

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Daklinza 30 mg potahované tablety
Daklinza 60 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Daklinza 30 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje daclatasvirum 30 mg ve formě daclatasviri dihydrochloridum.

Daklinza 60 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje daclatasvirum 60 mg ve formě daclatasviri dihydrochloridum.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna 30mg potahovaná tableta obsahuje 58 mg laktózy (bezvodé).
Jedna 60mg potahovaná tableta obsahuje 116 mg laktózy (bezvodé).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Daklinza 30 mg potahované tablety

Zelená bikonvexní pětiboká tableta o rozměrech 7,2 mm x 7,0 mm s vyraženým označením „BMS“ na jedné straně a „213“ na druhé straně.

Daklinza 60 mg potahované tablety

Světle zelená bikonvexní pětiboká tableta o rozměrech 9,1 mm x 8,9 mm s vyraženým označením „BMS“ na jedné straně a „215“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Daklinza je indikován v kombinaci s dalšími léčivými přípravky k léčbě infekce virem chronické hepatitidy C (HCV) u dospělých (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

Pro specifické postupy léčby dle genotypů HCV viz body 4.4 a 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Daklinza musí být zahájena a monitorována lékařem se zkušenostmi v léčbě chronické hepatitidy C.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Daklinza je 60 mg jednou denně, užívaná perorálně s jídlem nebo bez jídla.

Přípravek Daklinza musí být podáván v kombinaci s dalšími léčivými přípravky. Před zahájením léčby přípravkem Daklinza je nutné také prostudovat souhrn údajů o přípravku pro tyto léčivé přípravky.

Tabulka 1: Doporučená léčba přípravkem Daklinza v kombinované terapii bez interferonu

Populace pacientů*	Režim a trvání léčby
<i>HCV GT 1 nebo 4</i>	
Pacienti bez cirhózy	Daklinza + sofosbuvir po dobu 12 týdnů
Pacienti s cirhózou <i>CP A nebo B</i>	Daklinza + sofosbuvir + ribavirin po dobu 12 týdnů nebo Daklinza + sofosbuvir (bez ribavirinu) po dobu 24 týdnů
<i>CP C</i>	Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirin po dobu 24 týdnů (viz bod 4.4 a 5.1)
<i>HCV GT 3</i>	
Pacienti bez cirhózy	Daklinza + sofosbuvir po dobu 12 týdnů
Pacienti s cirhózou	Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirin po dobu 24 týdnů (viz bod 5.1)
<i>Léčba rekurentní HCV infekce po transplantaci jater (GT 1, 3 or 4)</i>	
Pacienti bez cirhózy	Daklinza + sofosbuvir + ribavirin po dobu 12 týdnů (viz bod 5.1)
Pacienti s cirhózou CP A nebo B GT 1 nebo 4 GT 3	Daklinza + sofosbuvir + ribavirin po dobu 12 týdnů Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirin po dobu 24 týdnů
Pacienti s cirhózou CP C	Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirin po dobu 24 týdnů (viz body 4.4 a 5.1)

GT: Genotyp; CP: Child Pugh

* Zahrnuje pacienty koinfikované virem lidské imunodeficiency (HIV). Doporučené dávkování s HIV antivirotiky viz bod. 4.5.

Daklinza + peginterferon alfa + ribavirin

Tento režim je alternativním doporučeným režimem pro pacienty s infekcí genotypem 4, bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou. Daklinza je podávána po dobu 24 týdnů, v kombinaci s 24–48 týdny trvajícím souběžným podáváním peginterferonu alfa a ribavirinu:

- Pokud je HCV RNA nedetekovatelná v obou týdnech léčby 4 a 12, všechny 3 komponenty režimu mají být podávány po dobu 24 týdnů.
- Pokud je dosaženo nedetekovatelné HCV RNA, avšak ne v obou týdnech léčby 4 a 12, podávání přípravku Daklinza má být ukončeno po 24 týdnech a peginterferon alfa a ribavirin mají být nadále podávány až do dokončení 48. týdne léčby.

Pokyny k dávkování ribavirinu

Dávka ribavirinu, pokud je kombinován s přípravkem Daklinza, závisí na tělesné hmotnosti pacienta (1000 mg u pacientů s tělesnou hmotností do 75 kg, resp. 1200 mg u pacientů s tělesnou hmotností 75 kg a více). Viz souhrn údajů o přípravku pro ribavirin.

Pro pacienty s cirhózou typu Child-Pugh A, B, nebo C nebo rekurentní HCV infekcí po transplantaci jater je doporučená úvodní dávka ribavirinu 600 mg denně společně s jídlem. Je-li úvodní dávka dobře snášena, může být dávka zvýšena na maximálně 1000-1200 mg denně (hmotnostní hranice 75 kg). Není-li úvodní dávka dobře snášena, dávka má být snížena dle klinické indikace, založené na měření clearance hemoglobinu a kreatininu (viz Tabulka 2).

Tabulka 2: Pokyny k dávkování ribavirinu v kombinovaném režimu s přípravkem Daklinza u pacientů s cirhózou či po transplantaci

Laboratorní hodnota/klinická kritéria	Pokyny k dávkování ribavirinu
Hemoglobin	
>12 g/dl	600 mg denně
> 10 až ≤12 g/dl	400 mg denně
> 8,5 až ≤10 g/dl	200 mg denně
≤8,5 g/dl	Ukončete léčbu ribavirinem
Clearance kreatininu	
>50 ml/min	Postupujte podle výše uvedených pokynů pro hemoglobin
>30 až ≤50 ml/min	200 mg každý druhý den
≤30 ml/min nebo hemodialýza	Ukončete léčbu ribavirinem

Úprava, přerušení a ukončení dávek

Úprava dávky přípravku Daklinza kvůli zvládnutí nežádoucích účinků se nedoporučuje. Jestliže dojde k přerušení podávání léčivých přípravků používaných v kombinované léčbě kvůli nežádoucím účinkům, nesmí být přípravek Daklinza podáván v monoterapii.

Neexistují žádná pravidla na ukončení virologické léčby, která by se vztahovala na kombinaci přípravku Daklinza se sofosbuvirem.

Přerušení léčby u pacientů s nedostatečnou virologickou odpovědí v průběhu léčby přípravkem Daklinza v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem

Je nepravděpodobné, že se u pacientů s nedostatečnou virologickou odpovědí v průběhu léčby dosáhne trvalé virologické odpovědi (SVR); u těchto pacientů se tedy doporučuje léčbu přerušit. Hraniční hodnoty HCV RNA, které vedou k přerušení léčby (tj. pravidla na ukončení virologické léčby), jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3: Pravidla pro ukončení podávání u pacientů, kteří užívají přípravek Daklinza v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem a mají během léčby nedostatečnou virologickou odpověď

HCV RNA	Postup
4. týden léčby: > 1000 IU/ml	Ukončit užívání přípravku Daklinza v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem.
12. týden léčby: ≥ 25 IU/ml	Ukončit užívání přípravku Daklinza v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem.

Tabulka 3: Pravidla pro ukončení podávání u pacientů, kteří užívají přípravek Daklinza v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem a mají během léčby nedostatečnou virologickou odpověď

HCV RNA	Postup
24. týden léčby: ≥ 25 IU/ml	Ukončit užívání přípravku Daklinza v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem (léčba přípravkem Daklinza je kompletní po 24 týdnech léčby).

Doporučené dávkování u současně podávaných léčivých přípravků

Silné inhibitory enzymu 3A4 cytochromu P450 (CYP3A4)

Dávka přípravku Daklinza se má snížit na 30 mg jednou denně, pokud je podáván spolu se silnými inhibitory CYP3A4.

Středně silné induktory CYP3A4

Dávka přípravku Daklinza se má zvýšit na 90 mg jednou denně, pokud je podáván spolu se středně silnými induktory CYP3A4. Viz bod 4.5.

Vynechání dávky

Pacienti mají být poučeni, že pokud vynechají dávku přípravku Daklinza, musí ji užít co nejdříve, pokud si vzpomenou do 20 hodin od plánované doby pro danou dávku. Jestliže si však na zmeškanou dávku vzpomenou až po 20 hodinách po plánované době pro dávku, mají dávku vynechat a užít další dávku v příslušné době.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U pacientů ve věku ≥ 65 let se nevyžaduje žádná úprava dávek přípravku Daklinza (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Pacientům s jakýmkoli stupněm renální poruchy není třeba upravovat dávku přípravku Daklinza (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Pacientům s lehkou (Child-Pugh A, skóre 5-6), středně těžkou (Child-Pugh B, skóre 7-9) nebo těžkou (Child-Pugh C, skóre ≥ 10) poruchou jater není třeba upravovat dávku přípravku Daklinza (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Daklinza u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Daklinza se užívá perorálně s jídlem nebo bez jídla. Pacienti mají být poučeni, aby polykali celou tabletu. Potahovaná tableta se nesmí žvýkat ani drtit kvůli nepříjemné chuti léčivé látky.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné podávání s léčivými přípravky, které silně indukují cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) a transportér P-glykoproteinu (P-gp), může vést k nižší expozici a ztrátě účinnosti přípravku Daklinza. Mezi tyto léčivé látky patří kromě jiných fenytoin, karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital, rifampicin, rifabutin, rifapentin, systémově podávaný dexamethason a rostlinný přípravek třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Daklinza nesmí být podáván jako monoterapie. Přípravek Daklinza se musí podávat v kombinaci s dalšími léčivými přípravky k léčbě chronické infekce HCV (viz body 4.1 a 4.2).

Závažná bradykardie a srdeční blokáda

Při užívání přípravku Daklinza v kombinaci se sofosbuvirem a souběžně užívaným amiodaronem s dalšími léčivými snižujícími tepovou frekvenci či bez nich byly pozorovány případy závažné bradykardie a srdeční blokády. Mechanismus není znám.

V rámci klinického vývoje sofosbuviru a přímo působících antivirotik/DAAs) bylo jejich souběžné užívání s amiodaronem prozkoumáno pouze omezeně. Případy mohou být život ohrožující, proto má být amiodaron u pacientů užívajících přípravek Daklinza a sofosbuvir používán pouze tehdy, jestliže jiná alternativní antiarytmická léčba není snášena nebo je kontraindikována.

Pokud je souběžné užívání amiodaronu považováno za nezbytné, doporučuje se, aby pacienti byli při zahajování léčby přípravkem Daklinza v kombinaci se sofosbuvirem pečlivě sledováni. Pacienti, u kterých bylo zjištěno vysoké riziko bradyarytmií, mají být pečlivě sledováni po dobu 48 hodin ve vhodných klinických podmínkách.

Vzhledem k dlouhému poločasu amiodaronu mají být vhodným způsobem sledováni i pacienti, kteří přestali amiodaron užívat během několika posledních měsíců a kteří zahajují léčbu přípravkem Daklinza v kombinaci se sofosbuvirem.

Všichni pacienti, kteří užívají přípravek Daklinza v kombinaci s amiodaronem a spolu s dalšími léčivými snižujícími tepovou frekvenci či bez nich, mají být varováni ohledně symptomů bradykardie a srdeční blokády a má jim být doporučeno, aby v případě, že se u nich tyto symptomy objeví, neprodleně vyhledali lékařskou pomoc.

Specifické aktivity dle genotypu

Doporučené režimy kombinované terapie u různých genotypů HCV jsou uvedeny v bodě 4.2.

Specifická virologická a klinická účinnost dle genotypu je uvedena v bodě 5.1.

Údaje na podporu léčby infekce genotypu 2 kombinací přípravku Daklinza se sofosbuvirem jsou omezené.

Údaje ze studie ALLY-3 (AI444218) podporují 12 týdnů trvající léčbu kombinací přípravku Daklinza se sofosbuvirem u dosud neléčených pacientů a pacientů po předchozí léčbě s infekcí genotypu 3 bez cirhózy. U pacientů s cirhózou byly pozorovány nižší hodnoty SVR (viz bod 5.1). Údaje z programů typu compassionate use, které zahrnovaly pacienty s infekcí genotypu 3 a cirhózou, podporují u těchto pacientů 24týdenní kombinovanou léčbu přípravkem Daklinza se sofosbuvirem. Relevance přidání ribavirinu do tohoto režimu je nejasná (viz bod 5.1).

Údaje na podporu léčby infekce genotypem 4 a 6 kombinací přípravku Daklinza se sofosbuvirem jsou omezené. Nejsou k dispozici žádná klinická data týkající se léčby pacientů s infekcí genotypem 5 (viz bod 5.1).

Pacienti s cirhózou jater, Child-Pugh skóre C

Bezpečnost a účinnost přípravku Daklinza v léčbě infekce HCV u pacientů s cirhózou jater, Child-Pugh skóre C, byla zhodnocena v klinické studii ALLY-1 (AI444215, Daklinza + sofosbuvir + ribavirin po dobu 12 týdnů); nicméně dosažené hodnoty SVR byly nižší než u pacientů s Child-Pugh skóre A a B. Proto je pro pacienty s Child-Pugh skóre C navrhován konzervativní léčebný režim Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirin po dobu 24 týdnů (viz body 4.2 a 5.1). Ribavirin může být přidán na základě individuálního klinického zhodnocení daného pacienta.

Koinfekce HCV/HBV (virem hepatitidy B)

Byly zaznamenány případy, některé z nich fatální, reaktivace viru hepatitidy typu B (HBV) během nebo po léčbě přímo působícími antivirotyky. Screening HBV má být u každého pacienta proveden ještě před zahájením léčby. Pacienti s koinfekcí HBV/HCV jsou vystaveni riziku reaktivace HBV,

a proto mají být monitorováni a má jim být poskytnuta péče podle aktuálních standardních léčebných postupů.

Opakovaná léčba daklatasvirem

Účinnost přípravku Daklinza jako součást režimu opakované léčby u pacientů s předchozí expozicí inhibitoru NS5A nebyla stanovena.

Těhotenství a požadavky na antikoncepci

Přípravek Daklinza nemá být užíván během těhotenství nebo u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci. Používání vysoce účinné antikoncepce má pokračovat po dobu 5 týdnů po ukončení léčby přípravkem Daklinza (viz bod 4.6).

Při užívání přípravku Daklinza v kombinaci s ribavirinem platí kontraindikace a upozornění pro tento léčivý přípravek. U všech zvířecích druhů vystavených ribavirinu byly prokázány významné teratogenní a/nebo embryocidní účinky; proto je třeba dbát nejvyšší opatrnosti, aby se předešlo těhotenství u pacientek a partnerek mužských pacientů (viz souhrn údajů o přípravku pro ribavirin).

Interakce s jinými léčivými přípravky

Současné podávání přípravku Daklinza s jinými léčivými přípravky může změnit koncentrace těchto léčivých přípravků a jiné léčivé přípravky mohou naopak ovlivnit koncentraci daklatasviru. Bod 4.3 obsahuje seznam léčivých přípravků, které jsou kontraindikovány pro použití s přípravkem Daklinza vzhledem k potenciální ztrátě terapeutického účinku. Bod 4.5 obsahuje výčet prokázaných a dalších potenciálně významných lékových interakcí.

Pediatrická populace

Přípravek Daklinza není doporučován k léčbě dětí a dospívajících ve věku do 18 let, protože bezpečnost a účinnost přípravku u této populace nebyla stanovena.

Důležité informace o některých složkách přípravku Daklinza

Přípravek Daklinza obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorbci glukózy a galaktózy tento přípravek nemají užívat.

Pacienti na dietě s nízkým obsahem sodíku

Přípravek Daklinza obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v maximální dávce 90 mg, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kontraindikace souběžného užívání (viz bod 4.3)

Přípravek Daklinza je kontraindikován v kombinaci s léčivými přípravky, které silně indukují CYP3A4 a P-gp, např. fenytoin, karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital, rifampicin, rifabutin, rifapentin, systémově podávaný dexamethason a rostlinný přípravek třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), a tak mohou vést k nižší expozici a ztrátě účinnosti přípravku Daklinza.

Potenciál pro interakce s jinými léčivými přípravky

Daklatasvir je substrátem CYP3A4, P-gp a transportéru organických iontů (OCT) 1. Silné nebo středně silné induktory CYP3A4 a P-gp mohou snížit hladinu daklatasviru v plazmě a snížit jeho terapeutický účinek. Současné podávání se silnými induktory CYP3A4 a P-gp je kontraindikováno, ačkoli se doporučuje úprava dávkování přípravku Daklinza při současném podávání se středně silnými induktory nebo silnými inhibitory CYP3A4 a P-gp (viz Tabulka 4). Silné inhibitory CYP3A4 mohou zvýšit hladinu daklatasviru v plazmě. Úprava dávky přípravku Daklinza se doporučuje při současném podávání se silnými inhibitory CYP3A4 (viz Tabulka 4). Současné podávání léků, které inhibují aktivitu P-gp nebo OCT 1, má pravděpodobně na expozici daklatasviru omezený vliv.

Daklatasvir je inhibitor P-gp, polypeptidu transportujícího organické anionty (OATP) 1B1, OCT 1 a proteinu rezistence proti karcinomu prsu (BCRP). Podávání přípravku Daklinza může zvýšit systémovou expozici léčivým přípravkům, které jsou substráty P-gp, OATP 1B1, OCT1 nebo BCRP,

což by mohlo zvýšit nebo prodloužit jejich terapeutický účinek a nežádoucí účinky. Je třeba dbát opatrnosti, má-li léčivý přípravek úzké terapeutické rozpětí (viz Tabulka 4).

Daklatasvir je velmi slabý induktor CYP3A4, který způsobil pokles v expozici midazolamu o 13 %. Nicméně, protože jde o omezený účinek, není úprava dávkování současně podávaných substrátů CYP3A4 nutná.

Informace o interakcích s léky u dalších léčivých přípravků v kombinované léčbě naleznete v příslušném souhrnu údajů o přípravku.

Pacienti léčení antagonisty vitamínu K

Vzhledem k tomu, že se jaterní funkce může během léčby přípravkem Daklinza změnit, doporučuje se pečlivě monitorovat hodnoty mezinárodního normalizovaného poměru (INR).

Tabulkový souhrn interakcí

Tabulka 4 zobrazuje informace ze studií interakcí léčivých přípravků s daklatasvirem včetně klinických doporučení pro prokázané nebo potenciálně významné interakce s léčivými přípravky. Klinicky relevantní nárůst koncentrace je označen jako „↑“, klinicky relevantní snížení jako „↓“, žádná klinicky relevantní změna jako „↔“. Jsou-li k dispozici, jsou uvedeny poměry geometrických průměrů s 90% intervalem spolehlivosti (CI) v závorkách. Studie uvedené v Tabulce 4 byly prováděny u zdravých dospělých subjektů, není-li uvedeno jinak. V tabulce nejsou uvedeny všechny možnosti interakcí.

Tabulka 4: Interakce a doporučené dávkování s jinými léčivými přípravky

Léčivé přípravky podle terapeutických skupin	Interakce	Doporučení pro souběžné podávání
ANTIVIROTIKA, HCV		
<i>Inhibitory polymerázy (analogy nukleotidů)</i>		
Sofosbuvir 400 mg jednou denně (daklatasvir 60 mg jednou denně) Studie byla provedena u pacientů s chronickou infekcí HCV	↔ Daklatasvir* 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) *Porovnání daklatasviru je vztaženo k historickým údajům (data ze 3 studií daklatasvir 60 mg jednou denně v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem). **GS-331007 je hlavní cirkulující metabolit proléku sofosbuviru.	Nevyžaduje žádnou úpravu dávkování přípravku Daklinza nebo sofosbuviru.
<i>Inhibitory proteázy (PI)</i>		
Boceprevir	Interakce nebyly studovány. <i>Předpokládaný důsledek inhibice CYP3A4 boceprevirem:</i> ↑ Daklatasvir	Dávka přípravku Daklinza se má snížit na 30 mg jednou denně, pokud se podává spolu s boceprevirem nebo jinými silnými inhibitory CYP3A4.

Tabulka 4: Interakce a doporučené dávkování s jinými léčivými přípravky

Léčivé přípravky podle terapeutických skupin	Interakce	Doporučení pro souběžné podávání
Simeprevir 150 mg jednou denně (daklatasvir 60 mg jednou denně)	<p>↑ Daklatasvir AUC: 1,96 (1,84; 2,10) C_{max}: 1,50 (1,39; 1,62) C_{min}: 2,68 (2,42; 2,98)</p> <p>↑ Simeprevir AUC: 1,44 (1,32; 1,56) C_{max}: 1,39 (1,27; 1,52) C_{min}: 1,49 (1,33; 1,67)</p>	Nevyžaduje žádnou úpravu dávky přípravku Daklinza nebo simepreviru.
<p>Telaprevir 500 mg každých 12h (daklatasvir 20 mg jednou denně)</p> <p>Telaprevir 750 mg každých 8h (daklatasvir 20 mg jednou denně)</p>	<p>↑ Daklatasvir AUC: 2,32 (2,06; 2,62) C_{max}: 1,46 (1,28; 1,66)</p> <p>↔ Telaprevir AUC: 0,94 (0,84; 1,04) C_{max}: 1,01 (0,89; 1,14)</p> <p>↑ Daklatasvir AUC: 2,15 (1,87; 2,48) C_{max}: 1,22 (1,04; 1,44)</p> <p>↔ Telaprevir AUC: 0,99 (0,95; 1,03) C_{max}: 1,02 (0,95; 1,09)</p> <p>Inhibice CYP3A4 telaprevirem</p>	Dávka přípravku Daklinza se má snížit na 30 mg jednou denně, pokud se podává spolu s telaprevirem nebo jinými silnými inhibitory CYP3A4.
<i>Další HCV antivirotika</i>		

Tabulka 4: Interakce a doporučené dávkování s jinými léčivými přípravky

Léčivé přípravky podle terapeutických skupin	Interakce	Doporučení pro souběžné podávání
Peginterferon alfa 180 µg jednou týdně a ribavirin 1000 mg nebo 1200 mg/den rozděleno do dvou dávek (daklatasvir 60 mg jednou denně) Studie provedená u pacientů s chronickou infekcí HCV	<p>↔ Daklatasvir AUC: ↔* C_{max}: ↔* C_{min}: ↔*</p> <p>↔ Peginterferon alfa C_{min}: ↔*</p> <p>↔ Ribavirin AUC: 0,94 (0,80; 1,11) C_{max}: 0,94 (0,79; 1,11) C_{min}: 0,98 (0,82; 1,17)</p> <p>*PK parametry pro daklatasvir podávaný s peginterferonem alfa a ribavirinem v této studii byly podobné parametrům pozorovaným ve studii subjektů infikovaných HCV, dostávajících monoterapii daklatasvirem po dobu 14 dní. Minimální PK hodnoty pro peginterferon alfa u pacientů, kteří dostávali peginterferon alfa, ribavirin a daklatasvir, byly podobné hodnotám u pacientů, kteří dostávali peginterferon alfa, ribavirin a placebo.</p>	Nevyžaduje žádnou úpravu dávkování přípravku Daklinza, peginterferonu alfa nebo ribavirinu.
ANTIVIROTIKA, HIV nebo HBV		
<i>Inhibitory proteázy (PI)</i>		
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg jednou denně (daklatasvir 20 mg jednou denně)	<p>↑ Daklatasvir AUC*: 2,10 (1,95; 2,26) C_{max} *: 1,35 (1,24; 1,47) C_{min} *: 3,65 (3,25; 4,11)</p> <p>Inhibice CYP3A4 ritonavirem</p> <p>*Výsledky jsou normalizované na dávku 60 mg.</p>	Dávka přípravku Daklinza se má snížit na 30 mg jednou denně, pokud se podává spolu s atazanavirem/ritonavirem, atazanavirem/kobicistatem nebo jinými silnými inhibitory CYP3A4.
Atazanavir/kobicistat	Interakce nebyly studovány. <i>Předpokládaný důsledek inhibice CYP3A4 atazanavirem/kobicistatem:</i> ↑ Daklatasvir	

Tabulka 4: Interakce a doporučené dávkování s jinými léčivými přípravky

Léčivé přípravky podle terapeutických skupin	Interakce	Doporučení pro souběžné podávání
Darunavir 800 mg/ritonavir 100 mg jednou denně (daklatasvir 30 mg jednou denně)	↔ Daklatasvir AUC: 1,41 (1,32; 1,50) C _{max} : 0,77 (0,70; 0,85) ↔ Darunavir AUC: 0,90 (0,73; 1,11) C _{max} : 0,97 (0,80; 1,17) C _{min} : 0,98 (0,67; 1,44)	Nevyžaduje žádnou úpravu dávkování přípravku Daklinza v dávce 60 mg jednou denně, darunaviru/ritonaviru (v dávce 800/100 mg jednou denně nebo 600/100 mg dvakrát denně) či darunaviru/kobicistatu.
Darunavir/kobicistat	Interakce nebyly studovány. <i>Předpokládaný důsledek:</i> ↔ Daklatasvir	
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg dvakrát denně (daklatasvir 30 mg jednou denně)	↔ Daklatasvir AUC: 1,15 (1,07; 1,24) C _{max} : 0,67 (0,61; 0,74) ↔ Lopinavir* AUC: 1,15 (0,77; 1,72) C _{max} : 1,22 (1,06; 1,41) C _{min} : 1,54 (0,46; 5,07) * účinek daklatasviru v dávce 60 mg na lopinavir může být vyšší.	Nevyžaduje žádnou úpravu dávkování přípravku Daklinza v dávce 60 mg jednou denně nebo lopinaviru/ritonaviru.
<i>Nukleosidové/nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI)</i>		
Tenofovir-disoproxyl-fumarát 300 mg jednou denně (daklatasvir 60 mg jednou denně)	↔ Daklatasvir AUC: 1,10 (1,01; 1,21) C _{max} : 1,06 (0,98; 1,15) C _{min} : 1,15 (1,02; 1,30) ↔ Tenofovir AUC: 1,10 (1,05; 1,15) C _{max} : 0,95 (0,89; 1,02) C _{min} : 1,17 (1,10; 1,24)	Nevyžaduje žádnou úpravu dávkování přípravku Daklinza nebo tenofoviru.
Lamivudin Zidovudin Emtricitabin Abacavir Didanosin Stavudin	Interakce nebyly studovány <i>Předpokládaný důsledek:</i> ↔ Daklatasvir ↔ NRTI	Nevyžaduje žádnou úpravu dávky přípravku Daklinza nebo NRTI.
<i>Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI)</i>		
Efavirenz 600 mg jednou denně (daklatasvir 60 mg jednou denně/120 mg jednou denně)	↓ Daklatasvir AUC*: 0,68 (0,60; 0,78) C _{max} *: 0,83 (0,76; 0,92) C _{min} *: 0,41 (0,34; 0,50) Indukce CYP3A4 efavirenzem * Výsledky jsou normalizované na dávku 60 mg.	Dávka přípravku Daklinza se má zvýšit na 90 mg jednou denně, pokud se podává spolu s efavirenzem.

Tabulka 4: Interakce a doporučené dávkování s jinými léčivými přípravky

Léčivé přípravky podle terapeutických skupin	Interakce	Doporučení pro souběžné podávání
Etravirin Nevirapin	Interakce nebyly studovány. <i>Předpokládáný důsledek indukce CYP3A4 etravirinem nebo nevirapinem:</i> ↓ Daklatasvir	Vzhledem k nedostatku údajů se podávání přípravku Daklinza spolu s etravirinem nebo nevirapinem nedoporučuje.
Rilpivirin	Interakce nebyly studovány. <i>Předpokládáný důsledek:</i> ↔ Daklatasvir ↔ Rilpivirin	Nevyžaduje žádnou úpravu dávky přípravku Daklinza nebo rilpivirinu.
<i>Inhibitory integrázy</i>		
Dolutegravir 50 mg jednou denně (daklatasvir 60 mg jednou denně)	↔ Daklatasvir AUC: 0,98 (0,83; 1,15) C _{max} : 1,03 (0,84; 1,25) C _{min} : 1,06 (0,88; 1,29) ↑ Dolutegravir AUC: 1,33 (1,11; 1,59) C _{max} : 1,29 (1,07; 1,57) C _{min} : 1,45 (1,25; 1,68) Inhibice P-gp a BCRP daklatasvirem	Nevyžaduje žádnou úpravu dávky přípravku Daklinza nebo dolutegraviru.
Raltegravir	Interakce nebyly studovány. <i>Předpokládáný důsledek:</i> ↔ Daklatasvir ↔ Raltegravir	Nevyžaduje žádnou úpravu dávky přípravku Daklinza nebo raltegraviru.
Elvitegravir, kobicistat, emtricitabin, tenofovir-disoproxyl-fumarát	Interakce nebyly u této fixní kombinace ve formě tablety studovány. <i>Předpokládáný důsledek inhibice CYP3A4 kobicistatem:</i> ↑ Daklatasvir	Dávka přípravku Daklinza má být snížena na 30 mg jednou denně, pokud se podává spolu s kobicistatem nebo jinými silnými inhibitory CYP3A4.
<i>Inhibitory fúze</i>		
Enfuvirtid	Interakce nebyly studovány. <i>Předpokládáný důsledek:</i> ↔ Daklatasvir ↔ Enfuvirtid	Nevyžaduje žádnou úpravu dávky přípravku Daklinza nebo enfuvirtidu.
<i>Antagonisté receptoru CCR5</i>		
Maravirok	Interakce nebyly studovány. <i>Předpokládáný důsledek:</i> ↔ Daklatasvir ↔ Maravirok	Nevyžaduje žádnou úpravu dávky přípravku Daklinza nebo maraviroku.
ANTACIDA		
<i>Antagonisté H₂-receptoru</i>		
Famotidin 40 mg jedna dávka (daklatasvir 60 mg jedna dávka)	↔ Daklatasvir AUC: 0,82 (0,70; 0,96) C _{max} : 0,56 (0,46; 0,67) C _{min} : 0,89 (0,75; 1,06) Zvýšení pH žaludku.	Nevyžaduje žádnou úpravu dávkování přípravku Daklinza.

Tabulka 4: Interakce a doporučené dávkování s jinými léčivými přípravky

Léčivé přípravky podle terapeutických skupin	Interakce	Doporučení pro souběžné podávání
<i>Inhibitory protonové pumpy</i>		
Omeprazol 40 mg jednou denně (daklatasvir 60 mg jedna dávka)	↔ Daklatasvir AUC: 0,84 (0,73; 0,96) C _{max} : 0,64 (0,54; 0,77) C _{min} : 0,92 (0,80; 1,05) Zvýšení pH žaludku.	Nevyžaduje žádnou úpravu dávkování přípravku Daklinza.
ANTIBAKTERIÁLNÍ LÁTKY		
Klarithromycin Telithromycin	Interakce nebyly studovány. <i>Předpokládaný důsledek inhibice CYP3A4 antibakteriální látkou:</i> ↑ Daklatasvir	Dávka přípravku Daklinza má být snížena na 30 mg jednou denně, pokud se podává spolu s klarithromycinem, telithromycinem nebo jinými silnými inhibitory CYP3A4.
Erythromycin	Interakce nebyly studovány. <i>Předpokládaný důsledek inhibice CYP3A4 antibakteriální látkou:</i> ↑ Daklatasvir	Současné podávání přípravku Daklinza s erythromycinem může vést ke zvýšeným koncentracím daklatasviru. Doporučuje se dbát zvýšené opatrnosti.
Azithromycin Ciprofloxacin	Interakce nebyly studovány. <i>Předpokládaný důsledek:</i> ↔ Daklatasvir ↔ Azithromycin nebo ciprofloxacin	Nevyžaduje žádnou úpravu dávky přípravku Daklinza nebo azithromycinu či ciprofloxacinu.
ANTIKOAGULANCIA		
Dabigatran-etexilát	Interakce nebyly studovány. <i>Předpokládaný důsledek inhibice P-gp daklatasvirem:</i> ↑ Dabigatran-etexilát	Při zahájení léčby přípravkem Daklinza u pacientů léčených dabigatran-etexilátem nebo jiným střevním substrátem P-gp, který má úzké terapeutické rozmezí, se doporučuje sledování bezpečnosti.
Warfarin a jiní antagonisté vitaminu K	Interakce nebyly studovány. <i>Předpokládaný důsledek:</i> ↔ Daklatasvir ↔ Warfarin	Nevyžaduje žádnou úpravu dávky přípravku Daklinza nebo warfarinu. Doporučuje se pečlivé monitorování INR u všech antagonistů vitaminu K, a to vzhledem ke změnám jaterní funkce během léčby přípravkem Daklinza.
ANTI KONVULZIVA		
Karbamazepin Oxkarbazepin Fenobarbital Fenytoin	Interakce nebyly studovány. <i>Předpokládaný důsledek indukce CYP3A4 antikonvulzivem:</i> ↓ Daklatasvir	Současné podávání přípravku Daklinza s karbamazepinem, oxkarbazepinem, fenobarbitalem, fenytoinem nebo jiným silným induktorem CYP3A4 je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Tabulka 4: Interakce a doporučené dávkování s jinými léčivými přípravky

Léčivé přípravky podle terapeutických skupin	Interakce	Doporučení pro souběžné podávání
ANTIDEPRESIVA		
Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu		
Escitalopram 10 mg jednou denně (daklatasvir 60 mg jednou denně)	↔ Daklatasvir 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)	Nevyžaduje žádnou úpravu dávkování přípravku Daklinza nebo escitalopramu.
ANTIMYKOTIKA		
Ketokonazol 400 mg jednou denně (daklatasvir 10 mg jedna dávka)	↑ Daklatasvir AUC: 3,00 (2,62; 3,44) C _{max} : 1,57 (1,31; 1,88) Inhibice CYP3A4 ketokonazolem.	Dávka přípravku Daklinza se má snížit na 30 mg jednou denně, pokud se podává spolu s ketokonazolem nebo s jinými silnými inhibitory CYP3A4.
Itrakonazol Posakonazol Vorikonazol	Interakce nebyly studovány. <i>Předpokládaný důsledek inhibice CYP3A4 fungicidem:</i> ↑ Daklatasvir	
Flukonazol	Interakce nebyly studovány. <i>Předpokládaný důsledek inhibice CYP3A4 fungicidem:</i> ↑ Daklatasvir ↔ Flukonazol	
ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ LÁTKY		
Rifampicin 600 mg jednou denně (daklatasvir 60 mg jedna dávka)	↓ Daklatasvir AUC: 0,21 (0,19; 0,23) C _{max} : 0,44 (0,40; 0,48) Indukce CYP3A4 rifampicinem	Souběžné podávání přípravku Daklinza s rifampicinem, rifabutinem, rifapentinem a jinými silnými induktory CYP3A4 je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Rifabutin Rifapentin	Interakce nebyly studovány. <i>Předpokládaný důsledek inhibice CYP3A4 mykobaktericidním antibiotikem:</i> ↓ Daklatasvir	
KARDIOVASKULÁRNÍ LÉKY		
Antiarytmika		
Digoxin 0,125 mg jednou denně (daklatasvir 60 mg jednou denně)	↑ Digoxin AUC: 1,27 (1,20; 1,34) C _{max} : 1,65 (1,52; 1,80) C _{min} : 1,18 (1,09; 1,28) Inhibice P-gp daklatasvirem.	Digoxin má být používán s opatrností, když je podáván spolu s přípravkem Daklinza. Na počátku má být předepsána nejnižší dávka digoxinu. Koncentrace digoxinu v séru má být monitorována a použita pro titraci dávky digoxinu pro dosažení žádoucího klinického účinku.

Tabulka 4: Interakce a doporučené dávkování s jinými léčivými přípravky

Léčivé přípravky podle terapeutických skupin	Interakce	Doporučení pro souběžné podávání
Amiodaron	Interakce nebyly studovány.	Používejte pouze tehdy, není-li k dispozici jiná alternativa. Při podávání tohoto léčivého přípravku s přípravkem Daklinza v kombinaci se sofosbuvirem se doporučuje pečlivé sledování (viz body 4.4 a 4.8).
<i>Blokátory kalciového kanálu</i>		
Diltiazem Nifedipin Amlodipin	Interakce nebyly studovány. <i>Předpokládaný důsledek inhibice CYP3A4 blokátorem kalciových kanálů:</i> ↑ Daklatasvir	Současné podávání přípravku Daklinza s jakýmkoliv uvedeným blokátorem kalciových kanálů může vést ke zvýšeným koncentracím daklatasviru. Doporučuje se dbát zvýšené opatrnosti.
Verapamil	Interakce nebyly studovány. <i>Předpokládaný důsledek inhibice CYP3A4a P-gp verapamilem:</i> ↑ Daklatasvir	Současné podávání přípravku Daklinza s verapamilem může vést ke zvýšeným koncentracím daklatasviru. Doporučuje se dbát zvýšené opatrnosti.
KORTIKOSTEROIDY		
Systémově podávaný dexamethason	Interakce nebyly studovány. <i>Předpokládaný důsledek indukce CYP3A4 dexamethasonem:</i> ↓ Daklatasvir	Současné podávání přípravku Daklinza se systémově podávaným dexamethasonem nebo jiným silným induktorem CYP3A4 je kontraindikováno (viz bod 4.3).
ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY		
Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interakce nebyly studovány. <i>Předpokládaný důsledek indukce CYP3A4 třezalkou tečkovanou:</i> ↓ Daklatasvir	Současné podávání přípravku Daklinza s třezalkou tečkovanou nebo jiným silným induktorem CYP3A4 je kontraindikováno (viz bod 4.3).
HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE		
Ethinylestradiol 35 µg jednou denně po dobu 21 dní + norgestimát 0,180/0,215/0,250 mg jednou denně po dobu 7/7/7 dní (daklatasvir 60 mg jednou denně)	↔ Ethinylestradiol 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)	Současné podávání perorální antikoncepce obsahující ethinylestradiol 35 µg a norgestimát 0,180/0,215/0,250 mg s přípravkem Daklinza je doporučováno. Jiné perorální antikoncepce nebyly studovány.

Tabulka 4: Interakce a doporučené dávkování s jinými léčivými přípravky

Léčivé přípravky podle terapeutických skupin	Interakce	Doporučení pro souběžné podávání
IMUNOSUPRESIVA		
Cyklosporin 400 mg jedna dávka (daklatasvir 60 mg jednou denně)	↔ Daklatasvir AUC: 1,40 (1,29; 1,53) C _{max} : 1,04 (0,94; 1,15) C _{min} : 1,56 (1,41; 1,71) ↔ Cyklosporin AUC: 1,03 (0,97; 1,09) C _{max} : 0,96 (0,91; 1,02)	Nevyžaduje žádnou úpravu dávkování obou přípravků, pokud je přípravek Daklinza současně podáván s cyklosporinem, takrolimem, sirolimem či mofetil-mykofenolátem.
Takrolimus 5 mg jedna dávka (daklatasvir 60 mg jednou denně)	↔ Daklatasvir 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)	
Sirolimus Mofetil-mykofenolát	Interakce nebyly studovány. <i>Předpokládaný důsledek:</i> ↔ Daklatasvir ↔ Imunosupresivum	
HYPOLIPIDEMIKA		
<i>Inhibitory HMG-CoA reduktázy</i>		
Rosuvastatin 10 mg jedna dávka (daklatasvir 60 mg jednou denně)	↑ Rosuvastatin AUC: 1,58 (1,44; 1,74) C _{max} : 2,04 (1,83; 2,26) Inhibice OATP 1B1 a BCRP daklatasvirem.	Je třeba dbát opatrnosti, když je přípravek Daklinza podáván souběžně s rosuvastatinem nebo jinými substráty OATP 1B1 nebo BCRP.
Atorvastatin Fluvastatin Simvastatin Pitavastatin Pravastatin	Interakce nebyly studovány. <i>Předpokládaný důsledek inhibice OATP 1B1a/nebo BCRP daklatasvirem:</i> ↑ Koncentrace statinu	

Tabulka 4: Interakce a doporučené dávkování s jinými léčivými přípravky

Léčivé přípravky podle terapeutických skupin	Interakce	Doporučení pro souběžné podávání
NARKOTICKÁ ANALGETIKA		
Buprenorfin/naloxon, 8/2 mg až 24/6 mg jednou denně v individualizované dávce* (daklatasvir 60 mg jednou denně) * Hodnoceno u dospělých závislých na opioidech během stabilní udržovací terapie buprenorfin/naloxon.	↔ Daklatasvir AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↔* ↑ Buprenorfin AUC: 1,37 (1,24; 1,52) C _{max} : 1,30 (1,03; 1,64) C _{min} : 1,17 (1,03; 1,32) ↑ Norbuprenorfin AUC: 1,62 (1,30; 2,02) C _{max} : 1,65 (1,38; 1,99) C _{min} : 1,46 (1,12; 1,89) *Ve srovnání s historickými údaji.	Nemusí vyžadovat žádnou úpravu dávkování přípravku Daklinza nebo buprenorfinu, ale doporučuje se aby byli pacienti monitorováni pokud jde o příznaky opiátové toxicity.
Methadon, 40–120 mg jednou denně v individuální dávce* (daklatasvir 60 mg jednou denně) * Hodnoceno u dospělých závislých na opioidech během stabilní methadonové udržovací terapie.	↔ Daklatasvir AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↔* ↔ R-methadon AUC: 1,08 (0,94; 1,24) C _{max} : 1,07 (0,97; 1,18) C _{min} : 1,08 (0,93; 1,26) *Ve srovnání s historickými údaji.	Nevyžaduje žádnou úpravu dávkování přípravku Daklinza nebo methadonu.
SEDATIVA		
<i>Benzodiazepiny</i>		
Midazolam 5 mg jedna dávka (daklatasvir 60 mg jednou denně)	↔ Midazolam AUC: 0,87 (0,83; 0,92) C _{max} : 0,95 (0,88; 1,04)	Nevyžaduje žádnou úpravu dávkování midazolamu, jiných benzodiazepinů nebo jiných substrátů CYP3A4, pokud jsou podávány spolu s přípravkem Daklinza.
Triazolam Alprazolam	Interakce nebyly studovány. <i>Předpokládaný důsledek:</i> ↔ Triazolam ↔ Alprazolam	

U žádného z následujících léčivých přípravků se neočekávají klinicky významné účinky na jejich farmakokinetiku, jsou-li podávány spolu s daklatasvirem: inhibitory PDE 5, léčivé přípravky skupiny inhibitorů ACE (např. enalapril), léčivé přípravky skupiny antagonistů receptoru angiotensinu II (např. losartan, irbesartan, olmesartan, kandesartan, valsartan), disopyramid, propafenon, flekainid, mexilitin, chinidin nebo antacida.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání daklatasviru těhotným ženám nejsou k dispozici.

Studie s daklatasvirem u zvířat prokázaly embryotoxické a teratogenní účinky (viz bod 5.3).

Potenciální riziko pro člověka není známo.

Přípravek Daklinza nemá být užíván během těhotenství nebo u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci (viz bod 4.4). Používání vysoce účinné antikoncepce má pokračovat po dobu 5 týdnů po ukončení léčby přípravkem Daklinza (viz bod 4.5).

Protože se přípravek Daklinza užívá v kombinaci s dalšími léčivými přípravky, platí kontraindikace a upozornění pro tyto léčivé přípravky.

Podrobná doporučení ohledně těhotenství a antikoncepce naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro ribavirin a peginterferon alfa.

Kojení

Není známo, zda je daklatasvir vylučován do mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické a toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování daklatasviru či jeho metabolitů do mléka (viz bod 5.3). Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Matky musí být poučeny, aby nekojily, jestliže přípravek Daklinza užívají.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku daklatasviru na fertilitu u lidí.

U potkanů nebyl pozorován žádný vliv na páření nebo fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Během léčby přípravkem Daklinza v kombinaci se sofosbuvirem byly hlášeny závratě a během léčby přípravkem Daklinza v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem byly hlášeny závratě, poruchy pozornosti, rozmazané vidění a snížená zraková ostrost vidění.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Celkový bezpečnostní profil daklatasviru je založen na údajích z celkem 14 klinických studií s 2215 pacienty s chronickou infekcí HCV, kteří užívali přípravek Daklinza jednou denně buď v kombinaci se sofosbuvirem a s ribavirinem nebo bez ribavirinu (n= 679, souhrnná data), nebo v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem (n= 1536, souhrnná data).

Daklinza v kombinaci se sofosbuvirem:

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly únava, bolest hlavy a nauzea. Nežádoucí účinky stupně 3 byly hlášeny u méně než 1 % pacientů a u žádného z pacientů nebyl hlášen nežádoucí účinek stupně 4. U čtyř pacientů v režimu s přípravkem Daklinza byla ukončena léčba kvůli nežádoucím účinkům, z čehož pouze jeden byl považován za související se studijní léčbou.

Daklinza v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem:

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly únava, bolest hlavy, svědění, anémie, onemocnění podobající se chřipce, nauzea, nespavost, neutropenie, astenie, vyrážka, snížená chuť k jídlu, suchá kůže, alopecie, horečka, myalgie, podrážděnost, kašel, průjem, dušnost a artralgie. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky alespoň 3. stupně závažnosti (frekvence 1 % nebo vyšší) byly neutropenie, anémie, lymfopenie a trombocytopenie. Bezpečnostní profil daklatasviru v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem byl podobný jako u samotné kombinace peginterferonu alfa s ribavirinem, a to i u pacientů s cirhózou.

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou v Tabulce 5 seřazeny podle režimu, třídy orgánových systémů a frekvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$)

až < 1/1 000) a velmi vzácné (< 1/10 000). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 5: Nežádoucí účinky v klinických studiích

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky	
Frekvence	<i>Daklinza +sofosbuvir + ribavirin n=203</i>	<i>Daklinza +sofosbuvir n= 476</i>
Poruchy krve a lymfatického systému		
velmi časté	anémie	
Poruchy metabolismu a výživy		
časté	snížená chuť k jídlu	
Psychiatrické poruchy		
časté	nespavost, podrážděnost	nespavost
Poruchy nervového systému		
velmi časté	bolest hlavy	bolest hlavy
časté	závrať, migréna	závrať, migréna
Cévní poruchy		
časté	nával horka	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
časté	dušnost, námahová dušnost, kašel, kongesce nosní sliznice	
Gastrointestinální poruchy		
velmi časté	nauzea	
časté	průjem, zvracení, bolest břicha, refluxní choroba jícnu, zácpa, sucho v ústech, flatulence	nauzea, průjem, bolest břicha
Poruchy kůže a podkožní tkáně		
časté	vyrážka, alopecie, pruritus. suchá kůže	
Poruchy svalové, kosterní a pojivové tkáně		
časté	atralgie, myalgie	atralgie, myalgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
velmi časté	únava	únava

Laboratorní abnormality

V klinických studiích s přípravkem Daklinza v kombinaci se sofosbuvirem a ribavirinem nebo bez ribavirinu, měla 2 % pacientů pokles hladiny hemoglobinu stupně 3; všichni tito pacienti užívali kombinaci Daklinza + sofosbuvir + ribavirin. Zvýšení celkového bilirubinu stupně 3/4 bylo pozorováno u 5 % pacientů (všechny případy u pacientů, s koinfekcí HIV, kteří dostávali souběžně atazanavir, u pacientů s cirhózou Child Pugh skóre A, B nebo C nebo u pacientů po transplantaci jater).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Srdeční arytmie

Při užívání přípravku Daklinza v kombinaci se sofosbuvirem a souběžně užívaným amiodaronem a/nebo dalšími léčivými snižujícími tepovou frekvenci byly pozorovány případy závažné bradykardie a srdeční blokády (viz body 4.4 a 4.5).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Daklinza u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Poznatky o náhodném předávkování daklatasvirem v klinických studiích jsou omezené. V klinických studiích fáze 1 neměli zdraví dobrovolníci, kteří dostávali až 100 mg jednou denně po dobu až 14 dní nebo jednorázovou dávku až 200 mg, žádné neočekávané nežádoucí účinky.

Antidotum pro předávkování daklatasvirem není známo. Léčba předávkování daklatasvirem má sestávat z obecných podpůrných opatření, včetně monitorování životních funkcí a pozorování klinického stavu pacienta. Protože je daklatasvir ve vysoké míře vázán na proteiny (99 %) a má molekulární hmotnost > 500, není pravděpodobné, že by dialýza významně snížila koncentrace daklatasviru v plazmě.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: přímo působící antivirotika, ATC kód: J05AX14

Mechanismus účinku

Daklatasvir je inhibitor nestrukturálního proteinu 5A (NS5A), multifunkčního proteinu, který je základní složkou replikačního komplexu HCV. Daklatasvir inhibuje jak replikaci virové RNA, tak tvorbu virionů.

Antivirová aktivita v buněčné kultuře

Daklatasvir je inhibitor replikace HCV genotypů 1a a 1b v kvantitativních rozbořech replikonů na buněčné bázi s hodnotami účinné koncentrace (50% snížení, EC_{50}) 0,003–0,050 a 0,001–0,009 nM v závislosti na metodě analýzy. EC_{50} hodnoty daklatasviru v replikonovém systému byly 0,003–1,25 nM pro genotypy 3a, 4a, 5a a 6a, a 0,034–19 nM pro genotyp 2a, stejně jako 0,020 nM pro infekční genotyp viru 2a (JFH-1).

V kombinačních studiích s využitím buněčného HCV replikonového systému daklatasvir prokázal aditivní až synergistickou interakci s interferonem alfa, proteázovým inhibitorem HCV nestrukturálního proteinu 3 (NS3), s HCV NS5B nenukleosidovými inhibitory a s HCV NS5B nukleosidovými analogy. Nebyl pozorován žádný antagonismus antivirové aktivity.

Nebyla pozorována žádná klinicky relevantní antivirová aktivita proti různým RNA a DNA virům, včetně viru HIV, což potvrzuje, že daklatasvir, který inhibuje HCV-specifický cíl, je pro HCV vysoce selektivní.

Rezistence v buněčné kultuře

V oblasti posledních 100 aminokyselin na N-konci NS5A v systému replikonů byly pozorovány substituce způsobující rezistenci na daklatasvir u genotypů 1–4. U genotypu 1b byly často pozorovány rezistenci způsobující substituce L31V a Y93H, zatímco M28T, L31V/M, Q30E/H/R a Y93C/H/N byly často pozorovány rezistenci způsobující substituce u genotypu 1a. Tyto substituce způsobily nízkou hladinu rezistence ($EC_{50} < 1$ nM) pro genotyp 1b, a vyšší hladiny rezistence pro genotyp 1a (EC_{50} až do 350 nM). Nejodolnější varianty s jedinou aminokyselinovou substitucí v genotypu 2a a genotypu 3a byly F28S ($EC_{50} > 300$ nM) a Y93H ($EC_{50} > 1000$ nM). U genotypu 4 byly často vyselektovány substituce aminokyselin na pozicích 30 a 93 ($EC_{50} < 16$ nM).

Zkřížená rezistence

Replikony HCV exprimující s daklatasvirem spojené substituce rezistence zůstaly plně citlivé na léčbu interferonem alfa a jinými anti-HCV látkami s různými mechanismy účinku, jako jsou (nukleosidové a nenukleosidové) inhibitory NS3 proteázy a NS5B polymerázy.

Klinická účinnost a bezpečnost

Ve většině klinických studií daklatasviru v kombinaci se sofosbuvirem nebo s peginterferonem alfa a ribavirinem byly hodnoty HCV RNA v plazmě měřeny pomocí HCV testu COBAS TaqMan (verze 2.0), s použitím High Pure System, s dolním limitem kvantifikace (LLOQ) 25 IU/ml. Hodnoty HCV RNA ve studii ALLY-3C (AI444379) byly měřeny pomocí HCV testu Roche COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan (verze 2.0), s limitem LLOQ 15 IU/ml. SVR byla primárním cílem pro stanovení úspěšnosti léčby HCV. Tato úspěšnost byla definována hodnotou HCV RNA nižší než LLOQ na konci 12. týdne (SVR 12) ve studiích AI444040, ALLY-1 (AI444215), ALLY-2 (AI444216), ALLY-3 (AI444218), ALLY-3C (AI444379), AI444042 a AI444043 a nedetekovatelnou HCV RNA na konci 24. týdne (SVR 24) ve studii AI444010.

Daklatasvir v kombinaci se sofosbuvirem

V pěti otevřených studiích (AI444040, ALLY-1, ALLY-2, ALLY-3 a ALLY-3C) byla hodnocena účinnost a bezpečnost daklatasviru podávaného v dávce 60 mg jednou denně v kombinaci se sofosbuvirem podávaným v dávce 400 mg jednou denně u pacientů s chronickou HCV infekcí.

Ve studii AI444040 užívalo 211 dospělých pacientů s chronickou HCV infekcí genotypu 1, 2 nebo 3 bez cirhózy daklatasvir v kombinaci se sofosbuvirem a s ribavirinem nebo bez ribavirinu. Mezi 167 pacienty s infekcí HCV genotypu 1 bylo 126 pacientů dosud neléčených a u 41 pacientů selhala předchozí terapie PI (boceprevir nebo telaprevir). Všechny 44 pacientů s infekcí HCV genotypu 2 (n= 26) nebo 3 (n= 18) bylo dosud neléčeno. Léčba trvala 12 týdnů u 82 dosud neléčených pacientů s HCV genotypu 1 a 24 týdnů u všech ostatních pacientů ve studii. Medián věku ve skupině 211 pacientů byl 54 let (rozmezí: 20 až 70); 83 % byli běloši; 12 % byli černoši (Afroameričané); 2 % byli Asiaté; a 20 % byli Hispánci nebo Latinoameričané. Průměrné skóre FibroTestu (validovaný neinvazivní diagnostický test) bylo 0,460 (rozmezí: 0,03 až 0,89). Konverze skóre FibroTestu na odpovídající skóre METAVIR naznačuje, že 35 ze všech pacientů (49 % pacientů s předchozím selháním PI, 30 % pacientů s genotypem 2 nebo 3) mělo fibrózu jater větší nebo rovnou stupni F3. Většina pacientů (71 %, včetně 98 % z předchozího selhání PI) měla genotypy IL-28B rs12979860 non-CC.

SVR12 byla dosažena u 99 % pacientů s HCV genotypu 1, u 96 % pacientů s genotypem 2 a u 89 % pacientů s genotypem 3 (viz Tabulka 6 a 7). Odpověď byla rychlá (virová zátěž 4. týden prokázala, že přes 97 % pacientů reagovalo na terapii) a nebyla ovlivněna subtypem HCV (1a/1b), genotypem IL28B nebo užitím ribavirinu. U dosud neléčených pacientů, kde byly k dispozici výsledky HCV RNA v obou kontrolních měřeních ve 12. i 24. týdnu, byla shoda mezi SVR12 a SVR24 99, 5 % bez ohledu na trvání léčby.

Dosud neléčení pacienti s HCV genotypu 1 léčení 12 týdnů, měli podobnou odpověď na léčbu jako pacienti léčení 24 týdnů (Tabulka 6).

Tabulka 6: Výsledky léčby, daklatasvir v kombinaci se sofosbuvirem, HCV genotyp 1 ve studii AI444040

	Dosud neléčení pacienti			Předchozí selhání léčby telaprevirem či boceprevirem		
	Daklatasvir + sofosbuvir n= 70	Daklatasvir + sofosbuvir + ribavirin n= 56	Všichni n= 126	Daklatasvir + sofosbuvir n= 21	Daklatasvir + sofosbuvir + ribavirin n= 20	Všichni n= 41
Nedetekovatelná HCV RNA na konci léčby	70 (100 %)	56 (100 %)	126 (100 %)	19 (91 %)	19 (95 %)	38 (93 %)
SVR12 (celkově)*	70 (100 %)	55 (98 %)*	125 (99 %)*	21 (100 %)	20 (100 %)	41 (100 %)

Tabulka 6: Výsledky léčby, daklatasvir v kombinaci se sofosbuvirem, HCV genotyp 1 ve studii AI444040

	Dosud neléčení pacienti			Předchozí selhání léčby telaprevirem či boceprevirem		
	Daklatasvir + sofosbuvir n= 70	Daklatasvir + sofosbuvir + ribavirin n= 56	Všichni n= 126	Daklatasvir + sofosbuvir n= 21	Daklatasvir + sofosbuvir + ribavirin n= 20	Všichni n= 41
léčba trvající 12 týdnů	41/41 (100 %)	40/41 (98 %)	81/82 (99 %)	--	--	--
léčba trvající 24 týdnů	29/29 (100 %)	15/15 (100 %)	44/44 (100 %)	21 (100 %)	20 (100 %)	41 (100 %)
fibróza jater ≥ F3	--	--	41/41 (100 %)	--	--	20/20 (100 %)
* Pacienti, u kterých chyběly údaje ve 12. týdnu po skončení léčby, byli považováni za odpovídající na léčbu, pokud jejich další dostupná HCV RNA hodnota byla < LLOQ. U jednoho z dosud neléčených pacientů chyběly údaje z obou týdnů 12. i 24. na konci léčby.						

Tabulka č. 7: Výsledky léčby, daklatasvir v kombinaci se sofosbuvirem po dobu 24 týdnů, dosud neléčení pacienti s HCV genotypu 2 nebo 3 ve studii AI444040

	Genotyp 2			Genotyp 3		
	Daklatasvir + sofosbuvir n= 17	Daklatasvir + sofosbuvir + ribavirin n= 9	Všichni genotyp 2 n= 26	Daklatasvir + sofosbuvir n= 13	Daklatasvir + sofosbuvir + ribavirin n= 5	Všichni genotyp 3 n= 18
Nedekovatelná HCV RNA na konci léčby	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 %)
fibróza jater ≥ F3			8/8 (100 %)			5/5 (100 %)
Virologické selhání						
Virologický průlom**	0	0	0	1 (8 %)	0	1 (6 %)
Relaps**	0	0	0	1/11 (9 %)	0	1/16 (6 %)

* Pacienti, u kterých chyběly údaje ve 12. týdnu po skončení léčby, byli považováni za odpovídající na léčbu, pokud jejich další dostupná HCV RNA hodnota byla < LLOQ. U jednoho z dosud neléčených pacientů chyběly údaje z obou týdnů 12. i 24. na konci léčby.

** Pacient s virologickým průlomem dosáhl potvrzené hodnoty HCV RNA < LLOQ (dle původní definice v protokolu) v 8. týdnu léčby. Relaps byl definován jako HCV RNA ≥ LLOQ během následného sledování po předchozí naměřené HCV RNA < LLOQ. Relaps zahrnuje i pozorování ve 24. týdnu po skončení léčby.

Pokročilá cirhóza a stav po transplantaci jater (ALLY-1)

Ve studii ALLY-1 bylo hodnoceno 113 dospělých pacientů s chronickou HCV infekcí a cirhózou Child-Pugh skóre A, B nebo C (n=60) nebo s rekurentní HCV infekcí po transplantaci jater (n=53), užívajících daklatasvir v kombinaci se sofosbuvirem a s ribavirinem po dobu 12 týdnů. Zařazení byli pacienti s infekcí HCV genotypu 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6. Pacienti dostávali 60 mg daklatasviru jednou denně, 400 mg sofosbuviru jednou denně a ribavirin (počáteční dávka 600 mg) po dobu 12 týdnů a byli sledováni po dobu 24 týdnů po léčbě. Demografické údaje pacientů a hlavní charakteristiky onemocnění jsou shrnuty v tabulce 8.

Tabulka 8: Demografické údaje pacientů a hlavní charakteristiky onemocnění ve studii ALLY-1

	Kohorta s cirhózou n = 60	Po transplantaci jater n = 53
Věk (roky): medián (rozpětí)	58 (19-75)	59 (22-82)
Rasa: Bílá	57 (95 %)	51 (96 %)
Černá/Afroamerická	3 (5 %)	1 (2 %)
Jiná	0	1 (2 %)
HCV genotyp:		
1a	34 (57 %)	31 (58 %)
1b	11 (18 %)	10 (19 %)
2	5 (8 %)	0
3	6 (10 %)	11 (21 %)
4	4 (7 %)	0
6	0	1 (2 %)
Stadium fibrózy		
F0	0	6 (11 %)
F1	1 (2 %)	10 (19 %)
F2	3 (5 %)	7 (13 %)
F3	8 (13 %)	13 (25 %)
F4	48 (80 %)	16 (30 %)
Nehlášeno	0	1 (2 %)
CP skóre		ND
CP A	12 (20 %)	
CP B	32 (53 %)	
CP C	16 (27 %)	
MELD skóre		ND
průměr	13,3	
medián	13,0	
Q1, Q3	10, 16	
min, max	8, 27	

ND: Neurčeno

SVR12 bylo dosaženo u 83 % (50/60) pacientů v kohortě s cirhózou, s významným rozdílem mezi pacienty s Child-Pugh skóre A nebo B (92-94 %) v porovnání s pacienty s Child-Pugh skóre C a u 94 % pacientů v kohortě po transplantaci jater (tabulka 9). Hodnoty SVR byly srovnatelné bez ohledu na věk, rasu, pohlaví, status alely IL28B či výchozí hladinu HCV RNA. V kohortě s cirhózou podstoupili 4 pacienti s hepatocelulárním karcinomem transplantaci jater po 1–71 dnech léčby; 3 ze 4 pacientů byla prodloužena léčba o 12 týdnů po transplantaci jater a 1 pacientovi, který byl léčen po dobu 23 dní před transplantací, léčba prodloužena nebyla. U všech 4 pacientů byla dosažena SVR12.

Tabulka 9: Výsledky léčby, daklatasvir v kombinaci se sofosbuvirem a ribavirinem po dobu 12 týdnů, pacienti s cirhózou či rekurence HCV po transplantaci jater, Studie ALLY-1

	Kohorta s cirhózou n= 60		Po transplantaci jater n= 53	
Nedetekovatelná HCV RNA na konci léčby	58/60 (97 %)		53/53 (100 %)	
	SVR12	Relaps	SVR12	Relaps
Všichni pacienti	50/60 (83 %)	9/58* (16 %)	50/53 (94 %)	3/53 (6 %)
Cirhóza			ND	ND

Tabulka 9: Výsledky léčby, daklatasvir v kombinaci se sofosbuvirem a ribavirinem po dobu 12 týdnů, pacienti s cirhózou či rekurence HCV po transplantaci jater, Studie ALLY-1

	Kohorta s cirhózou n= 60		Po transplantaci jater n= 53	
CP A	11/12 (92 %)	1/12 (8 %)		
CP B	30/32 (94 %)	2/32 (6 %)		
CP C	9/16 (56 %)	6/14 (43 %)		
Genotyp 1	37/45 (82 %)	7/45 (16 %)	39/41 (95 %)	2/41 (5 %)
1a	26/34 (77 %)	7/33 (21 %)	30/31 (97%)	1/31 (3 %)
1b	11/11 (100 %)	0 %	9/10 (90 %)	1/10 (10 %)
Genotyp 2	4/5 (80 %)	1/5 (20 %)	--	--
Genotyp 3	5/6 (83 %)	1/6 (17 %)	10/11 (91 %)	1/11 (9 %)
Genotyp 4	4/4 (100 %)	0 %	--	--
Genotyp 6	--	--	1/1 (100 %)	0 %

ND: Neurčeno

* 2 pacienti měli detekovatelnou HCV RNA na konci léčby; z nich 1 pacient dosáhl SVR.

HCV/HIV koinfekce (ALLY-2)

Ve studii ALLY-2 bylo hodnoceno 153 dospělých pacientů s chronickou HCV infekcí koinfikovaných virem HIV, užívajících daklatasvir v kombinaci se sofosbuvirem po dobu 12 týdnů; z toho 101 pacientů bylo s dosud neléčenou HCV infekcí a u 52 pacientů předchozí HCV terapie selhala. Zařazení byli pacienti s infekcí HCV genotypu 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6, včetně pacientů s kompenzovanou cirhózou (Child-Pugh A). Dávka daklatasviru byla upravena vzhledem k souběžné antiretrovirové léčbě. Demografické údaje pacientů a výchozí charakteristiky onemocnění jsou shrnuty v tabulce 10.

Tabulka 10: Demografické údaje pacientů a výchozí charakteristiky onemocnění ve studii ALLY-2

Dispozice pacienta	daklatasvir + sofosbuvir 12 týdnů n = 153
Věk (roky): medián (rozpětí)	53 (24-71)
Rasa:	
Bílá	97 (63 %)
Černá/Afroamerická	50 (33 %)
Jiná	6 (4 %)
HCV genotyp:	
1a	104 (68 %)
1b	23 (15 %)
2	13 (8 %)
3	10 (7 %)
4	3 (2 %)
Kompenzovaná cirhóza	24 (16 %)
Souběžná HIV terapie:	
Založená na PI	70 (46 %)
Založená na NNRTI	40 (26 %)
Jiná	41 (27 %)
Žádná	2 (1 %)

Shrneme-li studii ALLY-2, hodnoty SVR12 bylo dosaženo u 97 % (149/153) pacientů dostávajících daklatasvir a sofosbuvir po dobu 12 týdnů. Hodnoty SVR bylo dosaženo u >94 % pacientů napříč režimy kombinované antiretrovirové léčby (cART), včetně boostované léčby založené na PI, NNRTI, a na inhibitech integrázy (INSTI).

Hodnoty SVR byly srovnatelné bez ohledu na režim HIV léčby, věk, rasu, pohlaví, status alely IL28B, či výchozí hladiny HCV RNA. Výsledky léčby u pacientů s předchozí zkušeností léčby jsou uvedeny v tabulce č. 11.

Třetí léčená skupina ve studii ALLY-2 obsahovala 50 pacientů s dosud neléčenou HCV infekcí koinfikovaných virem HIV, kteří dostávali daklatasvir a sofosbuvir po dobu 8 týdnů. Demografické údaje a výchozí hodnoty onemocnění těchto 50 pacientů byly celkově srovnatelné s pacienty, kteří absolvovali 12 týdenní léčbu. Hodnoty SVR u pacientů léčených po dobu 8 týdnů byly nižší, jak je shrnuto v tabulce 11.

Tabulka 11: Výsledky léčby, daklatasvir v kombinaci se sofosbuvirem u pacientů s HCV/HIV koinfekcí ve studii ALLY-2

	8týdenní terapie	12týdenní terapie	
	dosud neléčená HCV infekce n= 50	dosud neléčená HCV infekce n= 101	zkušenost s HCV léčbou* n= 52
HCV RNA nedetekovatelná na konci léčby	50/50 (100 %)	100/101 (99 %)	52/52 (100 %)
SVR12	38/50 (76 %)	98/101 (97 %)	51/52 (98 %)
Bez cirhózy**	34/44 (77 %)	88/90 (98 %)	34/34 (100 %)
S cirhózou**	3/5 (60 %)	8/9 (89 %)	14/15 (93 %)
Genotyp 1	31/41 (76 %)	80/83 (96 %)	43/44 (98 %)
1a	28/35 (80 %)	68/71 (96 %)	32/33 (97 %)
1b	3/6 (50 %)	12/12 (100 %)	11/11 (100 %)
Genotyp 2	5/6 (83 %)	11/11 (100 %)	2/2 (100 %)
Genotyp 3	2/3 (67 %)	6/6 (100 %)	4/4 (100 %)
Genotyp 4	0	1/1 (100 %)	2/2 (100 %)
Virologické selhání			
Detekovatelná HCV RNA na konci léčby	0	1/101 (1 %)	0
Relaps	10/50 (20 %)	1/100 (1 %)	1/52 (2 %)
Chybějící data po skončení terapie	2/50 (4 %)	1/101 (1 %)	0

* Hlavně interferonová terapie +/-NS3/4 PI.

** Cirhóza byla určena jaterní biopsií, FibroScan >14,6 kPa, nebo FibroTest skóre ≥0,75 a indexem poměru aspartátaminotransferázy (AST) a počtu krevních destiček (APRI) >2. U 5 pacientů nebylo možné cirhózu určit.

HCV Genotyp 3 (ALLY-3)

Ve studii ALLY-3 byla hodnocena kombinace daklatasviru a sofosbuviru podávaná po dobu 12 týdnů u 152 dospělých osob s HCV infekcí genotypu 3; 101 pacientů bylo dosud neléčených a u 51 pacientů selhala předchozí antivirová terapie. Medián věku léčených pacientů byl 55 let (rozmezí: 24 až 73); 90 % byli běloši; 4 % byli černoši/Afroameričané; 5 % byli Asiaté; 16 % byli Hispánci nebo

Latinoameričané. Medián virové zátěže byl 6,42 log₁₀ IU/ml a 21 % pacientů mělo kompenzovanou cirhózu. Většina pacientů (61%) měla genotypy IL-28B rs12979860 non-CC.

Hodnoty SVR12 bylo dosaženo u 90 % dosud neléčených pacientů a u 86 % již léčených pacientů. Reakce na léčbu byla rychlá (virová zátěž v týdnu 4 ukázala, že více než 95 % pacientů reagovalo na terapii), a nebyla ovlivněna genotypem IL28B. Hodnoty SVR12 byly nižší u pacientů s cirhózou (viz Tabulka 12).

Tabulka 12: Výsledky léčby, daklatasvir v kombinaci se sofosbuvirem po dobu 12 týdnů, pacienti s HCV genotypem 3 ve studii ALLY-3

	Dosud neléčení n= 101	Se zkušeností s léčbou* n= 51	Celkem n= 152
Konec léčby			
HCV RNA nedetekovatelná	100 (99 %)	51 (100 %)	151 (99 %)
SVR12***	91 (90 %)	44 (86 %)	135 (89 %)
Bez cirhózy‡	73/75 (97 %)	32/34 (94 %)	105/109 (96 %)
S cirhózou‡	11/19 (58 %)	9/13 (69 %)	20/32 (63 %)
Virologické selhání			
Virologický průlom	0	0	0
Detekovatelná HCV RNA na konci léčby	1 (1 %)	0	1 (0,7 %)
Relaps‡‡	9/100 (9 %)	7/51 (14 %)	16/151 (11 %)

- * Hlavně interferonová terapie, ale 7 pacientů dostávalo sofosbuvir v kombinaci s ribavirinem a 2 pacienti užívali inhibitor cyklofilinu.
- ** Cirhóza byla stanovena jaterní biopsií (METAVIR F4) u 14 pacientů, FibroScan >14,6 kPa u 11 pacientů nebo FibroTest skóre ≥0,75 a aspartátaminotransferáza (AST): index poměru trombocytů (APRI) > 2 pro 7 pacientů. U 11 pacientů se cirhóza nevyskytovala nebo se nedala prokázat (FibroTest skóre >0,48 až <0,75 nebo APRI >1 až ≤2).

HCV Genotyp 3 s kompenzovanou cirhózou (ALLY-3C)

Ve studii ALLY-3C byla hodnocena kombinace daklatasviru, sofosbuviru a ribavirinu podávaná po dobu 24 týdnů u 78 dospělých osob s HCV infekcí genotypu 3 s kompenzovanou cirhózou; většina pacientů byli muži (57 [73,1 %]); medián věku byl 55 let (rozmezí 33 až 70); 88,5 % byli běloši; 9,0 % byli Asiaté; 2,6 % byli Američané indiánského původu nebo z Aljašky; 54 (69,2 %) pacientů nebylo dosud léčeno a 24 (30,8 %) pacientů bylo již dříve léčeno. Celkový medián HCV RNA byl 6,38 log₁₀ IU/ml; většina pacientů (59 %) měla genotypy IL-28B rs12979860 non-CC. Sedmdesát sedm (77 [98,7 %]) léčených pacientů v této studii bylo infikováno HCV GT-3a a 1 pacient (1,3 %) byl infikován HCV GT-3b.

Hodnota SVR12 byla dosažena u 88,5 % pacientů, a to u 92,6 % dosud neléčených a 79,2 % pacientů dříve léčených (viz tabulka 13). Hodnoty SVR12 byly konzistentně vysoké u většiny podskupin, včetně pohlaví, věku, rasy, vchozí HCV RNA a genotypu IL28B. Všichni 3 koinfikovaní pacienti s HCV/HIV dosáhli SVR12.

Tabulka 13: Výsledky léčby, daklatasvir v kombinaci se sofosbuvirem a ribavirinem po dobu 24 týdnů, pacienti s HCV genotypu 3 s cirhózou ve studii ALLY-3C

	Dosud neléčení N=54	Již léčení N=24	Celkem N=78
na konci léčby			
HCV RNA nedetekovatelná	54/54 (100,0 %)	21/24 (87,5 %)	75/78 (96,2%)

Tabulka 13: Výsledky léčby, daklatasvir v kombinaci se sofosbuvirem a ribavirinem po dobu 24 týdnů, pacienti s HCV genotypu 3 s cirhózou ve studii ALLY-3C

	Dosud neléčení N=54	Již léčení N=24	Celkem N=78
Respondéři (SVR12)	50/54 (92,6%)	19/24 (79,2%)	69/78 (88,5 %)*
Nonrespondéři (bez SVR12)	4/54 (7,4%)	5/24 (20,8%)	9/78 (11,5%)
Virologické selhání			
Virologický průlom	0	0	0
Detekovatelná HCV RNA na konci léčby	0	2/24 (8,3 %)	2/78 (2,6 %)
Relaps	0	2/21 (9,5 %)	2/75 (2,7 %)
Bez virologického selhání			
Ostatní nonrespondéři**	4/54 (7,4 %)	0	4/78 (5,1%)
HCV RNA během léčby nedostupná	0	1/24 (4,2%)	1/78 (1,3%)

* Jeden již dříve léčený pacient dosáhl SVR12 podle lokálních výsledků HCV RNA.

** Ostatní nonrespondéři zahrnovali 4 pacienty s nedetekovanou HCV RNA < LLOQ na konci léčby, u kterých chyběly údaje o sledování po skončení léčby ve 12. týdnu a následujících časových bodech po léčbě, a 1 pacienta, který neměl výsledky HCV RNA během léčby v důsledku jejího předčasného přerušení.

Programy typu Compassionate Use

Pacienti s infekcí HCV (nehlédě na genotyp) s vysokým rizikem dekompenzace či úmrtí během následujících 12 měsíců, kteří by jinak nebyli léčeni, byli léčeni v rámci programů typu Compassionate Use. Pacienti s genotypem 3 byli léčeni v kombinovaném režimu daklatasvir + sofosbuvir +/- ribavirin po dobu 12 až 24 týdnů, přičemž dle předběžné analýzy čím delší byla doba léčby, tím menší bylo riziko relapsu (okolo 5 %). Relevance přidání ribavirinu do 24týdenního režimu je nejasná. V jedné kohortě byla většina pacientů léčena kombinací daklatasviru + sofosbuviru + ribavirinu po dobu 12 týdnů. Hodnota relapsu činila přibližně 15 %, a to podobně pro pacienty s Child-Pugh A, B i C poruchou funkce jater. Jednotlivé léčebné programy neumožňují přímé srovnání účinnosti léčby mezi 12 a 24týdenním režimem.

Daklatasvir v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem

AI444042 a AI444010 byly randomizované, dvojité zaslepené studie, které hodnotily účinnost a bezpečnost daklatasviru v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem (PegIFN/RBV) v léčbě chronické infekce HCV u dříve neléčených dospělých pacientů s kompenzovaným onemocněním jater (včetně cirhózy). Ve studii AI444042 byli zařazeni pacienti s HCV infekcí genotypu 4 a ve studii AI444010 byli zařazeni pacienti s genotypem 1 nebo 4. Studie AI444043 byla otevřená, jednoramenná studie daklatasviru v kombinaci s pegIFN/RBV u dříve neléčených dospělých pacientů s chronickou infekcí HCV genotypu 1, kteří byli koinfikováni virem HIV.

AI444042: Pacienti dostávali daklatasvir 60 mg jednou denně (n= 82) nebo placebo (n= 42) plus PegIFN/RBV po dobu 24 týdnů. Pacienti ve skupině léčené daklatasvirem, kteří nedosáhli nedetekovatelné hladiny HCV RNA v obou týdnech 4 a 12 a všichni pacienti léčení placebem, pokračovali kombinovanou léčbou PegIFN/RBV dalších 24 týdnů. Medián věku léčených pacientů byl 49 let (rozmezí: 20 až 71); 77 % pacientů byli běloši; 19 % byli černoši/Afroameričané; 4 % byli Hispánci nebo Latinoameričané. Deset procent pacientů mělo kompenzovanou cirhózu a 75 % pacientů mělo genotypy IL-28B rs12979860 non-CC. Výsledky léčby ve studii AI444042 jsou uvedeny v tabulce 14. Reakce na léčbu byla rychlá (v týdnu 4 mělo HCV RNA < LLOQ 91 % pacientů léčených daklatasvirem). Hodnoty SVR12 byly vyšší u pacientů s genotypem IL-28B CC než u osob s genotypem non-CC a u pacientů s výchozí hodnotou HCV RNA nižší než 800 000 IU/ml,

přičemž u všech léčených skupin pacientů byly hodnoty SVR 12 trvale vyšší u pacientů léčených daklatasvirem než u pacientů léčených placebem.

AI444010: Pacienti dostávali daklatasvir 60 mg jednou denně (n= 158) nebo placebo (n= 78) plus PegIFN/RBV až do 12. týdne. Pacienti zařazení do léčebné skupiny s daklatasvirem 60 mg jednou denně, kteří dosáhli HCV RNA < LLOQ v týdnu 4 a nedetekovatelnou v týdnu 10, byli následně randomizováni k užívání daklatasviru 60 mg + PegIFN/RBV nebo placeba + PegIFN/RBV po celkovou dobu léčby 24 týdnů. Pacienti původně zařazení do skupiny s placebem a pacienti ve skupině užívající daklatasvir, kteří nedosáhli HCV RNA < LLOQ ve 4. týdnu a měli nedetekovatelnou HCV RNA v 10. týdnu, pokračovali s PegIFN/RBV a dokončili léčbu po 48 týdnech. Medián věku léčených pacientů byl 50 let (rozmezí: 18 až 67); 79 % pacientů byli běloši; 13 % byli černoši/Afroameričané; 1 % byli Asiati; 9 % byli Hispánci nebo Latinoameričané. Sedm procent pacientů mělo kompenzovanou cirhózu; 92% mělo HCV genotyp 1 (72 % 1a a 20 % 1b) a 8 % mělo HCV genotyp 4. 65 % pacientů mělo IL-28B rs12979860 non-CC genotypy.

Výsledky léčby pacientů s HCV infekcí genotypu 4 ve studii AI444010 jsou uvedeny v tabulce 14. Pro HCV genotyp 1 byly hodnoty SVR12 64 % (54 % pro 1a; 84 % pro 1b) u pacientů léčených daklatasvirem + PegIFN/RBV a 36 % pro pacienty léčené placebem + PegIFN/RBV. Pro pacienty léčené daklatasvirem byla u HCV RNA při hodnocení výsledků na konci léčby ve 12. i 24. týdnu po shoda mezi SVR12 a SVR24 97 % pro HCV genotyp 1 a 100 % pro HCV genotyp 4.

Tabulka 14: Výsledky léčby, daklatasvir v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem (PegIFN / RBV), dříve neléčení pacienti s HCV genotypem 4

	Studie AI444042		Studie AI444010	
	Daklatasvir + pegIFN/RBV n= 82	pegIFN/RB V n= 42	Daklatasvir + pegIFN/RBV n= 12	pegIFN/RB V n= 6
Nedetekovatelná HCV RNA na konci léčby	74 (90 %)	27 (64 %)	12 (100 %)	4 (67 %)
SVR12*	67 (82 %)	18 (43 %)	12 (100 %)	3 (50 %)
Bez cirhózy	56/69 (81 %)**	17/38 (45 %)	12/12 (100 %)	3/6 (50 %)
S cirhózou	7/9 (78 %)**	1/4 (25 %)	0	0
Virologické selhání				
Virologické selhání během léčby	8 (10 %)	15 (36 %)	0	0
Relaps	2/74 (3 %)	8/27 (30 %)	0	1/4 (25 %)

* Pacienti, u kterých chyběly údaje ve 12. týdnu po skončení léčby, byli považováni za odpovídající na léčbu, pokud jejich další dostupná HCV RNA hodnota byla < LLOQ.

** Status cirhóza nebyl zaznamenán u čtyř pacientů ve skupině daklatasvir + pegIFN/RBV.

AI444043: 301 dosud neléčených pacientů s infekcí HCV genotypu 1 koinfikovaných virem HIV (10 % s kompenzovanou cirhózou) bylo léčeno daklatasvirem v kombinaci s pegIFN/RBV. Dávka daklatasviru byla 60 mg jednou denně, s úpravami dávky kvůli současně podávané antiretrovirové léčbě (viz bod 4.5). Pacienti, kteří dosáhli virologické odpovědi [nedetekovatelná HCV RNA v týdnu 4 a 12], ukončili terapii po 24 týdnech, zatímco pacienti, u nichž virologické odpovědi dosaženo nebylo, pokračovali v léčbě s pegIFN/RBV po dobu dalších 24 týdnů tak, aby dokončili 48týdenní terapii v této studii. Hodnoty SVR12 bylo dosaženo u 74 % pacientů ve studii (genotyp 1a: 70 %, genotyp 1b: 79 %).

Údaje o dlouhodobé účinnosti

Z probíhající následné studie hodnotící setrvalost odpovědi až do tří let po léčbě daklatasvirem jsou k dispozici pouze omezená data. U pacientů, kteří dosáhli SVR12 s daklatasvirem a sofosbuvirem (\pm ribavirin) s mediánem trvání sledování po SVR12 v délce 15 měsíců, nedošlo k žádnému relapsu. Z pacientů, kteří dosáhli SVR12 s daklatasvirem + pegIFN/RBV s mediánem trvání sledování po SVR12 v délce 22 měsíců, došlo k relapsu u 1 % pacientů.

Rezistence v klinických studiích

Frekvence výchozích NS5A s rezistencí spojených variant (RAVs)

Výchozí NS5A RAVs byly často pozorovány v klinických studiích daklatasviru. V 9 studiích fáze 2 nebo 3 s daklatasvirem v kombinaci s peginterferonem alfa + ribavirinem nebo v kombinaci se sofosbuvirem \pm ribavirinem byly pozorovány tyto výchozí RAVs s následujícími frekvencemi: 7 % u infekce genotypu 1a (M28T, Q30, L31 a/nebo Y93); 11 % u infekce genotypu 1b (L31M a/nebo Y93H), 51 % u infekce genotypu 2 (L31M), 8 % u infekce genotypu 3 (Y93H) a 64 % u genotypu 4 (L28 a/nebo L30).

Daklatasvir v kombinaci se sofosbuvirem

Dopad přítomnosti výchozích NS5A RAVs na výsledek léčby

Výchozí NS5A RAVs popsané výše neměly žádný významný vliv na výsledek léčby u pacientů léčených v režimu sofosbuvir + daklatasvir \pm ribavirin, s výjimkou Y93H RAV u infekce genotypu 3 (pozorována u 16/192 [8 %] pacientů). Hodnota SVR12 u pacientů s infekcí genotypu 3 s touto RAV je snížena (v praxi to znamenalo relaps po skončení léčby), a to zvláště u pacientů s cirhózou. Celkový léčebný efekt u pacientů s infekcí genotypu 3, kteří byli léčeni po dobu 12 týdnů v režimu sofosbuvir + daklatasvir (bez ribavirinu), z hlediska přítomnosti či nepřítomnosti Y93H RAV, byla 7/13 (54 %) u pacientů bez cirhózy a 134/145 (92 %) u pacientů s cirhózou. Nebyla detekována výchozí Y93H RAV u pacientů s genotypem 3 léčených po dobu 12 týdnů kombinací sofosbuvir + daklatasvir + ribavirin, a proto hodnoty SVR nemohou být stanoveny

Nově vznikající rezistence

Ve sloučené analýze 629 pacientů, kteří dostávali daklatasvir a sofosbuvir s ribavirinem nebo bez něj ve studiích fáze 2 nebo 3 po dobu 12 či 24 týdnů, bylo 34 pacientů analyzováno na přítomnost RAVs kvůli virologickému selhání či časnému ukončení účasti na studii s hodnotou HCV RNA více než 1 000 IU/ml. Pozorované nově vznikající varianty spojené s NS5A rezistencí jsou zaznamenány v tabulce 15.

Tabulka 15: Shrnutí zaznamenaných nově vzniklých HCV NS5A substitucí během léčby nebo během sledování po léčbě u pacientů infikovaných HCV genotypu 1 až 3 bez dosažení SVR12

Kategorie/substituce, n (%)	Genotyp 1a n= 301	Genotyp 1b n= 79	Genotyp 2 n= 44	Genotyp 3 n= 197
Nonrespondéři (bez SVR12)	14*	1	2*	21**
s výchozí a post-výchozí sekvencí	12	1	1	20
s nově vznikajícími NS5A RAVs***	10 (83 %)	1 (100 %)	0	16 (80 %)
M28: T	2 (17 %)	--	--	0
Q30: H, K, R	9 (75 %)	--	--	--
L31: I, M, V	2 (17 %)	0	0	1 (5 %)
P32-vymazání	0	1 (100 %)	0	0
H58: D, P	2 (17 %)	--	--	--
S62: L	--	--	--	2 (10 %)
Y93: C, H, N	2 (17 %)	0	0	11 (55 %)

* Pacienti, u nichž nebylo možné následné sledování

** Jeden pacient, který nesplnil protokolovou léčbu (bez SVR), SVR dosáhl

*** NS5A RAVs zaznamenané na aminokyselinových pozicích 28, 29, 30, 31, 32, 58, 62, 92 a 93

Rezistence spojená se substitucí S282T u sofosbuviru vznikla pouze u 1 pacienta bez SVR12, který byl infikován HCV genotypu 3.

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje týkající se přetrvávajících rezistencí spojených se substitucemi daklatasviru déle než 6 měsíců po léčbě u pacientů léčených kombinací daklatasvir + sofosbuvir s nebo bez ribavirinu. Vzniklé rezistence spojené se substitucemi na daklatasvir přetrvávaly 2 roky a déle po skončení léčby u pacientů léčených jinými režimy založenými na daklatasviru.

Daklatasvir v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem

Počáteční hodnoty NS5A RAVs (M28T, Q30, L31 a Y93 pro genotyp 1a; L31 a Y93 pro genotyp 1b) zvyšovaly u pacientů s infekcí genotypem 1a nebo 1b, kteří dosud nebyli léčeni, riziko, že nebudou na léčbu odpovídat. Vliv výchozích hodnot NS5A RAVs na léčebnou odpověď u genotypu 4 není zřejmý.

V případech, kdy nedošlo k odpovědi na léčbu daklatasvirem + peginterferonem alfa + ribavirinem, se NS5A RAVs obecně objevily při selhání (139/153 u genotypu 1a a 49/57 u genotypu 1b). Nejčastěji detekované NS5A RAVs zahrnovaly Q30E nebo Q30R v kombinaci s L31M. Většina selhání genotypu 1a měla zjištěné vznikající varianty NS5A na Q30 (127/139 [91 %] pacientů), a většina selhání genotypu 1b měla zjištěné vznikající varianty NS5A na L31 (37/49 [76 %]) a/nebo Y93H (34/49 [69 %]). U omezeného počtu případů pacientů s infekcí genotypem 4, kteří neodpovídali na léčbu, byly při jejím selhání detekovány substituce L28M a L30H/S.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií léčby daklatasvirem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s chronickou hepatitidou C (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti daklatasviru byly hodnoceny u zdravých dospělých subjektů a u pacientů s chronickou HCV infekcí. Po opakovaných perorálních dávkách 60 mg jednou denně v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem u dosud neléčených pacientů genotypu 1 chronické HCV byl geometrický průměr (CV%) C_{max} daklatasviru 1534 (58) ng/ml, AUC_{0-24h} byla 14122 (70) ng•h/ml, a C_{min} byla 232 (83) ng/ml.

Absorpce

Daklatasvir podávaný ve formě tablety se po opakovaných perorálních dávkách snadno absorbuje; maximální koncentrace v plazmě je dosaženo mezi 1. a 2. hodinou.

C_{max} , AUC, a C_{min} daklatasviru se zvyšovaly téměř proporčně k dávce. Ustáleného stavu bylo dosaženo po čtyřech dnech podávání jednou denně. Při 60mg dávce byla expozice daklatasviru podobná mezi zdravými subjekty a pacienty infikovanými HCV.

Studie *in vitro* a *in vivo* ukázaly, že daklatasvir je substrátem P-gp. Absolutní biologická dostupnost tabletové formy je 67 %.

Účinek jídla na perorální absorpci

U zdravých subjektů snížilo podání tablety daklatasviru 60 mg po tučném jídle C_{max} a AUC daklatasviru o 28 % a 23 % ve srovnání s podáním na lačno. Podání tablety daklatasviru 60 mg po lehkém jídle nevedlo k žádnému snížení expozice daklatasviru.

Distribuce

V ustáleném stavu se daklatasvir u pacientů infikovaných HCV váže na proteiny z přibližně 99 %, nezávisle na dávce ve studovaném dávkovém rozmezí (1 mg až 100 mg). U pacientů, kteří dostali 60 mg tabletu daklatasviru perorálně následovanou intravenózním podáním daklatasviru [^{13}C , ^{15}N] v dávce 100 μg , byl distribuční objem za ustáleného stavu 47 l. Studie *in vitro* naznačují, že daklatasvir je aktivně a pasivně transportován do hepatocytů. Aktivní transport je zprostředkován pomocí OCT1 a dalšími neidentifikovanými transportéry vychytávání, ale není zprostředkován

transportérem organických aniontů (OAT) 2, kotransportérem taurocholátu sodného (NTCP) ani OATP.

Daklatasvir je inhibitor P-gp, OATP 1B1 a BCRP. *In vitro* podávaný daklatasvir je inhibitor transportérů vychytávání v ledvinách, OAT 1 a 3, a OCT 2, ale neočekává se, že by měl v klinické praxi vliv na farmakokinetiku substrátů těchto transportérů.

Biotransformace

Studie *in vitro* a *in vivo* ukazují, že daklatasvir je substrátem CYP3A, kdy CYP3A4 je hlavní izoformou CYP odpovědnou za metabolismus. V oběhu nebyly žádné metabolity v koncentracích vyšších než 5 % koncentrace parentální látky. Daklatasvir podávaný *in vitro* neinhiboval ($IC_{50} > 40 \mu M$) CYP enzymy 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, či 2D6.

Eliminace

Po perorálním podání jednorázové dávky ^{14}C -daklatasviru zdravým subjektům bylo 88 % celkové radioaktivity vyloučeno ve stolici (53 % jako nezměněný lék) a 6,6 % bylo vyloučeno v moči (primárně jako nezměněný lék). Tyto údaje naznačují, že játra jsou hlavním orgánem pro clearance daklatasviru u člověka. Studie *in vitro* ukazují, že daklatasvir je aktivně a pasivně transportován do hepatocytů. Aktivní transport je zprostředkován OCT1 a dalšími neidentifikovanými transportéry vychytávání. Po opakovaném podání daklatasviru pacientům infikovaným HCV se poločas finální eliminace daklatasviru pohyboval od 12 do 15 hodin. U pacientů, kteří dostali 60 mg tabletu daklatasviru perorálně následovanou intravenózním podáním 100 μg daklatasviru [^{13}C , ^{15}N], byla celková clearance 4,24 l/h.

Zvláštní skupiny pacientů

Poruchy funkce ledvin

Farmakokinetika daklatasviru po jednorázové perorální dávce 60 mg byla studována u pacientů s poruchou funkce ledvin, kteří nebyli infikováni HCV. AUC volného daklatasviru byla stanovena jako o 18 %, 39 % a 51 % vyšší u pacientů s hodnotami clearance kreatininu (CL_{cr}) 60, 30 a 15 ml/min, v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. Pacienti v terminálním stadiu onemocnění ledvin vyžadujícím hemodialýzu měli nárůst hodnoty AUC daklatasviru o 27 % a nárůst hodnoty AUC volného daklatasviru činil 20 %, vždy ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin (viz bod 4.2).

Poruchy funkce jater

Farmakokinetika daklatasviru po jednorázové perorální dávce 30 mg byla studována u subjektů neinfikovaných HCV s lehkou (Child-Pugh A), středně těžkou (Child-Pugh B) a těžkou (Child-Pugh C) poruchou funkce jater ve srovnání se subjekty bez těchto poruch. C_{max} a AUC celkového daklatasviru (jak volného, tak vázaného na bílkovinu) byly nižší u subjektů s jaterní poruchou; avšak porucha funkce jater neměla klinicky významný vliv na koncentraci daklatasviru jako volného léku (viz bod 4.2).

Starší pacienti

Farmakokinetická analýza dat populace z klinických studií naznačila, že věk nemá zjevný vliv na farmakokinetiku daklatasviru.

Pediatrická populace

Farmakokinetika daklatasviru u pediatrických pacientů nebyla hodnocena.

Pohlaví

Farmakokinetická analýza populace identifikovala pohlaví jako statisticky významnou proměnnou u zdánlivé perorální clearance daklatasviru (CL/F), kdy ženské subjekty mají nepatrně nižší CL/F, ale velikost účinku na expozici daklatasviru není klinicky důležitá.

Rasa

Farmakokinetická analýza dat populace z klinických studií ukázala, že rasa (kategorie "ostatní" [pacienti, kteří nejsou běloši, černoši nebo Asiaté] a "černoši") je statisticky významná proměnná

ovlivňující zdánlivou perorální clearance (CL/F) a zdánlivý distribuční objem (Vc/F) daklatasviru a vedoucí k mírně vyšší expozici než u pacientů bílé pleti. Velikost tohoto účinku na expozici daklatasviru však není klinicky důležitá.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologie

V toxikologických studiích při opakovaném podávání zvířatům byly pozorovány nežádoucí účinky na játra (hypertrofie/hyperplazie Kupferových buněk, mononukleární infiltráty a hyperplazie žlučovodu) a na nadledviny (změny v cytoplazmatické vakuolizaci a hypertrofie/hyperplazie kůry nadledvin) při expozici podobné nebo mírně vyšší, než je AUC u klinické expozice. U psů byly pozorovány hypocelularity kostní dřeně s odpovídajícími patologickými klinickými změnami při expozicích 9násobku AUC u klinické expozice. Žádný z těchto účinků však nebyl pozorován u člověka.

Kancerogeneze a mutogeneze

Daklatasvir nebyl kancerogenní u myší ani u potkanů při 8násobku, resp. 4násobku AUC klinické expozice. Žádná mutagenní nebo klastogenní aktivita nebyla pozorována při testech mutogeneze (Ames) *in vitro*, kvantitativních rozbořech savčí mutace na buňkách vaječníků čínského křečka, nebo ve studii perorálního mikronukleu u potkanů *in vivo*.

Fertilita

Daklatasvir neměl žádné účinky na fertilitu u potkaních samic při všech testovaných dávkách. Nejvyšší hodnota AUC u nepostižených samic byla 18násobkem AUC klinické expozice. U potkaních samců se účinky na reprodukční schopnosti omezily na sníženou hmotnost prostaty/ semenných váčků a minimálně zvýšený počet dysmorfních spermií při 200 mg/kg/den; avšak žádné z těchto zjištění nemělo nepříznivý dopad na fertilitu nebo počet zplozených životaschopných potomků. Hodnota AUC odpovídající této dávce u samců je 19násobkem AUC klinické expozice.

Embryofetální vývoj

Daklatasvir je embryotoxický a teratogenní u potkanů a králíků při expozicích na nebo nad úroveň 4násobku (u potkanů) a 16násobku (králík) AUC klinické expozice. Vývojová toxicita sestávala ze zvýšené embryofetální letality, snížené tělesné hmotnosti plodu a zvýšeného výskytu fetálních malformací a změn. U potkanů ovlivňovaly malformace především mozek, lebku, oči, uši, nos, rty, patro nebo končetiny a u králíků žebra a kardiovaskulární oblasti. Mateřská toxicita, včetně mortality, potratů, nežádoucích klinických příznaků, snížení tělesné hmotnosti a příjmu potravy byla zaznamenána u obou druhů při expozicích 25násobné (potkan) a 72násobné (králík) AUC klinické expozice.

Ve studii prenatalního a postnatalního vývoje u potkanů se nevyskytly toxické projevy ani u matky ani během vývoje potomstva při dávkách do 50 mg/kg/den, odpovídajících hodnotě AUC 2násobku AUC klinické expozice. Při nejvyšší dávce (100 mg/kg/den) zahrnovaly toxické projevy u matky mortalitu a dystocii; vývojová toxicita zahrnovala malé snížení životaschopnosti potomků v peri- a neonatálním období; snížení porodní hmotnosti, které přetrvalo do dospělosti. Hodnota AUC odpovídající této dávce je 4násobkem AUC klinické expozice.

Vylučování do mléka

Daklatasvir byl vylučován do mléka kojících samic potkanů v koncentraci 1,7 až 2násobku hladiny v plazmě matky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Laktóza

Mikrokryсталická celulóza

Sodná sůl kroskarmelózy
Oxid křemičitý (E551)
Magnesium-stearát

Potahová vrstva

Hypromelóza
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 400
Hlinitý lak indigokarmínu (E132)
Žlutý oxid železitý (E172))

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Polyvinylchloridový/polychlorotrifluoroethylenový (PVC/PCTFE) čirý blistr zatavený hliníkovou fólií.

Velikost balení: 28 potahovaných tablet v perforovaných jednodávkových blistrech.

Velikost balení: 28 potahovaných tablet v neperforovaných kalendářových blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/14/939/001

EU/1/14/939/002

EU/1/14/939/003

EU/1/14/939/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. srpna 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

06/2018

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.