest przeciwskazane lub nie są one tolerowane.

Jeśli jednoczesne stosowanie amiodaronu jest konieczne, po rozpoczęciu stosowania produktu Daklinza w skojarzeniu z sofosbuwirem zaleca się dokładne kontrolowanie pacjentów. Pacjentów, u których zidentyfikowano duże ryzyko bradykardii, należy stale kontrolować przez 48 godzin w odpowiednich warunkach klinicznych.

Ze względu na długi okres półtrwania amiodaronu należy również odpowiednio kontrolować pacjentów, którzy przerwali stosowanie amiodaronu w ciągu ostatnich kilku miesięcy i mają rozpocząć przyjmowanie produktu Daklinza w skojarzeniu z sofosbuwirem.

Należy również powiadomić pacjentów przyjmujących produkt Daklinza z sofosbuwirem w skojarzeniu z amiodaronem lub innymi lekami zmniejszającymi częstość uderzeń serca o ryzyku wystąpienia objawów bradykardii i bloku serca oraz o konieczności pilnego zwrócenia się o pomoc lekarską w przypadku ich wystąpienia.

Wpływ na określone genotypy

Odnosnie schematów zalecanych dla różnych genotypów HCV, patrz punkt 4.2. Odnosnie wpływu wirusologicznego oraz klinicznego na określone genotypy, patrz punkt 5.1.

Dane przemawiające za leczeniem zakażenia genotypem 2 produktem Daklinza i sofosbuwirem są ograniczone.

Dane z badania ALLY-3 (A1444218) uzasadniają zastosowanie 12-tygodniowego okresu leczenia produktem Daklinza w połączeniu z sofosbuwirem u wcześniej nieleczonych i wcześniej leczonych pacjentów bez marskości wątroby z zakażeniem genotypem 3. U pacjentów z marskością wątroby stwierdzono niższe wartości SVR (patrz punkt 5.1). Dane z programów podawania leku ze względów humanitarnych przed dopuszczeniem do obrotu (ang. compassionate use), w których uczestniczyli pacjenci z zakażeniem genotypem 3 i marskością wątroby, uzasadniają stosowanie u nich produktu Daklinza w połączeniu z sofosbuwirem przez 24 tygodnie. Znaczenie dodania rybawiryny do tego schematu jest niejasne (patrz punkt 5.1).

Dane kliniczne potwierdzające zasadność stosowania produktu leczniczego Daklinza i sofosbuwiru u pacjentów zakażonych wirusem HCV genotypu 4 i 6 są ograniczone. Brak danych klinicznych dotyczących pacjentów z genotypem 5 (patrz punkt 5.1).

Pacjenci z chorobą wątroby klasy C wg skali Childa-Pugha

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego Daklinza w leczeniu zakażenia HCV u pacjentów z chorobą wątroby klasy C wg skali Childa-Pugha określono w badaniu klinicznym ALLY-1 (AI444215, Daklinza + sofosbuwir + rybawiryne przez 12 tygodni); jednak wskaźniki SVR były niższe niż u pacjentów z chorobą klasy A i B wg skali Childa-Pugha. Dlatego u pacjentów z chorobą klasy C wg skali Childa-Pugha proponuje się schemat leczenia zachowawczego obejmujący produkt leczniczy Daklinza + sofosbuwir +/- rybawiryne przez 24 tygodnie (patrz punkty 4.2 i 5.1). Rybawiryne można dołączyć na podstawie oceny klinicznej danego pacjenta.

Równoczesne zakażenie HCV i HBV (wirusem zapalenia wątroby typu B)

W trakcie leczenia lekami przeciwwirusowymi o działaniu bezpośrednim i po takim leczeniu zgłaszano przypadki reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), niekiedy prowadzące do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać u wszystkich pacjentów badanie przesiewowe na obecność HBV. Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HBV/HCV są zagrożeni reaktywacją HBV i dlatego należy ich monitorować oraz postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi.

Ponowne leczenie daklataswirem

Nie ustalono skuteczności stosowania produktu leczniczego Daklinza, jako składnika schematu ponownego leczenia, u pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor NS5A.

Wymagania dotyczące ciąży i antykoncepcji

Produktu leczniczego Daklinza nie należy stosować w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji. Stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji należy kontynuować jeszcze przez 5 tygodni po zakończeniu leczenia produktem Daklinza (patrz punkt 4.6).

W wypadku stosowania produktu leczniczego Daklinza w skojarzeniu z rybawiryne należy uwzględnić przeciwwskazania i ostrzeżenia dla tego produktu leczniczego. Wykazano istotne działania teratogenne i (lub) embriotoksyczne u wszystkich gatunków zwierząt narażonych na rybawiryne; z tego powodu należy zachować szczególną ostrożność, by zapobiec zajściu w ciążę przez kobiety stosujące rybawiryne oraz partnerki mężczyzn stosujących ten lek (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla rybawiryny).

Interakcje z produktami leczniczymi

Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Daklinza może powodować zmiany stężenia innych produktów leczniczych, a inne produkty lecznicze mogą powodować zmiany stężenia daklataswiru. W punkcie 4.3 przedstawiono wykaz produktów leczniczych, których podawanie równocześnie z produktem leczniczym Daklinza jest przeciwwskazane ze względu na możliwą utratę efektu terapeutycznego. W punkcie 4.5 przedstawiono potwierdzone oraz inne potencjalnie istotne interakcje pomiędzy lekami.

Stosowanie u pacjentów z cukrzycą

U pacjentów z cukrzycą po rozpoczęciu leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C DAAV, może nastąpić poprawa regulacji stężenia glukozy, mogąca prowadzić do objawowej hipoglikemii. U pacjentów z cukrzycą rozpoczynających leczenie DAAV należy ściśle kontrolować stężenie glukozy, zwłaszcza przez pierwsze 3 miesiące, a tok leczenia cukrzycy należy w razie konieczności modyfikować. Lekarza prowadzącego leczenie cukrzycy należy poinformować, kiedy pacjent rozpoczyna leczenie DAAV.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Daklinza nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania w tej populacji.

Ważne informacje dotyczące niektórych składników produktu leczniczego Daklinza

Daklinza zawiera laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lappa lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Pacjenci stosujący dietę z kontrolowaną zawartością sodu

Daklinza zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w maksymalnej dawce wynoszącej 90 mg, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazania dotyczące jednoczesnego stosowania (patrz punkt 4.3)

Przeciwwskazane jest stosowanie produktu Daklinza w połączeniu z produktami leczniczymi, które silnie indukują CYP3A4 i P-gp, np. z fenytoiną, karbamazepiną, okskarbazepiną, fenobarbitaleni, ryfampicyną, ryfabutiną, ryfapentyną, podawanym ogólnoustrojowo deksametazonem oraz preparatami ziołowymi dziurawca (*Hypericum perforatum*), przez co mogącami doprowadzić do zmniejszonej ekspozycji na produkt leczniczy Daklinza i obniżenia jego skuteczności.

Potencjalne interakcje z innymi produktami leczniczymi

Daklataswir jest substratem CYP3A4, P-gp i transportera kationów organicznych (OCT) 1. Silne lub umiarkowane induktory CYP3A4 i P-gp mogą zmniejszać stężenie daklataswiru w osoczu i jego działanie terapeutyczne. Jednoczesne stosowanie z silnymi induktorami CYP3A4 i P-gp jest przeciwwskazane, a w razie jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi induktorami CYP3A4 i P-gp zaleca się dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza (patrz Tabela 4). Silne inhibitory CYP3A4 mogą zwiększać stężenie daklataswiru w osoczu. Zaleca się dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza w wypadku jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4 (patrz Tabela 4). Równoczesne podawanie leków, które hamują aktywność P-gp lub OCT1 może mieć ograniczony wpływ na ekspozycję na daklataswir.

Daklataswir jest inhibitorem P-gp, polipeptydu transportującego aniony organiczne (OATP) 1B1, OCT1 oraz białka oporności raka piersi (BCRP). Podawanie produktu leczniczego Daklinza może zwiększać narażenie układowe na produkty lecznicze będące substratami P-gp, OATP 1B1, OCT1, albo BCRP, co może prowadzić do zwiększenia lub przedłużenia ich działania terapeutycznego oraz nasilać działania niepożądane. Należy zachować ostrożność, jeśli produkt leczniczy ma wąski zakres terapeutyczny (patrz Tabela 4).

Daklataswir jest bardzo słabym induktorem CYP3A4 i powodował zmniejszenie o 13% ekspozycji na midazolam. Jednak, ponieważ wpływ ten jest ograniczony, nie jest konieczne dostosowanie dawek stosowanych równocześnie substratów CYP3A4.

W celu uzyskania informacji dotyczących interakcji z lekami dla innych produktów leczniczych wchodzących w skład schematu należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych.

Pacjenci leczeni antagonistami witaminy K

Podczas leczenia produktem Daklinza czynność wątroby może się zmienić, dlatego zaleca się ściśle kontrolowanie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR).

Tabelaryczne podsumowanie interakcji

W Tabeli 4. przedstawiono dane pochodzące z badań interakcji daklataswiru oraz zalecenia dotyczące ustalonych lub potencjalnie istotnych interakcji z lekami. Znaczące klinicznie zwiększenie stężenia oznaczono jako „↑”, znaczące klinicznie zmniejszenie stężenia jako „↓”, a nieistotne klinicznie zmiany jako „↔”. Podano też dostępne stosunki średnich geometrycznych, z 90% przedziałami ufności (CI) w nawiasach. Badania przedstawione w Tabeli 4. przeprowadzono u zdrowych dorosłych osób, chyba że zaznaczono inaczej. Tabela nie zawiera wszystkich interakcji.

Tabela 4: Interakcje i zalecenia dotyczące dawkowania z innymi produktami leczniczymi

| Produkty lecznicze wg dziedzin terapeutycznych | Interakcja | Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania |
|--|--|---|
| LEKI PRZECIWWIRUSOWE, HCV | | |
| <i>Nukleotydowy analog inhibitora polimerazy</i> | | |
| <p>Sofosbuwir 400 mg raz na dobę (daklataswir 60 mg raz na dobę)</p> <p>Badanie przeprowadzono u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV</p> | <p>↔ Daklataswir*</p> <p>AUC: 0,95 (0,82; 1,10) C_{max}: 0,88 (0,78; 0,99) C_{min}: 0,91 (0,71; 1,16)</p> <p>↔ GS-331007**</p> <p>AUC: 1,0 (0,95; 1,08) C_{max}: 0,8 (0,77; 0,90) C_{min}: 1,4 (1,35; 1,53)</p> <p>*Porównanie dla daklataswiru wykonano w odniesieniu do danych historycznych (dane z 3 badań daklataswiru w dawce 60 mg podawanego raz na dobę z peginterferonem alfa i rybawiryną).</p> <p>**GS-331007 jest głównym krążącym metabolitem proleku sofosbuwiru.</p> | <p>Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza ani sofosbuwiru.</p> |
| <i>Inhibitory proteazy (PI)</i> | | |
| Boceprewir | <p>Nie badano interakcji.</p> <p><i>Przewidywane zmiany stężenia ze względu na hamowanie CYP3A4 przez boceprewir:</i></p> <p>↑ Daklataswir</p> | <p>Dawkę produktu leczniczego Daklinza należy zmniejszyć do 30 mg raz na dobę podczas jednoczesnego stosowania z boceprewirem lub innymi silnymi inhibitorami CYP3A4.</p> |
| <p>Simeprewir 150 mg raz na dobę (daklataswir 60 mg raz na dobę)</p> | <p>↑ Daklataswir</p> <p>AUC: 1,96 (1,84; 2,10) C_{max}: 1,50 (1,39; 1,62) C_{min}: 2,68 (2,42; 2,98)</p> <p>↑ Simeprewir</p> <p>AUC: 1,44 (1,32; 1,56) C_{max}: 1,39 (1,27; 1,52) C_{min}: 1,49 (1,33; 1,67)</p> | <p>Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza ani simeprewiru.</p> |

Tabela 4: Interakcje i zalecenia dotyczące dawkowania z innymi produktami leczniczymi

| Produkty lecznicze wg dziedzin terapeutycznych | Interakcja | Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania |
|--|---|---|
| <p>Telaprewir 500 mg co 12 h (daklataswir 20 mg raz na dobę)</p> <p>Telaprewir 750 mg co 8 h (daklataswir 20 mg raz na dobę)</p> | <p>↑ Daklataswir AUC: 2,32 (2,06; 2,62) C_{max}: 1,46 (1,28; 1,66)</p> <p>↔ Telaprewir AUC: 0,94 (0,84; 1,04) C_{max}: 1,01 (0,89; 1,14)</p> <p>↑ Daklataswir AUC: 2,15 (1,87; 2,48) C_{max}: 1,22 (1,04; 1,44)</p> <p>↔ Telaprewir AUC: 0,99 (0,95; 1,03) C_{max}: 1,02 (0,95; 1,09)</p> <p>Hamowanie CYP3A4 przez telaprewir</p> | <p>Dawkę produktu leczniczego Daklinza należy zmniejszyć do 30 mg raz na dobę podczas jednoczesnego stosowania z telaprewirem lub innymi silnymi inhibitorami CYP3A4.</p> |
| <i>Inne leki przeciw HCV</i> | | |
| <p>Peginterferon alfa 180 µg raz na tydzień i rybawiryna 1000 mg lub 1200 mg/dobę w dwóch dawkach podzielonych (daklataswir 60 mg raz na dobę)</p> <p>Badanie przeprowadzono u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV</p> | <p>↔ Daklataswir AUC: ↔* C_{max}: ↔* C_{min}: ↔*</p> <p>↔ Peginterferon alfa C_{min}: ↔*</p> <p>↔ Rybawiryna AUC: 0,94 (0,80; 1,11) C_{max}: 0,94 (0,79; 1,11) C_{min}: 0,98 (0,82; 1,17)</p> <p>*W tym badaniu parametry farmakokinetyczne dla daklataswiru podawanego z peginterferonem alfa i rybawiryną były zbliżone do obserwowanych w badaniu z udziałem osób zakażonych HCV otrzymujących daklataswir w monoterapii przez 14 dni. Minimalne stężenie peginterferonu alfa w ocenie farmakokinetycznej u pacjentów, którzy otrzymali peginterferon alfa, rybawirynę i daklataswir było zbliżone do wyników uzyskanych u pacjentów, którzy otrzymali peginterferon alfa, rybawirynę i placebo.</p> | <p>Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza, peginterferonu alfa ani rybawiryny.</p> |

Tabela 4: Interakcje i zalecenia dotyczące dawkowania z innymi produktami leczniczymi

| Produkty lecznicze wg dziedzin terapeutycznych | Interakcja | Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania |
|--|--|---|
| LEKI PRZECIWWIRUSOWE, HIV lub HBV | | |
| <i>Inhibitory proteazy (PI)</i> | | |
| Atazanawir 300 mg/rytonawir 100 mg raz na dobę (daklataswir 20 mg raz na dobę) | <p>↑ Daklataswir AUC*: 2,10 (1,95; 2,26) C_{max}*: 1,35 (1,24; 1,47) C_{min}*: 3,65 (3,25; 4,11)</p> <p>Hamowanie CYP3A4 przez rytonawir</p> <p>*wyniki znormalizowano do dawki 60 mg.</p> | Dawkę produktu leczniczego Daklinza należy zmniejszyć do 30 mg raz na dobę podczas jednoczesnego stosowania z atazanawirem/rytonawirem, atazanawirem/kobicystatem lub innymi silnymi inhibitorami CYP3A4. |
| Atazanawir/kobicystat | <p>Nie badano interakcji. <i>Przewidywane zmiany stężenia ze względu na hamowanie CYP3A4 przez atazanawir/kobicystat:</i> ↑ Daklataswir</p> | |
| Darunawir 800 mg/ritonawir 100 mg raz na dobę (daklataswir 30 mg raz na dobę) | <p>↔ Daklataswir AUC: 1,41 (1,32; 1,50) C_{max}: 0,77 (0,70; 0,85)</p> <p>↔ Darunawir AUC: 0,90 (0,73; 1,11) C_{max}: 0,97 (0,80; 1,17) C_{min}: 0,98 (0,67; 1,44)</p> | Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza podawanego w dawce 60 mg raz na dobę, darunawiru/ritonawiru (podawanych w dawce 800/100 mg raz na dobę lub 600/100 mg dwa razy na dobę) ani darunawiru/kobicystatu. |
| Darunawir/kobicystat | <p>Nie badano interakcji. <i>Przewidywane zmiany stężenia:</i> ↔ Daklataswir</p> | |
| Lopinawir 400 mg/ritonawir 100 mg dwa razy na dobę (daklataswir 30 mg raz na dobę) | <p>↔ Daklataswir AUC: 1,15 (1,07; 1,24) C_{max}: 0,67 (0,61; 0,74)</p> <p>↔ Lopinawir* AUC: 1,15 (0,77; 1,72) C_{max}: 1,22 (1,06; 1,41) C_{min}: 1,54 (0,46; 5,07)</p> <p>* wpływ 60 mg daklataswiru na stężenie lopinawiru może być większy.</p> | Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza podawanego w dawce 60 mg raz na dobę ani lopinawiru/ritonawiru. |
| <i>Nukleozydowe/nukleotydomowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI)</i> | | |
| Fumaratan tenofowiru dyzoproksylu 300 mg raz na dobę (daklataswir 60 mg raz na dobę) | <p>↔ Daklataswir AUC: 1,10 (1,01; 1,21) C_{max}: 1,06 (0,98; 1,15) C_{min}: 1,15 (1,02; 1,30)</p> <p>↔ Tenofowir AUC: 1,10 (1,05; 1,15) C_{max}: 0,95 (0,89; 1,02) C_{min}: 1,17 (1,10; 1,24)</p> | Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza ani tenofowiru. |

Tabela 4: Interakcje i zalecenia dotyczące dawkowania z innymi produktami leczniczymi

| Produkty lecznicze wg dziedzin terapeutycznych | Interakcja | Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania |
|---|--|---|
| Lamiwudyna Zydowudyna Emtrycytabina Abakawir Dydanozyna Stawudyna | Nie badano interakcji. <i>Przewidywane zmiany stężenia:</i> ↔ Daklataswir ↔ NRTI | Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza ani NRTI. |
| <i>Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI)</i> | | |
| Efawirenz 600 mg raz na dobę (daklataswir 60 mg raz na dobę/120 mg raz na dobę) | ↓ Daklataswir AUC*: 0,68 (0,60; 0,78) C _{max} *: 0,83 (0,76; 0,92) C _{min} *: 0,41 (0,34; 0,50) Indukcja CYP3A4 przez efawirenz *wyniki znormalizowano do dawki 60 mg. | Dawkę produktu leczniczego Daklinza należy zwiększyć do 90 mg raz na dobę podczas jednoczesnego stosowania z efawirenzem |
| Etrawiryna Newirapina | Nie badano interakcji. <i>Przewidywane zmiany stężenia ze względu na indukowanie CYP3A4 przez etrawirynę lub newirapinę:</i> ↓ Daklataswir | Ze względu na brak danych, jednoczesne podawanie produktu leczniczego Daklinza i etrawiryny lub newirapiny nie jest zalecane. |
| Rylpiwiryna | Nie badano interakcji. <i>Przewidywane zmiany stężenia:</i> ↔ Daklataswir ↔ Rylpiwiryna | Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza ani rylpiwiryny. |
| <i>Inhibitory integrazy</i> | | |
| Dolutegrawir 50 mg raz na dobę (daklataswir 60 mg raz na dobę) | ↔ Daklataswir AUC: 1,98 (0,83; 1,15) C _{max} : 1,03 (0,84; 1,25) C _{min} : 1,06 (0,88; 1,29) ↑ Dolutegrawir AUC: 1,33 (1,11; 1,59) C _{max} : 1,29 (1,07; 1,57) C _{min} : 1,45 (1,25; 1,68) Hamowanie P-gp i BCRP przez daklataswir | Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza ani dolutegrawiru. |
| Raltegrawir | Nie badano interakcji. <i>Przewidywane zmiany stężenia:</i> ↔ Daklataswir ↔ Raltegrawir | Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza ani raltegrawiru. |
| Elwitegrawir, kobicystat, emtrycytabina, fumaran tenofowiru dyzoproksylu | Nie badano interakcji z tą złożoną tabletką o ustalonej dawce. <i>Przewidywane zmiany stężenia ze względu na hamowanie CYP3A4 przez kobicystat:</i> ↑ Daklataswir | Dawkę produktu leczniczego Daklinza należy zmniejszyć do 30 mg raz na dobę podczas jednoczesnego stosowania z kobicystatem lub silnymi inhibitorami CYP3A4. |

Tabela 4: Interakcje i zalecenia dotyczące dawkowania z innymi produktami leczniczymi

| Produkty lecznicze wg dziedzin terapeutycznych | Interakcja | Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania |
|--|--|---|
| <i>Inhibitor fuzji</i> | | |
| Enfuwiryd | Nie badano interakcji. <i>Przewidywane zmiany stężenia:</i> ↔ Daklataswir ↔ Enfuwiryd | Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza ani enfuwirydu. |
| <i>Antagonista receptora CCR5</i> | | |
| Marawirok | Nie badano interakcji. <i>Przewidywane zmiany stężenia:</i> ↔ Daklataswir ↔ Marawirok | Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza ani marawiroku. |
| LEKI PRZECIWNADKWASOCIE | | |
| <i>Antagoniści receptora H₂</i> | | |
| Famotydyna 40 mg dawka pojedyncza (daklataswir 60 mg dawka pojedyncza) | ↔ Daklataswir AUC: 0,82 (0,70; 0,96) C _{max} : 0,56 (0,46; 0,67) C _{min} : 0,89 (0,75; 1,06) Zwiększenie pH soku żołądkowego | Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza. |
| <i>Inhibitory pompy protonowej</i> | | |
| Omeprazol 40 mg raz na dobę (daklataswir 60 mg dawka pojedyncza) | ↔ Daklataswir AUC: 0,84 (0,73; 0,96) C _{max} : 0,64 (0,54; 0,77) C _{min} : 0,92 (0,80; 1,05) Zwiększenie pH soku żołądkowego | Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza. |
| LEKI PRZECIWBAKTERYJNE | | |
| Klarytromycyna Telitromycyna | Nie badano interakcji. <i>Przewidywane zmiany stężenia ze względu na hamowanie CYP3A4 przez lek przeciwbakteryjny:</i> ↑ Daklataswir | Dawkę produktu leczniczego Daklinza należy zmniejszyć do 30 mg raz na dobę podczas jednoczesnego stosowania z klarytromycyną, telitromycyną lub innymi silnymi inhibitorami CYP3A4. |
| Erytromycyna | Nie badano interakcji. <i>Przewidywane zmiany stężenia ze względu na hamowanie CYP3A4 przez lek przeciwbakteryjny:</i> ↑ Daklataswir | Podawanie produktu leczniczego Daklinza z erytromycyną może powodować zwiększenie stężenia daklataswiru. Zaleca się zachowanie ostrożności. |
| Azytromycyna Cyprofloksacyna | Nie badano interakcji. <i>Przewidywane zmiany stężenia:</i> ↔ Daklataswir ↔ Azytromycyna lub Cyprofloksacyna | Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza ani azytromycyny czy cyprofloksacyny. |

Tabela 4: Interakcje i zalecenia dotyczące dawkowania z innymi produktami leczniczymi

| Produkty lecznicze wg dziedzin terapeutycznych | Interakcja | Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania |
|---|---|--|
| LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE | | |
| Eteksylan dabigatranu | Nie badano interakcji. <i>Przewidywane zmiany stężenia ze względu na hamowanie P-gp przez daklataswir:</i> ↑ Eteksylan dabigatranu | Zalecane jest monitorowanie bezpieczeństwa stosowania w razie rozpoczynania leczenia produktem Daklinza u pacjentów otrzymujących eteksylan dabigatranu lub inne substraty jelitowej P-gp o wąskim zakresie terapeutycznym. |
| Warfaryna lub inni antagoniści witaminy K | Nie badano interakcji. <i>Przewidywane zmiany stężenia:</i> ↔ Daklataswir ↔ Warfaryna | Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza ani warfaryny. Zaleca się ścisłe kontrolowanie wartości INR dla wszystkich antagonistów witaminy K. Zalecenie wynika z czynności wątroby, która może ulec zmianie w trakcie leczenia produktem Daklinza. |
| LEKI PRZECIWPADACZKOWE | | |
| Karbamazepina Okskarbazepina Fenobarbital Fenytoina | Nie badano interakcji. <i>Przewidywane zmiany stężenia ze względu na indukcję CYP3A4 przez lek przeciwpadaczkowy:</i> ↓ Daklataswir | Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Daklinza z karbamazepiną, okskarbazepiną, fenobarbitalem, fenytoiną lub innymi silnymi induktorami CYP3A4 jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). |
| LEKI PRZECIWDEPRESYJNE | | |
| <i>Selektywne inhibitory wychwyta zwrotnego serotoniny</i> | | |
| Escitalopram 10 mg raz na dobę (daklataswir 60 mg raz na dobę) | ↔ Daklataswir 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) | Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza ani escitalopramu. |
| LEKI PRZECIWGRZYBICZE | | |
| Ketokonazol 400 mg raz na dobę (daklataswir 10 mg dawka pojedyncza) | ↑ Daklataswir AUC: 3,00 (2,62; 3,44) C _{max} : 1,57 (1,31; 1,88) Hamowanie CYP3A4 przez ketokonazol | Dawkę produktu leczniczego Daklinza należy zmniejszyć do 30 mg raz na dobę podczas jednoczesnego stosowania z ketokonazolem lub innymi silnymi inhibitorami CYP3A4. |

Tabela 4: Interakcje i zalecenia dotyczące dawkowania z innymi produktami leczniczymi

| Produkty lecznicze wg dziedzin terapeutycznych | Interakcja | Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania |
|---|---|--|
| Itrakonazol Pozakonazol Worykonazol | Nie badano interakcji. <i>Przewidywane zmiany stężenia ze względu na hamowanie CYP3A4 przez lek przeciwwgrzybiczy:</i> ↑ Daklataswir | |
| Flukonazol | Nie badano interakcji. <i>Przewidywane zmiany stężenia ze względu na hamowanie CYP3A4 przez lek przeciwwgrzybiczy:</i> ↑ Daklataswir ↔ Flukonazol | Oczekuje się niewielkiego zwiększenia stężenia daklataswiru, lecz nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza ani flukonazolu. |
| LEKI PRZECIWPŁĄTKOWE | | |
| Ryfampicyna 600 mg raz na dobę (daklataswir 60 mg dawka pojedyncza) | ↓ Daklataswir AUC: 0,21 (0,19; 0,23) C _{max} : 0,44 (0,40; 0,48) Indukcja CYP3A4 przez ryfampicynę | Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Daklinza z ryfampicyną, ryfabutyłą, ryfapentyną lub innymi silnymi induktorami CYP3A4 jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). |
| Ryfabutyna Ryfapentyna | Nie badano interakcji. <i>Przewidywane zmiany stężenia ze względu na indukowanie CYP3A4 przez lek przeciwprątkowy:</i> ↓ Daklataswir | |
| LEKI PRZECIW CHOROBIOM UKŁADU KRĄŻENIA | | |
| <i>Leki przeciwartymiczne</i> | | |
| Digoksyna 0,125 mg raz na dobę (daklataswir 60 mg raz na dobę) | ↑ Digoksyna AUC: 1,27 (1,20; 1,34) C _{max} : 1,65 (1,52; 1,80) C _{min} : 1,18 (1,09; 1,28) Hamowanie P-gp przez daklataswir | Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania digoksyny i produktu leczniczego Daklinza. Na początku należy przepisać najmniejszą dawkę digoksyny. Należy monitorować stężenie digoksyny w surowicy i na tej podstawie dostosować dawkę digoksyny w celu uzyskania pożądanego działania klinicznego. |
| Amiodarona | Interakcje nie zostały zbadane. | Stosować wyłącznie w przypadku braku dostępności alternatywnych metod leczenia. Zaleca się dokładne kontrolowanie w przypadku podawania tego produktu leczniczego w skojarzeniu z produktem Daklinza w skojarzeniu z sofosbuwirem (patrz punkty 4.4 i 4.8). |

Tabela 4: Interakcje i zalecenia dotyczące dawkowania z innymi produktami leczniczymi

| Produkty lecznicze wg dziedzin terapeutycznych | Interakcja | Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania |
|---|--|--|
| <i>Blokery kanału wapniowego</i> | | |
| Diltiazem Nifedypina Amlodypina | Nie badano interakcji. <i>Przewidywane zmiany stężenia ze względu na hamowanie CYP3A4 przez bloker kanału wapniowego:</i> ↑ Daklataswir | Podawanie produktu leczniczego Daklinza z którymkolwiek z wymienionych blokerów kanału wapniowego może powodować zwiększenie stężenia daklataswiru. Zaleca się zachowanie ostrożności. |
| Werapamil | Nie badano interakcji. <i>Przewidywane zmiany stężenia ze względu na hamowanie CYP3A4 i P-gp przez werapamil:</i> ↑ Daklataswir | Podawanie produktu leczniczego Daklinza z werapamilen może powodować zwiększenie stężenia daklataswiru. Zaleca się zachowanie ostrożności. |
| KORTYKOSTEROIDY | | |
| Deksametazon podawany ogólnoustrojowo | Nie badano interakcji. <i>Przewidywane zmiany stężenia ze względu na indukowanie CYP3A4 przez deksametazon:</i> ↓ Daklataswir | Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Daklinza z deksametazonem podawanym ogólnoustrojowo lub innymi silnymi induktorami CYP3A4 jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). |
| SUPLEMENTY ZIOŁOWE | | |
| Ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>) | Nie badano interakcji. <i>Przewidywane zmiany stężenia ze względu na indukowanie CYP3A4 przez ziele dziurawca:</i> ↓ Daklataswir | Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Daklinza z ziołem dziurawca lub innymi silnymi induktorami CYP3A4 jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). |
| HORMONALNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE | | |
| Etynyloestradiol 35 µg raz na dobę przez 21 dni + norgestymat 0,180/0,215/0,250 mg raz na dobę przez 7/7/7 dni (daklataswir 60 mg raz na dobę) | ↔ Etynyloestradiol AUC: 1,01 (0,95; 1,07) C _{max} : 1,11 (1,02; 1,20) ↔ Norelgestromin 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) | W przypadku stosowania produktu leczniczego Daklinza zaleca się przyjmowanie doustnego środka antykoncepcyjnego zawierającego 35 µg etynyloestradiolu oraz 0,180/0,215/0,250 mg norgestymatu. Nie badano innych doustnych środków antykoncepcyjnych. |
| LEKI IMMUNOSUPRESYJNE | | |
| Cyklosporyna 400 mg dawka pojedyncza (daklataswir 60 mg raz na dobę) | ↔ Daklataswir AUC: 1,40 (1,29; 1,53) C _{max} : 1,04 (0,94; 1,15) C _{min} : 1,56 (1,41; 1,71) ↔ Cyklosporyna AUC: 1,03 (0,97; 1,09) C _{max} : 0,96 (0,91; 1,02) | W przypadku jednoczesnego podawania produktu Daklinza z cyklosporyną, takrolimusem, syrolimusem lub mykofenolanem mofetylu nie jest konieczne dostosowanie dawki żadnego produktu leczniczego. |

Tabela 4: Interakcje i zalecenia dotyczące dawkowania z innymi produktami leczniczymi

| Produkty lecznicze wg dziedzin terapeutycznych | Interakcja | Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania |
|---|---|--|
| Takrolimus 5 mg dawka pojedyncza (daklataswir 60 mg raz na dobę) | ↔ Daklataswir AUC: 1,05 (1,03; 1,07) C _{max} : 1,07 (1,02; 1,12) C _{min} : 1,10 (1,03; 1,19) ↔ Takrolimus AUC: 1,00 (0,88; 1,13) C _{max} : 1,05 (0,90; 1,23) | |
| Syrolimus Mykofenolan mofetylu | Nie badano interakcji. <i>Przewidywane zmiany stężenia:</i> ↔ Daklataswir ↔ Lek immunosupresyjny | |
| LEKI ZMNIEJSZAJĄCE STĘŻENIE LIPIDÓW | | |
| <i>Inhibitory reduktazy HMG-CoA</i> | | |
| Rozuwastatyna 10 mg dawka pojedyncza (daklataswir 60 mg raz na dobę) | ↑ Rozuwastatyna AUC: 1,58 (1,44; 1,74) C _{max} : 2,04 (1,83; 2,26) Hamowanie OATP 1B1 i BCRP przez daklataswir | Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Daklinza z rozuwastatyną lub innymi substratami OATP 1B1 lub BCRP. |
| Atorwastatyna Fluwastatyna Symwastatyna Pitawastatyna Prawastatyna | Nie badano interakcji. <i>Przewidywane zmiany stężenia ze względu na hamowanie OATP 1B1 i (lub) BCRP przez daklataswir:</i> ↑ Stężenie statyny | |
| OPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓLOWE | | |
| Buprenorfina/nalokson, 8/2 mg do 24/6 mg raz na dobę zindywidualizowana dawka* (daklataswir 60 mg raz na dobę) * Oceniano u osób dorosłych uzależnionych od opioidów, otrzymujących stabilne leczenie podtrzymujące buprenorfiną/naloksonem. | ↔ Daklataswir AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↔* ↑ Buprenorfina AUC: 1,37 (1,24; 1,52) C _{max} : 1,30 (1,03; 1,64) C _{min} : 1,17 (1,03; 1,32) ↑ Norbuprenorfina AUC: 1,62 (1,30; 2,02) C _{max} : 1,65 (1,38; 1,99) C _{min} : 1,46 (1,12; 1,89) *Porównano z danymi historycznymi. | Może nie być konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza ani buprenorfiny, ale zaleca się monitorowanie pacjentów pod kątem objawów toksycznego działania opioidów. |

Tabela 4: Interakcje i zalecenia dotyczące dawkowania z innymi produktami leczniczymi

| Produkty lecznicze wg dziedzin terapeutycznych | Interakcja | Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania |
|---|---|--|
| Metadon, 40-120 mg raz na dobę zindywidualizowana dawka* (daklataswir 60 mg raz na dobę) * Oceniano u osób dorosłych uzależnionych od opioidów, otrzymujących stabilne leczenie podtrzymujące metadonem. | ↔ Daklataswir AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↔* ↔ R-metadon AUC: 1,08 (0,94; 1,24) C _{max} : 1,07 (0,97; 1,18) C _{min} : 1,08 (0,93; 1,26) *Porównano z danymi historycznymi. | Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza ani metadonu. |
| LEKI USPOKAJAJĄCE | | |
| <i>Benzodiazepiny</i> | | |
| Midazolam 5 mg dawka pojedyncza (daklataswir 60 mg raz na dobę) | ↔ Midazolam AUC: 0,87 (0,83; 0,92) C _{max} : 0,95 (0,88; 1,04) | Nie jest konieczne dostosowanie dawki midazolamu, innych benzodiazepin ani innych substratów CYP3A4 w przypadku jednoczesnego podawania z produktem leczniczym Daklinza. |
| Triazolam Alprazolam | Nie badano interakcji. <i>Przewidywane zmiany stężenia:</i> ↔ Triazolam ↔ Alprazolam | Nie badano interakcji. |

Nie oczekuje się klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę któregośkolwiek z produktów leczniczych w razie jednoczesnego podawania daklataswiru z którymkolwiek z następujących leków: inhibitory PDE-5, produkty lecznicze z klasy inhibitorów konwertazy (np. enalapryl), produkty lecznicze z klasy antagonistów receptora angiotensyny II (np. losartan, irbesartan, olmesartan, kandesartan, walsartan), dizopiramid, propafenon, flekainid, meksylityna, chinidyna lub leki zobojętniające kwas żołądkowy.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania daklataswiru u kobiet w ciąży.

Badania daklataswiru na zwierzętach wykazały jego działanie embriotoksyczne i teratogenne (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Produktu leczniczego Daklinza nie należy stosować w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji (patrz punkt 4.4). Wysoce skuteczną metodę antykoncepcji należy stosować jeszcze przez 5 tygodni po zakończeniu leczenia produktem Daklinza (patrz punkt 4.5).

Ponieważ produkt leczniczy Daklinza jest stosowany w skojarzeniu z innymi lekami, należy uwzględnić przeciwwskazania i ostrzeżenia dla tych produktów leczniczych.

W celu uzyskania szczegółowych informacji dotyczących zaleceń w ciąży oraz antykoncepcji należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego rybawiryny i peginterferonu alfa.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy daklataswir przenika do mleka ludzkiego. Dostępne dane farmakokinetyczne i toksykologiczne pochodzące z badań u zwierząt wykazały obecność daklataswiru i jego metabolitów

w mleku (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Matki należy poinformować, aby nie karmiły piersią, jeśli przyjmują produkt leczniczy Daklinza.

Płodność

Nie są dostępne dane dotyczące wpływu produktu leczniczego Daklinza na płodność u ludzi. U szczurów nie stwierdzono wpływu na parzenie się ani na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas leczenia produktem Daklinza w skojarzeniu z sofosbuwirem zgłaszano zawroty głowy, natomiast podczas leczenia produktem Daklinza w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną zgłaszano zawroty głowy, zaburzenia uwagi, niewyraźne widzenie i zmniejszenie ostrości widzenia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa daklataswiru opiera się na danych pochodzących od 2215 pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV, którzy otrzymywali produkt leczniczy Daklinza raz na dobę albo w skojarzeniu z sofosbuwirem z lub bez rybawiryny (n = 679, dane zbiorcze), albo w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną (n = 1536, dane zbiorcze) w ramach 14 badań klinicznych.

Daklinza w skojarzeniu z sofosbuwirem

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane obejmowały zmęczenie, ból głowy i nudności. Działania niepożądane 3. stopnia zgłaszano u mniej niż 1% pacjentów, a u żadnego pacjenta nie wystąpiły działania niepożądane 4. stopnia. Czterech pacjentów przerwało leczenie produktem Daklinza z powodu działań niepożądanych, z których tylko jedno zostało uznane za związane z badaną terapią.

Daklinza w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane obejmowały zmęczenie, ból głowy, świąd, niedokrwistość, objawy grypopodobne, nudności, bezsenność, neutropenię, osłabienie, wysypkę, zmniejszenie apetytu, suchość skóry, łysienie, gorączkę, bóle mięśni, drażliwość, kaszel, biegunkę, duszność i bóle stawów. Do najczęstszych działań niepożądanych o ciężkości co najmniej 3. stopnia (częstość 1% lub większa) należały: neutropenia, niedokrwistość, limfopenia i małopłytkowość. Profil bezpieczeństwa daklataswiru stosowanego w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną był podobny do obserwowanego w przypadku samego peginterferonu alfa i rybawiryny, w tym także u pacjentów z marskością.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymieniono w Tabeli 5 według schematu leczenia, klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) oraz bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 5: Działania niepożądane w badaniach klinicznych

| Klasyfikacja układów i narządów | Działania niepożądane | |
|--|---|-------------------------------|
| | Daklinza +sofosbuwir + rybawiryna N=203 | Daklinza +sofosbuwir N=476 |
| Częstość występowania | | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | |
| bardzo często | niedokrwistość | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | |
| często | zmniejszenie apetytu | |
| Zaburzenia psychiczne | | |
| często | bezsenność, drażliwość | bezsenność |

Tabela 5: Działa niepożądane w badaniach klinicznych

| Klasyfikacja układów i narządów | Działania niepożądane | |
|---|---|--|
| Częstość występowania | <i>Daklinza +sofosbuwir + rybawiryna N=203</i> | <i>Daklinza +sofosbuwir N=476</i> |
| Zaburzenia układu nerwowego | | |
| bardzo często | ból głowy | ból głowy |
| często | zawroty głowy, migrena | zawroty głowy, migrena |
| Zaburzenia naczyniowe | | |
| często | uderzenia gorąca | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | |
| często | duszność, duszność wysiłkowa, kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa | |
| Zaburzenia układu pokarmowego | | |
| bardzo często | nudności | |
| często | biegunka, wymioty, bóle w nadbrzuszu, refluks żołądkowo-przelykowy, zaparcia, suchość w jamie ustnej, wzdęcia | nudności, biegunka, bóle w nadbrzuszu |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | |
| często | wysypka, łysienie, świąd, suchość skóry | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | |
| często | ból stawów, ból mięśni | ból stawów, ból mięśni |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | |
| bardzo często | zmęczenie | zmęczenie |

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

W badaniach klinicznych dotyczących produktu leczniczego Daklinza stosowanego w skojarzeniu z sofosbuwirem w połączeniu z rybawiryną lub bez rybawiryny u 2% pacjentów wystąpiło zmniejszenie stężenia hemoglobiny 3. stopnia; wszyscy ci pacjenci otrzymywali produkt leczniczy Daklinza + sofosbuwir + rybawiryne. Zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej 3/4. stopnia zaobserwowano u 5% pacjentów (wszystkie przypadki u pacjentów równocześnie zakażonych HIV, otrzymujących jednocześnie atazanawir z marskością wątroby klasy A, B lub C wg skali Childa-Pugha lub po przeszczepieniu wątroby).

Opis wybranych reakcji niepożądanych

Arytmie serca

Przypadki ciężkiej bradykardii i bloku serca zaobserwowano, gdy produkt Daklinza stosowano w skojarzeniu z sofosbuwirem i jednocześnie podawano amiodaron i/lub inne leki zmniejszające częstość uderzeń serca (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Daklinza u dzieci i młodzieży w wieku <18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przypadkowego przedawkowania daklataswiru w badaniach klinicznych są ograniczone. W badaniach klinicznych fazy 1, u zdrowych osób, które otrzymywały dawkę do 100 mg raz na dobę przez okres do 14 dni lub w pojedynczych dawkach do 200 mg nie wystąpiły żadne nieoczekiwane działania niepożądane.

Nie ma swoistego antidotum na przedawkowanie daklataswiru. Leczenie przedawkowania daklataswiru polega na ogólnym leczeniu wspomagającym, w tym monitorowaniu funkcji życiowych i obserwacji stanu klinicznego pacjenta. Ze względu na to, że daklataswir silnie wiąże się z białkami (99%) i ma masę cząsteczkową >500, jest mało prawdopodobne, aby dializa znacznie zmniejszała stężenie daklataswiru w osoczu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC: J05AP07

Mechanizm działania

Daklataswir jest inhibitorem niestrukturalnego białka 5A (NS5A), wielofunkcyjnego białka będącego istotnym składnikiem kompleksu replikacji HCV. Daklataswir hamuje zarówno replikację wirusowego RNA, jak i tworzenie wirionu.

Działanie przeciwwirusowe w hodowli komórkowej

W testach z zastosowaniem komórkowego replikonu daklataswir jest inhibitorem replikacji HCV o genotypach 1a i 1b; wartości stężenia skutecznego (redukcja o 50%, EC₅₀) wyniosły odpowiednio 0,003-0,050 i 0,001-0,009 nM, w zależności od metody testu. Wartości EC₅₀ daklataswiru w testach replikonu wynosiły 0,003-1,25 nM dla genotypów 1a, 4a, 5a i 6a oraz 0,034-19 nM dla genotypu 2a, a także 0,020 nM dla zakaźnego genotypu 2a (JFH-1) wirusa.

Daklataswir wykazał dodatkowe działanie synergiczne z interferonem alfa, inhibitorami niestrukturalnego białka 3 (NS3) proteazy HCV, inhibitorami nienukleozydowymi niestrukturalnego białka 5B (NS5B) HCV, oraz nukleozydowymi analogami NS5B HCV w badaniach skojarzeń leków w testach z zastosowaniem komórkowego replikonu HCV. Nie stwierdzono wpływu antagonistycznego na działanie przeciwwirusowe.

Nie stwierdzono klinicznie istotnego działania przeciwwirusowego przeciw różnym wirusom RNA i DNA, w tym HIV, co potwierdza, że daklataswir, który hamuje cel swoisty dla HCV, jest wysoce selektywny wobec HCV.

Oporność w hodowli komórkowej

W testach z zastosowaniem komórkowego replikonu stwierdzono substytucje powodujące oporność na daklataswir w genotypach 1-4 w obrębie 100 aminokwasów w rejonie N-końcowym NS5A.

W przypadku genotypu 1b często obserwowanymi substytucjami związanymi z opornością były substytucje L31V i Y93H, podczas gdy w przypadku genotypu 1a były nimi substytucje M28T, L31V/M, Q30E/H/R i Y93C/H/N. Substytucje te powodowały niewielką oporność (EC₅₀ <1 nM) w przypadku genotypu 1b i większą oporność w przypadku genotypu 1a (EC₅₀ do 350 nM). Warianty substytucji jednego aminokwasu związane z największą opornością w przypadku genotypu 2a i genotypu 3a obejmowały odpowiednio substytucję F28S (EC₅₀ >300 nM) i Y93H (EC₅₀ >1000 nM). W zakażeniu genotypem 4 często dochodziło do selekcji substytucji aminokwasów w pozycjach 30 i 93 (EC₅₀ <16 nM).

Oporność krzyżowa

Replikony HCV z ekspresją substytucji związanych z opornością na daklataswir pozostawały w pełni wrażliwe na interferon alfa i inne leki przeciw HCV o różnych mechanizmach działania, takie jak inhibitory proteazy NS3 oraz inhibitory (nukleozydowe i nienukleozydowe) polimerazy NS5B.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W większości badań klinicznych dotyczących daklataswiru stosowanego w skojarzeniu z sofosbuwirem lub z peginterferonem alfa i rybawiryną, wiramię RNA HCV w osoczu oceniano przy użyciu testu COBAS TaqMan HCV (w wersji 2.0), przeznaczonego do stosowania z analizatorem High Pure System, przy dolnej granicy oznaczalności (ang. lower limit of quantification, LLOQ) 25 j.m./ml. Wiramię RNA HCV w badaniu ALLY-3C (AI444379) oceniano za pomocą testu firmy Roche COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV (w wersji 2.0), przy LLOQ 15 j.m./ml. Wartość SVR była pierwszorzędnym punktem końcowym dla określenia odsetka wyleczeń zakażeń HCV, które w badaniach AI444040, ALLY-1 (AI444215), ALLY-2 (AI444216), ALLY-3 (AI444218), ALLY-3C (AI444379), AI444042 i AI444043 zdefiniowano jako miano RNA HCV poniżej wartości LLOQ po 12 tygodniach od zakończenia leczenia (SVR12) oraz jako niewykrywalne miano RNA HCV po 24 tygodniach od zakończenia leczenia (SVR24) w badaniu AI444010.

Daklataswir w połączeniu z sofosbuwirem

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania daklataswiru w dawce 60 mg raz na dobę w skojarzeniu z sofosbuwirem w dawce 400 mg raz na dobę w leczeniu pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV oceniono w pięciu badaniach otwartej próby (AI444040, ALLY-1, ALLY-2, ALLY-3 i ALLY-3C).

W badaniu AI444040, 211 dorosłych pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 1, 2, lub 3 i bez marskości wątroby otrzymywało daklataswir i sofosbuwir, z lub bez rybawiryny. Spośród 167 pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 1, 126 nie było wcześniej leczonych, a u 41 wcześniejsze leczenie w schemacie z PI (boceprewir lub telaprewir) zakończyło się niepowodzeniem. Żaden z 44 pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 2 (n=26) lub 3 (n=18) nie był wcześniej leczony. Czas trwania leczenia wynosił 12 tygodni, u 82 dotychczas nieleczonych pacjentów z HCV genotypu 1, i 24 tygodnie u wszystkich pozostałych pacjentów w badaniu. Mediana wieku 211 pacjentów wynosiła 54 lata (zakres: 20 do 70); 83% było rasy białej; 12% rasy czarnej lub Afroamerykanów; 2% stanowili Azjaci; 20% Hiszpanie lub Latynosi. Średni wynik w badaniu FibroTest (zwalidowany nieinwazyjny test diagnostyczny) wynosił 0,460 (zakres: 0,03 do 0,89). Przeliczenie punktów FibroTest do analogicznej punktacji w skali METAVIR wykazało, że 35% wszystkich pacjentów (49% pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem PI, 30% pacjentów z genotypem 2 lub 3) miało zwłóknienie wątroby stopnia \geq F3. U większości pacjentów (71%, w tym 98% po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem PI) występowały genotypy IL-28B rs12979860 nie-CC.

SVR12 osiągnięto u 99% pacjentów z HCV genotypu 1, 96% z genotypem 2 i 89% z genotypem 3 (patrz Tabele 6 i 7). Odpowiedź była szybka (wiramię w 4. tygodniu wykazała, że więcej niż 97% pacjentów odpowiedziało na leczenie), niezależnie od podtypu HCV (1a lub 1b), genotypu IL28B lub stosowania rybawiryny. Wśród pacjentów wcześniej nieleczonych z wynikami oznaczenia miana RNA HCV zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu obserwacji, zgodność między SVR12 i SVR24 wynosiła 99,5% niezależnie od czasu trwania leczenia.

U dotychczas nieleczonych pacjentów z HCV genotypu 1, którzy otrzymywali leczenie przez 12 tygodni stwierdzono podobną odpowiedź, jak u pacjentów leczonych przez 24 tygodnie (Tabela 6).

Tabela 4: Wyniki leczenia: daklataswir w połączeniu z sofosbuwirem, HCV genotypu 1 w badaniu AI444040

| | Pacjenci wcześniej nieleczeni | | | Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia telaprewirem lub boceprewirem | | |
|------------------------------|----------------------------------|---|------------------|---|---|-----------------|
| | daklataswir + sofosbuwir N=70 | daklataswir + sofosbuwir + rybawiryna N=56 | Wszyscy N=126 | daklataswir + sofosbuwir N=21 | daklataswir + sofosbuwir + rybawiryna N=20 | Wszyscy N=41 |
| Zakończenie leczenia RNA HCV | 70 (100%) | 56 (100%) | 126 (100%) | 19 (91%) | 19 (95%) | 38 (93%) |

Tabela 6: Wyniki leczenia: daklataswir w połączeniu z sofosbuwirem, HCV genotypu 1 w badaniu AI444040

| | Pacjenci wcześniej nieleczeni | | | Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia telaprewirem lub boceprewirem | | |
|---------------------------------------|----------------------------------|---|------------------|---|---|-----------------|
| | daklataswir + sofosbuwir N=70 | daklataswir + sofosbuwir + rybawiryna N=56 | Wszyscy N=126 | daklataswir + sofosbuwir N=21 | daklataswir + sofosbuwir + rybawiryna N=20 | Wszyscy N=41 |
| niewykrywalne | | | | | | |
| SVR12 (ogółem)* | 70 (100%) | 55 (98%)* | 125 (99%)* | 21 (100%) | 20 (100%) | 41 (100%) |
| 12 tygodniowy czas trwania leczenia | 41/41 (100%) | 40/41 (98%) | 81/82 (99%) | -- | -- | -- |
| 24 tygodniowy czas trwania leczenia | 29/29 (100%) | 15/15 (100%) | 44/44 (100%) | 21 (100%) | 20 (100%) | 41 (100%) |
| zwłóknienie wątroby stopnia \geq F3 | -- | -- | 41/41 (100%) | -- | -- | 20/20 (100%) |

* Pacjentów, u których brakowało danych z tygodnia 12. obserwacji, uznano za osoby z odpowiedzią, jeżeli ich następną dostępną wartość miana RNA HCV wynosiła <LLOQ. U jednego pacjenta wcześniej nieleczonego brakowało danych z 12. i 24. tygodnia po leczeniu.

Tabela 7: Wyniki leczenia: daklataswir w połączeniu z sofosbuwirem przez 24 tygodnie, wcześniej nieleczeni pacjenci z HCV genotypu 2 lub 3 w badaniu AI444040

| | Genotyp 2 | | | Genotyp 3 | | |
|--|----------------------------------|--|---------------------------|----------------------------------|--|---------------------------|
| | daklataswir + sofosbuwir N=17 | daklataswir + sofosbuwir + rybawiryna N=9 | Wszyscy Genotyp 2 N=26 | daklataswir + sofosbuwir N=13 | daklataswir + sofosbuwir + rybawiryna N=5 | Wszyscy Genotyp 3 N=18 |
| Zakończenie leczenia RNA HCV niewykrywalne | 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%) |
| zwłóknienie wątroby stopnia \geq F3 | | | 8/8 (100%) | | | 5/5 (100%) |
| Niepowodzenie wirusologiczne | | | | | | |
| Przełom wirusologiczny** | 0 | 0 | 0 | 1 (8%) | 0 | 1 (6%) |
| Nawrót** | 0 | 0 | 0 | 1/11 (9%) | 0 | 1/16 (6%) |

* Pacjentów, u których brakowało danych z tygodnia 12. obserwacji, uznano za osoby z odpowiedzią, jeżeli ich następną dostępną wartość miana RNA HCV wynosiła <LLOQ. U jednego pacjenta zakażonego HCV genotypu 2 brakowało danych z 12. i 24. tygodnia po leczeniu.

** Pacjent z przełomem wirusologicznym spełnił oryginalną określoną w protokole definicję potwierdzonego miana RNA HCV <LLOQ, wykrywalnego w 8. tygodniu leczenia. Nawrót zdefiniowano jako miano RNA HCV \geq LLOQ w okresie obserwacji po uzyskaniu miana RNA HCV <LLOQ na zakończenie leczenia. Nawrót obejmuje obserwację do 24. tygodnia monitorowania.

Zaawansowana marskość wątroby i stan po przeszczepieniu wątroby (ALLY-1)

W badaniu ALLY-1 oceniano schemat leczenia obejmujący daklataswir, sofosbuwir i rybawiryne, stosowany przez 12 tygodni u 113 osób dorosłych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C i marskością wątroby klasy A, B lub C wg skali Childa-Pugha (n=60) lub nawrotem zakażenia HCV po przeszczepieniu wątroby (n=53). Do badania kwalifikowano pacjentów zakażonych genotypem 1, 2, 3, 4, 5 lub 6 HCV. Pacjenci otrzymywali daklataswir w dawce 60 mg raz na dobę, sofosbuwir w dawce 400 mg raz na dobę oraz rybawiryne (w dawce początkowej 600 mg) przez 12 tygodni, a następnie byli obserwowani przez 24 tygodnie po leczeniu. Dane demograficzne pacjentów i główne cechy choroby przedstawiono w Tabeli 8.

Tabela 8: Dane demograficzne pacjentów i główne cechy choroby w badaniu ALLY-1

| | Kohorta z marskością N = 60 | Po przeszczepieniu wątroby N = 53 |
|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| Wiek (lata): mediana (zakres) | 58 (19-75) | 59 (22-82) |
| Rasa: Biała | 57 (95%) | 51 (96%) |
| Czarna/Afroamerykanie | 3 (5%) | 1 (2%) |
| Inni | 0 | 1 (2%) |
| Genotyp HCV: | | |
| 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%) |
| Stadium włóknienia | | |
| F0 | 0 | 6 (11%) |
| F1 | 1 (2%) | 10 (19%) |
| F2 | 3 (5%) | 7 (13%) |
| F3 | 8 (13%) | 13 (25%) |
| F4 | 48 (80%) | 16 (30%) |
| Nie podano | 0 | 1 (2%) |
| Klasy CP | | N.o. |
| CP A | 12 (20%) | |
| CP B | 32 (53%) | |
| CP C | 16 (27%) | |
| Wynik w skali MELD | | N.o. |
| średnia | 13,3 | |
| mediana | 13,0 | |
| Q1, Q3 | 10, 16 | |
| min., maks: | 8, 27 | |

N.o.: Nie określono

Odpowiedź SVR12 uzyskano u 83% (50/60) pacjentów w kohorcie z marskością, przy czym wystąpiła wyraźna różnica pomiędzy pacjentami z chorobą klasy A lub B wg skali Childa-Pugha (92–94%) gdy porównano z pacjentami z chorobą klasy C wg skali Childa-Pugha oraz 94% pacjentów w kohorcie po przeszczepieniu wątroby (Tabela 9). Wskaźniki SVR były porównywalne niezależnie od wieku, rasy, płci, statusu alleli IL28B oraz wyjściowego miana RNA HCV. W kohorcie pacjentów z marskością wątroby 4 pacjentom z rakiem wątrobowokomórkowym przeszczepiono wątroby po 1–71 dniach leczenia; u 3 z nich leczenie kontynuowano przez 12 tygodni po przeszczepieniu wątroby, a u jednego pacjenta, który był leczony przez 23 dni przed przeszczepieniem, nie kontynuowano leczenia. U wszystkich 4 pacjentów osiągnięto odpowiedź SVR12.

Tabela 9: Wyniki leczenia, daklataswir w połączeniu z sofosbuwirem i rybawiryną przez 12 tygodni, pacjenci z marskością lub nawrotem zakażenia HCV po przeszczepieniu wątroby, badanie ALLY-1

| | Kohorta z marskością N=60 | | Po przeszczepieniu wątroby N=53 | |
|-----------------------|------------------------------|-------------|------------------------------------|------------|
| Zakończenie leczenia | | | | |
| RNA HCV niewykrywalne | 58/60 (97%) | | 53/53 (100%) | |
| | SVR12 | Nawrót | SVR12 | Nawrót |
| Wszyscy pacjenci | 50/60 (83%) | 9/58* (16%) | 50/53 (94%) | 3/53 (6%) |
| Marskość wątroby | | | N.o. | N.o. |
| CP A | 11/12 (92%) | 1/12 (8%) | | |
| CP B | 30/32 (94%) | 2/32 (6%) | | |
| CP C | 9/16 (56%) | 6/14 (43%) | | |
| Genotyp 1 | 37/45 (82%) | 7/45 (16%) | 39/41 (95%) | 2/41 (5%) |
| 1a | 26/34 (77%) | 7/33 (21%) | 30/31 (97%) | 1/31 (3%) |
| 1b | 11/11 (100%) | 0% | 9/10 (90%) | 1/10 (10%) |
| Genotyp 2 | 4/5 (80%) | 1/5 (20%) | -- | -- |
| Genotyp 3 | 5/6 (83%) | 1/6 (17%) | 10/11 (91%) | 1/11 (9%) |
| Genotyp 4 | 4/4 (100%) | 0% | -- | -- |
| Genotyp 6 | -- | -- | 1/1 (100%) | 0% |

N.o.: Nie określono

* U 2 pacjentów miano HCV RNA było wykrywalne w chwili zakończenia leczenia; u 1 z tych pacjentów uzyskano SVR.

Równoczesne zakażenie HCV i HIV (ALLY-2)

W badaniu ALLY-2 oceniano jednoczesne podawanie daklataswiru i sofosbuwiru przez 12 tygodni u 153 dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C i równocześnie zakażonych HIV; 101 pacjentów nie było wcześniej leczonych na zakażenie HCV, a u 52 pacjentów stwierdzono nieskuteczność wcześniejszego leczenia zakażenia HCV. Do badania kwalifikowano pacjentów zakażonych genotypem 1, 2, 3, 4, 5 lub 6 HCV, w tym pacjentów z wyrównaną marskością (klasa A wg skali Childa-Pugha). Dawkę daklataswiru dostosowano odpowiednio do stosowanego jednocześnie leczenia przeciwretrowirusowego. Dane demograficzne pacjentów i główne cechy choroby przedstawiono w Tabeli 10.

Tabela 10. Dane demograficzne i cechy wyjściowe w badaniu ALLY-2

| Rozkład pacjentów | daklataswir + sofosbuwir 12 tygodni N = 153 |
|-------------------------------|---|
| Wiek (lata): mediana (zakres) | 53 (24-71) |
| Rasa: | |
| Biała | 97 (63%) |
| Czarna/Afroamerykanie | 50 (33%) |
| Inni | 6 (4%) |
| Genotyp HCV: | |
| 1a | 104 (68%) |
| 1b | 23 (15%) |
| 2 | 13 (8%) |

Tabela 10: Dane demograficzne i cechy wyjściowe w badaniu ALLY-2

| Rozkład pacjentów | daklataswir + sofosbuwir | |
|-------------------------------------|--------------------------|--|
| | 12 tygodni N = 153 | |
| 3 | 10 (7%) | |
| 4 | 3 (2%) | |
| Wyrównana marskość wątroby | 24 (16%) | |
| Równoczesne leczenie zakażenia HIV: | 70 (46%) | |
| Oparte na PI | | |
| Oparte na NNRTI | 40 (26%) | |
| Inne | 41 (27%) | |
| Niestosowane | 2 (1%) | |

Ogółem w badaniu ALLY-2 uzyskano odpowiedź SVR12 u 97% (149/153) pacjentów otrzymujących daklataswir i sofosbuwir przez 12 tygodni. Wskaźniki SVR wynosiły >94% dla wszystkich schematów skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. Combination antiretroviral therapy, cART), w tym leczenia opartego na wzmocnionych PI, NNRTI oraz na inhibitorach integrazy (INSTI).

Wskaźniki SVR były porównywalne niezależnie od schematu leczenia zakażenia HIV, wieku, rasy, płci, statusu alleli IL28B oraz wyjściowego miana RNA HCV. Wyniki według wcześniejszego leczenia przedstawiono w Tabeli 11.

Trzecią leczoną grupę w badaniu ALLY-2 stanowiło 50 wcześniej nieleczonych pacjentów zakażonych wirusem HCV równocześnie zakażonych HIV, którzy otrzymywali daklataswir i sofosbuwir przez 8 tygodni. Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka tych 50 pacjentów były ogólnie porównywalne do tych u pacjentów, którzy otrzymywali badane leczenie przez 12 tygodni. Wskaźnik SVR dla pacjentów leczonych przez 8 tygodni był niższy w przypadku takiego czasu stosowania leczenia, co przedstawiono w Tabeli 11.

Tabela 11: Wyniki leczenia, daklataswir w połączeniu z sofosbuwirem u pacjentów z współistniejącym zakażeniem HCV/HIV w badaniu ALLY-2

| | 8-tygodniowy okres leczenia | | 12-tygodniowy okres leczenia | |
|--------------------------|--|---|---|--|
| | Wcześniej nielezione zakażenie HCV N=50 | Wcześniej nielezione zakażenie HCV N=101 | Wcześniej nielezione zakażenie HCV N=101 | Wcześniej leczone zakażenie HCV* N=52 |
| Zakończenie leczenia | | | | |
| RNA HCV niewykrywalne | 50/50 (100%) | 100/101 (99%) | 52/52 (100%) | |
| SVR12 | 38/50 (76%) | 98/101 (97%) | 51/52 (98%) | |
| Brak marskości wątroby** | 34/44 (77%) | 88/90 (98%) | 34/34 (100%) | |
| Z marskością wątroby** | 3/5 (60%) | 8/9 (89%) | 14/15 (93%) | |
| Genotyp 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%) | |
| Genotyp 2 | 5/6 (83%) | 11/11 (100%) | 2/2 (100%) | |
| Genotyp 3 | 2/3 (67%) | 6/6 (100%) | 4/4 (100%) | |
| Genotyp 4 | 0 | 1/1 (100%) | 2/2 (100%) | |

Tabela 11: Wyniki leczenia, daklataswir w połączeniu z sofosbuwirem u pacjentów z współistniejącym zakażeniem HCV/HIV w badaniu ALLY-2

| | 8-tygodniowy okres leczenia | 12-tygodniowy okres leczenia | |
|---------------------------------------|--|---|--|
| | Wcześniej nieleczone zakażenie HCV N=50 | Wcześniej nieleczone zakażenie HCV N=101 | Wcześniej leczone zakażenie HCV* N=52 |
| Niepowodzenie wirusologiczne | | | |
| RNA HCV wykrywalne na koniec leczenia | 0 | 1/101 (1%) | 0 |
| Nawrót | 10/50 (20%) | 1/100 (1%) | 1/52 (2%) |
| Brak danych z okresu po leczeniu | 2/50 (4%) | 1/101 (1%) | 0 |

* Głównie terapia oparta na interferonie +/-NS3/4 PI.

** Marskość wątroby stwierdzano na podstawie biopsji wątroby, FibroScan >14,5 kPa lub wyniku FibroTest $\geq 0,75$ oraz współczynnika aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); płytki krwi (APRI) >2. U 5 pacjentów status marskości był nieokreślony.

HCV genotypu 3 (ALLY-3)

W badaniu ALLY-3 oceniano podawanie daklatasawiru w skojarzeniu z sofosbuwirem przez 12 tygodni u 152 dorosłych pacjentów zakażonych HCV genotypu 3; 101 pacjentów nie było wcześniej leczonych, a u 51 pacjentów wcześniejsze leczenie przeciwwirusowe było nieskuteczne. Mediana wieku wynosiła 55 lat (zakres: od 24 do 73); 90% pacjentów stanowili biali; 4% stanowili czarni/Afroamerykanie; 5% stanowili Azjaci; 16% było pochodzenia hiszpańskiego lub latynoskiego. Mediana wirerii wynosiła 6,42 log₁₀ IU/ml, a 21% pacjentów miało wyrównaną marskość wątroby. U większości pacjentów (61%) występowały inne niż CC genotypy IL-28B rs12979860.

SVR12 uzyskano u 90% wcześniej nieleczonych pacjentów i 86% wcześniej leczonych pacjentów. Odpowiedź na leczenie była szybka (wartość wirerii po 4 tygodniach wykazała, że ponad 95% pacjentów odpowiedziało na leczenie), a genotyp IL28B nie miał na nią wpływu. Wskaźniki SVR12 były niższe wśród pacjentów z marskością wątroby (patrz: Tabela 12).

Tabela 12: Wyniki leczenia: daklataswir w połączeniu z sofosbuwirem przez 12 tygodni, pacjenci z HCV genotypu 3 w badaniu ALLY-3

| | Pacjenci wcześniej nieleczeni N=101 | Pacjenci wcześniej leczeni* N=51 | Łącznie N=152 |
|---------------------------------------|--|-------------------------------------|------------------|
| Zakończenie leczenia | 100 (99%) | 51 (100%) | 151 (99%) |
| RNA HCV niewykrywalne | | | |
| SVR12** | 91 (90%) | 44 (86%) | 135 (89%) |
| Brak marskości wątroby** | 73/75 (97%) | 32/34 (94%) | 105/109 (96%) |
| Z marskością wątroby** | 11/19 (58%) | 9/13 (69%) | 20/32 (63%) |
| Niepowodzenie wirusologiczne | | | |
| Przełom wirusologiczny | 0 | 0 | 0 |
| Wykrywalne RNA HCV na koniec leczenia | 1 (1%) | 0 | 1 (0,7%) |

Tabela 12: Wyniki leczenia: daklataswir w połączeniu z sofosbuwirem przez 12 tygodni, pacjenci z HCV genotypu 3 w badaniu ALLY-3

| | Pacjenci wcześniej nieleczeni N=101 | Pacjenci wcześniej leczeni* N=51 | Łącznie N=152 |
|--------|--|---|--------------------------|
| Nawrót | 9/100 (9%) | 7/51 (14%) | 16/151 (11%) |

* Głównie terapia oparta na interferonie, ale 7 pacjentów otrzymywało sofosbuwir + rybawiryne, a 2 pacjentów otrzymywało inhibitor cyklofiliny.

** Marskość wątroby stwierdzono na podstawie biopsji wątroby (METAVIR F4) u 14 pacjentów, FibroScan >14,6 kPa u 11 pacjentów lub wynik FibroTest $\geq 0,75$ oraz współczynnika aminotransferaza asparaginianowa (AspAT): płytki krwi (APRI) >2 u 7 pacjentów. U 11 pacjentów nie oznaczono statusu marskości wątroby lub był on niejednoznaczny (wynik FibroTest >0,48 do <0,75 lub APRI >1 do <2).

HCV genotypu 3 z wyrównaną marskością wątroby (ALLY-3C)

W badaniu ALLY-3C oceniano stosowanie daklataswiru w połączeniu z sofosbuwirem i rybawiryne przez 24 tygodnie u 78 dorosłych pacjentów zakażonych HCV genotypu 3 z wyrównaną marskością wątroby;

większość pacjentów stanowili mężczyźni (57 [73,1%]); mediana wieku wyniosła 55 lat (zakres: 33 do 70); 88,5% pacjentów było rasy białej, 9,0% stanowili Azjaci, a 2,6% rdzenni mieszkańcy Ameryki lub Alaski; 54 (69,2%) pacjentów nie było wcześniej leczonych, a 24 (30,8%) pacjentów poddawano wcześniej leczeniu. Mediana RNA HCV wyniosła 6,38 \log_{10} j.m./ml; większość pacjentów (59%) miało genotypy IL28B rs12979860 nie-CC. Siedemdziesięciu siedmiu [77 (98,7%)] pacjentów leczonych w tym badaniu było zakażonych HCV genotypu 3a, a 1 pacjent (1,3%) był zakażony HCV genotypu 3b.

SVR12 uzyskano u 88,5% pacjentów, w tym u 92,6% pacjentów wcześniej nieleczonych i u 79,2% wcześniej leczonych (patrz Tabela 13). Odsetek odpowiedzi SVR12 był wysoki w większości podgrup wyróżnionych według płci, wieku, rasy, wyjściowego poziomu RNA HCV oraz genotypu IL28B. U wszystkich 3 pacjentów zakażonych jednocześnie wirusami HCV i HIV osiągnięto odpowiedź SVR12.

Tabela 13: Wyniki leczenia: daklataswir w połączeniu z sofosbuwirem i rybawiryne przez 24 tygodnie, pacjenci z HCV genotypu 3 i marskością wątroby w badaniu ALLY-3C

| | Pacjenci wcześniej nieleczeni N=54 | Pacjenci wcześniej leczeni N=24 | Łącznie N=78 |
|---|---|--|-------------------------|
| Zakończenie leczenia RNA HCV niewykrywalne | 54/54 (100,0%) | 21/24 (87,5%) | 75/78 (96,2%) |
| Pacjenci z odpowiedzią (SVR12) | 50/54 (92,6%) | 19/24 (79,2%) | 69/78 (88,5%)* |
| Pacjenci bez odpowiedzi (bez SVR12) | 4/54 (7,4%) | 5/24 (20,8%) | 9/78 (11,5%) |
| Niepowodzenie wirusologiczne | | | |
| Przełom wirusologiczny | 0 | 0 | 0 |
| Wykrywalne RNA HCV na koniec leczenia | 0 | 2/24 (8,3%) | 2/78 (2,6%) |
| Nawrót | 0 | 2/21 (9,5%) | 2/75 (2,7%) |

Tabela 13: Wyniki leczenia: daklataswir w połączeniu z sofosbuwirem i rybawiryną przez 24 tygodnie, pacjenci z HCV genotypu 3 i marskością wątroby w badaniu ALLY-3C

| | Pacjenci wcześniej nieleczeni N=54 | Pacjenci wcześniej leczeni N=24 | Łącznie N=78 |
|---|--|---------------------------------------|-----------------|
| Bez niepowodzenia wirusologicznego | | | |
| Inni pacjenci bez odpowiedzi** | 4/54 (7,4%) | 0 | 4/78 (5,1%) |
| Brak pomiarów HCV RNA w trakcie leczenia | 0 | 1/24 (4,2%) | 1/78 (1,3%) |

* U jednego pacjenta poddawanego wcześniej leczeniu osiągnięto odpowiedź SVR12 zgodnie z lokalnymi wynikami badania RNA HCV.

** Do innych pacjentów bez odpowiedzi na leczenie, zaliczono 4 pacjentów z RNA HCV <LLOQ (wartość docelowa niewykryta) na zakończenie leczenia, z którymi utracono kontakt w okresie obserwacji w tygodniu 12 po zakończeniu leczenia i w późniejszych punktach czasowych, oraz 1 pacjent, który nie miał wyników pomiaru RNA HCV podczas leczenia z powodu wczesnego przerwania leczenia.

Podawanie leku ze względów humanitarnych przed dopuszczeniem do obrotu (ang. Compassionate Use)

Pacjentów zakażonych HCV (dowolnym genotypem), z wysokim ryzykiem dekompensacji lub zgonu w ciągu 12 miesięcy w wypadku braku leczenia, leczono w programach podawania leku ze względów humanitarnych przed dopuszczeniem do obrotu. Pacjentów zakażonych genotypem 3. leczono daklatasawirem w skojarzeniu z sofosbuwirem +/- rybawiryną przez 12 lub 24 tygodni, przy czym we wstępnej analizie dłuższy czas leczenia był powiązany z niższym ryzykiem nawrotu (około 5%). Znaczenie włączenia rybawiryny w ramach 24-tygodniowego schematu leczenia jest niejasne. W jednej kohorcie większość pacjentów leczono daklatasawirem w skojarzeniu z sofosbuwirem i rybawiryną przez 12 tygodni. Odsetek nawrotu wynosił około 15% i był podobny u pacjentów zaliczonych do klasy A, B i C wg skali Childa-Pugha. Programy nie pozwalają na bezpośrednie porównanie skuteczności między 12- a 24-tygodniowym schematem leczenia.

Daklataswir w połączeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną

Badania AI444042 i AI444010 były randomizowanymi badaniami prowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania daklataswiru w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną (pegIFN/RBV) w leczeniu przewlekłego zakażenia HCV u wcześniej nieleczonych pacjentów dorosłych z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością). Do badania AI444042 kwalifikowano pacjentów zakażonych HCV genotypu 4, a do badania AI444010 kwalifikowano pacjentów z genotypem 1 lub 4. Badanie AI444043 było otwartym, jednoramiennym badaniem, w którym oceniano stosowanie daklataswiru w skojarzeniu z pegIFN/RBV u wcześniej nieleczonych, dorosłych pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV genotypu 1 równocześnie zakażonych HIV.

AI444042: Pacjenci otrzymywali daklataswir w dawce 60 mg raz na dobę (n=82) lub placebo (n=42) oraz pegIFN/RBV przez 24 tygodnie. Pacjenci w grupie leczonej daklataswirem, u których nie osiągnięto niewykrywalnego miana RNA HCV ani w 4., ani w 12. tygodniu oraz wszyscy pacjenci otrzymujący placebo, kontynuowali leczenie z zastosowaniem pegIFN/RBV przez kolejne 24 tygodnie. Mediana wieku leczonych pacjentów wynosiła 49 lat (zakres: 20 do 71); 77% pacjentów było rasy białej; 19% było rasy czarnej lub Afroamerykanów; 4% stanowili Hiszpanie lub Latynosi. U dziesięciu procent pacjentów występowała wyrównana marskość wątroby, a 75% pacjentów miało genotypy IL-28B rs12979860 nie-CC. Wyniki leczenia uzyskane w badaniu AI444042 przedstawiono w Tabeli 14. Odpowiedź była szybka (w 4. tygodniu u 91% pacjentów leczonych daklataswirem miano RNA HCV wynosiło <LLOQ). Odsetki SVR12 były większe u pacjentów z genotypem IL-28B CC niż u pacjentów z genotypami nie-CC, a także u pacjentów z wyjściowym mianem

RNA HCV poniżej 800 000 j.m./ml, lecz były one stale wyższe wśród pacjentów leczonych daklataswirem niż u pacjentów otrzymujących placebo we wszystkich podgrupach.

AI444010: Pacjenci otrzymywali daklataswir w dawce 60 mg raz na dobę (n=158) lub placebo (n=78) oraz pegIFN/RBV do 12. tygodnia. Pacjenci przydzieleni do grupy leczonej daklataswirem w dawce 60 mg raz na dobę, u których miano RNA HCV wynosiło <LLOQ w 4. tygodniu i było niewykrywalne w 10. tygodniu zostali następnie losowo przydzieleni do grupy otrzymującej daklataswir w dawce 60 mg + pegIFN/RBV lub placebo + pegIFN/RBV przez kolejne 12 tygodni, w związku z czym łączny czas trwania leczenia wynosił 24 tygodnie. Pacjenci pierwotnie przydzieleni do grupy otrzymującej placebo oraz pacjenci z grupy otrzymującej daklataswir, u których nie osiągnięto miana RNA HCV <LLOQ w 4. tygodniu i niewykrywalnego w 10. tygodniu nadal przyjmowali pegIFN/RBV, do ukończenia 48 tygodni leczenia. Mediana wieku leczonych pacjentów wynosiła 50 lat (zakres: 18 do 67); 79% pacjentów było rasy białej; 13% było rasy czarnej lub Afroamerykanów; 1% stanowili Azjaci; 9% Hiszpanie lub Latynosi. Siedem procent pacjentów miało wyrównaną marskość wątroby; 92% miało HCV genotypu 1 (72% 1a i 20% 1b), a 8% HCV genotypu 4; u 65% pacjentów występowały genotypy IL-28B rs12979860 nie-CC.

Wyniki leczenia uzyskane w badaniu AI444010 u pacjentów zakażonych HCV genotypu 4 przedstawiono w Tabeli 14. Dla HCV genotypu 1 odsetek SVR12 wynosił 64% (54% dla 1a; 84% dla 1b) u pacjentów leczonych daklataswirem + pegIFN/RBV oraz 36% u pacjentów otrzymujących placebo + pegIFN/RBV. U pacjentów leczonych daklataswirem z wynikami oznaczenia miana RNA HCV zarówno w 12., jak i w 24 tygodniu obserwacji, zgodność wyników SVR12 i SVR24 wynosiła 97% dla HCV genotypu 1 oraz 100% dla HCV genotypu 4.

Tabela 14: Wyniki leczenia, daklataswir w połączeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną (pegIFN/RBV), wcześniej nieleczeni pacjenci zakażeni HCV genotypu 4

| | Badanie AI444042 | | Badanie AI444010 | |
|---|-------------------------------------|------------------------|-------------------------------------|-----------------------|
| | daklataswir + pegIFN/RBV N=82 | pegIFN/RB V N=42 | daklataswir + pegIFN/RBV N=12 | pegIFN/RB V N=6 |
| Zakończenie leczenia | 74 (90%) | 27 (64%) | 12 (100%) | 4 (67%) |
| RNA HCV niewykrywalne | | | | |
| SVR12* | 67 (82%) | 18 (43%) | 12 (100%) | 3 (50%) |
| Bez marskości | 56/69 (81%)** | 17/38 (45%) | 12/12 (100%) | 3/6 (50%) |
| Z marskością | 7/9 (78%)** | 1/4 (25%) | 0 | 0 |
| Niepowodzenie wirusologiczne | | | | |
| Niepowodzenie wirusologiczne podczas leczenia | 8 (10%) | 15 (36%) | 0 | 0 |
| Nawrót | 2/74 (3%) | 8/27 (30%) | 0 | 1/4 (25%) |

* Pacjentów, u których brakowało danych z tygodnia 12. obserwacji, uznano za osoby z odpowiedzią, jeżeli ich następną dostępną wartością miana RNA HCV wynosiła <LLOQ.

** U czterech pacjentów w grupie przyjmującej daklataswir + pegIFN/RBV nie podano statusu marskości.

AI444043: 301 wcześniej nieleczonych, pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 1 równocześnie zakażonych HIV (10% z wyrównaną marskością wątroby) leczono daklataswirem w skojarzeniu z pegIFN/RBV. Daklataswir podawano w dawce 60 mg raz na dobę, z dostosowaniem dawki w przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwtretowirusowych (patrz punkt 4.5). Pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź wirusologiczną [HCV RNA niewykrywalne w 4 i 12 tygodniu] zakończyli

leczenie po 24 tygodniach, podczas gdy pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi wirusologicznej, byli leczeni przez dodatkowe 24 tygodnie z użyciem pegIFN/RBV, do ukończenia 48 tygodnia badania. W badaniu tym 74% pacjentów uzyskało SVR12 (70% dla genotypu 1a, 79% dla genotypu 1b).

Dane dotyczące długoterminowej skuteczności

Dostępne są dane pochodzące z zakończonego badania obserwacyjnego pozwalające na ocenę odpowiedzi w okresie około 3 lat po zakończeniu leczenia daklataswirem. U 258 pacjentów, którzy uzyskali SVR12 po stosowaniu daklataswiru i sofosbuwiru (\pm rybawiryny) przy medianie trwania obserwacji po uzyskaniu SVR12 wynoszącej 38 miesięcy, nie wystąpiły nawroty (z nawrotami zdefiniowanymi jako potwierdzone lub ostatnio uzyskane miano RNA HCV \geq LLOQ). U 2% (n=6) z 302 pacjentów, którzy uzyskali SVR12 po stosowaniu daklataswiru + pegIFN/RBV przy medianie trwania obserwacji po uzyskaniu SVR12 wynoszącej 44 miesiące, wystąpiły nawroty.

Oporność w badaniach klinicznych

Częstość występowania wyjściowych wariantów NS5A związanych z opornością (ang. resistance-associated variants, RAV)

RAV NS5A często stwierdzano podczas oceny wyjściowej w badaniach klinicznych daklataswiru. W 9 badaniach fazy 2/3, w których badano stosowanie daklataswiru w połączeniu z peginterferonem alfa + rybawiryną lub stosowanego w połączeniu z sofosbuwirem +/- rybawiryną, podczas oceny wyjściowej RAV występowały z następującą częstością: u 7% zakażonych genotypem 1a (M28T, Q30, L31 i (lub) Y93), u 11% zakażonych genotypem 1b (L31 i (lub) Y93H), u 51% zakażonych genotypem 2 (L31M), u 8% zakażonych genotypem 3 (Y93H) oraz u 64% zakażonych genotypem 4 (L28 i (lub) L30).

Daklataswir w połączeniu z sofosbuwirem

Wpływ występowania wyjściowych RAV NS5A na odsetek wyleczeń

Opisane powyżej wyjściowe występowanie RAV NS5A nie miało istotnego wpływu na odsetek wyleczeń wśród pacjentów leczonych sofosbuwirem + daklataswirem +/- rybawiryną, z wyjątkiem Y93H RAV w zakażeniu genotypem 3 (zaobserwowanego u 16/192 [8%] pacjentów). Odsetek SVR12 wśród pacjentów zakażonych genotypem 3 z tym wariantem RAV był zredukowany (w praktyce było to związane z nawrotem po zaniku odpowiedzi na leczenie), zwłaszcza u pacjentów z marskością wątroby. Ogólny odsetek wyleczeń wśród pacjentów zakażonych genotypem 3 leczonych przez 12 tygodni sofosbuwirem + daklataswirem (bez rybawiryny) wynosił 7/13 (54%), gdy wariant Y93H RAV był obecny, oraz 134/145 (92%), gdy wariant ten nie występował. Nie stwierdzono obecności wariantu Y93H RAV w ocenie wyjściowej u pacjentów zakażonych genotypem 3 leczonych przez 12 tygodni z zastosowaniem sofosbuwiru + daklataswiru + rybawiryny, w związku z czym nie można ocenić punktów końcowych dotyczących SVR.

Pojawianie się oporności

W zbiorczej analizie 629 pacjentów, którzy otrzymywali daklataswir i sofosbuwir w połączeniu z rybawiryną lub bez rybawiryny w badaniach fazy 2. i 3. przez 12 tygodni lub 24 tygodnie, 34 pacjentów zakwalifikowano do analizy oporności ze względu na niepowodzenie wirusologiczne lub przedterminowe przerwanie udziału w badaniu oraz miano HCV RNA większe niż 1000 j.m./ml. Wykryte pojawiające się warianty NS5A związane z opornością przedstawiono w Tabeli 15.

Tabela 15: Podsumowanie: substytucje HCV NS5A pojawiające się podczas leczenia lub w okresie późniejszej obserwacji u leczonych pacjentów bez odpowiedzi SVR12, zakażonych wirusem HCV genotypów 1 do 3

| Kategoria/ Substytucja, n (%) | Genotyp 1a | Genotyp 1b | Genotyp 2 | Genotyp 3 |
|---|------------|------------|-----------|-----------|
| | N=301 | N=79 | N=44 | N=197 |
| Pacjenci bez odpowiedzi (bez SVR12) | 14* | 1 | 2* | 21** |
| z sekwencją obecną podczas oceny wyjściowej oraz po ocenie wyjściowej | 12 | 1 | 1 | 20 |

Tabela 15: Podsumowanie: substytucje HCV NS5A pojawiające się podczas leczenia lub w okresie późniejszej obserwacji u leczonych pacjentów bez odpowiedzi SVR12, zakażonych wirusem HCV genotypów 1 do 3

| Kategoria/ Substytucja, n (%) | Genotyp 1a | Genotyp 1b | Genotyp 2 | Genotyp 3 |
|-------------------------------|------------|------------|-----------|-----------|
| | N=301 | N=79 | N=44 | N=197 |
| z nowymi RAV NS5A*** | 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%) |
| Delecja P32 | 0 | 1 (100%) | 0 | 0 |
| H58: D, P | 2 (17%) | -- | -- | -- |
| S62: L | -- | -- | -- | 2 (10%) |
| Y93: C, H, N | 2 (17%) | 0 | 0 | 1 (55%) |

* Pacjent/ci utracony/eni z późniejszej obserwacji

** Jeden pacjent uznany za niepowodzenie protokołu (brak SVR) osiągnął SVR

*** RAV NS5A monitorowane w pozycjach aminokwasowych 28, 29, 30, 31, 32, 58, 62, 92, i 93

Oporność na sofosbuwir związana z substytucją S282T pojawiła się tylko u 1 pacjenta bez odpowiedzi SVR12 zakażonego genotypem 3.

Wykazano, że pojawiające się substytucje związane z opornością na daklataswir utrzymują się przez 3 lata po leczeniu i dłużej u pacjentów leczonych schematami opartymi na daklataswirze.

Daklataswir w połączeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną

Obecność podczas oceny wyjściowej RAV NS5A (M28T, Q30, L31 i Y93 dla genotypu 1a; L31 i Y93 dla genotypu 1b) zwiększała ryzyko braku odpowiedzi u wcześniej nieleczonych pacjentów zakażonych genotypem 1a i genotypem 1b. Wpływ wyjściowej obecności NS5A RAV na odsetek wyleczeń zakażenia genotypem 4 nie jest jednoznaczny.

W przypadku braku odpowiedzi na leczenie daklataswirem + peginterferon alfa + rybawiryną, RAV NS5A (139/153 z genotypem 1a i 49/57 z genotypem 1b) na ogół wystąpiły w momencie niepowodzenia. Najczęściej wykrywane RAV NS5A obejmowały Q30E lub Q30R w połączeniu z L31M. U większości pacjentów po niepowodzeniu leczenia z genotypem 1a występujące warianty NS5A wykrywano w pozycji Q30 (127/139 [91%]), a u większości pacjentów z genotypem 1b występujące warianty NS5A wykrywano w pozycji L31 (37/49 [76%]) i (lub) Y93H (34/49 [69%]). U ograniczonej liczby pacjentów zakażonych genotypem 4 z brakiem odpowiedzi stwierdzono substytucje L28M i L30H/S w momencie niepowodzenia.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań daklataswiru w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne daklataswiru oceniano u zdrowych dorosłych oraz u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV. Po podaniu doustnym wielokrotnych dawek daklataswiru 60 mg raz na dobę w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną u dotychczas nieleczonych pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV genotypu 1, średnia geometryczna (CV%) C_{max} daklataswiru wyniosła 1534 (58) ng/ml, wartość AUC_{0-24h} wyniosła 14122 (70) ng•h/ml, a wartość C_{min} wyniosła 232 (83) ng/ml.

Wchłanianie

Daklataswir podawany w postaci tabletek łatwo się wchłaniał po podaniu doustnym wielokrotnych dawek, a maksymalne stężenie w osoczu występowało w okresie między 1 do 2 godzin.

Wartości C_{max} , AUC i C_{min} daklataswiru wzrastały w sposób zbliżony do proporcjonalnego względem dawki. Stan stacjonarny osiągnano po 4 dniach podawania raz na dobę. Przy dawce 60 mg, ekspozycja na daklataswir u osób zdrowych i zakażonych HCV była podobna.

W badaniach *in vitro* oraz *in vivo* wykazano, że daklataswir jest substratem P-gp. Bezwzględna biodostępność substancji podanej w postaci tabletki wynosi 67%.

Wpływ pokarmu na wchłanianie po podaniu doustnym

U zdrowych osób stosowanie daklataswiru w postaci tabletek w dawce 60 mg po posiłku o wysokiej zawartości tłuszczu zmniejszało wartości C_{max} i AUC odpowiednio o 28% i 23%, w porównaniu z podawaniem na czczo. Podawanie daklataswiru w postaci tabletek w dawce 60 mg po lekkim posiłku nie powodowało zmniejszenia ekspozycji na daklataswir.

Dystrybucja

W stanie stacjonarnym wiązanie daklataswiru z białkami osocza u pacjentów zakażonych HCV wynosiło około 99% i nie zależało od dawki w zakresie badanych dawek (1 mg do 100 mg). U osób, które otrzymały doustnie daklataswir 60 mg w postaci tabletek, a następnie dawkę 100 μ g [^{14}C , ^{15}N]-daklataswiru w postaci dożylniej, szacunkowa objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosiła 47 l. Badania *in vitro* wykazały, że daklataswir jest aktywnie i biernie transportowany do hepatocytów. W transporcie aktywnym biorą udział OTC1 i inny niezidentyfikowany system transportu, ale nie uczestniczy w nim transporter anionów organicznych (OAT) 2, polipeptydowy kotransporter taurocholalanu sodu (ang. sodium-taurocholate cotransporting polypeptide - NTCP) ani polipeptydy OAT.

Daklataswir jest inhibitorem P-gp, OATP 1B1 i BCRP. W warunkach *in vitro* daklataswir jest inhibitorem transporterów wychwytu nerkowego, OAT 1 i 3, a także OCT2, ale nie oczekuje się, aby miał on wpływ kliniczny na farmakokinetykę substratów tych transporterów.

Metabolizm

Badania *in vitro* oraz *in vivo* wykazały, że daklataswir jest substratem CYP3A, a CYP3A4 jest głównym izoenzymem CYP odpowiedzialnym za metabolizm leku. Metabolity krążące nie przekraczały 5% stężenia wyjściowego związku macierzystego. W warunkach *in vitro* daklataswir nie hamował ($IC_{50} > 40 \mu M$) enzymów CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ani 2D6.

Eliminacja

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki daklataswiru znakowanego ^{14}C zdrowym osobom, 88% całkowitej promieniotwórczości wykryto w kale (53% w postaci niezmienionego leku), a 6,6% było wydalone z moczem (głównie w niezmienionej postaci). Dane te wskazują, że wątroba jest głównym narządem biorącym udział w eliminacji daklataswiru u ludzi. Badania *in vitro* wykazały, że daklataswir jest aktywnie i biernie transportowany do hepatocytów. W transporcie aktywnym pośredniczą OTC1 i inny niezidentyfikowany system transportu. Po podaniu dawek wielokrotnych daklataswiru u osób zakażonych HCV, końcowy okres półtrwania eliminacji daklataswiru wynosił od 12 do 15 godzin. U osób, które otrzymały doustnie daklataswir 60 mg w postaci tabletek, a następnie dawkę 100 μ g [^{13}C , ^{15}N]-daklataswiru w postaci dożylniej, całkowity klirens wynosił 4,24 l/h.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

Farmakokinetykę daklataswiru po podaniu pojedynczej dawki doustnej 60 mg oceniano u osób bez zakażenia HCV z niewydolnością nerek. Wartość AUC dla niezwiązanego daklataswiru oszacowano na większą o 18%, 39% i 51% u osób z wartościami klirensu kreatyniny (CLcr) wynoszącymi odpowiednio 60, 30 i 15 ml/min, w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów ze schyłkową chorobą nerek wymagających hemodializy wystąpił wzrost wartości AUC dla daklataswiru o 27% oraz wzrost wartości AUC dla niezwiązanego leku o 20% w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności wątroby

Farmakokinetykę daklataswiru po podaniu pojedynczej dawki doustnej 30 mg oceniano u osób bez zakażenia HCV z łagodnymi (klasa A wg skali Childa-Pugha), umiarkowanymi (klasa B wg skali

Childa-Pugha) lub ciężkimi (klasa C wg skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu z pacjentami bez zaburzeń. Wartości C_{max} i AUC całkowitej dawki daklataswiru (wolnej i związanej z białkami) były mniejsze u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby; zaburzenia czynności wątroby nie miały jednak istotnego klinicznie wpływu na stężenie niezwiązanej frakcji daklataswiru (patrz punkt 4.2).

Osoby w podeszłym wieku

Analiza populacyjna farmakokinetyki na podstawie danych z badań klinicznych wykazała, że wiek nie miał istotnego wpływu na farmakokinetykę daklataswiru.

Dzieci i młodzież

Nie określono farmakokinetyki daklataswiru u dzieci i młodzieży.

Płeć

Analiza populacyjna farmakokinetyki pozwoliła zidentyfikować płeć jako statystycznie istotną współzmienną dla pozornego klirensu daklataswiru po podaniu doustnym (CL/F) – u kobiet wykazano nieco niższe wartości CL/F, ale skala wpływu tego zjawiska na ekspozycję na daklataswir nie jest klinicznie istotna.

Rasa

Analiza populacyjna farmakokinetyki na podstawie danych z badań klinicznych pozwoliła zidentyfikować rasę (kategorie „inna” [osoby, które nie są rasy białej, czarnej ani azjatyckiej] i „czarna”) jako statystycznie istotną współzmienną dla pozornego klirensu daklataswiru po podaniu doustnym (CL/F) oraz pozornej objętości dystrybucji (Vc/F), związaną z nieco wyższą ekspozycją w porównaniu z osobami rasy białej, ale skala wpływu tego zjawiska na ekspozycję na daklataswir nie jest klinicznie istotna.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność

W badaniach toksykologicznych dawek wielokrotnych u zwierząt obserwowano wpływ na wątrobę (przerost lub rozrost komórek Kupffera, naciek z komórek jednojądrzastych i rozrost dróg żółciowych), a także działania dotyczące nadnerczy (zmiany wakuolizacji cytoplazmy i przerost lub rozrost kory nadnerczy) po ekspozycjach podobnych lub nieco większych niż kliniczna ekspozycja na podstawie wartości AUC. U psów obserwowano ubogokomórkowość szpiku kostnego z powiązanymi klinicznymi zmianami patologicznymi przy ekspozycji 9-krotnie większej niż kliniczna ekspozycja na podstawie wartości AUC. Żadnych tego typu działań nie zaobserwowano u ludzi.

Działanie rakotwórcze i mutagenne

Daklataswir nie wykazywał działania rakotwórczego u myszy ani u szczurów po ekspozycjach odpowiednio 8-krotnie lub 4-krotnie większych niż kliniczna ekspozycja na podstawie wartości AUC. Nie stwierdzono działania mutagennego ani klastogennego w badaniach mutageny *in vitro* (test Ames), testach mutacji w komórkach jajnika chomika chińskiego, ani w testach mikrojądrowych *in vivo* u szczurów.

Płodność

Daklataswir nie miał wpływu na płodność u samic szczurów w żadnej badanej dawce. Najwyższa wartość AUC niewywołująca szkodliwego działania u samic wynosiła 18-krotność klinicznej ekspozycji na podstawie wartości AUC. U samców szczurów wpływ na punkty końcowe dotyczące rozrodu był ograniczony do zmniejszenia masy prostaty lub pęcherzyków nasiennych i minimalnego zwiększenia liczby dysmorficznych plemników po dawce 200 mg/kg/dobę; nie stwierdzono jednak niekorzystnego wpływu na płodność ani na liczbę żywych płodów. Wartość AUC związana z tą dawką u samców wynosiła 19-krotność klinicznej ekspozycji na podstawie wartości AUC.

Rozwój zarodka i płodu

Daklataswir wykazuje działanie embriotoksyczne oraz teratogenne u szczurów i królików po ekspozycji równej lub większej niż 4-krotność (szczur) i 16-krotność (królik) klinicznej ekspozycji na

podstawie wartości AUC. Toksyczność rozwojowa obejmowała zwiększenie częstości obumierania zarodków lub płodów, zmniejszenie masy ciała płodów oraz zwiększenie częstości występowania wad i zmian rozwojowych płodu. U szczurów wady rozwojowe dotyczyły głównie mózgu, czaszki, oczu, uszu, nosa, warg, podniebienia lub kończyn, a u królików żeber oraz układu sercowo-naczyniowego. U obu gatunków zaobserwowano toksyczny wpływ na ciężarne samice, w tym śmierć, poronienia, niepożądane objawy kliniczne, zmniejszenie masy ciała i spożycia pokarmu po ekspozycji 25-krotnie (szczur) i 72-krotnie (królik) większej niż kliniczna ekspozycja na podstawie wartości AUC.

W badaniu przed- i poporodowego rozwoju u szczurów, nie stwierdzono toksycznego wpływu na ciężarne samice ani toksyczności rozwojowej po dawkach do 50 mg/kg/dobę, związanych z wartościami AUC 2-krotnie przekraczającymi kliniczną ekspozycję na podstawie wartości AUC. Dla największej dawki (100 mg/kg/dobę), toksyczny wpływ na ciężarne samice obejmował śmiertelność dystocję; toksyczność rozwojowa obejmowała nieznaczne zmniejszenie żywotności potomstwa w okresie okołoporodowym i noworodkowym oraz zmniejszenie masy urodzeniowej, trwające do dorosłości. Wartość AUC związana z tą dawką wynosi 4-krotność klinicznej ekspozycji na podstawie wartości AUC.

Przenikanie do mleka

Daklataswir był wydzielany do mleka karmiących samic szczurów w stężeniach 1,7 do 2-krotnie przekraczających stężenia w osoczu matki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza bezwodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Krzemu dwutlenek (E551)
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 400
Indygokarmina, lak (E132)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Polichlorek winylu/poli-chloro-tri-fluoro-etylen (PVC/PCTFE) przezroczysty blister/folia aluminiowa. Opakowanie zawierające 28 tabletek powlekanych w perforowanych blistrach jednostkowych. Opakowanie zawierające 28 tabletek powlekanych w nieperforowanych blistrach kalendarzowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 sierpnia 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
 - w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- ### • Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

| Opis | Termin |
|---|---------|
| W celu oceny nawrotów raka wątrobowokomórkowego w związku ze stosowaniem produktu Daklinza, podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do przeprowadzenia, na podstawie zatwierdzonego protokołu, prospektywnego badania bezpieczeństwa stosowania i przedstawienia jego wyników, podając dane uzyskane w kohorcie ściśle określonej grupy pacjentów. Raport końcowy ma być złożony nie później niż w II kwartale 2021 roku. | Q2 2023 |

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Daklinza 30 mg tabletki powlekane
daklataswir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletkę powlekana zawiera 30 mg daklataswiru (w postaci dichlorowodoru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.
W celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 tabletek powlekanych
28 x 1 tabletkę powlekana

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/939/001 28 tabletek (opakowanie z kalendarzem)
EU/1/14/939/002 28 x 1 tabletki

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Daklinza 30 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER JEDNOSTKOWY (PERFOROWANY)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Daklinza 30 mg tabletki
daklataswir

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BMS

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER KALENDARZOWY (NIEPERFOROWANY)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Daklinza 30 mg tabletki
daklataswir

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Poniedziałek Wtorek Środa Czwartek Piątek Sobota Niedziela

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Daklinza 60 mg tabletki powlekane
daklataswir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletkę powlekana zawiera 60 mg daklataswiru (w postaci dichlorowodoru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.
W celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 tabletek powlekanych
28 x 1 tabletkę powlekana

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/939/003 28 tabletek (opakowanie z kalendarzem)
EU/1/14/939/004 28 x 1 tabletki

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Daklinza 60 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER JEDNOSTKOWY (PERFOROWANY)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Daklinza 60 mg tabletki
daklataswir

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BMS

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER KALENDARZOWY (NIEPERFOROWANY)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Daklinza 60 mg tabletki
daklataswir

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Poniedziałek Wtorek Środa Czwartek Piątek Sobota Niedziela

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Daklinza 30 mg tabletki powlekane

Daklinza 60 mg tabletki powlekane

daklataswir

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Daklinza i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Daklinza
3. Jak przyjmować lek Daklinza
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Daklinza
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Daklinza i w jakim celu się go stosuje

Lek Daklinza zawiera substancję czynną daklataswir. Stosowany jest w leczeniu osób dorosłych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Jest to choroba zakaźna, która atakuje wątrobę, wywoływana przez wirusa zapalenia wątroby typu C.

Działanie tego leku polega na powstrzymaniu wirusa zapalenia wątroby typu C przed namnażaniem się i zakażaniem nowych komórek. Zmniejsza to liczebność wirusa zapalenia wątroby typu C w organizmie pacjenta i prowadzi do eliminacji wirusa z krwi na pewien czas.

Lek Daklinza należy zawsze przyjmować z innymi lekami stosowanymi przeciw zakażeniu wirusem zapalenia wątroby typu C i nie można go nigdy stosować jako jedyne leku.

Jest bardzo ważne, aby pacjent przeczytał również ulotki dołączone do opakowań innych leków, które będzie przyjmował z lekiem Daklinza. W razie jakichkolwiek wątpliwości dotyczących leków przyjmowanych przez pacjenta należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Daklinza

Kiedy nie przyjmować leku Daklinza

- jeśli pacjent ma uczulenie na daklataswir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6 tej ulotki)
- jeśli pacjent przyjmuje (doustnie lub w inny sposób, który wpływa na cały organizm) którykolwiek z następujących leków
 - fenytoinę, karbamazepinę, okskarbazepinę lub fenobarbital, stosowane w leczeniu napadów padaczkowych
 - ryfampicynę, ryfabutyne lub ryfapentynę, antybiotyki stosowane w leczeniu gruźlicy

- deksametazon, lek steroidowy stosowany w leczeniu chorób alergicznych i zapalnych
- leki zawierające ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*, preparat ziołowy).

Leki te osłabiają działanie leku Daklinza i mogą spowodować, że leczenie będzie nieskuteczne. W razie przyjmowania któregośkolwiek z tych leków, należy niezwłocznie poinformować o tym lekarza.

Ze względu na to, że lek Daklinza należy zawsze stosować łącznie z innymi lekami przeciw zakażeniu wirusem zapalenia wątroby typu C, należy zapoznać się z punktem „Kiedy nie przyjmować leku”, zawartym w ulotkach dołączonych do opakowań tych leków. W razie jakichkolwiek wątpliwości dotyczących informacji zawartych w tych ulotkach należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Daklinza należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Należy poinformować lekarza jeśli ma miejsce którakolwiek z poniższych sytuacji:

- pacjent aktualnie przyjmuje lub przyjmował w ciągu ostatnich kilku miesięcy amiodaron w leczeniu zaburzeń rytmu serca (lekarz może rozważyć alternatywne metody leczenia)
- u pacjenta występuje aktualnie lub wcześniej występowało zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, ponieważ lekarz może uważać za wskazane dokładniejsze monitorowanie stanu zdrowia pacjenta
- wątroba pacjenta jest uszkodzona i nie funkcjonuje prawidłowo (niewyównana czynność wątroby)
- pacjent choruje na cukrzycę. Po rozpoczęciu stosowania leku Daklinza może być konieczne dokładniejsze kontrolowanie stężenia glukozy we krwi i (lub) dostosowanie sposobu leczenia cukrzycy. U niektórych pacjentów z cukrzycą po rozpoczęciu leczenia takimi lekami, jak Daklinza wystąpiło zmniejszenie stężenia glukozy we krwi (hipoglikemia).

Należy natychmiast powiadomić lekarza o przyjmowaniu któregośkolwiek leku na problemy z sercem oraz jeśli w trakcie leczenia wystąpią:

- duszność
- zawroty głowy
- kołatanie serca
- omdlenie

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Daklinza u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Nie badano dotychczas stosowania leku Daklinza u dzieci i młodzieży.

Lek Daklinza a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Jest to istotne, gdyż lek Daklinza może wpływać na sposób działania niektórych leków. Ponadto niektóre leki mogą wpływać na sposób działania leku Daklinza. Może być konieczne dostosowanie dawki leku Daklinza przez lekarza lub pacjent może nie móc przyjmować leku Daklinza z niektórymi lekami.

Nie należy przyjmować leku Daklinza, jeżeli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- fenytoinę, karbamazepinę, okskarbazepinę lub fenobarbital, stosowane w leczeniu napadów padaczkowych
- ryfampicynę, ryfabutyne lub ryfapentynę, antybiotyki stosowane w leczeniu gruźlicy
- deksametazon, lek steroidowy stosowany w leczeniu chorób alergicznych i zapalnych
- leki zawierające ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*, preparat ziołowy).

Leki te osłabiają działanie leku Daklinza, tak więc leczenie będzie nieskuteczne. W razie przyjmowania któregośkolwiek z tych leków należy niezwłocznie poinformować o tym lekarza.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- amiodaron lub digoksybę, stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca
- atazanawir/rytonawir, atazanawir/kobicystat, tabletki złożone zawierające elwitegrawir/kobicystat/emtricytabinę/fumaran tenofowiru dyzoproksylu, etrawirybę, newirapinę lub efawirenz, stosowane w leczeniu zakażenia HIV
- boceprewir lub telaprewir, stosowane w leczeniu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C
- klarytromycynę, telitromycynę lub erytromycynę, stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych
- warfarynę i inne podobne leki zwane antagonistami witaminy K, stosowane w celu rozrzedzenia krwi. Lekarz może zwiększyć częstość wykonywania badań krwi, aby sprawdzić jej krzepliwość.
- eteksylan dabigatranu, stosowany w zapobieganiu tworzenia się zakrzepów krwi
- ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol lub worykonazol, stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych
- werapamil, diltiazem, nifedypinę lub amlodypinę, stosowane w celu obniżenia ciśnienia krwi
- rozuwastatynę, atorwastatynę, fluwastatynę, symwastatynę, pitawastatynę lub prawastatynę, stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi
- doustne środki antykoncepcyjne

W razie przyjmowania niektórych z tych leków może być konieczne dostosowanie dawki leku Daklinza przez lekarza.

Ciąża i antykoncepcja

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. W razie zajścia w ciążę należy przerwać stosowanie leku Daklinza i niezwłocznie poinformować o tym lekarza.

Jeśli pacjentka jest w ciąży nie może przyjmować leku Daklinza.

Jeśli pacjentka może zająć w ciążę, powinna stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia oraz przez 5 tygodni po zakończeniu leczenia lekiem Daklinza.

Lek Daklinza stosuje się czasem w połączeniu z rybawiryną. Rybawiryna może mieć szkodliwy wpływ na nienarodzone dziecko. Dlatego bardzo ważne jest, aby pacjentka (lub partnerka pacjenta) nie zaszła w ciążę w trakcie tego leczenia.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy Daklinza przenika do mleka karmiących kobiet. Nie należy karmić piersią podczas przyjmowania leku Daklinza.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Niektórzy pacjenci zgłaszali zawroty głowy, trudności z koncentracją i zaburzenia widzenia podczas przyjmowania leku Daklinza z innymi lekami przeciw zakażeniu wirusem zapalenia wątroby typu C. W razie wystąpienia któregośkolwiek z wymienionych działań niepożądanych nie należy prowadzić pojazdów, używać narzędzi ani obsługiwać maszyn.

Lek Daklinza zawiera laktozę

Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów (np. laktozy), należy skonsultować się z lekarzem przed rozpoczęciem stosowania leku Daklinza.

Lek Daklinza zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w maksymalnej dawce wynoszącej 90 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Daklinza

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka

Zalecana dawka leku Daklinza to **60 mg podawane raz na dobę**. Należy połknąć tabletkę w całości. Tabletki nie należy rozgryzać ani kruszyć, gdyż ma bardzo nieprzyjemny smak. Lek Daklinza można przyjmować niezależnie od posiłków.

Niektóre inne leki mogą wchodzić w interakcje z lekiem Daklinza, wpływając na jego stężenie w organizmie. Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków, lekarz może zdecydować o zmianie dobowej dawki leku Daklinza, aby leczenie było bezpieczne dla pacjenta i skuteczne.

Lek Daklinza należy zawsze stosować łącznie z innymi lekami przeciw zakażeniu wirusem zapalenia wątroby typu C, dlatego należy zapoznać się z ulotkami dołączonymi do opakowań tych leków. W razie wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Jak długo stosować lek Daklinza

Lek Daklinza należy przyjmować tak długo, jak to zalecił lekarz.

Czas trwania leczenia lekiem Daklinza będzie wynosił 12 lub 24 tygodnie. Czas trwania leczenia będzie zależeć od tego, czy pacjent przyjmował wcześniej lek na zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C, jaki jest stan wątroby pacjenta, oraz tego, jakie inne leki będzie przyjmował z lekiem Daklinza. Może być konieczne przyjmowanie tych leków przez inny okres czasu.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Daklinza

W razie przypadkowego przyjęcia większej liczby tabletek Daklinza niż zalecił lekarz, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub z najbliższym szpitalem w celu uzyskania porady. Należy zabrać ze sobą blister z tabletkami, aby móc łatwo opisać, co zostało przyjęte.

Pominięcie przyjęcia leku Daklinza

Ważne, aby nie pomijać żadnej dawki tego leku.

W razie pominięcia dawki:

- jeśli minęło nie więcej niż 20 godzin od wyznaczonego czasu przyjmowania leku Daklinza, wówczas należy przyjąć tabletkę możliwie jak najszybciej. Następnie kolejną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.
- jeśli pacjent zorientuje się dopiero po upływie 20 godzin od wyznaczonego czasu przyjmowania leku Daklinza lub później, wówczas należy poczekać i przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy przyjmować dawki podwójnej (ani dwóch dawek w krótkim odstępie czasu).

Przerwanie przyjmowania leku Daklinza

Ważne, aby pacjent przyjmował lek Daklinza przez cały okres leczenia. W przeciwnym razie lek może nie działać przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C. **Nie przerywać przyjmowania leku Daklinza, chyba że zaleci to lekarz.**

W razie jakiegokolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku stosowania leku Daklinza jednocześnie z sofosbuwirem (bez rybawiryryny), zgłaszano występowanie poniższych działań niepożądanych:

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- ból głowy, zmęczenie

Często (mogą występować u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- problemy ze snem
- zawroty głowy

- migrena
- nudności (mdłości), biegunka, ból brzucha
- bóle stawów, ból lub tkliwość mięśni niespowodowane przez ćwiczenia

W przypadku stosowania leku Daklinza jednocześnie z sofosbuwirem i rybawiryną, zgłaszano występowanie poniższych działań niepożądanych:

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- ból głowy, nudności (mdłości), zmęczenie
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość)

Często (mogą występować u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- zmniejszenie łaknienia
- problemy ze snem, drażliwość
- zawroty głowy
- migrena
- duszność, kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa (zatkany nos),
- uderzenia gorąca
- suchość skóry, nietypowe wypadanie lub ścięczenie włosów, wysypka, świąd
- biegunka, wymioty, ból brzucha, zaparcia, zgaga, nadmiar gazów w żołądku lub jelitach
- suchość w ustach
- bóle stawów, ból lub tkliwość mięśni niespowodowane przez ćwiczenia

W przypadku stosowania leku Daklinza jednocześnie z peginterferonem alfa i rybawiryną zgłaszano takie same działania niepożądane, jak wymienione w ulotkach dołączonych do opakowań tych leków. Najczęstsze z tych działań niepożądanych wymieniono poniżej:

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- zmniejszenie apetytu
- problemy ze snem
- bóle głowy
- duszność
- nudności
- zmęczenie
- objawy grypopodobne, gorączka
- świąd, suchość skóry, nietypowe wypadanie włosów lub przerzedzenie, wysypka
- biegunka
- kaszel
- bóle stawów, ból lub tkliwość mięśni niespowodowane przez ćwiczenia, nietypowe zmęczenie
- drażliwość
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość), zmniejszenie liczby białych krwinek

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Daklinza

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Daklinza

- Substancją czynną leku jest daklataswir. Każda tabletką powlekana zawiera 30 mg lub 60 mg daklataswiru (w postaci dichlorowodoru)
- Pozostałe składniki to:
 - Rdzeń tabletki:* laktoza bezwodna (patrz punkt 2), celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, krzemu dwutlenek (E551) i magnezu stearynian
 - Otoczka tabletki:* hypromelloza, tytanu dwutlenek (E171), makrogol 400, indygo-karmina, lak (E132), żelaza tlenek żółty (E172)

Jak wygląda lek Daklinza i co zawiera opakowanie

Daklinza 30 mg: tabletką powlekana jest zielona, obustronnie wypukła, pięciokątna z wytłoczonym oznakowaniem „BMS” na jednej stronie i „213” na drugiej stronie.

Daklinza 60 mg: tabletką powlekana jest jasnozielona, obustronnie wypukła, pięciokątna z wytłoczonym oznakowaniem „BMS” na jednej stronie i „215” na drugiej stronie.

Lek Daklinza 30 mg i 60 mg w postaci tabletek powlekanych jest dostępny w opakowaniach po 28 tabletek w nieperforowanych blistrach kalendarzowych i perforowanych blistrach jednostkowych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie w kraju pacjenta.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

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 2078 508

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: +371 67708347

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.