ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda 30-mg tabletka powlekana zawiera 58 mg laktozy (w postaci bezwodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka).

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

Zalecane schematy i czas trwania leczenia podano poniżej w Tabeli 1 (patrz punkty 4.4 i 5.1):

Tabela 1: Zalecane schematy i czas trwania leczenia skojarzonego produktem leczniczym Daklinza

Genotyp HCV i populacja pacjentów*	**Leczenie**	**Czas trwania**
Genotyp 1 lub 4, pacjenci bez marskości wątroby	Daklinza + sofosbuwir	12 tygodni U wcześniej leczonych pacjentów, w tym inhibitorem proteazy NS3/4A, należy rozważyć przedłużenie leczenia do 24 tygodni (patrz punkty 4.4 i 5.1)
Genotyp 1 lub 4, pacjenci z wyrównaną marskością wątroby	Daklinza + sofosbuwir	24 tygodnie U wcześniej nieleczonych pacjentów z marskością wątroby i korzystnymi czynnikami prognostycznymi, takimi jak genotyp IL28B CC i (lub) niska początkowa wartość wiremii, można rozważyć skrócenie leczenia do 12 tygodni. U pacjentów z bardzo zaawansowaną chorobą wątroby lub innymi niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi, takimi jak doświadczenie z wcześniejszego leczenia, należy rozważyć dodanie rybawiryny.
Genotyp 3, pacjenci z wyrównaną marskością wątroby i (lub) wcześniej leczeni	Daklinza + sofosbuwir + rybawiryna	24 tygodnie

Tabela 1: Zalecane schematy i czas trwania leczenia skojarzonego produktem leczniczym Daklinza

Genotyp HCV i populacja pacjentów*	Leczenie	Czas trwania
Genotyp 4	Daklinza + peginterferon alfa + rybawiryna	24 tygodnie stosowania produktu leczniczego Daklinza w połączeniu z 24-48 tygodniami stosowania peginterferonu alfa i rybawiryny. Jeśli u pacjenta wartość RNA HCV jest niewykrywalna zarówno w 4., jak i w 12. tygodniu leczenia, wszystkie 3 składniki schematu leczenia należy stosować przez łączny okres 24 tygodni. Jeśli pacjent osiągnie niewykrywalną wartość RNA HCV, lecz nie w obu tygodniach 4. i 12., produkt leczniczy Daklinza należy odstawić po 24 tygodniach, a peginterferon alfa i rybawirynę nadal stosować przez łącznie 48 tygodni.

* Dla schematu leczenia Daklinza + sofosbuwir, dane dotyczące 12-tygodniowego czasu trwania leczenia są dostępne tylko dla wcześniej nieleczonych pacjentów zakażonych genotypem 1. Dla schematu Daklinza + sofosbuwir z rybawiryną lub bez rybawiryny, dostępne są dane dla pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby (≥F3) bez marskości wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.1). Zalecane stosowanie produktu leczniczego Daklinza + sofosbuwir w przypadku genotypu 4 oparte jest na ekstrapolacji z genotypu 1. W przypadku schematu obejmującego produkt leczniczy Daklinza + peginterferon alfa + rybawirynę, dostępne są dane dla pacjentów wcześniej nieleczonych (patrz punkt 5.1).

Dawka rybawiryny 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).

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 wiremii RNA HCV, od których należy zaprzestać leczenia (tj. wytyczne dotyczące zaprzestania leczenia) przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2: 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 punkty 4.4 i 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 Child-Pugh, punktacja 5-6), umiarkowanymi (klasa B wg skali Child-Pugh, punktacja 7-9) lub ciężkimi (klasa C wg skali Child-Pugh, punktacja ≥10) zaburzeniami czynności wątroby. Nie badano produktu leczniczego Daklinza u pacjentów z niewyrównaną marskością 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).

Ogólne
Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania połączenia produktu leczniczego Daklinza i sofosbuwiru oceniano w jednym badaniu o ograniczonym rozmiarze, które nie obejmowało pacjentów z marskością wątroby. Trwają dalsze badania kliniczne tego połączenia.

Wpływ na określone genotypy
Odnośnie schematów zalecanych dla różnych genotypów HCV, patrz punkt 4.2. Odnośnie wpływu wirusologicznego oraz klinicznego na określone genotypy, patrz punkt 5.1.
Ze względu na ograniczone doświadczenie ze stosowaniem sofosbuwiru w połączeniu z produktem leczniczym Daklinza u pacjentów z zakażeniem genotypem 1 i wyrównaną marskością wątroby, istnieją pewne wątpliwości dotyczące najbardziej właściwego sposobu stosowania produktu leczniczego Daklinza (czas leczenia, rola rybawiryny) u tych pacjentów.
Ze względu na ograniczenia występujące w głównym badaniu pozostaje wiele wątpliwości dotyczących najbardziej skutecznego sposobu stosowania produktu leczniczego Daklinza w leczeniu zakażeń genotypami 2 i 3, a także tego, jak należy dostosować schematy leczenia w zależności od ważnych czynników mogących mieć wpływ na odpowiedź wirusologiczną.
Choć leczenia takiego nie badano u pacjentów zakażonych genotypem 4, oczekuje się, że połączenie produktu leczniczego Daklinza z sofosbuwirem będzie wykazywało podobną aktywność wobec genotypu 4, jaką zaobserwowano dla genotypu 1, na podstawie aktywności przeciwwirusowej *in vitro* oraz dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Daklinza w skojarzeniu z peginterferonem i rybawiryną (patrz punkt 5.1).
Produktu leczniczego Daklinza nie badano u pacjentów z HCV genotypu 5 oraz 6 i nie można przedstawić zaleceń dotyczących schematu leczenia w takich przypadkach.

Niewyrównana czynność wątroby
Nie ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania produktu leczniczego Daklinza w leczeniu zakażenia HCV u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby.

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 rybawiryną należy uwzględnić przeciwwskazania i ostrzeżenia dla tego produktu leczniczego. Wykazano istotne

działania teratogenne i (lub) embriotoksyczne u wszystkich gatunków zwierząt narażonych na rybawirynę; z tego powodu należy zachować szczególną ostrożność, by zapobiec zajściu w ciążę przez kobiety stosujące rybawirynę oraz partnerki mężczyzn stosujących ten lek (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla rybawiryny).

Pacjenci przed lub po przeszczepie
Nie ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania produktu Daklinza w leczeniu zakażenia HCV u pacjentów w okresie przed przeszczepieniem, w okresie okołooperacyjnym w związku z przeszczepieniem lub po przeszczepieniu wątroby lub innych narządów.

Równoczesne zakażenie HCV i HIV (ludzkim wirusem niedoboru odporności)
Nie ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania produktu Daklinza w leczeniu zakażenia HCV u pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV.

Równoczesne zakażenie HCV i HBV (wirusem zapalenia wątroby typu B)
Nie oceniano bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania produktu Daklinza w leczeniu zakażenia HCV u pacjentów z równoczesnym zakażeniem HBV.

Osoby w podeszłym wieku
Dane kliniczne dotyczące pacjentów w wieku ≥65 lat są ograniczone. W badaniach klinicznych oceniających produkt leczniczy Daklinza w połączeniu z sofosbuwirem lub z peginterferonem alfa i rybawiryną nie obserwowano różnic pod względem odpowiedzi pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku i młodszymi.

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.

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.

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, fenobarbitalem, ryfampicyną, ryfabutyną, ryfapentyną, podawanym ogólnoustrojowo deksametazonem oraz preparatami ziołowymi dziurawca (*Hypericum perforatum*), przez co mogącymi doprowadzić do zmniejszonej ekspozycji na produkt leczniczy Daklinza i obniżenia jego skuteczności.

Potencjalne interakcje z innymi produktami leczniczymi
Daklataswir jest substratem CYP3A4 i P-gp. 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 3). 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 3). Równoczesne podawanie leków, które hamują aktywność P-gp może mieć ograniczony wpływ na ekspozycję na daklataswir.

Daklataswir jest inhibitorem P-gp, polipeptydu transportującego aniony organiczne (OATP) 1B1, transportera kationów organicznych (OCT)1 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 3).

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.

Tabelaryczne podsumowanie interakcji
W Tabeli 3. 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 3. przeprowadzono u zdrowych dorosłych osób, chyba że zaznaczono inaczej. Tabela nie zawiera wszystkich interakcji.

Tabela 3: Interakcje i zalecenia dotyczące dawkowania z innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze wg dziedzin terapeutycznych	**Interakcja**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania**
LEKI PRZECIWWIRUSOWE, HCV		
Nukleotydowy analog inhibitora polimerazy		
Sofosbuwir 400 mg raz na dobę (daklataswir 60 mg raz na dobę) Badanie przeprowadzono u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV	↔ Daklataswir* AUC: 0,95 (0,82; 1,10) C_{max}: 0,88 (0,78; 0,99) C_{min}: 0,91 (0,71; 1,16) ↔ GS-331007** AUC: 1,0 (0,95; 1,08) C_{max}: 0,8 (0,77; 0,90) C_{min}: 1,4 (1,35; 1,53) *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). **GS-331007 jest głównym krążącym metabolitem proleku sofosbuwiru.	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza ani sofosbuwiru.

Tabela 3: Interakcje i zalecenia dotyczące dawkowania z innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze wg dziedzin terapeutycznych	**Interakcja**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania**
Inhibitory proteazy		
Boceprewir	Nie badano interakcji. *Przewidywane zmiany stężenia ze względu na hamowanie CYP3A4 przez boceprewir:* ↑ Daklataswir	Dawkę produktu leczniczego Daklinza należy zmniejszyć do 30 mg raz na dobę podczas jednoczesnego stosowania z boceprewirem lub innymi silnymi inhibitorami CYP3A4.
Simeprewir 150 mg raz na dobę (daklataswir 60 mg raz na dobę)	↑ Daklataswir AUC: 1,96 (1,84; 2,10) C_{max}: 1,50 (1,39; 1,62) C_{min}: 2,68 (2,42; 2,98) ↑ Simeprewir AUC: 1,44 (1,32; 1,56) C_{max}: 1,39 (1,27; 1,52) C_{min}: 1,49 (1,33; 1,67)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza ani simeprewiru.
Telaprewir 500 mg co 12 h (daklataswir 20 mg raz na dobę) **Telaprewir 750 mg co 8 h** (daklataswir 20 mg raz na dobę)	↑ Daklataswir AUC: 2,32 (2,06; 2,62) C_{max}: 1,46 (1,28; 1,66) ↔ Telaprewir AUC: 0,94 (0,84; 1,04) C_{max}: 1,01 (0,89; 1,14) ↑ Daklataswir AUC: 2,15 (1,87; 2,48) C_{max}: 1,22 (1,04; 1,44) ↔ Telaprewir AUC: 0,99 (0,95; 1,03) C_{max}: 1,02 (0,95; 1,09) Hamowanie CYP3A4 przez telaprewir	Dawkę produktu leczniczego Daklinza należy zmniejszyć do 30 mg raz na dobę podczas jednoczesnego stosowania z telaprewirem lub innymi silnymi inhibitorami CYP3A4.

Tabela 3: Interakcje i zalecenia dotyczące dawkowania z innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze wg dziedzin terapeutycznych	**Interakcja**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania**
Inne leki przeciw HCV		
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) Badanie przeprowadzono u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV	↔ Daklataswir AUC: ↔* C_{max}: ↔* C_{min}: ↔* ↔ Peginterferon alfa C_{min}: ↔* ↔ Rybawiryna AUC: 0,94 (0,80; 1,11) C_{max}: 0,94 (0,79; 1,11) C_{min}: 0,98 (0,82; 1,17) *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.	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza, peginterferonu alfa ani rybawiryny.
LEKI PRZECIWWIRUSOWE, HIV lub HBV		
Inhibitory proteazy		
Atazanawir 300 mg/rytonawir 100 mg raz na dobę (daklataswir 20 mg raz na dobę)	↑ Daklataswir AUC*: 2,10 (1,95; 2,26) C_{max}*: 1,35 (1,24; 1,47) C_{min}*: 3,65 (3,25; 4,11) Hamowanie CYP3A4 przez rytonawir *wyniki znormalizowano do dawki 60 mg.	Dawkę produktu leczniczego Daklinza należy zmniejszyć do 30 mg raz na dobę podczas jednoczesnego stosowania z atazanawirem/rytonawirem lub innymi silnymi inhibitorami CYP3A4.
Darunawir/rytonawir **Lopinawir/rytonawir**	Nie badano interakcji. *Przewidywane zmiany stężenia ze względu na hamowanie CYP3A4 przez inhibitor proteazy:* ↑ Daklataswir	Ze względu na brak danych, jednoczesne podawanie produktu leczniczego Daklinza i darunawiru lub lopinawiru nie jest zalecane.

Tabela 3: Interakcje i zalecenia dotyczące dawkowania z innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze wg dziedzin terapeutycznych	**Interakcja**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania**
Nukleozydowe/nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI)		
Fumaran dizoproksylu tenofowiru 300 mg raz na dobę (daklataswir 60 mg raz na dobę)	↔ Daklataswir AUC: 1,10 (1,01; 1,21) C_{max}: 1,06 (0,98; 1,15) C_{min}: 1,15 (1,02; 1,30) ↔ Tenofowir AUC: 1,10 (1,05; 1,15) C_{max}: 0,95 (0,89; 1,02) C_{min}: 1,17 (1,10; 1,24)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza ani tenofowiru.
Lamiwudyna **Zydowudyna** **Emtrycytabina** **Abakawir** **Dydanozyna** **Stawudyna**	Nie badano interakcji. *Przewidywane zmiany stężenia:* ↔ Daklataswir ↔ NRTI	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza ani NRTI.
Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI)		
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. *Przewidywane zmiany stężenia ze względu na indukowanie CYP3A4 przez etrawirynę lub newirapinę:* ↓ Daklataswir	Ze względu na brak danych, jednoczesne podawanie produktu leczniczego Daklinza i etrawiryny lub newirapiny nie jest zalecane.
Rylpiwiryna	Nie badano interakcji. *Przewidywane zmiany stężenia:* ↔ Daklataswir ↔ Rylpiwiryna	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza ani rylpiwiryny.
Inhibitory integrazy		
Raltegrawir **Dolutegrawir**	Nie badano interakcji. *Przewidywane zmiany stężenia:* ↔ Daklataswir ↔ Inhibitor integrazy	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza ani inhibitora integrazy.
Inhibitor fuzji		
Enfuwirtyd	Nie badano interakcji. *Przewidywane zmiany stężenia:* ↔ Daklataswir ↔ Enfuwirtyd	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza ani enfuwirtydu.
Antagonista receptora CCR5		
Marawirok	Nie badano interakcji. *Przewidywane zmiany stężenia:* ↔ Daklataswir ↔ Marawirok	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza ani marawiroku.

Tabela 3: Interakcje i zalecenia dotyczące dawkowania z innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze wg dziedzin terapeutycznych	**Interakcja**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania**
Wzmacniający farmakokinetkę		
Schemat zawierający kobicystat	Nie badano interakcji. *Przewidywane zmiany stężenia ze względu na hamowanie CYP3A4 przez kobicystat:* ↑ Daklataswir	Dawkę produktu leczniczego Daklinza należy zmniejszyć do 30 mg raz na dobę podczas jednoczesnego stosowania z kobicystatem lub innymi silnymi inhibitorami CYP3A4.
LEKI PRZECIW NADKWASOCIE		
Antagoniści receptora H_2		
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.
Inhibitory pompy protonowej		
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. *Przewidywane zmiany stężenia ze względu na hamowanie CYP3A4 przez lek przeciwbakteryjny:* ↑ 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. *Przewidywane zmiany stężenia ze względu na hamowanie CYP3A4 przez lek przeciwbakteryjny:* ↑ Daklataswir	Podawanie produktu leczniczego Daklinza z erytromycyną może powodować zwiększenie stężenia daklataswiru. Zaleca się zachowanie ostrożności.
Azytromycyna **Cyprofloksacyna**	Nie badano interakcji. *Przewidywane zmiany stężenia:* ↔ Daklataswir ↔ Azytromycyna lub Cyprofloksacyna	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza ani azytromycyny czy cyprofloksacyny.

Tabela 3: 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. *Przewidywane zmiany stężenia ze względu na hamowanie P-gp przez daklataswir:* ↑ 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	Nie badano interakcji. *Przewidywane zmiany stężenia:* ↔ Daklataswir ↔ Warfaryna	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza ani warfaryny.
LEKI PRZECIWPADACZKOWE		
Karbamazepina **Okskarbazepina** **Fenobarbital** **Fenytoina**	Nie badano interakcji. *Przewidywane zmiany stężenia ze względu na indukowanie CYP3A4 przez lek przeciwpadaczkowy:* ↓ Daklataswir	Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Daklinza z karbamazepiną, okskarbazepiną, fenobarbitalem, fenytoiną lub innymi silnymi induktorami CYP3A4 jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI PRZECIWDEPRESYJNE		
Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny		
Escytalopram 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 escytalopramu.
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.
Itrakonazol **Pozakonazol** **Worykonazol**	Nie badano interakcji. *Przewidywane zmiany stężenia ze względu na hamowanie CYP3A4 przez lek przeciwgrzybiczy:* ↑ Daklataswir	

Tabela 3: Interakcje i zalecenia dotyczące dawkowania z innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze wg dziedzin terapeutycznych	**Interakcja**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania**
Flukonazol	Nie badano interakcji. *Przewidywane zmiany stężenia ze względu na hamowanie CYP3A4 przez lek przeciwgrzybiczy:* ↑ Daklataswir ↔ Flukonazol	Oczekuje się niewielkiego zwiększenia stężenia daklataswiru, lecz nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza ani flukonazolu.
LEKI PRZECIWPRĄTKOWE		
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, ryfabutyną, ryfapentyną lub innymi silnymi induktorami CYP3A4 jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Ryfabutyna **Ryfapentyna**	Nie badano interakcji. *Przewidywane zmiany stężenia ze względu na indukowanie CYP3A4 przez lek przeciwprątkowy:* ↓ Daklataswir	
LEKI PRZECIW CHOROBOM UKŁADU KRĄŻENIA		
Leki przeciwartymiczne		
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.
Blokery kanału wapniowego		
Diltiazem **Nifedypina** **Amlodypina**	Nie badano interakcji. *Przewidywane zmiany stężenia ze względu na hamowanie CYP3A4 przez bloker kanału wapniowego:* ↑ 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. *Przewidywane zmiany stężenia ze względu na hamowanie CYP3A4 i P-gp przez werapamil:* ↑ Daklataswir	Podawanie produktu leczniczego Daklinza z werapamilem może powodować zwiększenie stężenia daklataswiru. Zaleca się zachowanie ostrożności.

Tabela 3: Interakcje i zalecenia dotyczące dawkowania z innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze wg dziedzin terapeutycznych	**Interakcja**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania**
KORTYKOSTEROIDY		
Deksametazon podawany ogólnoustrojowo	Nie badano interakcji. *Przewidywane zmiany stężenia ze względu na indukowanie CYP3A4 przez deksametazon:* ↓ 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 (*Hypericum perforatum)*	Nie badano interakcji. *Przewidywane zmiany stężenia ze względu na indukowanie CYP3A4 przez ziele dziurawca:* ↓ Daklataswir	Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Daklinza z zielem 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.
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. *Przewidywane zmiany stężenia:* ↔ Daklataswir ↔ Lek immunosupresyjny	

Tabela 3: Interakcje i zalecenia dotyczące dawkowania z innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze wg dziedzin terapeutycznych	**Interakcja**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania**
LEKI ZMNIEJSZAJĄCE STĘŻENIE LIPIDÓW		
Inhibitory reduktazy HMG-CoA		
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. *Przewidywane zmiany stężenia ze względu na hamowanie OATP 1B1 i (lub) BCRP przez daklataswir:* ↑ 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: 1,31 (1,15; 1,48) C_{max}: 1,30 (1,03; 1,64) C_{min}: 1,20 (1,15; 1,48) ↔ Norbuprenorfina AUC: 1,62 (1,33; 1,96) C_{max}: 1,65 (1,38; 1,99) C_{min}: 1,46 (1,16; 1,83) *Porównano z danymi historycznymi.	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza ani buprenorfiny.
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		
Benzodiazepiny		
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

Tabela 3: Interakcje i zalecenia dotyczące dawkowania z innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze wg dziedzin terapeutycznych	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania
Triazolam **Alprazolam**	Nie badano interakcji. *Przewidywane zmiany stężenia:* ↔ Triazolam ↔ Alprazolam	substratów CYP3A4 w przypadku jednoczesnego podawania z produktem leczniczym Daklinza.

Nie oczekuje się klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę któregokolwiek 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), amiodaron, 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 obsługiwania 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 798 pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV, którzy otrzymywali produkt leczniczy Daklinza 60 mg raz na dobę

albo w skojarzeniu z sofosbuwirem z lub bez rybawiryny (n = 211), albo w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną (n = 587, dane zbiorcze) w ramach ośmiu badań klinicznych.

Daklinza w skojarzeniu z sofosbuwirem
Najczęściej zgłaszane działania niepożądane obejmowały zmęczenie, ból głowy i nudności. Nie zgłaszano działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia. Dwóch pacjentów przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych, które zostały uznane za niezwiązane z lekiem badanym.

Daklinza w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną
Najczęściej zgłaszane działania niepożądane obejmowały zmęczenie, ból głowy, świąd, bezsenność, objawy grypopodobne, suchość skóry, nudności, zmniejszenie apetytu, łysienie, wysypkę, osłabienie, drażliwość, bóle mięśni, niedokrwistość, gorączkę, kaszel, duszność, neutropenię, biegunkę i bóle stawów. Do najczęstszych działań niepożądanych o ciężkości co najmniej 3. stopnia (częstość 1% lub większa) należały: neutropenia, niedokrwistość i limfopenia. 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 4 według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥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 4: Działa niepożądane w badaniach klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**
Częstość występowania	*Daklinza w połączeniu z sofosbuwirem ± rybawiryną**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
często	niedokrwistość*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
często	zmniejszenie apetytu
Zaburzenia psychiatryczne	
często	depresja, niepokój, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	
bardzo często	ból głowy
często	zawroty głowy, migrena
Zaburzenia naczyniowe	
często	uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
często	kaszel, duszność, duszność wysiłkowa, przekrwienie błony śluzowej nosa
Zaburzenia układu pokarmowego	
bardzo często	nudności
często	biegunka, bóle w nadbrzuszu, zaparcia, wzdęcia, refluks żołądkowo-przełykowy, suchość w jamie ustnej, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
często	świąd, suchość skóry, łysienie, wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
często	ból stawów, ból mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
bardzo często	zmęczenie
często	drażliwość

* Dziewięćdziesięciu (43%) z 211 pacjentów otrzymywało rybawirynę oprócz produktu leczniczego Daklinza i sofosbuwiru. Nie zgłaszano przypadków niedokrwistości w grupach badanych nieotrzymujących w badaniu rybawiryny.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych
W badaniu klinicznym oceniającym produkt leczniczy Daklinza stosowany w skojarzeniu z sofosbuwirem z lub bez rybawiryny, u jednego pacjenta wystąpiło zmniejszenie stężenia hemoglobiny stopnia 3; pacjent ten należał do grupy otrzymującej rybawirynę. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych u pacjentów leczonych produktem Daklinza, peginterferonem alfa i rybawiryną były podobne jak u pacjentów otrzymujących placebo, peginterferon i rybawirynę.

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: J05AX14

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%, EC_{50}) wyniosły odpowiednio 0,003-0,050 i 0,001-0,009 nM, w zależności od metody testu. Wartości EC_{50} daklataswiru w testach replikonu wynosiły 0,003-1,25 nM dla genotypów 3a, 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 (EC_{50} <1 nM) w przypadku genotypu 1b i większą oporność w przypadku genotypu 1a (EC_{50} do 350 nM). Warianty substytucji jednego aminokwasu związane z największą opornością w przypadku genotypu 2a i genotypu 3a obejmowały odpowiednio substytucję F28S (EC_{50} >300 nM) i Y93H (EC_{50} >1000 nM). Polimorfizmy obserwowane w przypadku genotypu 4a wydawały się nie wpływać na moc daklataswiru (EC_{50} 0,007-0,0013 nM); reszty 30 i 93 stanowiły najczęściej obserwowane warianty, a oporności były niskie do umiarkowanych (EC_{50} 0,9-16 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 badaniach klinicznych produktu leczniczego Daklinza stosowanego w skojarzeniu z sofosbuwirem lub z peginterferonem alfa i rybawiryną, wiremię 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. Wartość SVR była pierwszorzędowym punktem końcowym dla określenia odsetka wyleczeń zakażeń HCV, które w badaniach AI444040 i AI444042 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, z lub bez rybawiryny, w leczeniu przewlekłego zakażenia HCV genotypu 1, 2 lub 3 oceniano w ramach prowadzonego metodą otwartej próby randomizowanego badania (AI444040) u 211 dorosłych bez marskości wątroby. Spośród 167 pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 1, 126 nie było wcześniej leczonych, a u 41 wcześniejsze leczenie w schemacie z inhibitorem proteazy (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 ≥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 5 i 6). Odpowiedź była szybka (wiremia 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% niezależne 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 5).

Tabela 5: Wyniki leczenia, daklataswir w połączeniu z sofosbuwirem, HCV genotypu 1

	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 niewykrywalne	70 (100%)	56 (100%)	126 (100%)	19 (91%)	19 (95%)	38 (93%)
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 ≥ F3	--	--	41/41 (100%)	--	--	20/20 (100%)

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

Tabela 6: Wyniki leczenia, daklataswir w połączeniu z sofosbuwirem przez 24 tygodnie, wcześniej nieleczeni pacjenci z HCV genotypu 2 lub 3

	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 ≥ F3			8/8 (100%)			5/5 (100%)
Niepowodzenie wirusologiczne						

Tabela 6: Wyniki leczenia, daklataswir w połączeniu z sofosbuwirem przez 24 tygodnie, wcześniej nieleczeni pacjenci z HCV genotypu 2 lub 3

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 następna dostępna 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 ≥LLOQ w okresie obserwacji po uzyskaniu miana RNA HCV <LLOQ na zakończenie leczenia. Nawrót obejmuje obserwacje do 24. tygodnia monitorowania.

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.

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 7. 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 7. 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 7: 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/RBV N=42**	**daklataswir + pegIFN/RBV N=12**	**pegIFN/RBV N=6**
Zakończenie leczenia				
RNA HCV niewykrywalne	74 (90%)	27 (64%)	12 (100%)	4 (67%)
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 następna dostępna wartość miana RNA HCV wynosiła <LLOQ.

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

‡ Niepowodzenie wirusologiczne w trakcie leczenia obejmuje przełom wirusologiczny (potwierdzony wzrost wiremii o >1 $\log_{10}$ w odniesieniu do najniższej wartości lub jakakolwiek potwierdzona wartość miana RNA HCV ≥LLOQ po potwierdzeniu miana niewykrywalnego w trakcie leczenia), pacjentów, którzy spełnili określone w protokole kryteria nieskuteczności leczenia, a także pacjentów z brakującym wynikiem lub wykrywalnym mianem RNA HCV na zakończenie leczenia. Nawrót zdefiniowano jako potwierdzone wykrywalne miano RNA HCV ≥LLOQ w okresie obserwacji u pacjentów z niewykrywalnym mianem HCV na zakończenie leczenia.

Dane dotyczące długoterminowej skuteczności

Dostępne są ograniczone dane pochodzące z toczącego się badania obserwacyjnego pozwalające na ocenę odpowiedzi w okresie do 3 lat po zakończeniu leczenia daklataswirem. Wśród pacjentów, którzy uzyskali SVR12 po stosowaniu daklataswiru i sofosbuwiru (± rybawiryny) przy średnim czasie trwania obserwacji po uzyskaniu SVR12 trwającym 15 miesięcy nie wystąpiły nawroty. U 1% z pacjentów, którzy uzyskali SVR12 po stosowaniu daklataswiru + pegIFN/RBV przy średnim czasie trwania obserwacji po uzyskaniu SVR12 trwającym 22 miesiące, nawroty wystąpiły.

Oporność w badaniach klinicznych

Daklataswir w połączeniu z sofosbuwirem

W badaniu AI444040 wyjściowe polimorfizmy NS5A o znanej zdolności do zmniejszania wrażliwości na hamowanie przez daklataswir w warunkach *in vitro* wykryto u 16% (33/203) pacjentów (9/130 genotyp 1a, 4/32 genotyp 1b, 14/23 genotyp 2 i 6/18 genotyp 3). Te związane z opornością polimorfizmy NS5A (RAPs) obejmowały M28T, Q30E/H/R, L31M i Y93C/H/N u pacjentów z genotypem 1a; L31M i Y93H u pacjentów z genotypem 1b; L31M u pacjentów z genotypem 2 oraz A30K/S, L31M i Y93H u pacjentów z genotypem 3.

Z wyjątkiem jednego pacjenta zakażonego genotypem 3, który doświadczył nawrotu po leczeniu daklataswirem i sofosbuwirem bez rybawiryny, wszyscy pacjenci z wcześniej istniejącymi wariantami opornymi na daklataswir osiągnęli SVR. Analiza oporności jednego pacjenta zakażonego genotypem 3, u którego nastąpił nawrót, nie wykazała w momencie nawrotu innych zmian związanych z opornością niż wcześniej istniejący polimorfizm NS5A-A30K-S62I/V.

Daklataswir w połączeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną
Wyjściowo polimorfizmy NS5A o znanej zdolności do zmniejszania wrażliwości na daklataswir w warunkach *in vitro* (genotyp 1a: M28T, Q30H/R, L31M/V, Y93H/N; genotyp 1b: L31M, Y93C/H; genotyp 4: L28M, L30R, M31V) stwierdzono u 9/125 (7%) nieleczonych wcześniej pacjentów z genotypem 1a, 8/50 (16%) pacjentów z genotypem 1b oraz 57/94 (61%) pacjentów z genotypem 4. Większość pacjentów (5/9 [56%] z genotypem 1a, 6/8 [75%] z genotypem 1b oraz 52/57 [91%] pacjentów z genotypem 4) z tymi wyjściowymi polimorfizmami NS5A związanymi z opornością osiągnęła SVR.
U 210 wcześniej nieleczonych pacjentów oraz pacjentów nieodpowiadających wcześniej na leczenie, u których miało miejsce niepowodzenie leczenia (153 z genotypem 1a i 57 z genotypem 1b) na ogół wystąpiły związane z opornością warianty NS5A (139/153 z genotypem 1a i 49/57 z genotypem 1b). Najczęściej wykrywane warianty 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%]). Te warianty NS5A wykryto łącznie u 36/49 (74%) pacjentów po niepowodzeniu leczenia i występowały one łącznie (25/36 [69%] pacjentów z L31M/V-Y93H), lub jeżeli pojawił się jeden, drugi był obecny już wcześniej (11/36 [31%] pacjentów).
U 133 wcześniej nieleczonych pacjentów oraz pacjentów nieodpowiadających wcześniej na leczenie (103 z genotypem 1a i 30 z genotypem 1b), u których nie osiągnięto SVR24 i których monitorowano 48 tygodni po zakończeniu leczenia, warianty NS5A dotyczące genotypu 1a i genotypu 1b, związane z opornością na ogół się utrzymywały; zastąpienie przez sekwencję pozbawioną mutacji wykryto u 2/133 pacjentów (2%; 2/103 z genotypem 1a i 0/30 z genotypem 1b) po niepowodzeniu wirusologicznym.

Dzieci i młodzież
Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Daklinza 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 osiągano 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 µg [^{13}C,^{15}N]-daklataswiru w postaci dożylnej, szacunkowa objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosiła 47 l.
Daklataswir jest inhibitorem P-gp, OATP 1B1 i BCRP. W warunkach *in vitro* daklataswir jest inhibitorem transporterów wychwytu nerkowego, transporterów anionów organicznych (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 µM) 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). 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 µg [^{13}C,^{15}N]-daklataswiru w postaci dożylnej, 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 Child-Pugh), umiarkowanymi (klasa B wg skali Child-Pugh) lub ciężkimi (klasa C wg skali Child-Pugh) 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. Dane dotyczące pacjentów w wieku ≥65 lat są ograniczone (patrz punkt 4.4).

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 ekspozycje 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, nacieki 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 mutagenezy *in vitro* (test Amesa), 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 i 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
Hypromelloza
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
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Wielka Brytania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/939/001
EU/1/14/939/002

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.

▼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 60 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda 60-mg tabletka powlekana zawiera 116 mg laktozy (w postaci bezwodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka).

Jasnozielona, obustronnie wypukła, pięciokątna, o wymiarach 9,1 mm x 8,9 mm, tabletka 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.

Zalecane schematy i czas trwania leczenia podano poniżej w Tabeli 1 (patrz punkty 4.4 i 5.1):

Tabela 1: Zalecane schematy i czas trwania leczenia skojarzonego produktem leczniczym Daklinza

Genotyp HCV i populacja pacjentów*	**Leczenie**	**Czas trwania**
Genotyp 1 lub 4, pacjenci bez marskości wątroby	Daklinza + sofosbuwir	12 tygodni U wcześniej leczonych pacjentów, w tym inhibitorem proteazy NS3/4A, należy rozważyć przedłużenie leczenia do 24 tygodni (patrz punkty 4.4 i 5.1)
Genotyp 1 lub 4, pacjenci z wyrównaną marskością wątroby	Daklinza + sofosbuwir	24 tygodnie U wcześniej nieleczonych pacjentów z marskością wątroby i korzystnymi czynnikami prognostycznymi, takimi jak genotyp IL28B CC i (lub) niska początkowa wartość wiremii, można rozważyć skrócenie leczenia do 12 tygodni. U pacjentów z bardzo zaawansowaną chorobą wątroby lub innymi niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi, takimi jak doświadczenie z wcześniejszego leczenia, należy rozważyć dodanie rybawiryny.
Genotyp 3, pacjenci z wyrównaną marskością wątroby i (lub) wcześniej leczeni	Daklinza + sofosbuwir + rybawiryna	24 tygodnie

Tabela 1: Zalecane schematy i czas trwania leczenia skojarzonego produktem leczniczym Daklinza

Genotyp HCV i populacja pacjentów*	Leczenie	Czas trwania
Genotyp 4	Daklinza + peginterferon alfa + rybawiryna	24 tygodnie stosowania produktu leczniczego Daklinza w połączeniu z 24-48 tygodniami stosowania peginterferonu alfa i rybawiryny. Jeśli u pacjenta wartość RNA HCV jest niewykrywalna zarówno w 4., jak i w 12. tygodniu leczenia, wszystkie 3 składniki schematu leczenia należy stosować przez łączny okres 24 tygodni. Jeśli pacjent osiągnie niewykrywalną wartość RNA HCV, lecz nie w obu tygodniach 4. i 12., produkt leczniczy Daklinza należy odstawić po 24 tygodniach, a peginterferon alfa i rybawirynę nadal stosować przez łącznie 48 tygodni.

* Dla schematu leczenia Daklinza + sofosbuwir, dane dotyczące 12-tygodniowego czasu trwania leczenia są dostępne tylko dla wcześniej nieleczonych pacjentów zakażonych genotypem 1. Dla schematu Daklinza + sofosbuwir z rybawiryną lub bez rybawiryny, dostępne są dane dla pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby (≥F3) bez marskości wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.1). Zalecane stosowanie produktu leczniczego Daklinza + sofosbuwir w przypadku genotypu 4 oparte jest na ekstrapolacji z genotypu 1. W przypadku schematu obejmującego produkt leczniczy Daklinza + peginterferon alfa + rybawirynę, dostępne są dane dla pacjentów wcześniej nieleczonych (patrz punkt 5.1).

Dawka rybawiryny 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).

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 wiremii RNA HCV, od których należy zaprzestać leczenia (tj. wytyczne dotyczące zaprzestania leczenia) przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2: 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 punkty 4.4 i 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 Child-Pugh, punktacja 5-6), umiarkowanymi (klasa B wg skali Child-Pugh, punktacja 7-9) lub ciężkimi (klasa C wg skali Child-Pugh, punktacja ≥10) zaburzeniami czynności wątroby. Nie badano produktu leczniczego Daklinza u pacjentów z niewyrównaną marskością 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).

Ogólne
Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania połączenia produktu leczniczego Daklinza i sofosbuwiru oceniano w jednym badaniu o ograniczonym rozmiarze, które nie obejmowało pacjentów z marskością wątroby. Trwają dalsze badania kliniczne tego połączenia.

Wpływ na określone genotypy
Odnośnie schematów zalecanych dla różnych genotypów HCV, patrz punkt 4.2. Odnośnie wpływu wirusologicznego oraz klinicznego na określone genotypy, patrz punkt 5.1.
Ze względu na ograniczone doświadczenie ze stosowaniem sofosbuwiru w połączeniu z produktem leczniczym Daklinza u pacjentów z zakażeniem genotypem 1 i wyrównaną marskością wątroby, istnieją pewne wątpliwości dotyczące najbardziej właściwego sposobu stosowania produktu leczniczego Daklinza (czas leczenia, rola rybawiryny) u tych pacjentów.
Ze względu na ograniczenia występujące w głównym badaniu pozostaje wiele wątpliwości dotyczących najbardziej skutecznego sposobu stosowania produktu leczniczego Daklinza w leczeniu zakażeń genotypami 2 i 3, a także tego, jak należy dostosować schematy leczenia w zależności od ważnych czynników mogących mieć wpływ na odpowiedź wirusologiczną.
Choć leczenia takiego nie badano u pacjentów zakażonych genotypem 4, oczekuje się, że połączenie produktu leczniczego Daklinza z sofosbuwirem będzie wykazywało podobną aktywność wobec genotypu 4, jaką zaobserwowano dla genotypu 1, na podstawie aktywności przeciwwirusowej *in vitro* oraz dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Daklinza w skojarzeniu z peginterferonem i rybawiryną (patrz punkt 5.1).
Produktu leczniczego Daklinza nie badano u pacjentów z HCV genotypu 5 oraz 6 i nie można przedstawić zaleceń dotyczących schematu leczenia w takich przypadkach.

Niewyrównana czynność wątroby
Nie ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania produktu leczniczego Daklinza w leczeniu zakażenia HCV u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby.

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 rybawiryną należy uwzględnić przeciwwskazania i ostrzeżenia dla tego produktu leczniczego. Wykazano istotne

działania teratogenne i (lub) embriotoksyczne u wszystkich gatunków zwierząt narażonych na rybawirynę; z tego powodu należy zachować szczególną ostrożność, by zapobiec zajściu w ciążę przez kobiety stosujące rybawirynę oraz partnerki mężczyzn stosujących ten lek (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla rybawiryny).

Pacjenci przed lub po przeszczepie
Nie ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania produktu Daklinza w leczeniu zakażenia HCV u pacjentów w okresie przed przeszczepieniem, w okresie okołooperacyjnym w związku z przeszczepieniem lub po przeszczepieniu wątroby lub innych narządów.

Równoczesne zakażenie HCV i HIV (ludzkim wirusem niedoboru odporności)
Nie ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania produktu Daklinza w leczeniu zakażenia HCV u pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV.

Równoczesne zakażenie HCV i HBV (wirusem zapalenia wątroby typu B)
Nie oceniano bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania produktu Daklinza w leczeniu zakażenia HCV u pacjentów z równoczesnym zakażeniem HBV.

Osoby w podeszłym wieku
Dane kliniczne dotyczące pacjentów w wieku ≥65 lat są ograniczone. W badaniach klinicznych oceniających produkt leczniczy Daklinza w połączeniu z sofosbuwirem lub z peginterferonem alfa i rybawiryną nie obserwowano różnic pod względem odpowiedzi pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku i młodszymi.

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.

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.

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, fenobarbitalem, ryfampicyną, ryfabutyną, ryfapentyną, podawanym ogólnoustrojowo deksametazonem oraz preparatami ziołowymi dziurawca (*Hypericum perforatum*), przez co mogącymi doprowadzić do zmniejszonej ekspozycji na produkt leczniczy Daklinza i obniżenia jego skuteczności.

Potencjalne interakcje z innymi produktami leczniczymi
Daklataswir jest substratem CYP3A4 i P-gp. 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 3). 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 3). Równoczesne podawanie leków, które hamują aktywność P-gp może mieć ograniczony wpływ na ekspozycję na daklataswir.

Daklataswir jest inhibitorem P-gp, polipeptydu transportującego aniony organiczne (OATP) 1B1, transportera kationów organicznych (OCT)1 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 3).

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.

Tabelaryczne podsumowanie interakcji
W Tabeli 3. 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 3. przeprowadzono u zdrowych dorosłych osób, chyba że zaznaczono inaczej. Tabela nie zawiera wszystkich interakcji.

Tabela 3: Interakcje i zalecenia dotyczące dawkowania z innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze wg dziedzin terapeutycznych	**Interakcja**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania**
LEKI PRZECIWWIRUSOWE, HCV		
Nukleotydowy analog inhibitora polimerazy		
Sofosbuwir 400 mg raz na dobę (daklataswir 60 mg raz na dobę) Badanie przeprowadzono u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV	↔ Daklataswir* AUC: 0,95 (0,82; 1,10) C_{max}: 0,88 (0,78; 0,99) C_{min}: 0,91 (0,71; 1,16) ↔ GS-331007** AUC: 1,0 (0,95; 1,08) C_{max}: 0,8 (0,77; 0,90) C_{min}: 1,4 (1,35; 1,53) *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). **GS-331007 jest głównym krążącym metabolitem proleku sofosbuwiru.	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza ani sofosbuwiru.

Tabela 3: Interakcje i zalecenia dotyczące dawkowania z innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze wg dziedzin terapeutycznych	**Interakcja**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania**
Inhibitory proteazy		
Boceprewir	Nie badano interakcji. *Przewidywane zmiany stężenia ze względu na hamowanie CYP3A4 przez boceprewir:* ↑ Daklataswir	Dawkę produktu leczniczego Daklinza należy zmniejszyć do 30 mg raz na dobę podczas jednoczesnego stosowania z boceprewirem lub innymi silnymi inhibitorami CYP3A4.
Simeprewir 150 mg raz na dobę (daklataswir 60 mg raz na dobę)	↑ Daklataswir AUC: 1,96 (1,84; 2,10) C_{max}: 1,50 (1,39; 1,62) C_{min}: 2,68 (2,42; 2,98) ↑ Simeprewir AUC: 1,44 (1,32; 1,56) C_{max}: 1,39 (1,27; 1,52) C_{min}: 1,49 (1,33; 1,67)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza ani simeprewiru.
Telaprewir 500 mg co 12 h (daklataswir 20 mg raz na dobę) **Telaprewir 750 mg co 8 h** (daklataswir 20 mg raz na dobę)	↑ Daklataswir AUC: 2,32 (2,06; 2,62) C_{max}: 1,46 (1,28; 1,66) ↔ Telaprewir AUC: 0,94 (0,84; 1,04) C_{max}: 1,01 (0,89; 1,14) ↑ Daklataswir AUC: 2,15 (1,87; 2,48) C_{max}: 1,22 (1,04; 1,44) ↔ Telaprewir AUC: 0,99 (0,95; 1,03) C_{max}: 1,02 (0,95; 1,09) Hamowanie CYP3A4 przez telaprewir	Dawkę produktu leczniczego Daklinza należy zmniejszyć do 30 mg raz na dobę podczas jednoczesnego stosowania z telaprewirem lub innymi silnymi inhibitorami CYP3A4.

Tabela 3: Interakcje i zalecenia dotyczące dawkowania z innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze wg dziedzin terapeutycznych	**Interakcja**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania**
Inne leki przeciw HCV		
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) Badanie przeprowadzono u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV	↔ Daklataswir AUC: ↔* C_{max}: ↔* C_{min}: ↔* ↔ Peginterferon alfa C_{min}: ↔* ↔ Rybawiryna AUC: 0,94 (0,80; 1,11) C_{max}: 0,94 (0,79; 1,11) C_{min}: 0,98 (0,82; 1,17) *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.	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza, peginterferonu alfa ani rybawiryny.
LEKI PRZECIWWIRUSOWE, HIV lub HBV		
Inhibitory proteazy		
Atazanawir 300 mg/rytonawir 100 mg raz na dobę (daklataswir 20 mg raz na dobę)	↑ Daklataswir AUC*: 2,10 (1,95; 2,26) C_{max}*: 1,35 (1,24; 1,47) C_{min}*: 3,65 (3,25; 4,11) Hamowanie CYP3A4 przez rytonawir *wyniki znormalizowano do dawki 60 mg.	Dawkę produktu leczniczego Daklinza należy zmniejszyć do 30 mg raz na dobę podczas jednoczesnego stosowania z atazanawirem/rytonawirem lub innymi silnymi inhibitorami CYP3A4.
Darunawir/rytonawir **Lopinawir/rytonawir**	Nie badano interakcji. *Przewidywane zmiany stężenia ze względu na hamowanie CYP3A4 przez inhibitor proteazy:* ↑ Daklataswir	Ze względu na brak danych, jednoczesne podawanie produktu leczniczego Daklinza i darunawiru lub lopinawiru nie jest zalecane.

Tabela 3: Interakcje i zalecenia dotyczące dawkowania z innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze wg dziedzin terapeutycznych	**Interakcja**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania**
Nukleozydowe/nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI)		
Fumaran dizoproksylu tenofowiru 300 mg raz na dobę (daklataswir 60 mg raz na dobę)	↔ Daklataswir AUC: 1,10 (1,01; 1,21) C_{max}: 1,06 (0,98; 1,15) C_{min}: 1,15 (1,02; 1,30) ↔ Tenofowir AUC: 1,10 (1,05; 1,15) C_{max}: 0,95 (0,89; 1,02) C_{min}: 1,17 (1,10; 1,24)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza ani tenofowiru.
Lamiwudyna **Zydowudyna** **Emtrycytabina** **Abakawir** **Dydanozyna** **Stawudyna**	Nie badano interakcji. *Przewidywane zmiany stężenia:* ↔ Daklataswir ↔ NRTI	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza ani NRTI.
Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI)		
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. *Przewidywane zmiany stężenia ze względu na indukowanie CYP3A4 przez etrawirynę lub newirapinę:* ↓ Daklataswir	Ze względu na brak danych, jednoczesne podawanie produktu leczniczego Daklinza i etrawiryny lub newirapiny nie jest zalecane.
Rylpiwiryna	Nie badano interakcji. *Przewidywane zmiany stężenia:* ↔ Daklataswir ↔ Rylpiwiryna	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza ani rylpiwiryny.
Inhibitory integrazy		
Raltegrawir **Dolutegrawir**	Nie badano interakcji. *Przewidywane zmiany stężenia:* ↔ Daklataswir ↔ Inhibitor integrazy	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza ani inhibitora integrazy.
Inhibitor fuzji		
Enfuwirtyd	Nie badano interakcji. *Przewidywane zmiany stężenia:* ↔ Daklataswir ↔ Enfuwirtyd	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza ani enfuwirtydu.
Antagonista receptora CCR5		
Marawirok	Nie badano interakcji. *Przewidywane zmiany stężenia:* ↔ Daklataswir ↔ Marawirok	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza ani marawiroku.

Tabela 3: Interakcje i zalecenia dotyczące dawkowania z innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze wg dziedzin terapeutycznych	**Interakcja**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania**
Wzmacniający farmakokinetkę		
Schemat zawierający kobicystat	Nie badano interakcji. *Przewidywane zmiany stężenia ze względu na hamowanie CYP3A4 przez kobicystat:* ↑ Daklataswir	Dawkę produktu leczniczego Daklinza należy zmniejszyć do 30 mg raz na dobę podczas jednoczesnego stosowania z kobicystatem lub innymi silnymi inhibitorami CYP3A4.
LEKI PRZECIW NADKWASOCIE		
Antagoniści receptora H_2		
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.
Inhibitory pompy protonowej		
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. *Przewidywane zmiany stężenia ze względu na hamowanie CYP3A4 przez lek przeciwbakteryjny:* ↑ 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. *Przewidywane zmiany stężenia ze względu na hamowanie CYP3A4 przez lek przeciwbakteryjny:* ↑ Daklataswir	Podawanie produktu leczniczego Daklinza z erytromycyną może powodować zwiększenie stężenia daklataswiru. Zaleca się zachowanie ostrożności.
Azytromycyna **Cyprofloksacyna**	Nie badano interakcji. *Przewidywane zmiany stężenia:* ↔ Daklataswir ↔ Azytromycyna lub Cyprofloksacyna	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza ani azytromycyny czy cyprofloksacyny.

Tabela 3: 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. *Przewidywane zmiany stężenia ze względu na hamowanie P-gp przez daklataswir:* ↑ 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	Nie badano interakcji. *Przewidywane zmiany stężenia:* ↔ Daklataswir ↔ Warfaryna	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza ani warfaryny.
LEKI PRZECIWPADACZKOWE		
Karbamazepina **Okskarbazepina** **Fenobarbital** **Fenytoina**	Nie badano interakcji. *Przewidywane zmiany stężenia ze względu na indukowanie CYP3A4 przez lek przeciwpadaczkowy:* ↓ Daklataswir	Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Daklinza z karbamazepiną, okskarbazepiną, fenobarbitalem, fenytoiną lub innymi silnymi induktorami CYP3A4 jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI PRZECIWDEPRESYJNE		
Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny		
Escytalopram 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 escytalopramu.
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.
Itrakonazol **Pozakonazol** **Worykonazol**	Nie badano interakcji. *Przewidywane zmiany stężenia ze względu na hamowanie CYP3A4 przez lek przeciwgrzybiczy:* ↑ Daklataswir	

Tabela 3: Interakcje i zalecenia dotyczące dawkowania z innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze wg dziedzin terapeutycznych	**Interakcja**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania**
Flukonazol	Nie badano interakcji. *Przewidywane zmiany stężenia ze względu na hamowanie CYP3A4 przez lek przeciwgrzybiczy:* ↑ Daklataswir ↔ Flukonazol	Oczekuje się niewielkiego zwiększenia stężenia daklataswiru, lecz nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza ani flukonazolu.
LEKI PRZECIWPRĄTKOWE		
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, ryfabutyną, ryfapentyną lub innymi silnymi induktorami CYP3A4 jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Ryfabutyna **Ryfapentyna**	Nie badano interakcji. *Przewidywane zmiany stężenia ze względu na indukowanie CYP3A4 przez lek przeciwprątkowy:* ↓ Daklataswir	
LEKI PRZECIW CHOROBOM UKŁADU KRĄŻENIA		
Leki przeciwartymiczne		
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.
Blokery kanału wapniowego		
Diltiazem **Nifedypina** **Amlodypina**	Nie badano interakcji. *Przewidywane zmiany stężenia ze względu na hamowanie CYP3A4 przez bloker kanału wapniowego:* ↑ 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. *Przewidywane zmiany stężenia ze względu na hamowanie CYP3A4 i P-gp przez werapamil:* ↑ Daklataswir	Podawanie produktu leczniczego Daklinza z werapamilem może powodować zwiększenie stężenia daklataswiru. Zaleca się zachowanie ostrożności.

Tabela 3: Interakcje i zalecenia dotyczące dawkowania z innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze wg dziedzin terapeutycznych	**Interakcja**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania**
KORTYKOSTEROIDY		
Deksametazon podawany ogólnoustrojowo	Nie badano interakcji. *Przewidywane zmiany stężenia ze względu na indukowanie CYP3A4 przez deksametazon:* ↓ 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 (*Hypericum perforatum)*	Nie badano interakcji. *Przewidywane zmiany stężenia ze względu na indukowanie CYP3A4 przez ziele dziurawca:* ↓ Daklataswir	Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Daklinza z zielem 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.
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. *Przewidywane zmiany stężenia:* ↔ Daklataswir ↔ Lek immunosupresyjny	

Tabela 3: Interakcje i zalecenia dotyczące dawkowania z innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze wg dziedzin terapeutycznych	**Interakcja**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania**
LEKI ZMNIEJSZAJĄCE STĘŻENIE LIPIDÓW		
Inhibitory reduktazy HMG-CoA		
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. *Przewidywane zmiany stężenia ze względu na hamowanie OATP 1B1 i (lub) BCRP przez daklataswir:* ↑ 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: 1,31 (1,15; 1,48) C_{max}: 1,30 (1,03; 1,64) C_{min}: 1,20 (1,15; 1,48) ↔ Norbuprenorfina AUC: 1,62 (1,33; 1,96) C_{max}: 1,65 (1,38; 1,99) C_{min}: 1,46 (1,16; 1,83) *Porównano z danymi historycznymi.	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Daklinza ani buprenorfiny.
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		
Benzodiazepiny		
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

Tabela 3: Interakcje i zalecenia dotyczące dawkowania z innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze wg dziedzin terapeutycznych	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania
Triazolam **Alprazolam**	Nie badano interakcji. *Przewidywane zmiany stężenia:* ↔ Triazolam ↔ Alprazolam	substratów CYP3A4 w przypadku jednoczesnego podawania z produktem leczniczym Daklinza.

Nie oczekuje się klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę któregokolwiek 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), amiodaron, 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 obsługiwania 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 798 pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV, którzy otrzymywali produkt leczniczy Daklinza 60 mg raz na dobę

albo w skojarzeniu z sofosbuwirem z lub bez rybawiryny (n = 211), albo w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną (n = 587, dane zbiorcze) w ramach ośmiu badań klinicznych.

Daklinza w skojarzeniu z sofosbuwirem
Najczęściej zgłaszane działania niepożądane obejmowały zmęczenie, ból głowy i nudności. Nie zgłaszano działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia. Dwóch pacjentów przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych, które zostały uznane za niezwiązane z lekiem badanym.

Daklinza w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną
Najczęściej zgłaszane działania niepożądane obejmowały zmęczenie, ból głowy, świąd, bezsenność, objawy grypopodobne, suchość skóry, nudności, zmniejszenie apetytu, łysienie, wysypkę, osłabienie, drażliwość, bóle mięśni, niedokrwistość, gorączkę, kaszel, duszność, neutropenię, biegunkę i bóle stawów. Do najczęstszych działań niepożądanych o ciężkości co najmniej 3. stopnia (częstość 1% lub większa) należały: neutropenia, niedokrwistość i limfopenia. 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 4 według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥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 4: Działa niepożądane w badaniach klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**
Częstość występowania	*Daklinza w połączeniu z sofosbuwirem ± rybawiryną**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
często	niedokrwistość*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
często	zmniejszenie apetytu
Zaburzenia psychiatryczne	
często	depresja, niepokój, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	
bardzo często	ból głowy
często	zawroty głowy, migrena
Zaburzenia naczyniowe	
często	uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
często	kaszel, duszność, duszność wysiłkowa, przekrwienie błony śluzowej nosa
Zaburzenia układu pokarmowego	
bardzo często	nudności
często	biegunka, bóle w nadbrzuszu, zaparcia, wzdęcia, refluks żołądkowo-przełykowy, suchość w jamie ustnej, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
często	świąd, suchość skóry, łysienie, wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
często	ból stawów, ból mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
bardzo często	zmęczenie
często	drażliwość

* Dziewięćdziesięciu (43%) z 211 pacjentów otrzymywało rybawirynę oprócz produktu leczniczego Daklinza i sofosbuwiru. Nie zgłaszano przypadków niedokrwistości w grupach badanych nieotrzymujących w badaniu rybawiryny.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych
W badaniu klinicznym oceniającym produkt leczniczy Daklinza stosowany w skojarzeniu z sofosbuwirem z lub bez rybawiryny, u jednego pacjenta wystąpiło zmniejszenie stężenia hemoglobiny stopnia 3; pacjent ten należał do grupy otrzymującej rybawirynę. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych u pacjentów leczonych produktem Daklinza, peginterferonem alfa i rybawiryną były podobne jak u pacjentów otrzymujących placebo, peginterferon i rybawirynę.

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: J05AX14

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%, EC_{50}) wyniosły odpowiednio 0,003-0,050 i 0,001-0,009 nM, w zależności od metody testu. Wartości EC_{50} daklataswiru w testach replikonu wynosiły 0,003-1,25 nM dla genotypów 3a, 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 (EC_{50} <1 nM) w przypadku genotypu 1b i większą oporność w przypadku genotypu 1a (EC_{50} do 350 nM). Warianty substytucji jednego aminokwasu związane z największą opornością w przypadku genotypu 2a i genotypu 3a obejmowały odpowiednio substytucję F28S (EC_{50} >300 nM) i Y93H (EC_{50} >1000 nM). Polimorfizmy obserwowane w przypadku genotypu 4a wydawały się nie wpływać na moc daklataswiru (EC_{50} 0,007-0,0013 nM); reszty 30 i 93 stanowiły najczęściej obserwowane warianty, a oporności były niskie do umiarkowanych (EC_{50} 0,9-16 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 badaniach klinicznych produktu leczniczego Daklinza stosowanego w skojarzeniu z sofosbuwirem lub z peginterferonem alfa i rybawiryną, wiremię 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. Wartość SVR była pierwszorzędowym punktem końcowym dla określenia odsetka wyleczeń zakażeń HCV, które w badaniach AI444040 i AI444042 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, z lub bez rybawiryny, w leczeniu przewlekłego zakażenia HCV genotypu 1, 2 lub 3 oceniano w ramach prowadzonego metodą otwartej próby randomizowanego badania (AI444040) u 211 dorosłych bez marskości wątroby. Spośród 167 pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 1, 126 nie było wcześniej leczonych, a u 41 wcześniejsze leczenie w schemacie z inhibitorem proteazy (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 ≥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 5 i 6). Odpowiedź była szybka (wiremia 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% niezależne 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 5).

Tabela 5: Wyniki leczenia, daklataswir w połączeniu z sofosbuwirem, HCV genotypu 1

	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 niewykrywalne	70 (100%)	56 (100%)	126 (100%)	19 (91%)	19 (95%)	38 (93%)
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 ≥ F3	--	--	41/41 (100%)	--	--	20/20 (100%)

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

Tabela 6: Wyniki leczenia, daklataswir w połączeniu z sofosbuwirem przez 24 tygodnie, wcześniej nieleczeni pacjenci z HCV genotypu 2 lub 3

	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 ≥ F3			8/8 (100%)			5/5 (100%)
Niepowodzenie wirusologiczne						

Tabela 6: Wyniki leczenia, daklataswir w połączeniu z sofosbuwirem przez 24 tygodnie, wcześniej nieleczeni pacjenci z HCV genotypu 2 lub 3

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 następna dostępna 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 ≥LLOQ w okresie obserwacji po uzyskaniu miana RNA HCV <LLOQ na zakończenie leczenia. Nawrót obejmuje obserwacje do 24. tygodnia monitorowania.

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.

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 7. 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 7. 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 7: 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/RBV N=42**	**daklataswir + pegIFN/RBV N=12**	**pegIFN/RBV N=6**
Zakończenie leczenia				
RNA HCV niewykrywalne	74 (90%)	27 (64%)	12 (100%)	4 (67%)
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 następna dostępna wartość miana RNA HCV wynosiła <LLOQ.

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

‡ Niepowodzenie wirusologiczne w trakcie leczenia obejmuje przełom wirusologiczny (potwierdzony wzrost wiremii o >1 $\log_{10}$ w odniesieniu do najniższej wartości lub jakakolwiek potwierdzona wartość miana RNA HCV ≥LLOQ po potwierdzeniu miana niewykrywalnego w trakcie leczenia), pacjentów, którzy spełnili określone w protokole kryteria nieskuteczności leczenia, a także pacjentów z brakującym wynikiem lub wykrywalnym mianem RNA HCV na zakończenie leczenia. Nawrót zdefiniowano jako potwierdzone wykrywalne miano RNA HCV ≥LLOQ w okresie obserwacji u pacjentów z niewykrywalnym mianem HCV na zakończenie leczenia.

Dane dotyczące długoterminowej skuteczności

Dostępne są ograniczone dane pochodzące z toczącego się badania obserwacyjnego pozwalające na ocenę odpowiedzi w okresie do 3 lat po zakończeniu leczenia daklataswirem. Wśród pacjentów, którzy uzyskali SVR12 po stosowaniu daklataswiru i sofosbuwiru (± rybawiryny) przy średnim czasie trwania obserwacji po uzyskaniu SVR12 trwającym 15 miesięcy nie wystąpiły nawroty. U 1% z pacjentów, którzy uzyskali SVR12 po stosowaniu daklataswiru + pegIFN/RBV przy średnim czasie trwania obserwacji po uzyskaniu SVR12 trwającym 22 miesiące, nawroty wystąpiły.

Oporność w badaniach klinicznych

Daklataswir w połączeniu z sofosbuwirem

W badaniu AI444040 wyjściowe polimorfizmy NS5A o znanej zdolności do zmniejszania wrażliwości na hamowanie przez daklataswir w warunkach *in vitro* wykryto u 16% (33/203) pacjentów (9/130 genotyp 1a, 4/32 genotyp 1b, 14/23 genotyp 2 i 6/18 genotyp 3). Te związane z opornością polimorfizmy NS5A (RAPs) obejmowały M28T, Q30E/H/R, L31M i Y93C/H/N u pacjentów z genotypem 1a; L31M i Y93H u pacjentów z genotypem 1b; L31M u pacjentów z genotypem 2 oraz A30K/S, L31M i Y93H u pacjentów z genotypem 3.

Z wyjątkiem jednego pacjenta zakażonego genotypem 3, który doświadczył nawrotu po leczeniu daklataswirem i sofosbuwirem bez rybawiryny, wszyscy pacjenci z wcześniej istniejącymi wariantami opornymi na daklataswir osiągnęli SVR. Analiza oporności jednego pacjenta zakażonego genotypem 3, u którego nastąpił nawrót, nie wykazała w momencie nawrotu innych zmian związanych z opornością niż wcześniej istniejący polimorfizm NS5A-A30K-S62I/V.

Daklataswir w połączeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną
Wyjściowo polimorfizmy NS5A o znanej zdolności do zmniejszania wrażliwości na daklataswir w warunkach *in vitro* (genotyp 1a: M28T, Q30H/R, L31M/V, Y93H/N; genotyp 1b: L31M, Y93C/H; genotyp 4: L28M, L30R, M31V) stwierdzono u 9/125 (7%) nieleczonych wcześniej pacjentów z genotypem 1a, 8/50 (16%) pacjentów z genotypem 1b oraz 57/94 (61%) pacjentów z genotypem 4. Większość pacjentów (5/9 [56%] z genotypem 1a, 6/8 [75%] z genotypem 1b oraz 52/57 [91%] pacjentów z genotypem 4) z tymi wyjściowymi polimorfizmami NS5A związanymi z opornością osiągnęła SVR.
U 210 wcześniej nieleczonych pacjentów oraz pacjentów nieodpowiadających wcześniej na leczenie, u których miało miejsce niepowodzenie leczenia (153 z genotypem 1a i 57 z genotypem 1b) na ogół wystąpiły związane z opornością warianty NS5A (139/153 z genotypem 1a i 49/57 z genotypem 1b). Najczęściej wykrywane warianty 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%]). Te warianty NS5A wykryto łącznie u 36/49 (74%) pacjentów po niepowodzeniu leczenia i występowały one łącznie (25/36 [69%] pacjentów z L31M/V-Y93H), lub jeżeli pojawił się jeden, drugi był obecny już wcześniej (11/36 [31%] pacjentów).
U 133 wcześniej nieleczonych pacjentów oraz pacjentów nieodpowiadających wcześniej na leczenie (103 z genotypem 1a i 30 z genotypem 1b), u których nie osiągnięto SVR24 i których monitorowano 48 tygodni po zakończeniu leczenia, warianty NS5A dotyczące genotypu 1a i genotypu 1b, związane z opornością na ogół się utrzymywały; zastąpienie przez sekwencję pozbawioną mutacji wykryto u 2/133 pacjentów (2%; 2/103 z genotypem 1a i 0/30 z genotypem 1b) po niepowodzeniu wirusologicznym.

Dzieci i młodzież
Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Daklinza 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 osiągano 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 µg [^{13}C,^{15}N]-daklataswiru w postaci dożylnej, szacunkowa objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosiła 47 l.
Daklataswir jest inhibitorem P-gp, OATP 1B1 i BCRP. W warunkach *in vitro* daklataswir jest inhibitorem transporterów wychwytu nerkowego, transporterów anionów organicznych (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 µM) 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). 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 µg [^{13}C,^{15}N]-daklataswiru w postaci dożylnej, 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 Child-Pugh), umiarkowanymi (klasa B wg skali Child-Pugh) lub ciężkimi (klasa C wg skali Child-Pugh) 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. Dane dotyczące pacjentów w wieku ≥65 lat są ograniczone (patrz punkt 4.4).

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 ekspozycje 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, nacieki 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 mutagenezy *in vitro* (test Amesa), 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 i 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
Hypromelloza
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
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Wielka Brytania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany 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.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

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 tabletka powlekana zawiera 30 mg daklataswiru (w postaci dichlorowodorku).

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 tabletka 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
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Wielka Brytania

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 tabletka

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Daklinza 30 mg

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 tabletka powlekana zawiera 60 mg daklataswiru (w postaci dichlorowodorku).

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 tabletka 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
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Wielka Brytania

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 tabletka

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Daklinza 60 mg

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

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

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Daklinza 30 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 jakiekolwiek 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 wpływa na 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 ilość 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 jedynego 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, ryfabutynę lub ryfapentynę, antybiotyki stosowane w leczeniu gruźlicy
  - deksametazon, lek sterydowy 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 któregokolwiek 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:
- u pacjenta występuje zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub wirusem zapalenia wątroby typu B
- u pacjenta wykonano lub pacjent oczekuje na przeszczepienie wątroby lub innego narządu
- wątroba pacjenta jest uszkodzona i nie funkcjonuje prawidłowo (niewyrównana czynność wątroby)

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, ryfabutynę lub ryfapentynę, antybiotyki stosowane w leczeniu gruźlicy
- deksametazon, lek sterydowy 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 któregokolwiek z tych leków należy niezwłocznie poinformować o tym lekarza.

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:
- atazanawir/rytonawir, darunawir/rytonawir, lopinawir/rytonawir, etrawirynę, newirapinę, efawirenz lub jakikolwiek lek łączony z kobicystatem, 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
- eteksylan dabigatranu, stosowany w zapobieganiu tworzenia się zakrzepów krwi
- ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol lub worykonazol, stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych
- digoksynę, stosowaną w leczeniu nieregularnego bicia serca
- 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 zajść 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 któregokolwiek 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.

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 to **jedna tabletka raz na dobę** leku Daklinza 60 mg. 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 jest, 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 zaczekać 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 jakichkolwiek 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 (z lub bez rybawiryny), zgłaszano występowanie poniższych działań niepożądanych:

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):
- ból głowy, nudności (mdłości), zmęczenie

Często (mogą występować u nie więcej niż 1 na 10 osób):
- zmniejszenie łaknienia
- problemy ze snem
- zawroty głowy
- migrena
- duszność
- uderzenia gorąca
- świąd, suchość skóry, nietypowe wypadanie włosów lub przerzedzenie, wysypka
- biegunka, ból w nadbrzuszu, zaparcia, nadmiar gazów w żołądku lub jelitach, zgaga, wymioty
- kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa (zatkany nos), suchość w ustach
- bóle stawów, ból lub tkliwość mięśni niespowodowane przez ćwiczenia
- depresja, lęk, drażliwość
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość)

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 wymienione są 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 jakiekolwiek 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 tabletka powlekana zawiera 30 mg daklataswiru (w postaci dichlorowodorku)
- 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, indygokarmina lak (E132), żelaza tlenek żółty (E172)

Jak wygląda lek Daklinza i co zawiera opakowanie
Daklinza 30 mg: tabletka powlekana jest zielona, obustronnie wypukła, pięciokątna z wytłoczonym oznakowaniem „BMS" na jednej stronie i „213" na drugiej stronie.

Lek Daklinza 30 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
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Wielka Brytania

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 Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 370 5 2790 762

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

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

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

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

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

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

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

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

Eesti
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 372 6827 400

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

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

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

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

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

France
Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

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

Hrvatska
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
TEL: +385 (1) 6311-833

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

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

Slovenija
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

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

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

Latvija
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 371 67 50 21 85

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.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

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 jakiekolwiek 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 wpływa na 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 ilość 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 jedynego 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, ryfabutynę lub ryfapentynę, antybiotyki stosowane w leczeniu gruźlicy
  - deksametazon, lek sterydowy 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 któregokolwiek 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:
- u pacjenta występuje zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub wirusem zapalenia wątroby typu B
- u pacjenta wykonano lub pacjent oczekuje na przeszczepienie wątroby lub innego narządu
- wątroba pacjenta jest uszkodzona i nie funkcjonuje prawidłowo (niewyrównana czynność wątroby)

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, ryfabutynę lub ryfapentynę, antybiotyki stosowane w leczeniu gruźlicy
- deksametazon, lek sterydowy 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 któregokolwiek z tych leków należy niezwłocznie poinformować o tym lekarza.

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:
- atazanawir/rytonawir, darunawir/rytonawir, lopinawir/rytonawir, etrawirynę, newirapinę, efawirenz lub jakikolwiek lek łączony z kobicystatem, 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
- eteksylan dabigatranu, stosowany w zapobieganiu tworzenia się zakrzepów krwi
- ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol lub worykonazol, stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych
- digoksynę, stosowaną w leczeniu nieregularnego bicia serca
- 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 zajść 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 któregokolwiek 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.

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 to **jedna tabletka raz na dobę** leku Daklinza 60 mg. 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 jest, 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 zaczekać 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 jakichkolwiek 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 (z lub bez rybawiryny), zgłaszano występowanie poniższych działań niepożądanych:

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):
- ból głowy, nudności (mdłości), zmęczenie

Często (mogą występować u nie więcej niż 1 na 10 osób):
- zmniejszenie łaknienia
- problemy ze snem
- zawroty głowy
- migrena
- duszność
- uderzenia gorąca
- świąd, suchość skóry, nietypowe wypadanie włosów lub przerzedzenie, wysypka
- biegunka, ból w nadbrzuszu, zaparcia, nadmiar gazów w żołądku lub jelitach, zgaga, wymioty
- kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa (zatkany nos), suchość w ustach
- bóle stawów, ból lub tkliwość mięśni niespowodowane przez ćwiczenia
- depresja, lęk, drażliwość
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość)

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 wymienione są 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 jakiekolwiek 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 tabletka powlekana zawiera 60 mg daklataswiru (w postaci dichlorowodorku)
- 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, indygokarmina lak (E132), żelaza tlenek żółty (E172)

Jak wygląda lek Daklinza i co zawiera opakowanie
Daklinza 60 mg: tabletka powlekana jest jasnozielona, obustronnie wypukła, pięciokątna z wytłoczonym oznakowaniem „BMS" na jednej stronie i „215" na drugiej stronie.

Lek Daklinza 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
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Wielka Brytania

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 Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 370 5 2790 762

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

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

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

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

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

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

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

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

Eesti
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 372 6827 400

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

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

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

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

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

France
Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

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

Hrvatska
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
TEL: +385 (1) 6311-833

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

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

Slovenija
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

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

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

Latvija
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 371 67 50 21 85

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.