

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversa.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Daklinza 30 mg pilloli miksija b'rita
Daklinza 60 mg pilloli miksija b'rita
Daklinza 90 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Daklinza 30 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha daclatasvir dihydrochloride ekwivalenti għal 30 mg ta' daclatasvir.

Daklinza 60 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha daclatasvir dihydrochloride ekwivalenti għal 60 mg ta' daclatasvir.

Daklinza 90 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha daclatasvir dihydrochloride ekwivalenti għal 90 mg ta' daclatasvir.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita ta' 30 mg fiha 58 mg ta' lactose (bħala anidru).
Kull pillola miksija b'rita ta' 60 mg fiha 116 mg ta' lactose (bħala anidru).
Kull pillola miksija b'rita ta' 90 mg fiha 173 mg ta' lactose (bħala anidru).

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Daklinza 30 mg pilloli miksija b'rita

Pillola ta' lewn hadrani pentagonali mżaqqa fuq żewġ naħat b'dimensjonijiet ta' 7.2 mm x 7.0 mm imnaqqxa b'"BMS" fuq naħa wahda u "213" fuq in-naħa l-oħra.

Daklinza 60 mg pilloli miksija b'rita

Pillola ta' lewn hadrani ċar pentagonali mżaqqa fuq żewġ naħat b'dimensjonijiet ta' 9.1 mm x 8.9 mm imnaqqxa b'"BMS" fuq naħa wahda u "215" fuq in-naħa l-oħra.

Daklinza 90 mg pilloli miksija b'rita

Pillola ta' lewn hadrani ċar tonda mżaqqa fuq żewġ naħat b'dijametru ta' 10.66 mm b'"BMS" imqabbża fuq naħa wahda u "011" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Daklinza huwa indikat biex jinghata flimkien ma' prodotti mediċinali oħra għall-kura tal-infezzjoni kronika mill-virus ta' epatite Ċ (HCV) fl-adulti (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1).

Għal attività speċifika ta' ġenotip ta' HCV, ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Il-kura b'Daklinza għandha tinbeda u tiġi sorveljata minn tabib b'esperjenza fil-ġestjoni ta' epatite Ċ kronika.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' Daklinza hija 60 mg darba kuljum, li trid tittiehed ma' l-ikel jew mingħajr ikel.

Daklinza jrid jinghata f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra. Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għall-prodotti mediċinali l-oħra fil-kors għandu jiġi kkonsultat wkoll qabel ma tinbeda terapija b'Daklinza.

Tabella 1: Kura rakkomandata għal terapija kombinata b'Daklinza mingħajr interferon

Popolazzjoni ta' pazjenti*	Kors u tul
<i>HCV GT 1 jew 4</i>	
Pazjenti mingħajr ċirrozi	Daklinza + sofosbuvir għal 12-il ġimgħa
Pazjenti b'ċirrozi CP A jew B	Daklinza + sofosbuvir + ribavirin għal 12-il ġimgħa jew Daklinza + sofosbuvir (mingħajr ribavirin) għal 24 ġimgħa
CP C	Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirin għal 24 ġimgħa (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1)
<i>HCV GT 3</i>	
Pazjenti mingħajr ċirrozi	Daklinza + sofosbuvir għal 12-il ġimgħa
Pazjenti b'ċirrozi	Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirin għal 24 ġimgħa (ara sezzjoni 5.1)
<i>Infezzjoni b'HCV rikorrenti għal wara trapjant tal-fwied (GT 1, 3 jew 4)</i>	
Pazjenti mingħajr ċirrozi	Daklinza + sofosbuvir + ribavirin għal 12-il ġimgħa (ara sezzjoni 5.1)
Pazjenti b'ċirrozi CP A jew B GT 1 jew 4 GT 3	Daklinza + sofosbuvir + ribavirin għal 12-il ġimgħa Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirin għal 24 ġimgħa
Pazjenti b'ċirrozi CP C	Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirin għal 24 ġimgħa (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1)

GT: Ġenotip; CP: Child Pugh

* Tinkludi pazjenti ko-infettati b'virus tal-immunodeficienza umana (HIV). Għal rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ b'aġenti antivirali tal-HIV, irreferi għas-sezzjoni 4.5.

Daklinza + peginterferon alfa + ribavirin

Dan il-kors huwa kors alternattiv rakkomandat għal pazjenti b'infezzjoni tal-ġenotip 4, mingħajr ċirrozi jew b'ċirrozi kumpensata. Daklinza jingħata għal 24 ġimgħa, flimkien ma' 24-48 ġimgħa ta' peginterferon alfa u ribavirin:

- Jekk HCV RNA ma jinstabx fiż-żewġ ġimgħat 4 u 12 ta' kura, it-3 komponenti tal-kors kollha għandhom jitkomplew għal tul totali ta' 24 ġimgħa.
- Jekk HCV RNA li ma jinstabx jintlaħaq, iżda mhux fiż-żewġ ġimgħat 4 u 12 ta' kura, Daklinza għandu jitwaqqaf fl-24 ġimgħa u peginterferon alfa u ribavirin jitkomplew għal tul totali ta' 48 ġimgħa.

Linji Gwida għad-Dożaġġ b' Ribavirin

Id-doża ta' ribavirin, meta tiġi kkombinata ma' Daklinza, hija bbażata fuq il-piż (1,000 jew 1,200 mg f'pazjenti li jiżnu <75 kg jew ≥75 kg, rispettivament). Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' ribavirin.

Għal pazjenti b'ċirrozi Child-Pugh A, B, jew C jew rikorrenza ta' infezzjoni HCV wara trapjant tal-fwied, id-doża tal-bidu rakkomandata ta' ribavirin hija ta' 600 mg kuljum mal-ikel. Jekk id-doża tal-bidu hija tollerata sew, id-doża tista' tiġi titrata sa massimu ta' 1,000-1,200 mg kuljum (valur kritiku ta' 75 kg). Jekk id-doża tal-bidu mhijiex tollerata sew, id-doża għandha titnaqqas kif indikat klinikament, abbażi tal-kejl tat-tnehhija tal-emoglobina u kreatinina (ara Tabella 2).

Tabella 2: Linji gwida għal dożaġġ b' Ribavirin għal għoti flimkien mal-kors ta' Daklinza għal pazjenti b'ċirrozi jew wara trapjant

Valur tal-Laboratorju/Kriterji Kliniċi	Linja Gwida għad-Dożaġġ ta' Ribavirin
Emoglobina	
>12 g/dL	600 mg kuljum
>10 sa ≤12 g/dL	400 mg kuljum
>8.5 sa ≤10 g/dL	200 mg kuljum
≤8.5 g/dL	Waqqaf ribavirin
Tnehhija tal-Kreatinina	
>50 mL/min	Segwi l-linji gwida preċedenti tal-emoglobina
>30 sa ≤50 mL/min	200 mg darba kull jumejn
≤30 mL/min jew emodijalisi	Waqqaf ribavirin

Modifikazzjoni tad-doża, interruzzjoni u waqfien

Mhux rakkomandat li jkun hemm modifikazzjoni tad-doża ta' Daklinza sabiex jiġi ġestiti r-reazzjonijiet avversi. Jekk ikun meħtieġ waqfien tal-kura ta' komponenti fil-kors minhabba reazzjonijiet avversi, Daklinza m'jridx jingħata bħala monoterapija.

Ma hemm ebda regola għall-waqfien tal-kura viroloġika li tapplika għall-kombinazzjoni ta' Daklinza ma' sofosbuvir.

Il-waqfien tal-kura f'pazjenti b'rispons viroloġiku mhux adegwat matul kura b'Daklinza, peginterferon alfa u ribavirin

Mhuwiex probabbli li pazjent b'rispons viroloġiku waqt il-kura mhux adegwat jikseb rispons viroloġiku sostnut (SVR); għalhekk, f'dawn il-pazjenti huwa rakkomandat il-waqfien tal-kura. Il-limiti ta' HCV RNA li jagħtu bidu għall-waqfien tal-kura (i.e. regoli ta' twaqqif tal-kura) huma ppreżentati f'Tabella 3.

Tabella 3: Regoli ta' waqfien tal-kura f'pazjenti li jkunu qed jirċievu Daklinza f'kombinazzjoni ma' peginterferon alfa u ribavirin b'rispons virologiku waqt il-kura mhux adegwat

HCV RNA	Azzjoni
Ġimgha ta' kura 4: >1,000 IU/mL	Waqqaf Daklinza, peginterferon alfa u ribavirin
Ġimgha ta' kura 12: ≥ 25 IU/mL	Waqqaf Daklinza, peginterferon alfa u ribavirin
Ġimgha ta' kura 24: ≥ 25 IU/mL	Waqqaf peginterferon alfa u ribavirin (kura b'Daklinza tkun lesta f'ġimgha 24)

Rakkomandazzjoni tad-doża għal mediċini li jittieħdu fl-istess hin

Inibituri qawwjin tal-enzima 3A4 ta' ċitokrom P450 (CYP3A4)

Id-doża ta' Daklinza għandha titnaqqas għal 30 mg darba kuljum meta tinghata fl-istess hin ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4.

Indutturi moderati ta' CYP3A4

Id-doża ta' Daklinza għandha tiżdied għal 90 mg darba kuljum meta tinghata fl-istess hin ma' indutturi moderati ta' CYP3A4. Ara sezzjoni 4.5.

Doži li ma jkunux ittieħdu

Il-pazjenti għandhom jinghataw istruzzjonijiet li, jekk jaqbuż doża ta' Daklinza, id-doża għandha tittiehed kemm jista' jkun malajr jekk il-pazjent jiftakar fi żmien 20 siegħa tad-doża skedata. Madanakollu, jekk il-pazjent jiftakar li ma jkunx ha d-doża wara li jkunu għaddew 20 siegħa mid-doża skedata, id-doża għandha tingabeż u d-doża li jmiss għandha tittiehed fil-hin xieraq.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża ta' Daklinza mhu mehtieg għal pazjenti li għandhom ≥ 65 sena (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

L-ebda aġġustament fid-doża ta' Daklinza mhu mehtieg għal pazjenti bi kwalunkwe grad ta' indeboliment tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doża ta' Daklinza mhu mehtieg għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif (Child-Pugh A, punteġġ 5-6), moderat (Child-Pugh B, punteġġ 7-9) jew sever (Child-Pugh C, punteġġ ≥ 10) indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Daklinza fit-tfal u adolexxenti li m'għalqux 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jinghata

Daklinza għandu jinghata mill-halq ma l-ikel jew minghajr ikel. Il-pazjenti għandhom jinghataw istruzzjonijiet biex jibilghu l-pillola shiha. Il-pillola miksija b'rita m'għandhiex tintmagħad jew titkisser għax it-togħma tas-sustanza attiva mhijiex pjaċevoli.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

L-ghoti flimkien ma' prodotti mediċinali li jissensibilizzaw b'mod qawwi lil ċitokrom P450 3A (CYP3A4) u trasportatur ta' P-glikoproteina (P-gp) u minhabba f'hekk jista' jikkaġuna esponiment aktar baxx u telf ta' effikaċja ta' Daklinza. Dawn is-sustanzi attivi jinkludu imma mhumix limitati għal phenytoin, carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, rifampicin, rifabutin, rifapentine, dexamethasone sistemiku, u l-prodott tal-ħxejjex bis- St John's wort (*Hypericum perforatum*).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Daklinza m'għandux jingħata bħala monoterapija. Daklinza għandu jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali ohra għall-kura ta' infezzjoni kronika ta' HCV (ara sezzjonijiet 4.1 u 4.2).

Bradikardija Severa u Mblokkar tal-Qalb

Każijiet ta' bradikardija severa u mblokkar tal-qalb ġew osservati meta Daklinza jintuża flimkien ma' sofosbuvir u amiodarone konkomitanti ma' mediċini ohrajn li jibaxxu r-rata ta' tahbit tal-qalb jew mingħajrhom. Il-mekkaniżmu mhuwix stabbilit.

L-użu konkomitanti ta' amiodarone kien limitat permezz tal-iżvilupp kliniku ta' sofosbuvir flimkien ma' antivirali li jaġixxu direttament (DAAs). Il-każijiet huma potenzjalment ta' theddida għall-ħajja, għalhekk amiodarone għandu jintuża biss f'pazjenti li jiehdu Daklinza u sofosbuvir meta kuri antiarritmiċi alternattivi ohrajn ma jkunux ittolerati jew huma kontraindikati.

Jekk tinħass il-ħtieġa ta' użu konkomitanti ta' amiodarone, huwa rrakkomandat li l-pazjenti jiġu ssorveljati mill-qrib meta jibdew Daklinza flimkien ma' sofosbuvir. Il-pazjenti li huma identifikati bħala li għandhom riskju għoli ta' bradiarritmija, għandhom jiġu ssorveljati b'mod kontinwu għal 48 siegħa f'ambjent kliniku xieraq.

Minhabba l-half-life twila ta' amiodarone, għandu jitwettaq ukoll monitoraġġ xieraq għall-pazjenti li jkunu waqqfu amiodarone fl-aħħar ftit xhur u li ser jinbdew fuq Daklinza flimkien ma' sofosbuvir.

Il-pazjenti kollha li jirċievu Daklinza u sofosbuvir f'kombinazzjoni ma' amiodarone flimkien ma' mediċini ohrajn li jibaxxu r-rata ta' tahbit tal-qalb jew mingħajrhom għandhom jiġu avzati wkoll dwar is-sintomi ta' bradikardija u l-imblokkar tal-qalb u għandhom jingħataw parir biex ifittxu parir mediku b'mod urġenti jekk jesperjenzawhom.

Attività speċifika tal-ġenotip

Rigward korsijiet rakkomandati b'ġenotipi differenti ta' HCV, ara sezzjoni 4.2. Rigward attività klinika u viroloġika speċifika għall-ġenotip, ara sezzjoni 5.1.

Dejta biex tappoġġja l-kura ta' infezzjoni ta' ġenotip 2 b'Daklinza u sofosbuvir hija limitata.

Dejta mill-istudju ALLY-3 (AI444218) tappoġġja tul ta' kura ta' 12-il ġimġha b'Daklinza + sofosbuvir għal pazjenti li qatt ma rċewew kura fil-passat u pazjenti li rċewew kura fil-passat, b'infezzjoni ta' ġenotip 3 mingħajr ċirrozi. Rati aktar baxxi ta' SVR ġew osservati f'pazjenti b'ċirrozi (ara sezzjoni 5.1). Dejta minn programmi ta' użu ta' kompassjoni li kienu jinkludu pazjenti b'infezzjoni ta' ġenotip 3 u ċirrozi, tappoġġja l-użu ta' Daklinza + sofosbuvir għal 24 ġimġha f'dawn il-pazjenti. Ir-rilevanza taż-żieda ta' ribavirin ma' dak il-kors mhijiex ċara (ara sezzjoni 5.1). Id-dejta klinika li tappoġġja l-użu ta' Daklinza u sofosbuvir f'pazjenti infettati b'HCV ta' ġenotipi 4 u 6 hija limitata. M'hemm ebda dejta klinika f'pazjenti b'ġenotip 5 (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti b'marda tal-fwied Child-Pugh C

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Daklinza fit-ttrattament ta' infezzjoni b'HCV f'pazjenti bil-marda tal-fwied Child-Pugh C ġie stabbilit fl-istudju kliniku ALLY-1 (AI444215, Daklinza + sofosbuvir + ribavirin għal 12-il ġimġha); madankollu, ir-rati SVR kienu aktar baxxi milli f'pazjenti b'Child-Pugh A u B. Għaldaqstant, huwa propost kors ta' kura konservattiv ta' Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirin għal 24 ġimġha għal pazjenti b'Child-Pugh C (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1). Ribavirin jista' jiżied abbażi ta' valutazzjoni klinika ta' pazjent individwali.

Koinfezzjoni b'HCV/HBV (virus tal-epatite B)

Każijiet ta' attivazzjoni mill-ġdid tal-virus tal-epatite B (HBV, *hepatitis B virus*), xi whud minnhom fatali, ġew irrappurtati matul jew wara trattament b'sustanzi antivirali li jaħdmu b'mod dirett. Għandu jsir eżami għal HBV fil-pazjenti kollha qabel il-bidu tat-trattament. Pazjenti infettati bl-HBV/HCV f'daqqa qegħdin f'riskju għal attivazzjoni mill-ġdid ta' HBV, u għalhekk għandhom jiġu mmonitorjati u mmanigjati skont il-linji gwida kliniċi kurrenti.

Kura mill-ġdid b'daclatasvir

L-effikaċja ta' Daklinza bħala parti minn kors ta' kura mill-ġdid f'pazjenti b'esponiment preċedenti għal inibitur ta' NS5A għadha ma ġietx stabbilita.

Tqala u htigijiet dwar il-kontraċezzjoni

Daklinza ma għandux jintuża waqt it-tqala u fin-nisa li mhumiex jużaw kontraċettivi. L-użu ta' kontraċezzjoni effettiva hafna għandu jtkompla sa 5 ġimgħat wara li t-terapija b'Daklinza tkun intemmet (ara sezzjoni 4.6).

Meta Daklinza jintuża f'kombinazzjoni ma' ribavirin, il-kontraindikazzjonijiet u t-twissijiet għal dak il-prodott mediċinali huma applikabbli. Effetti teratoġeniċi u/jew embrijoċidali sinifikanti ġew osservati fi speċi ta' annimali esposti għal ribavirin, għalhekk għandha tingħata attenzjoni estrema sabiex tiġi evitata t-tqala f'pazjenti nisa u fi shab nisa ta' pazjenti rġiel (ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal ribavirin).

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali

L-ġhoti flimkien ta' Daklinza jista' jibdel il-konċentrazzjoni ta' prodotti mediċinali ohra u prodotti mediċinali ohra jistgħu jibdli l-konċentrazzjoni ta' daclatasvir. Irreferi għal sezzjoni 4.3 għal elenku ta' prodotti mediċinali li huma kontraindikati għall-użu ma' Daklinza minhabba t-telf potenzjali ta' effett terapewtiku. Irreferi għal sezzjoni 4.5 għal interazzjonijiet stabbiliti u potenzjalment sinifikanti bejn mediċina u ohra.

Popolazzjoni pedjatrika

Daklinza mhux rakkomandat għall-użu fi tfal u adolexxenti li għandhom m'għalqux it-18-il sena minhabba li s-sigurtà u l-effikaċja għadhom ma ġewx stabbiliti f'din il-popolazzjoni.

Tagħrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Daklinza

Daklinza fih lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal gallatosju, defiċjenza ta' lattosju ta' Lapp jew assorbiment hażin ta' glukosju-gallatosju m'għandhomx jiehdu din il-mediċina.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Kontraindikazzjonijiet dwar użu fl-istess hin (ara sezzjoni 4.3)

Daklinza huwa kontraindikat f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali li jinduċu b'mod qawwi CYP3A4 u P-gp, eż phenytoin, carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, rifampicin, rifabutin, rifapentine, dexamethasone sistemiku, u l-prodott mill-ħaxix ta' St John's wort (*Hypericum perforatum*), u għalhekk jistgħu jwasslu għal telf fl-esponiment u telf fl-effikaċja ta' Daklinza.

Potenzjal għal interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra

Daclatasvir huwa sottostrat ta' CYP3A4, P-gpu t-trasportatur katajoniku organiku (OCT) 1. Indutturi qawwjin jew moderati ta' CYP3A4 u P-gp jistgħu jnaqqsu l-livelli ta' plażma u l-effett terapewtiku ta' daclatasvir. L-ġhoti flimkien ta' indutturi qawwija ta' CYP3A4 u P-gp huwa kontraindikat filwaqt li l-aġġustament fid-doża ta' Daklinza huwa rakkomandat meta jingħata flimkien ma' indutturi moderati jew CYP3A4 u P-gp (ara Tabella 4). Impedituri qawwija ta' CYP3A4 jistgħu jżidu l-livelli fil-plażma ta' daclatasvir. Huwa rakkomandat aġġustament fid-doża ta' Daklinza meta jingħata fl-istess hin ma' impedituri qawwija ta' CYP3A4 (ara Tabella 4). L-ġhoti fl-istess hin ta' mediċini li jinibixxu l-attività ta' P-gp jew OCT1 huwa probabbli li jkollu effett limitat fuq l-esponiment għal daclatasvir.

Daclatasvir huwa impeditur ta' P-gp, polipeptid ta' trasport anijoniku u organiku (organic anion transporting polypeptide, OATP) 1B1, OCT1 u proteina ta' reżistenza tal-kanċer tas-sider (breast cancer resistance protein, BCRP). L-ġhoti ta' Daklinza jista' jżid l-esponiment sistemiku għal prodotti

medicinali li huma sottostrati ta' P-gp, OATP 1B1, OCT1 jew BCRP, li jistghu jzidu jew itawwlu l-effett terapewtiku tagħhom u r-reazzjonijiet avversi. Għandha tintuża l-kawtela jekk il-prodott medicinali għandu firxa terapewtika dejqa (ara Tabella 4).

Daclatasvir huwa induttur dghajef hafna ta' CYP3A4 u kkawża tnaqqis ta' 13% fl-esponiment ta' midazolam. Madankollu, minhabba li dan huwa effett limitat, ma hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' substrati ta' CYP3A4 li jingħataw fl-istess hin.

Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal tagħrif dwar interazzjonijiet għal medicini oħra fil-kors.

Sommarju f' Tabella tal-interazzjonijiet

Tabella 4 tipprovdi tagħrif minn studji ta' interazzjoni tal-medicina ma' daclatasvir li jinkludu rakkomandazzjonijiet kliniċi għal interazzjonijiet stabbiliti jew potenzjalment sinifikanti tal-medicina. Żieda klinikament rilevanti fil-koncentrazzjoni hija indikata b' "↑", tnaqqis klinikament rilevanti bħala "↓", l-ebda bidla klinikament rilevanti bħala "↔". Jekk disponibbli, proporzjonijiet ta' mezzi ġeometriċi huma murija, b' intervalli ta' kunfidenza ta' 90% (confidence interval, CI) fil-parentesi. L-istudji preżentati f' Tabella 4 saru fuq individwi adulti b' saħħithom għajr meta nnotat xort' oħra. It-tabella mhijiex waħda li inklussiva għal kollox.

Tabella 4: Interazzjonijiet u rakkomandazzjonijiet dwar id-doża ma' prodotti medicinali oħra

Prodotti medicinali skont iż-żoni terapewtiċi	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet rigward l-ghoti flimkien
MEDIĊINA ANTIVIRALI, HCV		
<i>Impeditur ta' polymerase analogu nukleotide (Nucleotide analogu polymerase inhibitor)</i>		
Sofosbuvir 400 mg darba kuljum (daclatasvir 60 mg darba kuljum) Studju li sar fuq pazjenti b' infezzjoni kronika ta' HCV	↔ Daclatasvir* AUC: 0.95 (0.82, 1.10) C _{mass} : 0.88 (0.78, 0.99) C _{min} : 0.91 (0.71, 1.16) ↔ GS-331007** AUC: 1.0 (0.95, 1.08) C _{mass} : 0.8 (0.77, 0.90) C _{min} : 1.4 (1.35, 1.53) *Tqabbil għal daclatasvir kien ma' riferiment storiku (tagħrif minn 3 studji ta' daclatasvir 60 mg darba kuljum b' peginterferon alfa u ribavirin). **GS-331007 huwa l-metabolit ewlieni fiċ-ċirkolazzjoni tal-prodrug sofosbuvir.	L-ebda aġġustament fid-doża ta' Daklinza jew sofosbuvir mhu mehtieġ.
<i>Impedituri ta' protease (Protease inhibitors, PIs)</i>		
Boceprevir	L-interazzjoni ma' gietx studjata. <i>Mistenni minhabba l-impediment ta' CYP3A4 minn boceprevir:</i> ↑ Daclatasvir	Id-doża ta' Daklinza għandha tonqos għal 30 mg darba kuljum meta tingħata flimkien ma' boceprevir jew ma' impedituri qawwija oħra ta' CYP3A4.

Tabella 4: Interazzjonijiet u rakkomandazzjonijiet dwar id-doża ma' prodotti mediċinali ohra

Prodotti mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet rigward l-ghoti flimkien
Simeprevir 150 mg darba kuljum (daclatasvir 60 mg darba kuljum)	↑ Daclatasvir AUC: 1.96 (1.84, 2.10) C_{mass}: 1.50 (1.39, 1.62) C_{min}: 2.68 (2.42, 2.98) ↑ Simeprevir AUC: 1.44 (1.32, 1.56) C_{mass}: 1.39 (1.27, 1.52) C_{min}: 1.49 (1.33, 1.67)	L-ebda aġġustament fid-doża ta' Daklinza jew simeprevir mhu mehtieġ.
Telaprevir 500 mg q12h (daclatasvir 20 mg darba kuljum) Telaprevir 750 mg q8h (daclatasvir 20 mg darba kuljum)	↑ Daclatasvir AUC: 2.32 (2.06, 2.62) C_{mass}: 1.46 (1.28, 1.66) ↔ Telaprevir AUC: 0.94 (0.84, 1.04) C_{mass}: 1.01 (0.89, 1.14) ↑ Daclatasvir AUC: 2.15 (1.87, 2.48) C_{mass}: 1.22 (1.04, 1.44) ↔ Telaprevir AUC: 0.99 (0.95, 1.03) C_{mass}: 1.02 (0.95, 1.09) Impediment ta' CYP3A4 minn telaprevir	Id-doża ta' Daklinza għandha tonqos għal 30 mg darba kuljum meta tinghata flimkien ma' telaprevir jew ma' impedituri qawwija ohra ta' CYP3A4.

Tabella 4: Interazzjonijiet u rakkomandazzjonijiet dwar id-doża ma' prodotti mediċinali ohra

Prodotti mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet rigward l-ghoti flimkien
<i>Antivirali ohra ta' HCV</i>		
Peginterferon alfa 180 µg darba fil-ġimgħa u ribavirin 1,000 mg jew 1,200 mg/day f'żewġ dożi maqsumin (daclatasvir 60 mg darba kuljum) L-istudju sar f'pazjenti b'infezzjoni kronika ta' HCV	↔ Daclatasvir AUC: ↔* C_{mass}: ↔* C_{min}: ↔* ↔ Peginterferon alfa C_{min}: ↔* ↔ Ribavirin AUC: 0.94 (0.80, 1.11) C_{mass}: 0.94 (0.79, 1.11) C_{min}: 0.98 (0.82, 1.17) *Il-parametri farmakokinetiċi għal daclatasvir meta mogħtija ma' peginterferon alfa u ribavirin f'dan l- istudju kienu simili għal dawk osservati fi studju ta' individwi infettati b'HCV li ngħataw monoterapija ta' daclatasvir għal 14- il jum. Livelli farmakokinetiċi i l- aktar baxxi għal peginterferon alfa f'pazjenti li rċiew peginterferon alfa, ribavirin, u daclatasvir kienu simili għal dawk f'pazjenti li rċiew peginterferon alfa, ribavirin, u placebo.	L-ebda aġġustament fid-doża ta' Daklinza, peginterferon alfa, jew ribavirin mhu meħtieġ.
MEDIĊINI ANTIVIRALI, HIV jew HBV		
<i>Impedituri ta' protease (PIs)</i>		
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg darba kuljum (daclatasvir 20 mg darba kuljum)	↑ Daclatasvir AUC*: 2.10 (1.95, 2.26) C_{mass}*: 1.35 (1.24, 1.47) C_{min}*: 3.65 (3.25, 4.11) Impediment ta' CYP3A4 b'ritonavir *ir-riżultati huma normalizzati għad- doża sa doża ta' 60 mg.	Id-doża ta' Daklinza għandha tonqos għal 30 mg darba kuljum meta tingħata flimkien ma' atazanavir/ritonavir, atazanavir/cobicistat jew impedituri qawwija ohra ta' CYP3A4.
Atazanavir/cobicistat	L-interazzjoni ma gietx studjata. Mistenni minħabba l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn atazanavir/cobicistat: ↑ Daclatasvir	

Tabella 4: Interazzjonijiet u rakkomandazzjonijiet dwar id-doża ma' prodotti mediċinali ohra

Prodotti mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet rigward l-għoti flimkien
Darunavir 800 mg/ritonavir 100 mg darba kuljum (daclatasvir 30 mg darba kuljum)	↔ Daclatasvir AUC: 1.41 (1.32, 1.50) C _{max} : 0.77 (0.70, 0.85) ↔ Darunavir AUC: 0.90 (0.73, 1.11) C _{max} : 0.97 (0.80, 1.17) C _{min} : 0.98 (0.67, 1.44)	L-ebda aġġustament fid-doża ta' Daklinza 60 mg darba kuljum, darunavir/ritonavir (800/100 mg darba kuljum jew 600/100 mg darbtejn kuljum) jew darunavir/cobicistat mhu rakkomandat.
Darunavir/cobicistat	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistenni:</i> ↔ Daclatasvir	
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg darbtejn kuljum (daclatasvir 30 mg darba kuljum)	↔ Daclatasvir AUC: 1.15 (1.07, 1.24) C _{max} : 0.67 (0.61, 0.74) ↔ Lopinavir* AUC: 1.15 (0.77, 1.72) C _{max} : 1.22 (1.06, 1.41) C _{min} : 1.54 (0.46, 5.07) * l-effett ta' 60 mg daclatasvir fuq lopinavir jista' jkun oġġla.	L-ebda aġġustament fid-doża ta' Daklinza 60 mg darba kuljum jew lopinavir/ritonavir mhu meħtieġ.
<i>Impedituri nukleosidi/nukleotidi ta' reverse transcriptase (nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor, NRTI)</i>		
Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg darba kuljum (daclatasvir 60 mg darba kuljum)	↔ Daclatasvir AUC: 1.10 (1.01, 1.21) C _{mass} : 1.06 (0.98, 1.15) C _{min} : 1.15 (1.02, 1.30) ↔ Tenofovir AUC: 1.10 (1.05, 1.15) C _{mass} : 0.95 (0.89, 1.02) C _{min} : 1.17 (1.10, 1.24)	L-ebda aġġustament fid-doża ta' Daklinza jew tenofovir mhu meħtieġ.
Lamivudine Zidovudine Emtricitabine Abacavir Didanosine Stavudine	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistenni:</i> ↔ Daclatasvir ↔ NRTI	L-ebda aġġustament fid-doża ta' Daklinza jew l-NRTI ma huwa meħtieġ.
<i>Impedituri mhux nukleosidi ta' reverse transcriptase (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTI)</i>		
Efavirenz 600 mg darba kuljum (daclatasvir 60 mg darba kuljum/120 mg darba kuljum)	↓ Daclatasvir AUC*: 0.68 (0.60, 0.78) C _{mass} *: 0.83 (0.76, 0.92) C _{min} *: 0.41 (0.34, 0.50) Induzzjoni ta' CYP3A4 b'efavirenz *ir-rizultati huma normalizzati għad- doża sa doża ta' 60 mg.	Id-doża ta' Daklinza għandha tizdied għal 90 mg darba kuljum meta tingħata ma' efavirenz.

Tabella 4: Interazzjonijiet u rakkomandazzjonijiet dwar id-doża ma' prodotti mediċinali ohra

Prodotti mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet rigward l-ghoti flimkien
Etravirine Nevirapine	L-interazzjoni ma' gietx studjata. <i>Mistenni minhabba induzzjoni ta' CYP3A4 minn etravirine jew nevirapine:</i> ↓ Daclatasvir	Minhabba n-nuqqas ta' dejta, l-ghoti fl-istess hin ta' Daklinza u etravirine jew nevirapine mhuwiex rakkomandat.
Rilpivirine	L-interazzjoni ma' gietx studjata. <i>Mistenni:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Rilpivirine	L-ebda aġġustament fid-doża ta' Daklinza jew rilpivirine ma huwa mehtieg.
<i>Impedituri ta' integrase</i>		
Dolutegravir 50 mg darba kuljum (daclatasvir 60 mg darba kuljum)	↔ Daclatasvir AUC: 0.98 (0.83, 1.15) C _{max} : 1.03 (0.84, 1.25) C _{min} : 1.06 (0.88, 1.29) ↑ Dolutegravir AUC: 1.33 (1.11, 1.59) C _{max} : 1.29 (1.07, 1.57) C _{min} : 1.45 (1.25, 1.68) Inibizzjoni ta' P-gp u BCRP minn daclatasvir	L-ebda aġġustament fid-doża ta' Daklinza jew dolutegravir ma huwa mehtieg.
Raltegravir	L-interazzjoni ma' gietx studjata. <i>Mistenni:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Raltegravir	L-ebda aġġustament fid-doża ta' Daklinza jew raltegravir ma huwa mehtieg.
Elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate	L-interazzjoni ma' gietx studjata għal din il-pillola ta' kombinazzjoni b' doża fissa. <i>Mistenni minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn cobicistat:</i> ↑ Daclatasvir	Id-doża ta' Daklinza għandha titnaqqas għal 30 mg darba kuljum meta tinghata flimkien ma' cobicistat jew inibituri qawwijin ohrajn ta' CYP3A4.
<i>Impeditur ta' Fusjoni</i>		
Enfuvirtide	L-interazzjoni ma' gietx studjata. <i>Mistenni:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Enfuvirtide	L-ebda aġġustament fid-doża ta' Daklinza jew enfuvirtide ma huwa mehtieg.
<i>Antagonist tar-riċettur ta' CCR5</i>		
Maraviroc	L-interazzjoni ma' gietx studjata. <i>Mistenni:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Maraviroc	L-ebda aġġustament fid-doża ta' Daklinza jew maraviroc ma huwa mehtieg.

Tabella 4: Interazzjonijiet u rakkomandazzjonijiet dwar id-doża ma' prodotti mediċinali ohra

Prodotti mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet rigward l-ghoti flimkien
SUSTANZI LI JIRREDUĊU L-AĊIDU		
<i>Antagonisti tar-riċettur H_2</i>		
Famotidine 40 mg doża wahda (daclatasvir 60 mg doża wahda)	↔ Daclatasvir AUC: 0.82 (0.70, 0.96) C_{mass} : 0.56 (0.46, 0.67) C_{min} : 0.89 (0.75, 1.06) Żieda fil-pH tal-istonku	L-ebda aġġustament fid-doża ta' Daklinza ma huwa meħtieġ.
<i>Impedituri tal-proton-pump</i>		
Omeprazole 40 mg darba kuljum (daclatasvir 60 mg doża wahda)	↔ Daclatasvir AUC: 0.84 (0.73, 0.96) C_{mass} : 0.64 (0.54, 0.77) C_{min} : 0.92 (0.80, 1.05) Żieda fil-pH tal-istonku	L-ebda aġġustament fid-doża ta' Daklinza ma huwameħtieġ.
ANTIBATTERIĊI		
Clarithromycin Telithromycin	L-interazzjoni ma ġietx studjata. <i>Mistenni minhabba l-impediment ta' CYP3A4 mill-antibatteriku:</i> ↑ Daclatasvir	Id-doża ta' Daklinza għandha titnaqqas għal 30 mg darba kuljum meta tinghata flimkien ma' clarithromycin, telithromycin jew ma' impedituri qawwija ohrajn ta' CYP3A4.
Erythromycin	L-interazzjoni ma ġietx studjata. <i>Mistenni minhabba l-impediment ta' CYP3A4 mill-antibatteriku:</i> ↑ Daclatasvir	L-ghoti ta' Daklinza ma' erythromycin jista' jirriżulta f'koncentrazzjonijiet oghla ta' daclatasvir. Hi rakkomandata l- attenzjoni.
Azithromycin Ciprofloxacin	L-interazzjoni ma ġietx studjata. <i>Mistenni:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Azithromycin jew Ciprofloxacin	L-ebda aġġustament fid-doża ta' Daklinza jew azithromycin jew ciprofloxacin ma huwa meħtieġ.
ANTI-KOAGULANTI		
Dabigatran etexilate	L-interazzjoni ma ġietx studjata. <i>Mistenni minhabba l-impediment ta' P-gp b'daclatasvir:</i> ↑ Dabigatran etexilate	Huwa rakkomandat il-monitoraġġ tas-sigurtà meta jinbeda trattament b'Daklinza f'pazjenti li rċievew dabigatran etexilate jew sottostrati ohra ta' P-gp intestinali li għandhom medda terapewtika dejqa.
Warfarin	L-interazzjoni ma ġietx studjata. <i>Mistenni:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Warfarin	L-ebda aġġustament fid-doża ta' Daklinza jew ta' warfarin ma huwa meħtieġ.
ANTI-KONVULŻANTI		
Carbamazepine Oxcarbazepine Phenobarbital Phenytoin	L-interazzjoni ma ġietx studjata. <i>Mistenni minhabba l-induzzjoni ta' CYP3A4 mill-antikongulżant:</i> ↓ Daclatasvir	L-ghoti flimkien ta' Daklinza ma' carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin jew induttori qawwija ohrajn ta' CYP3A4 huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

Tabella 4: Interazzjonijiet u rakkomandazzjonijiet dwar id-doża ma' prodotti mediċinali ohra

Prodotti mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet rigward l-ghoti flimkien
MEDIĊINA GHAL KONTRA D-DIPRESSJONI		
Impedituri silettivi għat-tehid mill-ġdid ta' serotonin		
Escitalopram 10 mg darba kuljum (daclatasvir 60 mg darba kuljum)	↔ Daclatasvir AUC: 1.12 (1.01, 1.26) C _{mass} : 1.14 (0.98, 1.32) C _{min} : 1.23 (1.09, 1.38) ↔ Escitalopram AUC: 1.05 (1.02, 1.08) C _{mass} : 1.00 (0.92, 1.08) C _{min} : 1.10 (1.04, 1.16)	L-ebda aġġustament fid-doża ta' Daklinza jew escitalopram mhu mehtieg.
MEDIĊINI KONTRA L-MOFFA - ANTIFUNGALI		
Ketoconazole 400 mg darba kuljum (daclatasvir 10 mg doża waħda)	↑ Daclatasvir AUC: 3.00 (2.62, 3.44) C _{mass} : 1.57 (1.31, 1.88) Impediment ta' CYP3A4 b'ketoconazole	Id-doża ta' Daklinza għandha titnaqqas għal 30 mg darba kuljum meta tinghata flimkien ma' ketoconazole jew impedituri qawwija ohra ta' CYP3A4.
Itraconazole Posaconazole Voriconazole	L-interazzjoni ma ġietx studjata. <i>Mistenni minhabba l-impediment ta' CYP3A4 mill-antifungali:</i> ↑ Daclatasvir	
Fluconazole	L-interazzjoni ma ġietx studjata. <i>Mistenni minhabba l-impediment ta' CYP3A4 mill-antifungali:</i> ↑ Daclatasvir ↔ Fluconazole	
ANTIMIJOBATTERIĊI		
Rifampicin 600 mg darba kuljum (daclatasvir 60 mg doża waħda)	↓ Daclatasvir AUC: 0.21 (0.19, 0.23) C _{mass} : 0.44 (0.40, 0.48) Sensibilizzazzjoni ta' CYP3A4 b'rifampicin	L-ghoti fl-istess hin ta' Daklinza ma' rifampicin, rifabutin, rifapentine jew indutturi qawwija ohra ta' CYP3A4 huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
Rifabutin Rifapentine	L-interazzjoni ma ġietx studjata. <i>Minhabba l-induzzjoni ta' CYP3A4 mill-antimikobatteriku:</i> ↓ Daclatasvir	
SUSTANZI KARDJOVASKULARI		
Antiarritmiċi		
Digoxin 0.125 mg darba kuljum (daclatasvir 60 mg darba kuljum)	↑ Digoxin AUC: 1.27 (1.20, 1.34) C _{mass} : 1.65 (1.52, 1.80) C _{min} : 1.18 (1.09, 1.28) Impediment ta' P-gp b'daclatasvir	Digoxin għandu jintuża b'kawtela meta jinghata flimkien ma' Daklinza. Fil-bidu għandha tiġi ordnata l-inqas doża ta' digoxin. Il- konċentrazzjonijiet ta' digoxin fis- serum għandhom jiġu mmonitorjati u użati fit-tittrazzjoni tad-doża ta' digoxin sabiex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq.

Tabella 4: Interazzjonijiet u rakkomandazzjonijiet dwar id-doża ma' prodotti mediċinali ohra

Prodotti mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet rigward l-ghoti flimkien
Amiodarone	Interazzjoni mhux studjata.	Uża biss jekk ma tkun disponibbli ebda alternattiva ohra. Huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib jekk dan il-prodott mediċinali jinghata ma' Daklinza flimkien ma' sofosbuvir (ara s-sezzjonijiet 4.4 u 4.8).
<i>Imblokkaturi tal-kanal tal-calcium</i>		
Diltiazem Nifedipine Amlodipine	L-interazzjoni ma ġietx studjata. <i>Mistenni minhabba l-impediment ta' CYP3A4 mill-imblokkatur tal-kanal tal-calcium hu mistenni li:</i> ↑ Daclatasvir	L-ghoti ta' Daklinza ma' xi wiehed minn dawn l-imblokkaturi tal-kanal tal-calcium jista' jirriżulta f'zieda fil-koncentrazzjonijiet ta' daclatasvir. Hi meħtieġa l-attenzjoni.
Verapamil	L-interazzjoni ma ġietx studjata. <i>Mistenni minhabba l-impediment ta' CYP3A4 u P-gp minn verapamil:</i> ↑ Daclatasvir	L-ghoti ta' Daklinza ma' verapamil jista' jirriżulta f'koncentrazzjonijiet mizjudin ta' daclatasvir. Hi meħtieġa l-attenzjoni.
KORTIKOSTEROJDI		
Dexamethasone sistemiku	L-interazzjoni ma ġietx studjata. <i>Mistennija minhabba l-induzzjoni ta' CYP3A4 b'dexamethasone:</i> ↓ Daclatasvir	L-ghoti flimkien ta' Daklinza ma' dexamethasone sistemiku jew ma' indutturi qawwija ohra ta' CYP3A4 hu kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).
SUPPLIMENTI TAL-HXEJJEJ		
St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	L-interazzjoni ma ġietx studjata. <i>Mistennija minhabba l-induzzjoni ta' CYP3A4 b'St. John's wort:</i> ↓ Daclatasvir	L-ghoti flimkien ta' Daklinza ma' St. John's wort jew ma' indutturi qawwija ohra ta' CYP3A4 hu kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).
KONTRAĊETTIVI ORMONALI		
Ethinylestradiol 35 µg darba kuljum għal 21 jum + norgestimate 0.180/0.215/0.250 mg darba kuljum għal 7/7/7 ijiem (daclatasvir 60 mg darba kuljum)	↔ Ethinylestradiol AUC: 1.01 (0.95, 1.07) C _{mass} : 1.11 (1.02, 1.20) ↔ Norelgestromin AUC: 1.12 (1.06, 1.17) C _{mass} : 1.06 (0.99, 1.14) ↔ Norgestrel AUC: 1.12 (1.02, 1.23) C _{mass} : 1.07 (0.99, 1.16)	Kontraċettivi orali li fih ethinylestradiol 35 µg u norgestimate 0.180/0.215/0.250 mg huwa rakkomandat ma' Daklinza. Kontraċettivi orali ohrajn ma ġewx studjati.

Tabella 4: Interazzjonijiet u rakkomandazzjonijiet dwar id-doża ma' prodotti mediċinali ohra

Prodotti mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet rigward l-ghoti flimkien
IMMUNOSUPPRESSANTI		
Cyclosporine 400 mg doża wahda (daclatasvir 60 mg darba kuljum)	↔ Daclatasvir AUC: 1.40 (1.29, 1.53) C _{mass} : 1.04 (0.94, 1.15) C _{min} : 1.56 (1.41, 1.71) ↔ Cyclosporine AUC: 1.03 (0.97, 1.09) C _{mass} : 0.96 (0.91, 1.02)	L-ebda aġġustament fid-doża ta’ kwalunkwe mediċina ma huwa mehtieg meta Daklinza jinghata flimkien ma’ cyclosporine, tacrolimus, sirolimus jew ma’ mycophenolate mofetil.
Tacrolimus 5 mg doża wahda (daclatasvir 60 mg darba kuljum)	↔ Daclatasvir AUC: 1.05 (1.03, 1.07) C _{mass} : 1.07 (1.02, 1.12) C _{min} : 1.10 (1.03, 1.19) ↔ Tacrolimus AUC: 1.00 (0.88, 1.13) C _{mass} : 1.05 (0.90, 1.23)	L-ebda aġġustament fid-doża ta’ Daklinza jew tacrolimus mhu mehtieg.
Sirolimus Mycophenolate mofetil	L-interazzjoni ma ġietx studjata. <i>Mistenni:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Immunosuppressant	
SUSTANZI LI JNAQQSU L-LIPIDI		
Impedituri ta’ HMG-CoA reductase		
Rosuvastatin 10 mg doża wahda (daclatasvir 60 mg darba kuljum)	↑ Rosuvastatin AUC: 1.58 (1.44, 1.74) C _{mass} : 2.04 (1.83, 2.26) Impediment ta’ OATP1B1, u BCRP b’daclatasvir	Għandha tintuża l-kawtela meta Daklinza jinghata flimkien ma’ rosuvastatin jew sottostrati oħra ta’ OATP1B1 jew BCRP.
Atorvastatin Fluvastatin Simvastatin Pitavastatin Pravastatin	L-interazzjoni ma ġietx studjata. <i>Mistenni minhabba l-impediment ta’ OATP 1B1 u/jew BCRP minn daclatasvir:</i> ↑ Konċentrazzjoni ta’ statin	
ANALĠESIĊI NARKOTIĊI		

Tabella 4: Interazzjonijiet u rakkomandazzjonijiet dwar id-doża ma' prodotti mediċinali ohra

Prodotti mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet rigward l-ghoti flimkien
Buprenorphine/naloxone, 8/2 mg sa 24/6 mg doża individwalizzata li tinghata darba kuljum* (daclatasvir 60 mg darba kuljum) * Evalwat f'adulti dipendenti fuq l-opjojdi fuq terapija stabbli ta' manteniment ta' buprenorphine/naloxone.	↔ Daclatasvir AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↔* ↑ Buprenorphine AUC: 1.37 (1.24, 1.52) C _{max} : 1.30 (1.03, 1.64) C _{min} : 1.17 (1.03, 1.32) ↑ Norbuprenorphine AUC: 1.62 (1.30, 2.02) C _{max} : 1.65 (1.38, 1.99) C _{min} : 1.46 (1.12, 1.89) *Meta mqabbel ma' dejta storika.	Jista' jkun li l-ebda aġġustament fid-doża ta' Daklinza jew buprenorphine ma jkun mehtieg, iżda huwa rakkomandat li l-pazjenti għandhom jigu mmonitorjati għal sinjali ta' tossiċità tal-opjati.
Methadone, 40-120 mg doża individwalizzata li tinghata darba kuljum* (daclatasvir 60 mg darba kuljum) * Evalwat f'adulti dipendenti fuq l-opjojdi fuq terapija stabbli ta' manteniment ta' methadone.	↔ Daclatasvir AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↔* ↔ R-methadone AUC: 1.08 (0.94, 1.24) C _{max} : 1.07 (0.97, 1.18) C _{min} : 1.08 (0.93, 1.26) *Meta mqabbel ma' dejta storika.	L-ebda aġġustament fid-doża ta' Daklinza jew methadone ma huwa mehtieg.
SEDATTIVI		
<i>Benzodiazepines</i>		
Midazolam 5 mg doża wahda (daclatasvir 60 mg darba kuljum)	↔ Midazolam AUC: 0.87 (0.83, 0.92) C _{mass} : 0.95 (0.88, 1.04)	L-ebda aġġustament fid-doża ta' midazolam (benzodiazepines ohrajn jew sottostrati ohra ta' CYP3A4) ma huwa mehtieg meta jinghataw flimkien ma' Daklinza.
Triazolam Alprazolam	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistenni:</i> ↔ Triazolam ↔ Alprazolam	

L-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' kwalunkwe prodott mediċinali mhu mistenni meta daclatasvir jinghata flimkien ma' xi wiehed minn dawn li ġejjin: impedituri ta' PDE-5, prodotti mediċinali fil-klassi ta' impeditur ta' ACE (eż. enalapril), prodotti mediċinali fil-klassi ta' antagonisti ta' riċettur ta' angiotensin II (eż. losartin, irbesartin, olmesartin, candesartin, valsartan), disopyramide, propafenone, flecainide, mexilitine, quinidine jew antaċidi.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' dalcatasvir f'nisa tqal.

Studji ta' daclatasvir f'animali wrew effetti tossiċi għall-embriju u effetti teratoġeniċi (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali għall-bnedmin mhux magħruf. Daklinza ma għandux jintuża waqt it-tqala jew fin-nisa li jista' jkollhom it-tfal li mhumie x jużaw kontraċettivi (ara sezzjoni 4.4). L-użu ta' kontraċezzjoni effettiva hafna għandu jibqa' għal 5 ġimgħat wara li tkun intemmet it-terapija b'Daklizia (ara sezzjoni 4.5).

Peress li Daklinza jintuża f'kombinazzjoni ma' mediċini oħra, il-kontraindikazzjonijiet u t-twissijiet għal dawk il-prodotti mediċinali huma applikabbli. Għal rakkomandazzjonijiet detalljati dwar it-tqala u l-kontraċezzjoni, irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal ribavirin u peginterferon alfa.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk daclatasvir jiġi eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. Dejta farmakodinamika u tossikoloġika fl-animali wriet li kien hemm eliminazzjoni ta' daclatasvir u l-metaboliti fil-halib tas-sider (għad-dettalji ara 5.3). Ma jistax jiġi eskluż riskju għat-tarbija tat-twelid/tarbija. L-ommijiet għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex ma jreddgħux jekk ikunu qed jieħdu Daklinza.

Fertilità

Ebda dejta umana dwar l-effett ta' daclatasvir fuq il-fertilità mhi disponibbli. Fil-firien, ma deher ebda effett fuq it-tgħammir jew fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ġie rrapportat sturdament waqt il-kura meta Daklinza ngħata f'kombinazzjoni ma' sofosbuvir, u sturdament, disturb fl-attenzjoni, vista mċajpra u tnaqqis fl-akutezza viżiva ġew irrapportati waqt il-kura b'Daklinza f'kombinazzjoni ma' peginterferon alfa u ribavirin.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil ta-sigurtà globali ta' daclatasvir hu bbażat fuq tagħrif minn 2,215 pazjent b'infezzjoni kronika tal-HCV li rċiew Daklinza darba kuljum jew f'kombinazzjoni ma' sofosbuvir bi jew mingħajr ribavirin (n=679, dejta miġbura) jew f'kombinazzjoni ma' peginterferon alfa u ribavirin (n=1,536 tagħrif miġbur) minn total ta' 14-il studji kliniċi.

Daklinza f'kombinazzjoni ma' sofosbuvir

L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti rrapportati kienu gheja, uġiġh ta' ras u tqalligh. Reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 ġew irrapportati f'anqas minn 1% tal-pazjenti, u l-ebda pazjent ma kellu reazzjoni avversa ta' Grad 4. Erba' pazjenti waqfu l-kors ta' Daklinza minhabba każijiet avversi, fejn wiehed minnhom biss kien ikkunsidrat relatat mat-terapija tal-istudju.

Daklinza f'kombinazzjoni ma' peginterferon alfa u ribavirin

L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti rrapportati kienu gheja, uġiġh ta' ras, hakk, anemija, mard bħal tal-influwenza, dardir, nuqqas ta' rqaq, newtopenija, astenja, raxx, tnaqqis fl-aptit, ġilda xotta, alopeċja, deni, mijalgja, irritabilità, sogħla, dijarea, dispnea u artralġja. L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti rrapportati tal-anqas b'severità ta' Grad 3 (frekwenza ta' 1% jew aktar) kienu newtopenja, anemija, limfopenja u tromboċitopenija. Il-profil tas-sigurtà ta' daclatasvir flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin kien simili għal dak li deher b'peginterferon alfa u ribavirin wahidhom, inkluż fost pazjenti b'ċirrozi.

Elenku tabulat ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi huma elenkati f'Tabella 5 skont il-kors, tas-sistema tal-organi u l-frekwenza: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$) u rari hafna ($< 1/10,000$). Fi hdan kull raggruppament ta' frekwenzi, reazzjonijiet avversi huma preżentati f'ordni tal-aktar serji jiġu l-ewwel.

Tabella 5: Reazzjonijiet avversi fl-istudji kliniċi

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Reazzjonijiet Avversi	
Frekwenza	<i>Daklinza +sofosbuvir + ribavirin N=203</i>	<i>Daklinza +sofosbuvir N=476</i>
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		
komuni hafna	anemija	
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni		
komuni	nuqqas ta' aptit	
Disturbi psikjatriċi		
komuni	nuqqas ta' rqad/irritabilità	nuqqas ta' rqad
Disturbi fis-sistema nervuża		
komuni hafna	uġiġh ta' ras	uġiġh ta' ras
komuni	sturdament, emigranja	sturdament, emigranja
Disturbi vaskulari		
komuni	fwawar	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		
komuni	qtuġh ta' nifs, qtuġh ta' nifs minħabba l-istrapazz, sogħla kongestjoni fl-imnieher	
Disturbi gastro-intestinali		
komuni hafna	dardir	
komuni	dijarea, rimettar, uġiġh addominali, mard ta' rifluss gastrointestinali, stitikezza, ħalq xott, gass	dardir, dijarea, uġiġh addominali
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		
komuni	raxx, alopeċja, ħakk, ġilda xotta	
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi		
komuni	artralġja, mijalġja	artralġja, mijalġja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		
komuni hafna	għeja	għeja

Abnormalitajiet tal-laboratorju

Fi studji kliniċi ta' Daklinza flimkien ma' sofosbuvir bi jew mingħajr ribavirin, 2% tal-pazjenti kellhom tnaqqis fl-emoglobina ta' Grad 3; dawn il-pazjenti kollha rċewew Daklinza + sofosbuvir + ribavirin. Kienu osservati żidiet ta' Grad 3/4 fil-bilirubina totali f'5% tal-pazjenti (kollha f'pazjenti b'koinfezzjoni tal-HIV li kienu qegħdin jirċievu atazanavir konkormittanti, b'ċirrozi ta' Child-Pugh A, B jew C, jew li kellhom trapjant tal-fwied).

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Arritmiji kardijaċi

Każijiet ta' bradikardija severa u mblokkar tal-qalb ġew osservati meta Daklinza intuża flimkien ma' sofosbuvir u amiodarone konkormittanti u/jew mediċini oħrajn li jibaxxu r-rata ta' tahbit tal-qalb (ara s-sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Daklinza fi tfal u adolexxenti li għadhom m'għalqux 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. L-ebda tagħrif mhux disponibbli.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott

medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#)**.

4.9 Doża eċċessiva

Hemm esperjenza limitata dwar doża eċċessiva aċċidentali ta' daclatasvir fi studji kliniċi. Fi studji kliniċi ta' fażi 1, individwi b'saħħithom li rċievu sa 100 mg darba kuljum għal sa 14-il jum jew doži waħdanin sa 200 mg ma kellhomx reazzjonijiet avversi mhux mistennija.

M'hemmx antidotu magħruf għal doża eċċessiva ta' daclatasvir. Il-kura ta' doża eċċessiva b'daclatasvir għandha tikkonsisti minn miżuri ġenerali t'appoġġ, li jinkludu monitoraġġ ta' sinjali vitali, u osservazzjoni tal-istat kliniku tal-pazjent. Peress li daclatasvir jintrabat sew mal-proteini (99%) u għandu piż molekulari >500, id-dijalisi mhix probabbli tnaqqas b'mod sinifikanti l-konċentrazzjonijiet ta' daclatasvir.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali li jaġixxu b'mod dirett, Kodiċi ATC: J05AX14

Mekkanizmu ta' azzjoni

Daclatasvir huwa impeditur ta' proteina mhux strutturali 5A (NS5A), proteina multifunzjonali li hi komponent essenzjali tal-kumpless ta' replikazzjoni ta' HCV. Daclatasvir jimpedixxi kemm ir-replikazzjoni virali ta' RNA kif ukoll l-assemblaġġ ta' virijon.

Attività antivirali fil-kultura ċellulari

Daclatasvir huwa impeditur tar-replikazzjoni tal-ġenotipi ta' HCV 1a u 1b f'assaġġi ta' replikon bbażati fuq ċelluli b'valuri ta' konċentrazzjoni effettiva (tnaqqis ta' 50%, EC₅₀) ta' 0.003-0.05 u 0.001-0.009 nM, rispettivament, skont il-metodu ta' assaġġ. Il-valuri ta' EC₅₀ fis-sistema ta' replikon ta' daclatasvir kienu 0.003-1.25 nM għal ġenotipi 3a, 4a, 5a u 6a, u 0.034-19 nM għal ġenotipi 2a kif ukoll bħala 0.020 nM għal virus b'ġenotip 2a infettiv (JFH-1).

Daclatasvir wera interazzjonijiet addittivi għal sinerġistiċi b'interferon alfa, PIs mhux strutturali ta' HCV (nonstructural protein 3, NS3), impedituri mhux nukleosidi mhux strutturali 5B ta' HCV (nonstructural protein 5B, NS5B), u analogi ta' nukleosidi HCV NS5B fi studji ta' kombinazzjoni permezz tas-sistema replikon ta' HCV bbażata fuq ċelluli. L-ebda antagonizmu ta' attività antivirali ma giet osservata.

Ma giet osservata l-ebda attività klinika rilevanti kontra varjetà ta' viruses ta' RNA u DNA, li jinkludu HIV, u dan jikkonferma li daclatasvir, li jimpedixxi mira speċifika ta' HCV, huwa selettiv hafna għal HCV.

Reżistenza f'kultura ċellulari

Sostituzzjonijiet li jikkonferixxu r-reżistenza għal daclatasvir f'ġenotipi 1-4 kienu osservati fir-reġjun terminali N ta' 100 aċidu amminiku ta' NS5A f'sistema replikon bażata fuq iċ-ċelluli. L31V u Y93H kienu sostituzzjonijiet ta' reżistenza osservati b'mod frekwenti f'ġenotip 1b, waqt li M28T, L31V/M, Q30E/H/R, u Y93C/H/N kienu sostituzzjonijiet ta' reżistenza osservati b'mod frekwenti f'ġenotip 1a. Dawn is-sostituzzjonijiet ikkonferixxew reżistenza ta' livell baxx (EC₅₀ <1 nM) għal ġenotip 1b u livelli oghla ta' reżistenza għal ġenotip 1a (EC₅₀ sa 350 nM). L-aktar varjanti reżistenti b'sostituzzjoni ta' aċidu amminiku wieħed f'ġenotip 2a u ġenotip 3a kienu F28S (EC₅₀ >300 nM) u Y93H (EC₅₀ >1,000 nM), rispettivament. F'ġenotip 4, sostituzzjonijiet ta' aċidu amminiku f'30 u 93 (EC₅₀ <16 nM) kienu magħżula ta' spiss.

Reżistenza inkroċjata

Replikons ta' HCV maħsuba għal sostituzzjonijiet dwar reżistenza assoċjata ma' daclatasvir baqghu kompletament sensittivi għal interferon alfa u sustanzi oħra ta' kontra l-HCV b'mekkanizmi differenti ta' azzjoni, bħal NS3 protease u NS5B polymerase (Impedituri nukleosidi u mhux nukleosidi).

Effikaċja klinika u sigurtà

Fi studji kliniċi ta' daclatasvir flimkien ma' sofosbuvir jew ma' peginterferon alfa u ribavirin, il-valuri ta' HCV RNA fil-plażma tkejlu permezz tat-test COBAS TaqMan HCV (verżjoni 2.0), għal użu mal-High Pure System, b'limitu aktar baxx ta' kwantifikazzjoni (lower level of quantification, LLOQ) ta' 25 IU/mL. SVR kien l-ewwel punt ta' riferiment sabiex tiġi stabbilita r-rata ta' kura ta' HCV, li kienet definita bħala HCV RNA inqas minn LLOQ wara 12-il ġimgha wara tmien it-trattament (SVR12) għall-istudji A1444040, ALLY-1 (AI444215), ALLY-2 (AI444216), ALLY-3 (AI444218), A1444042 u A1444043 u bħala HCV RNA mhux osservat wara 24 ġimgha wara tmien it-trattament (SVR24) għall-istudju A1444010.

Daclatasvir flimkien ma' sofosbuvir

L-effikaċja u s-sigurtà ta' daclatasvir 60 mg darba kuljum flimkien ma' sofosbuvir 400 mg darba kuljum fil-kura ta' pazjenti b'infezzjoni kronika bl-HCV, ġew evalwati erba' studji b'tikketta mikxufa (A1444040, ALLY-1, ALLY-2 u ALLY-3).

Fl-istudju A1444040, 211-il adult b'infezzjoni bl-HCV ta' ġenotip 1, 2, jew 3 u minghajr ċirrozi, irċewew daclatasvir u sofosbuvir, bi jew minghajr ribavirin. Fost il-167 pazjent b'infezzjoni ta' ġenotip 1 ta' HCV, 126 ma kinux ħadu kura qabel u 41 kienu ħadu terapija b'korsb'PI (boceprevir jew telaprevir) li ma rnexxietx. L-44 pazjent kollha kemm huma kellhom infezzjoni ta' HCV li kienet jew ta' ġenotip 2 (n=26) jew 3 (n=18) ma kinux ingħataw kura qabel. It-tul tal-kura kien ta' 12-il ġimgha għal 82 pazjent li ma kinux ġew ikkurati qabel għal ġenotip 1 ta' HCV, u 24 ġimgha għall-kumplament tal-pazjent fl-istudju. Il-211-il pazjent, kellhom età medjana ta' 54 sena (medda: 20 sa 70); 83% kienu bojod, 12% kienu suwed/Amerikani-Afrikani, 2% kienu Ażjatiċi; 20% kienu Hispaniċi jew Latini. Il-punteġġ medju fuq il-Fibro Test (assaġġ dijanjostiku mhux invażiv ivvalidat) kien ta' 0.460 (medda: 0.03 sa 0.89). Konverżjoni mill-punteġġ tal-FibroTest għall-punteġġ korrispondenti ta' METAVIR tissuggerixxi li 35% tal-pazjenti kollha (49% tal-pazjenti b'falliment ta' PI, 30% ta' pazjenti b'ġenotip 2 jew 3) kellhom fibrozi tal-fwied ta' $\geq$ F3. Il-maġġoranza tal-pazjenti (71%, li jinkludu 98% b'fallimenti ta' PI ta' qabel) kellhom IL-28B rs12979860 mhux ġenotipi CC.

SVR12 intlaħaq minn 99% tal-pazjenti b'ġenotip 1 ta' HCV, 96% ta' dawk b'ġenotip 2 u 89% ta' dawk b'ġenotip 3 (ara Tabelli 6 u 7). Ir-rispons kien malajr (tagħbija virali f'Ġimgha 4 wera li aktar minn 97% ta' pazjenti rrispondew għat-terapija) u ma kienx influwenzat minn sottotip ta' HCV (1a/1b), ġenotip IL28B, jew l-użu ta' ribavirin. Fost pazjenti li ma ġewx ikkurati qabel ir-riżultati ta' HCV RNA fiż-żewġ Ġimghat ta' segwiment, Ġimgha 12 u Ġimgha 24, il-konkordanza bejn SVR12 u SVR24 kienet 99.5% indipendentement mit-tul tal-kura.

Pazjenti b'ġenotip 1 ta' HCV li ma ġewx ikkurati qabel li rċewew 12-il ġimgha ta' kura kellhom rispons simili għal dawk ikkurati għal 24 ġimgha (Tabella 6).

Tabella 6: Riżultati tat-trattament, daclatasvir flimkien ma' sofosbuvir, HCV ġenotip 1 fl-Istudju A1444040

	Pazjenti li ma kinux ikkurati qabel			Fallimenti qabel b'telaprevir jew boceprevir		
	daclatasvir + sofosbuvir N=70	daclatasvir + sofosbuvir + ribavirin N=56	Kollha N=126	daclatasvir + sofosbuvir N=21	daclatasvir + sofosbuvir + ribavirin N=20	Kollha N=41
Tmien it-trattament HCV RNA mhux osservat	70 (100%)	56 (100%)	126 (100%)	19 (91%)	19 (95%)	38 (93%)
SVR12 (globali)*	70 (100%)	55 (98%)*	125 (99%)*	21 (100%)	20 (100%)	41 (100%)
Tul ta' trattament ta' 12-il ġimgha	41/41 (100%)	40/41 (98%)	81/82 (99%)	--	--	--
Tul ta'	29/29	15/15	44/44 (100%)	21 (100%)	20 (100%)	41 (100%)

Tabella 6: Riżultati tat-trattament, daclatasvir fimkien ma' sofosbuvir, HCV ġenotip 1 fl-Istudju AI444040

trattament ta' 24 ġimgħa	(100%)	(100%)				
≥ fibrozi tal-fwied F3	--	--	41/41 (100%)	--	--	20/20 (100%)

* Pazjenti li kellhom tagħrif nieqes fil-Ġimgħa 12 ta' follow-up ġew ikkunsidrati bħala li rrispondew jekk il-valur li jmiss disponibbli tagħhom ta' HCV RNA kien <LLOQ. Pazjent wiehed li ma kellux kura qabel kellu d-dejta ta' Ġimgħa 12 u 24 nieqsa.

Tabella 7: Riżultati tat-trattament, daclatasvir flimkien ma' sofosbuvir għal 24 ġimgħa, pazjenti li ma ġewx ittrattati qabel b'HCV ġenotip 2 jew 3 fl-Istudju AI444040

	Ġenotip 2		Ġenotip 3			
	daclatasvir + sofosbuvir N=17	daclatasvir + sofosbuvir + ribavirin N=9	Ġenotip 2 Kollha N=26	daclatasvir + sofosbuvir N=13	daclatasvir + sofosbuvir + ribavirin N=5	Ġenotip 3 Kollha N=18
Tmien it-trattament HCV RNA mhux osservat	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%)
≥ fibrozi tal-fwied F3			8/8 (100%)			5/5 (100%)
Falliment viroloġiku						
Skoperta viroloġika**	0	0	0	1 (8%)	0	1 (6%)
Rikaduta**	0	0	0	1/11 (9%)	0	1/16 (6%)

* Pazjenti li kellhom tagħrif nieqes fil-Ġimgħa 12 ta' follow-up kienu ikkunsidrati li rrispondew jekk il-valur ta' wara disponibbli tagħhom ta' HCV RNA kien < LLOQ. Pazjent wiehed b'infezzjoni ta' HCV ta' ġenotip 2 kellu d-dejta ta' Ġimgħa 12 u 24 ta' wara l-kura nieqsa.

** Il-pazjent bi skoperta viroloġika ssodisfa d-definizzjoni ta' protokoll originali ta' LLOQ ta' HCV RNA kkonfermat, li ġie osservat fil-Ġimgħa 8 ta' trattament. Ir-rikaduta kienet definita HCV RNA ≥ LLOQ waqt follow-up wara HCV RNA < LLOQ fi tmien ta' trattament. Ir-rikaduta tinkludi osservazzjonijiet ta' follow-up f'Ġimgħa 24.

Ċirrozi avanzata u wara trapjant tal-fwied (ALLY-1)

Fl-istudju ALLY-1, il-kors ta' daclatasvir, sofosbuvir, u ribavirin mogħtija għal 12-il ġimgħa kien evalwat f'113-il adult b'epatite C kronika u ċirrozi ta' Child-Pugh A, B jew C (n=60) jew rikorrenza HCV wara trapjant tal-fwied (n=53). Il-pazjenti infettati bil-ġenotip 1, 2, 3, 4, 5 jew 6 tal-HCV kienu eligibbli biex jirreġistraw. Il-pazjenti rċevew 60 mg ta' daclatasvir darba kuljum, 400 mg ta' sofosbuvir darba kuljum, u ribavirin (doża tal-bidu ta' 600 mg) għal 12-il ġimgħa u kienu ssorveljati għal 24 ġimgħa wara l-kura. Id-demografija tal-pazjenti u l-karatteristiċi ewlenin tal-marda huma miġbura fil-qosor f'Tabella 8.

Tabella 8: Demografija u karatteristiċi ewlenin tal-marda fl-Istudju ALLY-1

	Koorti ċirrotika N=60	Wara Trapjant tal-Fwied N=53
Età (snin): medjan (medda)	58 (19-75)	59 (22-82)
Razza: Bojod	57 (95%)	51 (96%)
Suwed/Afrikani-	3 (5%)	1 (2%)
Amerikani		
Ohrajn	0	1 (2%)

Tabella 8: Demografija u karatteristiċi ewlenin tal-marda fl-Istudju ALLY-1

	Koorti ċirrotika N=60	Wara Trapjant tal-Fwied N=53
Ġenotip tal-HCV:		
1a	34 (57%)	31 (58%)
1b	11 (18%)	10 (19%)
2	5 (8%)	0
3	6 (10%)	11 (21%)
4	4 (7%)	0
6	0	1 (2%)
Stadju tal-fibrozi		
F0	0	6 (11%)
F1	1 (2%)	10 (19%)
F2	3 (5%)	7 (13%)
F3	8 (13%)	13 (25%)
F4	48 (80%)	16 (30%)
Mhux irrapportat	0	1 (2%)
Klassijiet CP		ND
CP A	12 (20%)	
CP B	32 (53%)	
CP C	16 (27%)	
Punteġġ MELD		ND
medja	13.3	
medjan	13.0	
Q1, Q3	10, 16	
Min, Mass	8, 27	

ND (Not determined): Mhux determinat

SVR12 inkiseb minn 83% (50/60) tal-pazjenti fil-koorti taċ-ċirrozi, b'differenza kbira bejn pazjenti b'Child-Pugh A jew B (92-94%) meta mqabbel ma' dawg b'Child-Pugh C u 94% tal-pazjenti fil-koorti ta' wara trapjant tal-fwied (Tabella 9). Ir-rati ta' SVR kienu komparabbli irrispettivament mill-età, ir-razza, is-sess, l-istatus allele IL28B, jew il-livell HCV RNA fil-linja bażi. Fil-koorti taċ-ċirrozi, 4 pazjenti b'karċinoma epatoċellulari sarilhom trapjant tal-fwied wara jum sa 71 jum ta' kura; 3 mill-4 pazjenti rċewew 12-il ġimgha ta' estensjoni ta' kura ta' wara trapjant tal-fwied u pazjent wiehed, ikkurat għal 23 jum qabel it-trapjant, ma rċewewx estensjoni tal-kura. L-4 pazjenti kollha kisbu SVR12.

Tabella 9: Riżultati tal-kura, daclatasvir f'kombinazzjoni ma' sofosbuvir u ribavirin għal 12-il ġimgha, pazjenti b'ċirrozi jew rikorrenza HCV wara trapjant tal-fwied, Studju ALLY-1

	Koorti ċirrotika N=60		Wara Trapjant tal-Fwied N=53	
Tmien tal-kura				
HCV RNA mhux osservat	58/60 (97%)		53/53 (100%)	
	SVR12	Rikaduta	SVR12	Rikaduta
Il-pazjenti kollha	50/60 (83%)	9/58* (16%)	50/53 (94%)	3/53 (6%)
Ċirrozi			ND	ND
CP A	11/12 (92%)	1/12 (8%)		
CP B	30/32 (94%)	2/32 (6%)		
CP C	9/16 (56%)	6/14 (43%)		

Tabella 9: Riżultati tal-kura, daclatasvir f'kombinazzjoni ma' sofosbuvir u ribavirin għal 12-il ġimgha, pazjenti b'ċirrozi jew rikorrenza HCV wara trapjant tal-fwied, Studju ALLY-1

	Koorti ċirrotika N=60		Wara Trapjant tal-Fwied N=53	
Ġenotip 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%)
Ġenotip 2	4/5 (80%)	1/5 (20%)	--	--
Ġenotip 3	5/6 (83%)	1/6 (17%)	10/11 (91%)	1/11 (9%)
Ġenotip 4	4/4 (100%)	0%	--	--
Ġenotip 6	--	--	1/1 (100%)	0%

ND: Mhux determinat

* Żewġ pazjenti kellhom HCV RNA rilevabbli fit-tmiem tal-kura; wiehed minn dawn il-pazjenti laħqu SVR.

Koinfezzjoni ta' HCV/HIV (ALLY-2)

Fl-Istudju ALLY-2, il-kombinazzjoni ta' daclatasvir u sofosbuvir mogħtija għal 12-il ġimgha kienet evalwata f'153 adult b'koinfezzjoni kronika tal-epatite C u HIV; 101 pazjent qatt ma ġew ikkurati qabel għal HCV u 52 pazjent fallew terapija HCV qabel. Pazjenti infettati b'ġenotip 1, 2, 3, 4, 5, jew 6 ta' HCV kienu eliġibbli biex jirreġistraw, inklużi pazjenti b'ċirrozi kumpensata (Child-Pugh A). Id-doża ta' daclatasvir kienet aġġustat għall-użu antiretrovirali fl-istess hin. Id-demografija tal-pazjenti u l-karatteristiċi tal-marda tal-linja bażi huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 10.

Tabella 10: Demografija u karatteristiċi tal-linja bażi fl-Istudju ALLY-2

Dispożizzjoni tal-pazjent	daclatasvir + sofosbuvir 12-il ġimgha N=153
Età (snin): medjan (medda)	53 (24-71)
Razza:	
Bojod	97 (63%)
Suwed/Afrikani-Amerikani	50 (33%)
Oħrajn	6 (4%)
Ġenotip HCV:	
1a	104 (68%)
1b	23 (15%)
2	13 (8%)
3	10 (7%)
4	3 (2%)
Ċirrozi kumpensata	24 (16%)
Terapija tal-HIV konkomitanti:	
Ibbażata fuq PI	70 (46%)
Ibbażata fuq NNRTI	40 (26%)
Oħrajn	41 (27%)
Xejn	2 (1%)

B'mod ġenerali, SVR12 inkiseb minn 97% (149/153) tal-pazjenti mogħtija daclatasvir u sofosbuvir għal 12-il ġimgha f'ALLY-2. Ir-rati ta' SVR kienu >94% fil-korsijiet ta' terapija antiretrovirali kombinata (combination antiretroviral therapy, cART) kollha, inkluż terapiji msahħa bbażati inibituri fuq PI-, NNRTI-, u integrase msahħa (integrase strand transfer inhibitor, INSTI).

Ir-rati ta' SVR kienu komparabbli irrispettivament mill-kors tal-HIV, l-età, ir-razza, is-sess, l-istatus allele IL28B, jew il-livell ta' HCV RNA fil-linja bażi. Ir-riżultati b'esperjenza ta' kura ta' qabel huma murija f'Tabella 11.

It-tielet grupp ta' kura fl-istudju ALLY-2 inkluda 50 pazjent koinfettati b'HIV li qatt ma ġew ikkurati qabel għal HCV li rċevew daclatasvir u sofosbuvir għal 8 ġimghat. Id-demografija u l-karatteristiċi tal-linja bażi ta' dawn il-50 pazjent kienu generalment komparabbli ma' daww ta' pazjenti li rċevew 12-il ġimgha ta' kura ta' studju. Ir-rata ta' SVR għal pazjenti kkurati għal 8 ġimghat kienet aktar baxxa b'dan it-tul ta' kura kif miġbur fil-qosor fit-Tabella 11.

Tabella 11: Riżultati tal-kura, daclatasvir f'kombinazzjoni ma' sofosbuvir f'pazjenti b'koinfezzjoni HCV/HIV fl-istudju ALLY-2

	8 ġimghat ta' terapija	12-il ġimgha ta' terapija	
	Pazjenti li qatt ma ġew ikkurati qabel għal HCV	Pazjenti li qatt ma ġew ikkurati qabel għal HCV	Pazjenti li ġew ikkurati qabel għal HCV*
	N=50	N=101	N=52
Tmien il-kura HCV RNA mhux osservat	50/50 (100%)	100/101 (99%)	52/52 (100%)
SVR12	38/50 (76%)	98/101 (97%)	51/52 (98%)
L-ebda ċirrożi**	34/44 (77%)	88/90 (98%)	34/34 (100%)
B'ċirrożi**	3/5 (60%)	8/9 (89%)	14/15 (93%)
Ġenotip 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%)
Ġenotip 2	5/6 (83%)	11/11 (100%)	2/2 (100%)
Ġenotip 3	2/3 (67%)	6/6 (100%)	4/4 (100%)
Ġenotip 4	0	1/1 (100%)	2/2 (100%)
Falliment viroloġiku			
HCV RNA osservat fi tmien il-kura	0	1/101 (1%)	0
Rikaduta	10/50 (20%)	1/100 (1%)	1/52 (2%)
Dejta ta' wara l-kura nieqsa	2/50 (4%)	1/101 (1%)	0

* Prinċipalment terapija bbażata fuq interferon +/-NS3/4 PI.

** Iċ-ċirrożi kienet iddeterminata minn bijopsija tal-fwied, FibroScan >14.6 kPa, jew puntegg ta' FibroTest ≥0.75 u aspartate aminotransferase (AST): indiċi tal-proporzjon tal-plejtlits (APRI) >2. F'5 pazjenti, l-istatus taċ-ċirrożi ma kienx determinat.

Ġenotip 3 tal-HCV (ALLY-3)

Fl-istudju ALLY-3, il-kombinazzjoni ta' daclatasvir u sofosbuvir mogħtija għal 12-il ġimgha, ġiet evalwata f'152 adult infettati b'HCV ta' ġenotip 3; 101 pazjent qatt ma rċevew kura fil-passat u 51 pazjent ma rnekkietilhomx terapija antivirali fil-passat. Il-medjan tal-età kien ta' 55 sena (medda: 24 sa 73); 90% tal-pazjenti kienu bojod; 4% kienu suwed/Amerikani-Afrikani; 5% kienu Asjatiċi; 16% kienu Ispaniċi jew mill-Amerika Latina. Il-medjan tal-ammont virali kien ta' 6.42 log₁₀ IU/mL, u 21% tal-pazjenti kellhom ċirrożi kkompensata. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (61%) kellhom ġenotipi IL-28B rs12979860 mhux CC.

SVR12 inkiseb f'90% tal-pazjenti li qatt ma rċewew kura fil-passat u f'86% tal-pazjenti li rċewew kura fil-passat. Ir-rispons kien rapidu (l-ammont virali fir-Raba' Ġimgħa wera li aktar minn 95% tal-pazjenti rrispondew għat-terapija) u ma kienx influwenzat mill-ġenotip IL28B. Ir-rati ta' SVR12 kienu aktar baxxi fost pazjenti b'ċirrozi (ara Tabella 12).

Tabella 12: Riżultati tal-kura, daclatasvir flimkien ma' sofosbuvir għal 12-il ġimgħa, pazjenti b'HCV ta' ġenotip 3 fi Studju ALLY-3

	Qatt ma rċewew kura fil-passat N=101	Irċewew kura fil- passat* N=51	Total N=152
Tmien tal-kura HCV RNA mhux osservat	100 (99%)	51 (100%)	151 (99%)
SVR12	91 (90%)	44 (86%)	135 (89%)
L-ebda ċirrozi**	73/75 (97%)	32/34 (94%)	105/109 (96%)
B'ċirrozi**	11/19 (58%)	9/13 (69%)	20/32 (63%)
Insuffiċjenza viroloġika			
Breakthrough viroloġiku	0	0	0
HCV RNA li seta' jiġi rilevat fit-tmien tal-kura	1 (1%)	0	1 (0.7%)
Rikaduta	9/100 (9%)	7/51 (14%)	16/151 (11%)

* Prinċiparjament terapija bbażata fuq interferon, iżda 7 pazjenti rċewew sofosbuvir + ribavirin, u 2 pazjenti rċewew inibitur ta' cyclophilin.

** L-ċirrozi ġiet stabbilita permezz ta' bijopsija tal-fwied (METAVIR F4) għal 14-il pazjent, FibroScan ta' >14.6 kPa għal 11-il pazjent jew punteġġ ta' FibroTest ta' ≥ 0.75 u aspartate aminotransferase (AST): indiċi tal-proporzjon tal-plejtlits (APRI) ta' > 2 għal 7 pazjenti. Għal 11-il pazjent, l-istat ta' ċirrozi kien nieqes jew mhux konklużiv (punteġġ ta' FibroTest ta' > 0.48 sa < 0.75 jew APRI > 1 sa ≤ 2).

Użu ta' Kompassjoni

Pazjenti b'infezzjoni bl-HCV (tal-ġenotipi kollha) f'riskju għoli ta' dikompensazzjoni jew mewt fi żmien 12-il xahar jekk ma jiġux ikkurati, ġew ikkurati fil-programmi ta' użu ta' kompassjoni. Pazjenti b'infezzjoni ta' ġenotip 3 ġew ikkurati b'daclatasvir + sofosbuvir +/- ribavirin għal 12 jew 24 ġimgħa, meta l-itwal perjodu ta' kura ġie assoċjat ma' riskju aktar baxx ta' rikaduta (madwar 5%) f'analizi preliminari. Ir-rilevanza tal-inkluzjoni ta' ribavirin bhala parti mill-kors ta' 24 ġimgħa mhijiex ċara. F'koorti wiehed, il-maġġoranza tal-pazjenti ġew ikkurati b'daclatasvir + sofosbuvir + ribavirin għal 12-il ġimgħa. Ir-rata ta' rikaduta kienet ta' madwar 15%, u kienet simili għal pazjenti b'Child-Pugh A, B u C. Il-programmi ma jippermettux paragun dirett tal-effikaċja bejn il-korsijiet ta' 12 u 24 ġimgħa.

Daclatasvir f'kombinazzjoni ma' peginterferon alfa u ribavirin

A1444042 u A1444010 kienu studji li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, u double-blind li evalwaw l-effikaċja u s-sigurtà ta' daclatasvir flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin (pegINF/RBV) fit-trattament ta' infezzjoni ta' HCV f'adulti li ma ġewx ittrattati qabel u mard tal-fwied kumpensat (li jinkludi ċ-ċirrozi). A1444042 irreġistra pazjenti b'infezzjoni ta' HCV ġenotip 4 u A1444010 irreġistra pazjenti jew b'ġenotip 1 jew 4. A1444043 kien studju b'fergħa waħda, b'tikketta mikxufa, ta' daclatasvir ma' pegINF/RBV f'adulti li qatt ma ġew ikkurati qabel b'infezzjoni kronika tal-ġenotip 1 tal-HCV li kienu ko-infettati bl-HIV.

A1444042: Il-pazjenti rċewew daclatasvir 60 mg darba kuljum (n=82) jew placebo (n=42) flimkien ma' IFN/RBV għal 24 ġimgħa. Pazjenti fil-grupp ta' trattament ta' daclatasvir li ma kellhomx HCV RNA mhux osservat f'Ġimgħa 4 kif ukoll f'Ġimgħa 12 u l-pazjenti kollha ttrattati bi placebo baqgħu jiehdu pegINF/RBV għal 24 ġimgħa oħra. Pazjenti ttrattati kellhom età medjana ta' 49 sena (medda: 20 sa 71 sena); 77% tal-pazjenti kienu bojod; 19% kienu suwed/ Afrikani-Amerikani; 4% kienu Ispaniċi jew Latini. Għaxra fil-mija ta' pazjenti kellhom ċirrozi kumpensata u 75% tal-pazjenti kellhom IL-28B

rs12979860 mhux ġenotip CC. Riżultati ta' trattament fl-istudju A1444042 huma ppreżentati f'Tabella 13. Ir-rispons kien wieħed rapidu (f'Ġimgha 4, 91% ta' pazjenti ttrattati b'daclatasvir kellhom HCV RNA <LLOQ). Rati ta' SVR12 kienu oghla għal pazjenti bil-ġenotip CC ta' IL-28B milli daww għal ġenotipi mhux CC u għal pazjenti b'linja bażi ta' HCV RNA ta' 800,000 IU/mL imma b'mod konsistenti oghla fil-pazjenti ttrattati b'daclatasvir milli għal pazjenti ttrattati bi placebo fis-sottogruppi kollha.

A1444010: Pazjenti li rċievew daclatasvir 60 mg darba kuljum (n=158) jew placebo (n=78) flimkien ma' pegIFN/RBV matul Ġimgha 12. Il-pazjenti kienu assenjati fuq daclatasvir 60 mg darba kuljum fil-grupp ta' kura li kellu HCV RNA <LLOQ f'Ġimgha 4 u mhux osservat f'Ġimgha 10 kienu mbagħad magħżula b'mod każwali biex jirċievu 12-il ġimgha oħra ta' daclatasvir 60 mg + pegIFN/RBV jew placebo + pegIFN/RBV għal tul totali ta' trattament ta' 24 ġimgha. Pazjenti li oriġinarjament kienu assenjati fil-grupp tal-placebo u daww fil-grupp ta' daclatasvir li ma kisbux HCV RNA <LLOQ f'Ġimgha 4 u mhux osservat wara Ġimgha 10 baqqu jiehdu pegIFN/RBV sabiex temmew 48 ġimgha ta' kura. 50 sena (medda: 18 sa 67); 79% tal-pazjenti kienu bojod, 13% kienu suwed/Amerikani-Afrikani, 1% kien Azjatiku, 9% kienu Hispaniċi jew Latini. Seba' fil-mija tal-pazjenti kellhom ċirrozi kkompensata; 92% kellhom ġenotip 1 (72% 1a u 20% 1b) u 8% kellhom ġenotip 4 ta' HCV; 65% tal-pazjenti kellhom ġenotipi mhux CC ta' IL-28B rs12979860.

Ir-riżultati tat-trattament fi studju A1444010 għal pazjenti b'HCV ġenotip 4 huma ppreżentati f'Tabella 13. Għal HCV ta' ġenotip 1, rati ta' SVR 12 kienu 64% (54% għal 1a; 84% għal 1b) għal pazjenti kkurati b'daclatasvir + pegIFN/RBV u 36% għal pazjenti ttrattati bi placebo + pegIFN/RBV. Għal pazjenti b'HCV ittrattati b'daclatasvir riżultati ta' HCV RNA fiż-żewġ ġimghat ta' segwiment, il-Ġimghat 12 u 24, il-konkordanza ta' SVR12 u SVR 24 kienet 97% għal ġenotip 1 ta' HCV u 100% għal ġenotip 4 ta' HCV.

Tabella 13: Riżultati tat-trattament, daclatasvir flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin (pegIFN/RBV), pazjenti b'HCV ġenotip 4 li ma kinx ġew ittrattati qabel

	Studju A1444042		Studju A1444010	
	daclatasvir + pegIFN/RBV N=82	pegIFN/RBV N=42	daclatasvir + pegIFN/RBV N=12	pegIFN/RBV N=6
Tmien it-trattament				
HCV RNA mhux osservat	74 (90%)	27 (64%)	12 (100%)	4 (67%)
SVR12*	67 (82%)	18 (43%)	12 (100%)	3 (50%)
L-ebda ċirrozi	56/69 (81%)**	17/38 (45%)	12/12 (100%)	3/6 (50%)
Biċ-ċirrozi	7/9 (78%)**	1/4 (25%)	0	0
Falliment viroloġiku				
Falliment viroloġiku waqt it-trattament	8 (10%)	15 (36%)	0	0
Rikaduta	2/74 (3%)	8/27 (30%)	0	1/4 (25%)

* Pazjenti li kellhom dejta nieqsa fil-Ġimgha 12 ta' follow-up kienu kkunsidrati li rrispondew jekk il-valur ta' wara disponibbli tagħhom ta' HCV RNA kien <LLOQ.

** L-istat ta' ċirrozi ma kienx irrappurtat għal erba' persuni fil-grupp ta' daclatasvir + peg IFN/RBV.

A1444043: 301 pazjent li qatt ma ġew ikkurati qabel b'infezzjoni tal-ġenotip 1 tal-HCV u ko-infezzjoni tal-HIV (10% b'ċirrozi kkompensata) kienu kkurati b'daclatasvir flimkien ma' pegIFN/RBV. Id-doża ta' daclatasvir kienet ta' 60 mg darba kuljum, b'aġġustamenti fid-doża għal użu antiretrovirali konkumitanti (ara sezzjoni 4.5). Il-pazjenti li jilhqqu rispons viroloġiku [HCV RNA mhux osservat fil-

ġimghat 4 u 12] lestew it-terapija wara 24 ġimgha filwaqt li dawk li ma lahqx rispons viroloġiku rċewew 24 ġimgha addizzjonali ta' kura b' pegIFN/RBV, biex ilestu total ta' 48 ġimgha ta' terapija ta' studju. SVR12 intlaħaq minn 74% tal-pazjenti f'dan l-istudju (ġenotip 1a: 70%, ġenotip 1b: 79%).

Tagħrif ta' effikaċja fuq perijodu ta' żmien twil

Tagħrif limitat huwa disponibbli dwar studju għaddej fuq segwiment sabiex jiġi analizzat it-tul ta' żmien ta' rispons sa 3 snin wara kura b' daclatasvir. Fost pazjenti li kisbu SVR12 b' daclatasvir u sofosbuvir (± ribavirin) b'tul ta' żmien medjan ta' segwiment wara SVR12 ta' 15-il xahar, ma kien seħħ l-ebda rkadar. Fost pazjenti li kisbu SVR12 b' daklatasvir +, pegIFN/RBV b'tul ta' żmien medjan ta' segwiment wara SVR12 ta' 22 xahar, 1% ta' pazjenti kienu rkadaw.

Reżistenza fi studji kliniċi

Frekwenza ta' varjanti assoċjati mar-reżistenza ta' NS5A fil-linja bażi (resistance-associated variants, RAVs)

NS5A RAVs fil-linja bażi kienu osservati b'mod frekwenti fi studji kliniċi ta' daclatasvir. F'9 studji tal-fażi 2/3 b' daclatasvir flimkien ma' peginterferon alfa + ribavirin jew flimkien ma' sofosbuvir +/- ribavirin, il-frekwenzi li ġejjin ta' RAVs b'hal dawn dehru fil-linja bażi: 7% f' infezzjoni tal-ġenotip 1a (M28T, Q30, L31, u/ jew Y93), 11% f' infezzjoni tal-ġenotip 1b (L31 u/ jew Y93H), 51% fl-infezzjoni tal-ġenotip 2 (L31M), 8% fl-infezzjoni tal-ġenotip 3 (Y93H) u 64% f' infezzjoni tal-ġenotip 4 (L28 u/ jew L30).

Daclatasvir flimkien ma' sofosbuvir

Impatt tal-NS5A RAVs fil-linja bażi fuq rati ta' kura

L-NS5A RAVs fil-linja bażi deskritti hawn fuq ma kellhom l-ebda impatt kbir fuq ir-rati ta' kura f'pazjenti kkurati b' sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirin, bl-eċċezzjoni tal-Y93H RAV fl-infezzjoni tal-ġenotip 3 (osservata f' 16/192 [8%] tal-pazjenti). Ir-rata ta' SVR12 f'pazjenti infettati bil-ġenotip 3 b'dan l-RAV hija mnaqqsa (fil-prattika b'hal rikaduta wara r-rispons ta' tmiem il-kura), speċjalment f'pazjenti biċ-ċirrozi. Ir-rata ta' kura ingenerali għal pazjenti infettati bil-ġenotip 3 li kienu kkurati għal 12-il ġimgha b' sofosbuvir + daclatasvir (mingħajr ribavirin) fil-preżenza u l-assenza ta' Y93H RAV kienet ta' 7/13 (54%) u 134/145 (92%), rispettivament. Ma kienx hemm Y93H RAV preżenti fil-linja bażi għal pazjenti infettati bil-ġenotip 3 ikkurati għal 12-il ġimgha b' sofosbuvir + daclatasvir + ribavirin, u allura r-riżultati tal-SVR ma jistgħux jiġu vvalutati.

Reżistenza li qiegħda tiżviluppa

F'analizi miġbura ta' 629 pazjent li rċewew daclatasvir u sofosbuvir b'ribavirin jew mingħajr fl-istudji ta' Fażi 2 u 3 għal 12 jew 24 ġimgha, 34 pazjent ikkwalifikaw għal analizi tar-reżistenza minhabba insuffiċjenza viroloġika jew minhabba li waqfu kmieni mill-istudju u li għandhom HCV RNA akbar minn 1,000 IU/mL. Varjanti assoċjati mar-reżistenza ta' NS5A li żviluppaw li ġew osservati huma rrapportati fit-Tabella 14.

Tabella 14: Sommarju ta' sostituzzjonijiet HCV NS5A li għadhom kif jiżviluppaw li ġew osservati fuq jew matul is-segwitu ta' individwi kkurati mingħajr SVR12 infettati b'HCV tal-ġenotipi 1 sa 3

Kategorija/ Sostituzzjoni, n (%)	Ġenotip 1a N=301	Ġenotip 1b N=79	Ġenotip 2 N=44	Ġenotip 3 N=197
Pazjenti li ma wrewx rispons (mhux SVR12)	14*	1	2*	21**
b'sekwenza tal-linja bażi u mhux tal-linja bażi b'	12	1	1	20
NS5A RAVs li qiegħdin jiżviluppaw***	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%)

Tabella 14: Sommarju ta' sostituzzjonijiet HCV NS5A li ghadhom kif jiżviluppaw li ġew osservati fuq jew matul is-segwitu ta' individwi kkurati minghajr SVR12 infettati b'HCV tal-ġenotipi 1 sa 3

Kategorija/ Sostituzzjoni, n (%)	Ġenotip 1a N=301	Ġenotip 1b N=79	Ġenotip 2 N=44	Ġenotip 3 N=197
P32-delezzjoni	0	1 (100%)	0	0
H58: D, P	2 (17%)	--	--	--
S62: L	--	--	--	2 (10%)
Y93: C, H, N	2 (17%)	0	0	11 (55%)

* Pazjent(i) mitlufa għas-segwitu

** Pazjent wiehed ikkunsidrat bħala falliment tal-protokoll (mhux SVR) kiseb SVR

*** NS5A RAVs issorveljati f'pożizzjonijiet tal-aċidu amminiku huma 28, 29, 30, 31, 32, 58, 62, 92, u 93

Is-sostituzzjoni ta' S282T ta' sofosbuvir assoċjata mar-reżistenza żviluppat f'pazjent wiehed mhux SVR12 infettat bil-ġenotip 3.

L-ebda dejta ma kienet disponibbli fuq il-persistenza ta' sostituzzjonijiet ta' daclatasvir assoċjati mar-reżistenza lil hinn minn 6 xhur wara l-kura f'pazjenti kkurati b'daclatasvir u sofosbuvir b'ribavirin jew minghajru. Sostituzzjonijiet li qeghdin jiżviluppaw ta' daclatasvir assoċjati mar-reżistenza ntwerew li jippersistu għal sentejn wara l-kura u lil hinn għal pazjenti kkurati b'korsijiet oħra bbażati fuq daclatasvir.

Daclatasvir flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin

NS5A RAVs fil-linja bażi (f'M28T, Q30, L31, u Y93 għall-ġenotip 1a; f'L31 u Y93 għall-ġenotip 1b) iżidu r-riskju ta' nuqqas ta' rispons f'pazjenti li qatt ma ġew ikkurati qabel infettati b'infezzjoni ta' ġenotip 1a u ġenotip 1b. L-impatt ta' NS5A RAVs fil-linja bażi fuq ir-rati tal-kura tal-infezzjoni ta' ġenotip 4 mhuwiex apparenti.

F'każ ta' nuqqas ta' rispons għat-terapija b'daclatasvir + peginterferon alfa + ribavirin, NS5A RAVs ħarġu b'mod ġenerali meta kien hemm falliment (139/153 ġenotip 1a u 49/57 ġenotip 1b). L-aktar NS5A RAVs misjuba b'mod komuni kienu jinkludu Q30E jew Q30R flimkien ma' L31M. Il-maġġoranza ta' fallimenti ta' ġenotip 1a kellhom varjanti NS5A emergenti osservati fi Q30 (127/139 [91%]) u l-maġġoranza ta' fallimenti ta' ġenotip 1b kellhom varjanti ta' NS5A emergenti osservati f'L31 (37/49 [76%]) u jew Y93H (34/49 [69%]). F'numri limitati ta' pazjenti infettati b'ġenotip 4 b'nuqqas ta' rispons, ġew osservati is-sostituzzjonijiet L28M u L30H/S fil-falliment.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'daclatasvir f'wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura ta' epatite Ċ kronika (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' daclatasvir ġew evalwati f'individwi adulti b'saħħithom u f'pazjenti b'HCV kronika. Wara dożi orali multipli ta' daclatasvir 60 mg darba kuljum flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin f'pazjenti li ma kinux ikkurati qabel b'HCV kroniku ta' ġenotip 1, il-medja ġeometrika (CV%) ta' daclatasvir C_{mass} kienet 1,534 (58) ng/mL, AUC_{0-24} siegħa kienet ta' 14,122 (70) ng•h/mL, u C_{min} kienet ta' 232 (83) ng/mL.

Assorbiment

Daclatasvir mogħti bħala pillola ġie assorbit malajr wara dożi orali multipli bl-ogħla konċentrazzjonijiet tal-plażma jintlahqu bejn siegħa u sagħtejn wara.

Daclatasvir C_{mass} , AUC , u C_{min} żdiedu f'manjiera kważi proporzjonali mad-doża. L-istadju fiss intlaħaq wara 4 ijiem b'teħid ta' darba kuljum. Fid-doża ta' 60 mg, l-esponiment għal daclatasvir kien simili bejn individwi b'saħħithom u pazjenti infettati b'HCV.

Studji *in vitro* u *in vivo* wrew li daclatasvir huwa sottostrat ta' P-gp. Il-bijodisponibilità assoluta tal-formulazzjoni tal-pillola hi ta' 67%.

Effett tal-ikel fuq l-assorbiment orali

F'individwi b'saħħithom, l-ghoti ta' pillola ta' daclatasvir 60 mg wara ikla b'ħafna xaham naqqas C_{mass} u AUC bi 28% u 23% ta' daclatasvir, rispettivament, meta mqabbla mal-ghoti f'kondizzjonijiet ta' sawm. L-ghoti ta' pillola ta' daclatasvir 60 mg wara ikla ħafifa ma rriżultax fi tnaqqis fl-esponiment għal daclatasvir.

Distribuzzjoni

Fl-istadju fiss, l-irbit ta' daclatasvir ma' proteini f'pazjenti infettati b'HCV kien ta' madwar 99% u kien indipendenti mid-doża fil-firxa tad-dożi studjati (1 mg sa 100 mg). F'pazjenti li rċiew pillola orali ta' daclatasvir ta' 60 mg segwita minn doża ta' 100 µg ġol-vina ta' [^{13}C , ^{15}N]-daclatasvir, il-volum ta' distribuzzjoni stmat fi stadju fiss kien ta' 47 l. Studji *in vitro* jindikaw li daclatasvir huwa attivament u passivament trasportat fl-epatoċiti. It-trasport attiv permezz ta' OCT1 u ta' trasportaturi tal-assorbiment mhux identifikati oħrajn, iżda mhux permezz ta' trasportatur anjoniku organiku (OAT) 2, polypeptide tal-ko-trasportazzjoni ta' sodium taurocholate (NTCP), jew OATPs.

Daclatasvir huwa impeditur ta' P-gp, OATP1B1 u BCRP. Daclatasvir *in vitro* huwa impeditur ta' trasportaturi ta' teħid mill-kliewi, OAT1 u 3, u OCT2, imma mhux mistenni li jkollu effett kliniku fuq il-farmakokinetika ta' sottostrati ta' dawn it-trasportaturi.

Bijotrasformazzjoni

Studji *in vitro* u *in vivo* wrew li daclatasvir huwa sottostrat ta' CYP3A, b'CYP3A4 ikun l-isoforma ta' CYP ewlieni responsabbli għall-metaboliżmu. L-ebda metabolit ma ċċirkula f'livelli ta' aktar minn 5% tal-konċentrazzjoni tal-ġenitur. Daclatasvir *in vitro* ma impedixxix ($\text{IC}_{50} > 40 \mu\text{M}$) l-enzimi ta' CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, jew 2D6.

Eliminazzjoni

Wara l-ghoti mill-ħalq ta' doża wahda ta' ^{14}C -daclatasvir lil individwi b'saħħithom, 88% tar-radioattività kienet irkuprata fl-ippurgar (53% ta' mediċina mhux mibdula) u 6.6% kienet eliminata fl-awrina (prinċipalment bħala l-mediċina mhix mibdula). Din id-dejta tindika li l-fwied huwa l-organu ta' tneħħija ewlieni għal daclatasvir fil-bnedmin. Studji *in vitro* jindikaw li daclatasvir huwa attivament u passivament trasportat fl-epatoċiti. It-trasport attiv isir permezz ta' OCT1 u trasportaturi tal-assorbiment mhux identifikati oħrajn. Wara l-ghoti ta' dożi multipli ta' daclatasvir f'pazjenti infettati bl-HCV, il-half-life tal-eliminazzjoni terminali ta' daclatasvir varjat bejn 12 u 15-il siegħa. F'pazjenti li rċiew pillola orali ta' daclatasvir 60 mg segwita minn doża ta' 100 µg ġol-vina ta' [^{13}C , ^{15}N]-daclatasvir it-tneħħija totali kienet ta' 4.24 l/h.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

Il-farmakokinetika ta' daclatasvir wara doża orali wahda ta' 60 mg kienet studjata f'individwi b'indeboliment tal-kliewi infettati mhux b'HCV. L-AUC ta' daclatasvir mhix marbuta kienet stmata li hi ta' 18%, 39% u 51% oghla għal individwi b'valuri ta' eliminazzjoni tal-kreatinina (CLcr) ta' 60, 30 u 15 mL/min, rispettivament, meta mqabbel ma' individwi b'funzjoni normali tal-kliewi. Individwi b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju li jeħtiegu emodijalisi, kellhom zieda ta' 27% fl-AUC ta' daclatasvir u zieda ta' 20% fl-AUC mhux imwahhal, meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-kliewi (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

Il-farmakokinetika ta' daclatasvir wara ghotja orali wahda b'doża ta' 30 mg kienu studjati f'individwi mhux infettati b'HCV, li kellhom indeboliment tal-fwied ħafif (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B), u sever (Child-Pugh C) meta mqabbla ma' individwi mhux indeboliti. Is- C_{mass} u l-AUC ta' daclatasvir totali (mediċina mhux marbuta u marbuta ma' proteina) kienu inqas f'individwi b'indeboliment tal-fwied, madanakollu, l-indeboliment tal-fwied ma kellux effett klinikament sinifikanti fuq il-konċentrazzjonijiet tal-mediċina mhix marbuta ta' daclatasvir (ara sezzjoni 4.2).

Anzjani

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni dwar tagħrif minn studji kliniċi indikaw li l-età ma kelliż effett apparenti fuq il-farmakokinetika ta' daclatasvir.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' daclatasvir f'pazjenti pedjatriċi ma gietx evalwata.

Ġeneru sesswali

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni identifikat il-ġeneru sesswali bħala kovarjant statistikament sinifikanti fuq it-tnehhija apparenti ta' daclatasvir orali (CL/F) b'individwi nisa ikollhom CL/F ftit aktar baxx, imma l-qawwa tal-effett fuq l-esponiment għal daclatasvir mhux klinikament importanti.

Razza

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni dwar tagħrif minn studji kliniċi identifikat li r-razza (kategoriji "ohrajn" [pazjenti li mhumiex bojod, suwed jew Asjatiċi] u "suwed") hija kovarjant statistikament sinifikanti fuq it-tnehhija apparenti ta' daclatasvir li jittiehed mill-halq (CL/F) u b'volum apparenti ta' distribuzzjoni (Vc/F) li jirriżulta f'esponimenti ftit oghla meta mqabbla ma' pazjenti bojod, imma l-kobor tal-effett fuq l-esponiment għal daclatasvir mhuwiex klinikament importanti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossikoloġija

Fi studji tat-tossikoloġija b'doża ripetuta fl-annimali, effetti fuq il-fwied (ipertrofija taċ-ċelluli ta' Kupffer/iperplasja, infiltrati ta' ċelluli mononukleari u iperplasja tal-passaġġ biljari) u effetti fil-glandola adrenali (bidliet fil-vakulazzjoni ċitoplasmika u ipertrofija kortikali adrenali/iperplasja) ġew osservati f'esponimenti simili jew kemmxejn oghla mill-esponiment tal-AUC klinika. Fil-klieb, l-ipoċellularità tal-mudullun b'tidliet tal-patoloġija klinika korrelati ġew osservati f'esponimenti li kienu 9 darbiet l-esponiment tal-AUC klinika. Ebda wieħed minn dawn l-effetti ma ġie osservat fil-bnedmin.

Kanċeroġenisi u mutaġenisi

Daclatasvir ma kienx karċinoġeniku fil-ġrieden jew fil-firien f'valuri ta' 8 darbiet jew 4 darbiet, rispettivament, l-esponiment tal-AUC klinika. L-ebda evidenza ta' attività mutaġenika jew klastoġenika ma ġiet osservata f'testijiet ta' mutaġenisi (Ames), analiżi ta' mutazzjoni mammiġenika fiċ-ċelluli tal-ovarji tal-hemster Ċiniż *in vitro*, jew fi studju tal-mikronukleju orali fil-firien *in vivo*.

Fertilità

Daclatasvir ma kellu l-ebda effetti fuq il-fertilità ta' firien nisa, fi kwalunkwe doża ttestjata. L-oghla valur ta' AUC f'nisa mhux affettwati kien ta' 18-il darba l-esponiment AUC klinika. Fil-firien irġiel, effetti fuq punti aħharin ta' riproduzzjoni kienu limitati għal piżijiet mnaqqs ta' buzzieqa tal-prostata/seminali, u zieda minima fi sperma dismorfika f'doża ta' 200 mg/kg/jum; madanakollu, l-ebda riżultat ma affettwa l-fertilità jew l-għadd ta' konċepimenti vijabbli magħmula. L-AUC assoċjata ma' din id-doża fl-irġiel kienet ta' 19-il darba l-esponiment AUC klinika.

Żvilupp embrijo-fetali

Daclatasvir huwa embrijo-tossiku u teratoġeniku fil-firien u fil-klieb f'esponimenti ta' jew oghla minn 4 darbiet aktar (far) u 16-il darba (fenek) l-esponiment AUC klinika. It-tossiċità tal-iżvilupp kienet tikkonsisti minn zieda fl-imwiet embrijo-fetali, tnaqqis fil-piżijiet tal-ġisem tal-fetu, u zieda fl-inċidenza ta' mankamenti fetali u varjazzjonijiet. Fil-firien, il-malformazzjonijiet affettwaw prinċipalment il-moħħ, il-kranju, l-għajnejn, il-widnejn, l-immieher, ix-xufftejn, il-palat jew ir-riġlejn, u fil-fniek, il-kustilji u ż-żona kardjovaskulari. It-tossiċità materna inkluż il-mortalità, aborti, sinjali kliniċi avversi, tnaqqis fil-piż tal-ġisem u fil-konsum tal-ikel ġew innotati fiż-żewġ speċi f'esponimenti ta' 25 darba (firien) u 72 darba (fniek) l-esponiment tal-AUC klinika.

Fi studju tal-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid fil-firien, ma kienx hemm la toossiċità maternali lanqas tal-iżvilupp f'doži ta' 50 mg/kg/jum, assoċjati mal-valuri tal-AUC 2 darbiet l-esponiment tal-AUC

klínika. Fl-oghla doża (100 mg/kg/jum), it-tossicità maternali kienet tinkludi mortalità u distoċja, it-tossicità tal-iżvilupp kienet tinkludi tnaqqis baxx fil-vijabilità tal-wild fil-perijodi ta' waqt it-twelid u ftit wara t-twelid; u tnaqqis fil-piż tal-ġisem li ppersista għal sa meta kibru. Il-valur tal-AUC assoċjata ma' din id-doża kienet ta' 4 darbiet l-esponiment tal-AUC klínika.

Eliminazzjoni fil-ħalib

Daclatasvir kien eliminat fil-ħalib ta' firien li jreddghu b'konċentrazzjonijiet ta' 1.7 sa 2 darbiet il-livelli maternali fil-plażma.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Anhydrous lactose

Microcrystalline cellulose

Croscarmellose sodium

Silicon dioxide (E551)

Magnesium stearate

Il-kisi tar-rita tal-pillola

Hypromellose

Titanium dioxide (E171)

Macrogol 400

Indigo carmine aluminum lake (E132)

Yellow iron oxide (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Daklinza 30 mg u 60 mg pilloli miksija b'rita

30 xahar

Daklinza 90 mg pilloli miksija b'rita

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Polyvinyl Chloride/poly-chloro-tri-fluoro-ethylene (PVC/PCTFE) folja ċara/inforra bil-fojl tal-aluminju.

Daqs tal-pakkett ta' 28 pillola miksija b'rita f'folji pperforati ta' doża waħda.

Daqs tal-pakkett ta' 28 pillola miksija b'rita f'folji kalendarji mhux ipperforati.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ġigijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Ir-Renju Unit

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/939/001
EU/1/14/939/002
EU/1/14/939/003
EU/1/14/939/004
EU/1/14/939/005
EU/1/14/939/006

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 ta' Awwissu 2014

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

{XX/SSSS}

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi agġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe agġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe agġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP agġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taht:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex tiġi stmata r-rikorrenza ta' karċinoma epatoċellulari assoċjata ma' Daklinza, l-MAH se jagħmel studju prospettiv ta' sigurtà bl-użu ta' dejta li ġejja minn koorti ta' grupp ta' pazjenti ddefinit b'mod ċar, abbażi ta' protokoll miftiehem li jistabbilixxi kriterji għar-registrazzjoni u segwitu tal-pazjenti f'termini taż-żmien u l-metodu tal-eżami. Il-protokoll se jiġi sottomess sal-	Q2 2021

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KITBA FUQ IL-KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Daklinza 30 mg pilloli miksija b'rita
daclatasvir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 30 mg ta' daclatasvir (bhala dihydrochloride).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose.
Ara l-fuljett tal-pakkett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola miksija b'rita
28 x 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/939/001 28 pillola (pakkett kalendarju)
EU/1/14/939/002 28 x 1 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Daklinza 30 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
KITBA FUQ IL-FOLJA TA' DOŻA UNIKA (IPPERFORATA)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Daklinza 30 mg pilloli
daclatasvir

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

BMS

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
KITBA FUQ IL-FOLJA KALENDARJA (MHUX IPPERFORATA)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Daklinza 30 mg pilloli
daclatasvir

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

5. OHRAJN

It-Tnejn It-Tlieta L-Erbgha Il-Hamis Il-Gimgha Is-Sibt Il-Hadd

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KITBA FUQ IL-KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Daklinza 60 mg pilloli miksija b'rita
daclatasvir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 60 mg ta' daclatasvir (bhala dihydrochloride).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose.
Ara l-fuljett tal-pakkett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola miksija b'rita
28 x 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/939/003 28 pillola (pakkett kalendarju)
EU/1/14/939/004 28 x 1 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Daklinza 60 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
KITBA FUQ IL-FOLJA TA' DOŻA UNIKA (IPPERFORATA)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Daklinza 60 mg pilloli
daclatasvir

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

BMS

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
KITBA FUQ IL-FOLJA KALENDARJA (MHUX IPPERFORATA)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Daklinza 60 mg pilloli
daclatasvir

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

5. OHRAJN

It-Tnejn It-Tlieta L-Erbgħa Il-Hamis Il-Ġimgħa Is-Sibt Il-Ħadd

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KITBA FUQ IL-KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Daklinza 90 mg pilloli miksija b'rita
daclatasvir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 90 mg ta' daclatasvir (bhala dihydrochloride).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose.
Ara l-fuljett tal-pakkett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola miksija b'rita
28 x 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/939/005 28 pillola (pakkett kalendarju)
EU/1/14/939/006 28 x 1 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Daklinza 90 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
KITBA FUQ IL-FOLJA TA' DOŻA UNIKA (IPPERFORATA)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Daklinza 90 mg pilloli
daclatasvir

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

BMS

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
KITBA FUQ IL-FOLJA KALENDARJA (MHUX IPPERFORATA)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Daklinza 90 mg pilloli
daclatasvir

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

5. OHRAJN

It-Tnejn It-Tlieta L-Erbgha Il-Hamis Il-Gimgha Is-Sibt Il-Hadd

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Daklinza 30 mg pilloli miksija b'rita

Daklinza 60 mg pilloli miksija b'rita

Daklinza 90 mg pilloli miksija b'rita

daclatasvir

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Daklinza u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Daklinza
3. Kif għandek tiehu Daklinza
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Daklinza
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Daklinza u għalxiex jintuża

Daklinza fih is-sustanza attiva daclatasvir. Jintuża biex jikkura adulti bl-epatite Ċ, marda li tittiehed li taffettwa l-fwied, ikkawżata mill-virus tal-epatite Ċ fl-adulti.

Din il-mediċina taħdem billi twaqqaf il-virus tal-epatite Ċ milli jimmultiplika u milli jinfetta ċelluli godda. Dan inaqqas l-ammont tal-virus tal-epatite Ċ mill-ġisem tiegħek u jneħhi l-virus mid-demem tiegħek fuq perjodu ta' żmien.

Daklinza għandu dejjem jintuża flimkien ma' mediċini oħra kontra l-infezzjoni tal-epatite Ċ u m'għandu qatt jintuża waħdu.

Huwa importanti hafna li taqra wkoll il-fuljetti ta' tagħrif tal-mediċini l-oħra li int se tiehu ma' Daklinza. Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar il-mediċini tiegħek, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Daklinza

Tihux Daklinza

- jekk inti allergiku għal daclatasvir jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk qed tiehu (mill-halq jew permezz ta' modi oħrajn li jaffettwaw il-ġisem kollu) xi waħda mill-mediċini li ġejjin
 - phenytoin, carbamazepine, oxcarbazepine jew phenobarbital, li jintużaw sabiex jikkuraw attackki epilettiċi
 - rifampicin, rifabutin jew rifapentine, antibijotiċi użati biex jikkuraw it-tuberkulożi

- dexamethasone, steroidi użat biex jikkuraw mard allergiku u infjammatorju
- mediċini li jkun fihom St. John's wort (*Hypericum perforatum*, tahlita ta' hxejjex). Dawn il-mediċini jdgħajfu l-effett ta' Daklinza u jistgħu jwasslu sabiex il-kura tiegħek ma taħdimx. Jekk qed tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini, għarraf lit-tabib tiegħek minnufih.

Peress li Daklinza dejjem għandu jintuża f'kombinazzjoni ma' mediċini oħra ta' kontra l-infezzjoni ta' epatite Ċ, jekk jogħġbok kun żgur li taqra s-sezzjoni "Tihux" tal-fuljetti ta' tagħrif għal dawn il-mediċini. Jekk m'intix żgur dwar xi informazzjoni li tinsab fil-fuljetti ta' tagħrif, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Daklinza.

Għid it-tabib tiegħek jekk wiehed minn dawn japplika:

- jekk qed tiehu, jew haadt f' dawn l-aħħar ftit xhur, il-mediċina amiodarone biex tikkura rata ta' taħbit tal-qalb irregolari (it-tabib tiegħek jista' jikkunsidra kuri alternattivi jekk tkun haadt din il-mediċina)
- bħalissa għandek infezzjoni jew kellek infezzjoni preċedenti bil-virus tal-epatite B, minhabba li t-tabib tiegħek jista' jkun irid jimmonitorja aktar mill-qrib
- għandek il-fwied bil-ħsara u mhux qed jaħdem sew (mard dikompensat tal-fwied)

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk qiegħed tiehu mediċini għal problemi tal-qalb u jekk matul il-kura tesperjenza:

- Qtuġħ ta' nifs
- Sturdament
- Palpitazzjonijiet
- Ħass ħażin

Tfal u adolexxenti

Daklinza mhux rakkomandat għal pazjenti li għadhom m'għalqux it-18-il sena. Daklinza għadu ma ġiex studjat fit-tfal u adolexxenti.

Mediċini oħra u Daklinza

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina oħra. Dan minhabba li Daklinza jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu xi mediċini. Barra minn hekk, xi mediċini jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Daklinza. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta doża ta' Daklinza jew inti ma tkunx tista' tiehu Daklinza ma' ċertu mediċini.

Tihux Daklinza jekk qed tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin:

- phenytoin, carbamazepine, oxcarbazepine jew phenobarbital, użati fit-trattament ta' attacki pupletici
- rifampicin, rifabutin jew rifapentine, antibijotiċi użati fil-kura ta' tuberkułosi
- dexamethasone, steroidi użat biex jittratta mard allergiku u infjammatorju
- mediċini li jkun fihom St. John's wort (*Hypericum perforatum*, bħala tahlita ta' hxejjex).

Dawn il-mediċini jbaxxu l-effett ta' Daklinza, għalhekk, il-kura tiegħek mhux se taħdem. Jekk tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini, għid lit-tabib tiegħek minnufih.

Għid lit-tabib tiegħek jekk tiehu xi waħda mill-mediċini li ġejjin:

- amiodarone jew digoxin, użati biex jikkuraw rata ta' taħbit tal-qalb irregolari
- il-pillola kombinata ta' atazanavir/ritonavir, atazanavir/cobicistat, elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate, etravirine, nevirapine jew efavirenz, użati fil-kura ta' infezzjoni ta' HIV
- boceprevir jew telaprevir, użati għat-trattament ta' infezzjoni tal-epatite Ċ
- clarithromycin, telithromycin jew erythromycin, użati fit-trattament ta' infezzjonijiet batteriċi
- dabigatran etexilate, użat biex jevita l-emboli tad-demm

- ketoconazole, itraconazole, posaconazole jew voriconazole użati fil-kura ta' infezzjonijiet bil-moffa
- verapamil, diltiazem, nifedipine jew amlodipine, użati biex ibaxxu l-pressjoni tad-demm
- rosuvastatin, atorvastatin, fluvastatin, simvastatin, pitavastatin jew pravastatin użati biex ibaxxu l-kolesterol fid-demm
- kontraċettivi orali

B'xi whud minn dawn il-medicini, it-tabib tieghek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża tieghek ta' Daklinza.

Tqala u kontraċezzjoni

Gharraf lit-tabib tieghek jekk inti tqila, tahseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li tinqabad tqila. Jekk tinqabad tqila, tibqax tiehu Daklinza u għid lit-tabib tieghek minnufih.

Jekk inti tqila, ma tridx tiehu Daklinza.

Jekk tista' tinqabad tqila, uża kontraċezzjoni effettiva waqt u għal 5 ġimgħat wara li ttemm it-trattament b'Daklinza.

Daklinza xi kultant jintuża flimkien ma' ribavirin. Ribavirin jista' jagħmel ħsara lit-tarbija mhux imwiela tieghek. Għalhekk huwa importanti li inti (jew is-sieħba) ma tinqabadx tqila waqt it-trattament.

Treddigh

Mhux magħruf jekk Daklinza jgħaddix fil-halib tas-sider tal-bniedem. M'għandekx tredda' waqt li tkun fuq it-trattament ta' Daklinza.

Sewqan u thaddim ta' magni

Xi pazjenti rrapportaw sturdament, diffikultà biex jikkonċentraw u problemi fil-vista waqt li kienu qed jiehdu Daklinza ma' medicini ohra għall-infezzjoni ta' epatite Ċ. Jekk ikollok xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji, m'għandekx issuq jew tuża kwalunkwe għodod jew ingeni.

Daklinza fih lactose

Jekk it-tabib tieghek qallek li għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor (eż. lactose), kellem lit-tabib tieghek qabel tiehu Daklinza.

3. Kif għandek tiehu Daklinza

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tieghek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Doża rakkomandata

Id-doża rakkomandata ta' Daklinza hija **60 mg darba kuljum**. Ibla l-pillola shiha. Togħmodx u tfarrakx il-pillola għax għandha toghma hazina hafna. Daklinza tista' tittiehed bi jew minghajr ikla.

Xi medicini ohra jistghu jirreaġixxu ma' Daklinza, billi jaffettwaw il-livelli ta' Daklinza fil-ġisem tieghek. Jekk qed tiehu xi wahda minn dawn il-medicini, it-tabib tieghek jista' jiddeċiedi li jibdel id-doża ta' kuljum tieghek ta' Daklinza sabiex jiġi żgurat li l-kura hija sikura u effettiva għalik.

Peress li Daklinza jrid dejjem jintuża ma' medicini ohra kontra l-infezzjoni ta' epatite Ċ, jekk jogħġbok aqra l-fuljetti tal-pakketti għal dawn il-medicini. Jekk għandek xi mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, jew l-ispizjar tieghek.

Għal kemm għandek tibqa' tiehu Daklinza

Kun żgur li tiehu Daklinza għal kemm żmien it-tabib tieghek jgħidlek biex tibqa' tiehdu.

It-tul tal-kura tieghek b'Daklinza ser ikun jew ta' 12-il ġimgħa jew ta' 24 ġimgħa. It-tul tal-kura tieghek ser jiddependi fuq jekk inti rċevejtx kura qabel għall-infezzjoni tal-epatite Ċ tieghek, il-

kundizzjoni tal-fwied tieghek, u x' medicini ohra ser tuza ma' Daklinza. Jista' jkollok bzonn tiehu medicini ohrajn ghal tulijiet ta' zmien differenti.

Jekk tiehu Daklinza aktar milli suppost

Jekk accidentament tiehu aktar pilloli ta' Daklinza minn dak rakkomandat mit-tabib tieghek, ikkuntattja lit-tabib tieghek minnufih jew ikkuntattja l-egreb sptar ghal parir. Zomm il-folja tal-pilloli mieghek sabiex tkun tista' tiddeskrivi faċilment dak li tkun hadt.

Jekk tinsa tiehu Daklinza

Huwa importanti li ma taqbiżx doża ta' din il-medicina.

Jekk taqbez xi doża:

- u tinduna fi zmien 20 siegħa mill-hin li s-soltu tiehu Daklinza, għandek tiehu d-doża kemm jista' jkun malajr. Imbagħad hu d-doża li jmiss fil-hin tas-soltu.
- u tinduna li jkun għaddew 20 siegħa jew aktar mill-hin li fih is-soltu tiehu Daklinza, stenna u hu d-doża li jmiss fil-hin tas-soltu li jkun imisek. M'għandekx tiehu doża doppja (żewġ doži qrib xulxin).

Jekk tieqaf tiehu Daklinza

Huwa importanti li tibqa' tiehu Daklinza waqt il-perjodu kollu tal-kura. Inkella l-medicina għandha mnejn ma taħdimx kontra l-virus tal-epatite C. **M'għandekx tieqaf tiehu Daklinza kemm-il darba t-tabib tieghek ma jgħidlekx biex tieqaf.**

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Meta Daklinza jintuza flimkien ma' sofosbuvir (mingħajr ribavirin), ġew irrappurtati l-effetti sekondarji li ġejjin.

Komuni hafna (tista' taffettwa aktar minn persuna 1 f'10):

- uġiġh ta' ras, gheja

Komuni (tista' taffettwa sa persuna 1 f'10):

- diffikultà biex torqod
- sturdament
- emigranja
- dardir (thossok ma tiflaħx), dijarea, uġiġh fl-istonku
- uġiġh fil-gogi, muskoli b'uġiġh jew teneri, mhux ikkagunat bl-eżerċizzju

Meta Daklinza jintuza flimkien ma' sofosbuvir u ribavirin, ġew irrappurtati l-effetti sekondarji li ġejjin.

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- uġiġh ta' ras, dardir (thossok ma tiflaħx), gheja
- tnaqqis fiċ-ċelluli tad-demm ħomor (anemija)

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- nuqqas ta' aptit
- diffikultà biex torqod, irritabilità
- sturdament
- emigranja
- qtugħ ta' nifs, sogħla, kongestjoni fl-immieher (immieher misdud)
- fwawar

- ġilda xotta, telf ta' xagħar mhux tas-soltu jew ix-xagħar ma jibqax folt, raxx, ħakk
- dijarea, rimettar, uġigh ta' żaqq, stitikezza, ħruq ta' stonku, gass żejjed fl-istonku jew fl-imsaren
- ħalq xott
- uġigh fil-ġogi, uġigh jew sensittività fil-muskoli, mhux ikkawżati mill-eżerċizzju

Meta Daklinza jintuża flimkien ma' peginterferon alfa u ribavirin l-effetti sekondarji rrapportati jkunu l-istess bħal daww elenkati fil-fuljetti ta' tagħrif għal dawn il-mediċini. L-aktar komuni ta' dawn l-effetti sekondarji huma elenkati hawn taħt.

Komuni hafna (tista' taffettwa aktar minn persuna 1 f'10)

- tnaqqis fl-aptit
- diffikultà biex torqod
- uġigh ta' ras
- nifsijiet qosra
- tqalligh
- gheja
- mard bħal tal-influwenza
- deni
- ħakk, ġilda xotta, telf tax-xagħar mhux tas-soltu jew jirqaq ix-xagħar, raxx
- dijarea
- sogħla
- uġigh fil-ġogi; muskoli li juġġhu jew teneri, mhux ikkawżati bl-eżerċizzju; dgħufija mhux tas-soltu
- irritabilità
- tnaqqis fiċ-ċelluli ħomor tad-dem (anemija), tnaqqis fiċ-ċelluli bojod tad-dem

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Daklinza

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xaħar.

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Daklinza

- Is-sustanza attiva hi daclatasvir. Kull pillola miksija b'rita fiha 30 mg, 60 mg jew 90 mg ta' daclatasvir (bħala dihydrochloride)
- Is-sustanzi l-oħra huma
 - *Il-qalba tal-pillola*: lactose anidru, (ara sezzjoni 2) microcrysalline cellulose, croscarmellose sodium, silicon dioxide (E551) u magnesium stearate
 - *Il-kisi tar-rita*: hypromellose, titanium dioxide (E171), macrogol 400, indigo carmine aluminum lake, (E132) yellow iron oxide (E172)

Kif jidher Daklinza u l-kontenut tal-pakkett

Daklinza 30 mg: il-pillola miksija b'rita hija hadra, imzaqqa fuq żewġ naħat, f'ghamla pentagonali mnaqqxa b'"BMS" fuq naħa waħda u b'"213" fuq in-naħa l-oħra.

Daklinza 60 mg: il-pillola miksija b'rita hija hadra ċara, imzaqqa fuq żewġ naħat, f'ghamla pentagonali mnaqqxa b'"BMS" fuq naħa waħda u b'"215" fuq in-naħa l-oħra.

Daklinza 90 mg: il-pillola miksija b'rita hija hadra ċara, imzaqqa fuq żewġ naħat, f'ghamla tonda mnaqqxa b'"BMS" fuq naħa waħda u b'"011" fuq in-naħa l-oħra.

Daklinza 30 mg, 60 mg u 90 mg pilloli miksija b'rita huma disponibbli f'pakketti ta' 28 pilloli f'folji kalendarji mhux ipperforati u folji pperforati ta' doża waħda.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq fil-pajjiż tiegħek.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid
fis-Suq**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Ir-Renju Unit

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

Hrvatska

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: +385 1 2078 508

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.