

▼ 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

Voydeya 50 mg tabletki powlekane
Voydeya 100 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Voydeya 50 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg danikopanu.

Voydeya 100 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg danikopanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki 50 mg zawiera 57,5 mg laktozy w postaci laktozy jednowodnej.
Każda tabletki 100 mg zawiera 115 mg laktozy w postaci laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Voydeya 50 mg tabletki powlekane

Białe lub prawie białe, okrągłe tabletki powlekane, z napisem „DCN” wytłoczonym nad liczbą „50” po jednej stronie, gładkie po drugiej stronie. Każda tabletki ma rozmiar około 8 mm.

Voydeya 100 mg tabletki powlekane

Białe lub prawie białe, okrągłe tabletki powlekane, z napisem „DCN” wytłoczonym nad liczbą „100” po jednej stronie, gładkie po drugiej stronie. Każda tabletki ma rozmiar około 10,3 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Voydeya jest wskazany jako lek dodatkowy do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (ang. *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*, PNH), u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać pracownik fachowego personelu medycznego mający doświadczenie w leczeniu pacjentów z zaburzeniami hematologicznymi.

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa to 150 mg trzy razy na dobę, podawane doustnie w odstępie około 8 godzin (± 2 godziny). Dawkę można zwiększyć do 200 mg trzy razy na dobę po co najmniej 4 tygodniach leczenia w zależności od odpowiedzi klinicznej.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki należy zalecić pacjentom, aby ją przyjęli jak tylko sobie o tym przypomną, chyba że zbliża się pora przyjęcia kolejnej dawki. W takim przypadku pacjenci nie powinni przyjmować pominiętej dawki i przyjąć produkt leczniczy o następnej planowej porze. Należy poinformować pacjentów, aby nie przyjmowali jednocześnie 2 lub więcej dawek.

Przerwanie leczenia

Ze względu na możliwość zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (ang. *alanine aminotransferase*, ALT) po zaprzestaniu leczenia (patrz punkt 4.4), w przypadku przerwania leczenia dawkę należy zmniejszać w ciągu 6 dni aż do całkowitego odstawienia produktu leczniczego w następujący sposób:

- Schemat dawkowania 100 mg: 100 mg dwa razy na dobę przez 3 dni, a następnie 100 mg raz na dobę przez 3 dni.
- Schemat dawkowania 150 mg: 100 mg trzy razy na dobę przez 3 dni, a następnie 50 mg trzy razy na dobę przez 3 dni.
- Schemat dawkowania 200 mg: 100 mg trzy razy na dobę przez 3 dni, a następnie 100 mg dwa razy na dobę przez 3 dni.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawki. Doświadczenie ze stosowaniem danikopanu u pacjentów w wieku ≥ 65 lat jest jednak ograniczone (patrz punkt 5.1).

Zaburzenie czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi (szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego [ang. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR] ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m²) lub umiarkowanymi (eGFR ≥ 30 do < 60 ml/min/1,73 m²) zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²), zalecana dawka początkowa wynosi 100 mg trzy razy na dobę, podawane doustnie w odstępie około 8 godzin (± 2 godziny). Dawkę można zwiększyć do 150 mg trzy razy na dobę po co najmniej 4 tygodniach leczenia w zależności od odpowiedzi klinicznej (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenie czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi (klasa A w skali Childa-Pugha) lub umiarkowanymi (klasa B w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi (klasa C w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby. W związku z tym nie zaleca się stosowania danikopanu w tej populacji (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Voydeya u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy przyjmować z jedzeniem (posiłkiem lub przekąską) (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci z niewyleczonym zakażeniem meningokokowym (*Neisseria meningitidis*) na początku leczenia (patrz punkt 4.4).
- Pacjenci, którzy nie mają aktualnego szczepienia przeciwko zakażeniom meningokokowym (*Neisseria meningitidis*), chyba że przez 2 tygodnie po szczepieniu będą otrzymywać leczenie profilaktyczne odpowiednimi antybiotykami (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne ostrzeżenia i środki ostrożności

Danikopan nie wolno podawać w monoterapii, ponieważ nie ustalono jego skuteczności. Należy go przepisywać wyłącznie jako leczenie dodatkowe do stosowania z rawulizumabem lub ekulizumabem.

Ciężkie zakażenia

Zakażenia meningokokowe

Pacjenci otrzymujący terapię inhibitorami dopełniacza mogą wykazywać zwiększoną podatność na zakażenia meningokokowe (*Neisseria meningitidis*). Przed otrzymaniem pierwszej dawki danikopan u pacjentów muszą być zaszczepieni przeciwko meningokokom, zgodnie z aktualnymi krajowymi wytycznymi dotyczącymi szczepień.

Pacjenci, którzy rozpoczynają leczenie wcześniej niż przed upływem 2 tygodni po otrzymaniu szczepionki przeciw meningokokom, muszą otrzymywać leczenie odpowiednimi antybiotykami profilaktycznymi przez 2 tygodnie po szczepieniu. Pacjenci muszą być zaszczepieni przeciwko serogroupom A, C, Y i W135, aby zapobiec zakażeniu przez powszechnie występujące patogenne serogrupy meningokoków. Jeśli jest to możliwe, zaleca się także szczepienie przeciwko serogrupie B. Należy mieć na uwadze oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania środków przeciwbakteryjnych.

Wszystkich pacjentów leczonych danikopaniem należy monitorować pod kątem wczesnych objawów zakażenia meningokokowego i posocznicy, a w przypadku podejrzenia zakażenia należy natychmiast poddać pacjenta ocenie i zastosować odpowiednią antybiotykoterapię. Należy poinformować pacjentów o tych objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz o konieczności natychmiastowego uzyskania pomocy lekarskiej.

Inne ciężkie zakażenia

Danikopan należy podawać ostrożnie pacjentom z czynnymi zakażeniami ogólnoustrojowymi. Danikopan selektywnie blokuje aktywację alternatywnego szlaku dopełniacza, dlatego pacjenci mogą wykazywać zwiększoną podatność na ciężkie zakażenia (inne niż zakażenia meningokokowe (*Neisseria meningitidis*)). Przed rozpoczęciem leczenia danikopaniem dodatkowo do terapii rawulizumabem lub ekulizumabem zaleca się rozpoczęcie szczepień pacjentów zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień.

Ciężkie zaburzenia czynności nerek

Pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, u których dawka zostaje zwiększona do 150 mg trzy razy na dobę, należy monitorować pod kątem działań niepożądanych podczas leczenia danikopaniem z powodu spodziewanej zwiększonej ekspozycji u tych pacjentów.

Niska masa ciała

Pacjentów z masą ciała <60 kg należy monitorować pod kątem działań niepożądanych podczas leczenia danikopanem z powodu spodziewanej zwiększonej ekspozycji u tych pacjentów.

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) (patrz punkt 4.8). Zaleca się wykonanie badań enzymów wątrobowych przed rozpoczęciem leczenia. Po rozpoczęciu leczenia zaleca się wykonywanie rutynowych laboratoryjnych badań biochemicznych zgodnie z zalecanym postępowaniem w leczeniu PNH. Należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie leczenia, jeśli zwiększenie stężenia jest istotne klinicznie lub jeśli u pacjenta wystąpią objawy. Nie zaleca się stosowania danikopanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Przerwanie leczenia

W przypadku dawek większych niż 200 mg trzy razy na dobę u zdrowych ochotników zwiększenie aktywności ALT następowało po zaprzestaniu leczenia bez zmniejszania dawki (patrz punkt 4.9). W przypadku przerwania leczenia dawkę należy zmniejszać w ciągu 6 dni (patrz punkt 4.2).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ danikopanu na inne produkty lecznicze

Substraty P-gp

Jednoczesne podanie pojedynczej doustnej dawki 180 mg feksofenadyny, substratu P-gp, z danikopanem w dawce 150 mg trzy razy na dobę spowodowało zwiększenie C_{max} i AUC_{0-inf} feksofenadyny odpowiednio 1,42-krotnie i 1,62-krotnie.

Wyniki sugerują, że danikopan jest łagodnym inhibitorem P-gp. Może być konieczne zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego podawania produktów leczniczych, o których wiadomo, że są substratami P-gp (takich jak dabigatran, digoksyna, edoksaban, feksofenadyna, takrolimus).

Substraty BCRP

Jednoczesne podanie pojedynczej doustnej dawki 20 mg rozuwastatyny, substratu BCRP, z danikopanem w dawce 200 mg trzy razy na dobę spowodowało zwiększenie C_{max} i AUC_{0-inf} rozuwastatyny odpowiednio 3,29-krotnie i 2,25-krotnie. Wynik ten sugeruje, że danikopan jest inhibitorem BCRP. Może być konieczne zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego podawania produktów leczniczych, o których wiadomo, że są substratami BCRP (takich jak rozuwastatyna i sulfasalazyna).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania danikopanu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję przy stosowaniu terapeutycznie istotnych dawek (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Voydeya w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie danikopanu/metabolitów do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Nie należy stosować produktu leczniczego Voydeya podczas karmienia piersią, a karmienia piersią nie należy rozpoczynać wcześniej niż 3 dni po zakończeniu leczenia.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu danikopanu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach wykazały potencjalny wpływ na płodność i zdolności rozrodcze u samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Voydeya nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze działania niepożądane obejmują gorączkę (28,1%), ból głowy (25,0%) oraz zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (11,5%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 1 podano działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych danikopanu. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów (ang. *System Organ Class*, SOC) MedDRA z użyciem preferowanej terminologii oraz zgodnie z konwencją dotyczącą częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W każdej kategorii częstości, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Tabela 1: Tabela zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit		Wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ^a	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Bóle kończyn
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	

^a Termin „zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych” obejmuje następujące terminy preferowane: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, nieprawidłowa czynność wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Podczas 12-tygodniowego randomizowanego kontrolowanego okresu badania ALXN2040-PNH-301, nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych związane ze zwiększeniem aktywności ALT obserwowano u 14,0% pacjentów przyjmujących danikopan. U pacjentów leczonych danikopanem zwiększenie aktywności ALT $> 3 \times$ górna granica normy (GGN) i $\leq 5 \times$ GGN wystąpiło u 8,8% pacjentów oraz $> 5 \times$ GGN i $\leq 10 \times$ GGN u 5,3% pacjentów. U żadnego pacjenta nie występowały objawy i wszystkie przypadki podwyższenia były przemijające. Niektóre przypadki podwyższenia wystąpiły w kontekście hemolizy.

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:

Polska

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Zdrowym ochotnikom podawano dawki pojedyncze do 1200 mg i dawki wielokrotne do 800 mg dwa razy na dobę. Zwiększenie aktywności ALT wystąpiło po zaprzestaniu leczenia bez zmniejszania dawki u 2 pacjentów, którzy otrzymywali dawki 500 mg i 800 mg dwa razy na dobę przez 14 dni. Wszystkie nieprawidłowe wyniki aktywności ALT były przemijające, bez cech zaburzeń czynności wątroby i ustępowały samoistnie.

W przypadku przedawkowania może wystąpić zwiększenie aktywności aminotransferazy i innych parametrów wątrobowych. Zaleca się stosowanie ogólnych środków wspomagających. Nie wiadomo, czy danikopan można usunąć poprzez dializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory dopełniacza, kod ATC: L04AJ09

Mechanizm działania

Danikopan wiąże się odwracalnie z czynnikiem D dopełniacza (ang. *factor D*, FD) i działa jako selektywny inhibitor funkcji FD. Hamując FD, danikopan selektywnie blokuje aktywację alternatywnego szlaku dopełniacza (ang. *Alternative pathway*, AP), co prowadzi do zapobiegania wytwarzaniu wielu efektorów, w tym fragmentów C3, po aktywacji AP. Pozostałe 2 szlaki dopełniacza (klasyczny i lektynowy) pozostają aktywne. Hamujący wpływ danikopanu na aktywację AP blokuje odkładanie się fragmentów C3 na czerwonych krwinkach pacjentów z PNH; takie odkładanie się jest kluczową przyczyną hemolizy zewnątrznaczyniowej (ang. *extravascular haemolysis*, EVH), która u małej podgrupy pacjentów z PNH leczonych inhibitorem C5 może stać się istotna klinicznie. Utrzymanie procesu hamowania C5 kontroluje zagrażające życiu patofizjologiczne konsekwencje końcowej fazy aktywacji dopełniacza leżące u podstaw PNH.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniu klinicznym przeprowadzonym u pacjentów z PNH z klinicznie istotną EVH leczonych rawulizumabem lub ekulizumabem, danikopan wykazywał oczekiwane hamowanie aktywności AP, obniżał stężenie Bb w osoczu (produktu rozszczepienia czynnika B dopełniacza przez FD), a także zmniejszał odkładanie się fragmentów C3 na krążących czerwonych krwinkach pacjentów z PNH.

Elektrofizjologia serca

Pojedyncze doustne dawki danikopanu podawane w ilości 400 mg, 800 mg lub 1200 mg nie wydłużały odstępu QTc. Nie zgłoszono żadnych categorycznych budzących obawy ostrzeżeń dotyczących odstępów w elektrokardiogramie ani nieprawidłowości załamek.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania danikopanu u dorosłych pacjentów z PNH i klinicznie istotną EVH oceniano w wieloregionalnym, randomizowanym badaniu fazy III, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo (ALXN2040-PNH-301). Do badania włączono 86 pacjentów z PNH, którzy byli leczeni stałą dawką rawulizumabu lub ekulizumabu przez co najmniej 6 poprzedzających miesięcy i u których występowała niedokrwistość (hemoglobina [Hgb] $\leq 9,5$ g/dl [$5,9$ mmol/l]) z bezwzględną liczbą retikulocytów $\geq 120 \times 10^9/l$, z przetoczeniami lub bez przetoczeń w wywiadzie.

Danikopan podawano zgodnie z zalecanym dawkowaniem opisanym w punkcie 4.2 (150 mg trzy razy na dobę i maksymalnie 200 mg trzy razy na dobę, w zależności od odpowiedzi klinicznej).

Pacjenci byli oceniani pod kątem historii szczepień i musieli być zaszczepieni przeciwko zakażeniu meningokokowemu przed rozpoczęciem leczenia danikoplanem lub w momencie rozpoczęcia leczenia, jeśli nie można było zweryfikować statusu szczepienia w ciągu ubiegłych 3 lat.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej danikopan lub placebo trzy razy na dobę w stosunku 2:1 przez 12 tygodni jako dodatek do podstawowego leczenia rawulizumabem lub ekulizumabem w obu grupach. Od 12. do 24. tygodnia wszyscy pacjenci otrzymywali danikopan jako lek dodatkowy do podstawowego leczenia rawulizumabem lub ekulizumabem. Pacjenci, którym na koniec okresów leczenia (24. tydzień) zaproponowano udział w długoterminowym przedłużeniu leczenia, kontynuowali przyjmowanie danikopanu w skojarzeniu z rawulizumabem lub ekulizumabem w leczeniu podstawowym.

Charakterystyka demograficzna lub wyjściowa była ogólnie zrównoważona pomiędzy grupami leczenia. Historia choroby PNH była podobna w grupie leczonej i grupie kontrolnej otrzymującej placebo. Wyjściowa średnia wieku wynosiła 52,8 roku, a większość pacjentów stanowiły kobiety (62,8%). Średnie wyjściowe stężenie hemoglobiny wynosiło 7,75 g/dl [4,81 mmol/l], a średnia liczba retikulocytów wynosiła $239,40 \times 10^9/l$. W ciągu 24 tygodni przed podaniem pierwszej dawki, 76 pacjentów (88,4%) otrzymało przetoczenia KKCz (koncentrat krwinek czerwonych)/krwi pełnej, a średnia liczba przetoczeń wynosiła 2,6. Średnie stężenie LDH (ang. *lactate dehydrogenase*, LDH) wynosiło 298,13 U/l, a średni wynik w skali oceny zmęczenia w ramach czynnościowej oceny leczenia chorób przewlekłych (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy, FACIT-Fatigue*) wynosił 33,24. Do badania włączono 51 pacjentów (59,3%) przyjmujących rawulizumab i 35 pacjentów (40,7%) przyjmujących ekulizumab.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana stężenia Hgb od wartości wyjściowej do 12. tygodnia. Drugorzędowymi punktami końcowymi były: odsetek pacjentów ze wzrostem stężenia Hgb o ≥ 2 g/dl [1,2 mmol/l] w 12. tygodniu w przypadku, gdy pacjent nie otrzymywał przetoczeń; odsetek pacjentów, którzy uniknęli przetoczenia do 12. tygodnia, zmiana w porównaniu z wartością wyjściową według skali oceny zmęczenia FACIT-Fatigue w 12. tygodniu, oraz zmiana bezwzględnej liczby retikulocytów w stosunku do wartości wyjściowych w 12. tygodniu. Uznano, że uniknięcie przetoczenia osiągnęli jedynie pacjenci, którzy nie otrzymali przetoczenia i nie spełnili określonych w protokole wytycznych dotyczących przetoczenia od wartości wyjściowej do końca trwającego 12 tygodni 1. okresu leczenia.

Pierwszorzędowa analiza skuteczności opiera się na wcześniej określonej analizie przeprowadzonej, gdy pierwszych 63 zrandomizowanych uczestników zakończyło (ukończyło lub przerwało) udział w 12-tygodniowym 1. okresie leczenia.

Danikopan jako terapia dodatkowa do leczenia rawulizumabem lub ekulizumabem był skuteczniejszy od placebo w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego i powodował istotne statystycznie zwiększenie stężenia Hgb od wartości początkowej do 12. tygodnia. Średnia zmiana stężenia Hgb w stosunku do wartości wyjściowej obliczona przy pomocy metody najmniejszych kwadratów (ang. *least squares*, LS) wynosiła 2,94 g/dl [1,82 mmol/l] w grupie danikopanu w porównaniu do 0,50 g/dl [0,31 mmol/l] w grupie placebo. Różnica między grupami leczenia wynosiła 2,44 g/dl [1,51 mmol/l] (95% CI: 1,69 [1,05]; 3,20 [1,99]); $p < 0,0001$). Przy stosowaniu danikopanu obserwowano także statystycznie istotną poprawę w porównaniu z placebo w odniesieniu do wszystkich 4 drugorzędowych punktów końcowych: odsetka pacjentów ze wzrostem stężenia Hgb o ≥ 2 g/dl [1,2 mmol/l] w przypadku, gdy pacjent nie otrzymywał przetoczeń (59,5% w porównaniu do 0%, różnica między grupami leczenia: 46,9 [95% CI: 29,2; 64,7]; $p < 0,0001$), odsetka pacjentów, którzy uniknęli przetoczeń (83,3% w porównaniu do 38,1%, różnica między grupami leczenia: 41,7 [95% CI: 22,7; 60,8]; $p = 0,0004$), zmiany w wyniku skali oceny zmęczenia FACIT Fatigue (7,97 w porównaniu do 1,85, różnica między grupami leczenia: 6,12 [95% CI: 2,33; 9,91]; $p = 0,0021$) oraz zmiany bezwzględnej liczby retikulocytów (-83,8 w porównaniu do 3,5, różnica między grupami leczenia: -87,2 [95% CI: -117,7; -56,7]; $p < 0,0001$).

Dodatkowe wyniki uzyskane w 12. tygodniu w odniesieniu do wszystkich randomizowanych pacjentów ($N = 86$) są zgodne z wynikami pierwszorzędowej analizy skuteczności ($N = 63$). Danikopan jako terapia dodatkowa do leczenia rawulizumabem lub ekulizumabem był skuteczniejszy od placebo w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego i powodował istotne statystycznie zwiększenie stężenia Hgb od wartości początkowej do 12. tygodnia (patrz Tabela 2 i Rycina 1). Przy stosowaniu danikopanu obserwowano także statystycznie istotną poprawę w porównaniu z placebo w odniesieniu do wszystkich 4 drugorzędowych punktów końcowych (patrz Tabela 2).

Podczas 12-tygodniowego 1. okresu leczenia u 14 z 57 (24,6%) pacjentów z grupy otrzymującej danikopan jako terapię dodatkową zwiększono dawkę ze 150 mg do 200 mg trzy razy na dobę. Czterech pacjentów (2 randomizowanych do grupy danikopanu i 2 randomizowanych do grupy placebo) przerwało leczenie w 1. okresie leczenia. Nie było przypadków przerwania leczenia z powodu hemolizy.

Tabela 2: Analiza pierwszorzędnego punktu końcowego i drugorzędowych punktów końcowych w 12. tygodniu (wszyscy zrandomizowani pacjenci)

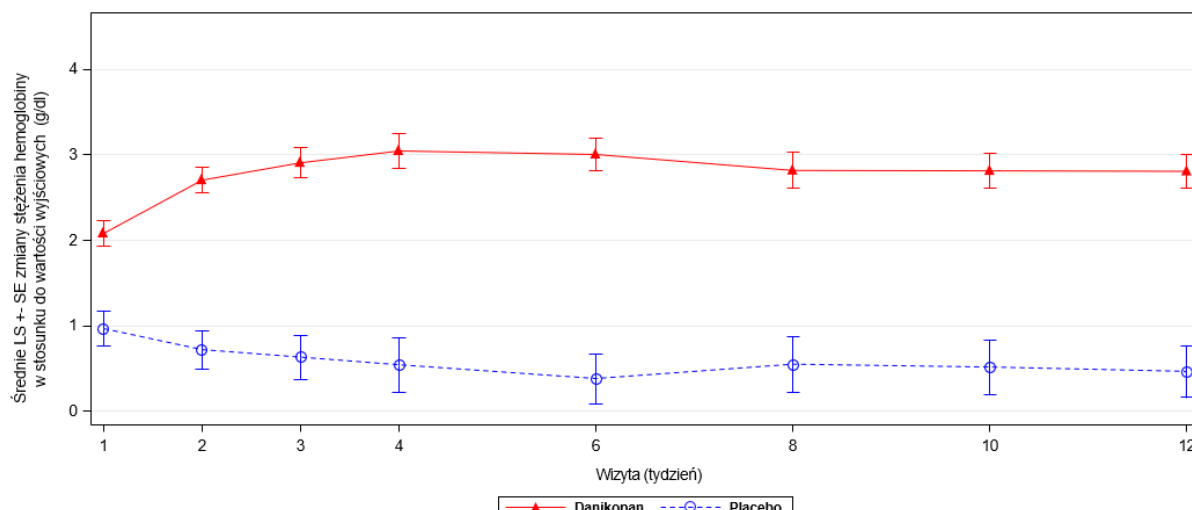
	Danikopan (terapia dodatkowa podawana z rawulizumabem lub ekulizumabem) N = 57	Placebo (terapia dodatkowa podawana z rawulizumabem lub ekulizumabem) N = 29
Zmiana stężenia hemoglobiny (pierwszorzędowy punkt końcowy)		
Średnia zmiana od punktu wyjściowego do 12. tygodnia (g/dl [mmol/l])	2,81 [1,74]	0,46 [0,29]
Różnica między grupami leczenia* (95% CI)	2,35 [1,46] (1,63 [1,01]; 3,06 [1,90])	
Odsetek pacjentów ze wzrostem stężenia hemoglobiny o ≥2 g/dl [1,2 mmol/l] bez przetoczeń		
w 12. tygodniu (%)	54,4	0
Różnica między grupami leczenia** (95% CI)	47,5 (32,6; 62,4)	
Odsetek pacjentów, którzy uniknęli przetoczeń		
w ciągu 12-tygodniowego okresu leczenia (%)	78,9	27,6
Różnica między grupami leczenia** (95% CI)	48,4 (31,8; 64,9)	
Zmiana w wyniku skali oceny zmęczenia FACIT-Fatigue		
Średnia zmiana od punktu wyjściowego do 12. tygodnia	8,10	2,38
Różnica między grupami leczenia* (95% CI)	5,72 (2,62; 8,83)	
Zmiana bezwzględnej liczby retikulocytów		
Średnia zmiana od punktu wyjściowego do 12. tygodnia (10 ⁹ /l)	-92,5	-0,8
Różnica między grupami leczenia* (95% CI)	-91,7 (-120,1; -63,4)	

* Według modelu efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów (ang. *mixed-effect model for repeated measures*, MMRM).

** Różnicę w wartościach i powiązany 95% CI obliczono przy użyciu metody Miettinen i Nurminen z uwzględnieniem czynników stratyfikacyjnych.

Skróty: CI = przedział ufności; FACIT = czynnościowa ocena leczenia chorób przewlekłych

Rycina 1: Średnia zmiana stężenia hemoglobiny od punktu wyjściowego do 12. tygodnia (wszyscy randomizowani pacjenci)



Wyniki w 24. tygodniu były zgodne z wynikami w 12. tygodniu i potwierdzały utrzymywanie się efektu leczenia. Spośród 55 pacjentów z PNH, którzy otrzymywali danikopan przez 24 tygodnie, średnia zmiana stężenia Hgb w stosunku do wartości wyjściowej obliczona przy pomocy metody najmniejszych kwadratów (LS) wynosiła w 24. tygodniu 2,95 g/dl [1,83 mmol/l] (95% CI: 2,42 [1,50]; 3,48 [2,16]); 69,1% pacjentów uniknęło przetoczeń do 24. tygodnia, a u 41,8% w 24. tygodniu wystąpił wzrost Hgb o ≥ 2 g/dl [1,2 mmol/l] bez przetoczeń. U tych pacjentów obserwowano również stałą poprawę wyniku oceny zmęczenia (FACIT-Fatigue), która utrzymywała się przez 24 tygodnie; średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła 6,19 (95% CI: 4,10; 8,29).

Łącznie 80 pacjentów wzięło udział w długoterminowym przedłużeniu leczenia, w ramach którego wszyscy pacjenci otrzymywali danikopan. Wyniki skuteczności do 72. tygodnia są zgodne z wynikami z 12. i 24. tygodnia. U pacjentów, którzy otrzymywali danikopan przez 72 tygodnie (N = 38) średnia zmiana stężenia Hgb od wartości wyjściowej do 72. tygodnia wynosiła 2,81 g/dl [1,74 mmol/l].

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Voydeya w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu PNH (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2)

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Danikopan jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym, a średni czas do osiągnięcia maksymalnego obserwowanego stężenia występuje po około 3 godzinach po podaniu. W zakresie dawek od 200 mg do 800 mg, wartość C_{max} wzrosła mniej niż proporcjonalnie do dawki, prawdopodobnie z powodu ograniczenia wchłaniania związanego z rozpuszczalnością.

W przypadku podawania danikopanu z posiłkiem wysokotłuszczowym wartości AUC i C_{max} były odpowiednio o około 25% i 93% większe w porównaniu do stanu na czczo. Mediana T_{max} była porównywalna w przypadku podawania danikopanu po posiłku i na czczo, odpowiednio po około 3,0 i 2,5 godziny (patrz punkt 4.2).

Danikopan jest wysoce przepuszczalnym substratem glikoproteiny P (P-gp) *in vitro*, ale ma niski współczynnik wypływu. Nie uważa się, aby wpływ P-gp z przewodu pokarmowego miał wpływ na ekspozycję na danikopan po podaniu doustnym. Danikopan nie jest substratem BCRP, OATP1B1 ani OATP1B3.

Dystrybucja

Danikopan w dużym stopniu wiąże się z białkami ludzkiego osocza (91,5% do 94,3%) i ulega dystrybucji głównie w osoczu, przy czym stosunek krwi pełnej do średniej wartości $AUC_{0-\infty}$ w osoczu wynosi 0,545. Stężenie danikopanu w osoczu wydawało się zmniejszać dwufazowo po T_{max} . Szacowana pozorna objętość dystrybucji po podaniu doustnym dla osoby o masie ciała 75 kg przy użyciu populacyjnego modelu farmakokinetycznego (PK) wynosiła 168 l dla pozornej centralnej objętości dystrybucji (V_c/F) i 234 l dla pozornej obwodowej objętości dystrybucji (V_p/F) (łącznie 402 l), co sugeruje umiarkowaną dystrybucję danikopanu do tkanek obwodowych.

Metabolizm

Danikopan jest w znacznym stopniu metabolizowany (96%) po podaniu doustnym za pośrednictwem reakcji utleniania, redukcji i hydrolizy, przy czym jako główną drogę eliminacji zidentyfikowano hydrolizę amidową. Metabolizm za pośrednictwem mechanizmów CYP jest minimalny.

Eliminacja

Po podaniu doustnym główną drogą eliminacji jest kał (około 69% podanej dawki w porównaniu z około 25% podanej dawki wydalanej z moczem). W populacyjnej analizie farmakokinetyki (PK) u pacjentów z PNH, u których występuje klinicznie istotna EVH, szacunkowa średnia wartość $t_{1/2}$ wynosi 7,91 godziny.

Szczególne grupy pacjentów

Na podstawie oceny farmakokinetyki populacyjnej nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce danikopanu ze względu na płeć, wiek lub rasę.

Zaburzenia czynności nerek

Po doustnym podaniu danikopanu w dawce 200 mg pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) stopień ekspozycji na danikopan (AUC) wzrósł o około 50% w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Wydalanie przez nerki nie jest główną drogą usuwania danikopanu z organizmu, nawet u osób z prawidłową czynnością nerek (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie obserwuje się znaczącej różnicy w ekspozycji na danikopan u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby (patrz punkt 4.2). Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W 6-miesięcznym badaniu toksyczności u szczurów (gatunek niewrażliwy farmakologicznie na danikopan), powiększenie wątroby, tarczycy i nadnerczy obserwowano po dawce wynoszącej 1000 mg/kg/dobę (około 26 razy większej niż ekspozycja u ludzi po dawce 200 mg trzy razy na dobę według AUC).

W 9-miesięcznym badaniu toksyczności u psów dawka 150 mg/kg/dobę nie była tolerowana. Działanie na narządy docelowe obserwowane w wątrobie było zgodne z cholestazą wątrobowo-żółciową i obejmowało hipertrofię/hiperplazję przewodów żółciowych i gromadzenie pigmentu w komórkach Kupffera i hepatocytach zgodnego z barwnikiem żółci. Podwyższone wartości aminotransferazy asparaginianowej (ang. *aspartate aminotransferase*, AST), aminotransferazy alaninowej (ang. *alanine aminotransferase*, ALT), fosfatazy alkalicznej (ang. *alkaline phosphatase*, ALP), gamma-glutamylotranspeptydazy (ang. *gamma-glutamyl transferase*, GGT) i bilirubiny całkowitej (ang. *total bilirubin*, TBIL) korelowały z wynikami histologicznymi w wątrobie. Hipertrofię/hiperplazję przewodów żółciowych obserwowano u samców przy dawkach ≥ 75 mg/kg/dobę (około 5 razy większych niż ekspozycja u ludzi po dawce 200 mg trzy razy na dobę według AUC). Jednak wyniki po dawce wynoszącej 75 mg/kg/dobę miały mniejszy stopień nasilenia i zakres i nie korelowały z wynikami analiz klinicznych.

Genotoksyczność/rakotwórczość

Danikopan nie wykazywał genotoksyczności w teście mutacji powrotnych u bakterii (teście Ames), teście mikrojądrowym *in vitro* na ludzkich limfocytach krwi obwodowej ani w teście mikrojądrowym *in vivo* na szczurach.

Danikopan nie wykazywał działania rakotwórczego w 6-miesięcznym badaniu rakotwórczości na myszach TgRasH2 i w 2-letnim badaniu rakotwórczości na szczurach. Jednak w badaniu na szczurach obserwowano większą częstość występowania nowotworów błony śluzowej trzonu macicy przy najwyższej dawce 500 mg/kg/dobę w porównaniu ze zwierzętami kontrolnymi, chociaż u tej odmiany szczura może występować wysoka ogólna zachorowalność na raka endometrium niezależnie od ekspozycji. Istotność kliniczna tego wyniku nie jest znana.

Toksyczny wpływ na reprodukcję /rozwój potomstwa

W badaniu oceniającym płodność i wczesny rozwój zarodka u królików obserwowano zmniejszenie zdolności rozrodczej u samców i samic po dawce 500 mg/kg/dobę, która powiązana jest ze złą tolerancją. Za dawkę NOAEL w odniesieniu do toksycznego wpływu na reprodukcję u samców i samic uznano 250 mg/kg/dobę (7,2- i 8,8 razy większą niż ekspozycja u ludzi).

W badaniu oceniającym rozwój przed- i pourodzeniowy u królików, u samców pokolenia F1 zaobserwowano, w porównaniu z grupą kontrolną, spadek (19, 20 i 18%) stężenia plemników w ogonie najądrza we wszystkich grupach dawkowania (odpowiednio 50, 125 i 250 mg/kg/dobę); spadek był statystycznie istotny tylko w grupach otrzymujących niską i średnią dawkę. Nie wpłynęło to na zdolność rozrodczą pokolenia F1.

Nie stwierdzono wpływu na wczesny rozwój zarodka i rozwój płodu u królików aż do średniej ekspozycji ogólnoustrojowej u matki około 20-krotnie przekraczającej ekspozycję u ludzi ani też w okresie rozwoju pourodzeniowego. U szczurów nie stwierdzono wpływu na rozwój zarodka i płodu aż do ekspozycji matki około 30-krotnie przekraczającej ekspozycję u ludzi po dawce 200 mg trzy razy na dobę.

Wydalanie z mlekiem

Danikopan przenikał do mleka królików w okresie laktacji po podaniu doustnym od 4. do 10. dnia laktacji, a stężenie w mleku było około 5 i 3,5 razy większe w porównaniu ze stężeniami w osoczu matki wynoszącymi odpowiednio 50 i 250 mg/kg/dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna hydrofobowa
Hypromelozy octanobursztynian

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 4000
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

48 miesięcy w butelce z polietylenu o dużej gęstości (HDPE)
Po pierwszym otwarciu butelki: 48 dni

2 lata w blistrach z polichlorku winylu (PVC)/polichlorotrifluoroetylen (PCTFE)/PVC

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka

Butelki z HDPE zawierające 90 tabletek powlekanych ze środkiem osuszającym i zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci. Każde opakowanie zawiera 180 tabletek powlekanych.

Dostępne są następujące wielkości opakowań:

- Opakowania zawierające 1 butelkę tabletek powlekanych 90 × 50 mg i 1 butelkę tabletek powlekanych 90 × 100 mg.
- Opakowania zawierające 2 butelki po 90 × 100 mg tabletek powlekanych.

Blister

Blister PVC/PCTFE/PVC. Każde opakowanie zawiera 168 tabletek powlekanych.

Dostępne są następujące wielkości opakowań:

- Opakowanie zawierające 4 blistry (zabezpieczone przed dostępem dzieci), z których każde zawiera 21 tabletek powlekanych × 50 mg i 21 tabletek powlekanych × 100 mg.
- Opakowanie zawierające 4 blistry (zabezpieczone przed dostępem dzieci), z których każde zawiera 42 tabletki powlekane × 100 mg.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Alexion Europe SAS
103-105 rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
FRANCJA

8. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1792/001
EU/1/24/1792/002
EU/1/24/1792/003
EU/1/24/1792/004

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 kwietnia 2024

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

12 stycznia 2026

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