



**Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A.**

## Daklinza

Comprimidos revestidos

60 mg



## APRESENTAÇÃO

DAKLINZA (daclatasvir) é apresentado em comprimidos revestidos contendo 60 mg de daclatasvir em embalagem com 28 comprimidos.

## USO ORAL

## USO ADULTO

## COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de DAKLINZA (daclatasvir) contém 60 mg de daclatasvir (equivalente a 66 mg de dicloridrato de daclatasvir).

Excipientes: lactose, celulose microcristalina, croscarmellose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, azul de indigotina/laca de alumínio e óxido de ferro amarelo.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

DAKLINZA (daclatasvir) é indicado em combinação com outros agentes para o tratamento da infecção crônica pelo vírus da Hepatite C (HCV)<sup>1</sup> em adultos com doença hepática compensada (incluindo cirrose):

- Em combinação com alfapecinterferona/ribavirina para:
  - Pacientes infectados por HCV de Genótipo 1 virgens de tratamento, ou previamente tratados com interferon/ribavirina: 24 semanas de DAKLINZA com 24-48 semanas de alfapecinterferona e ribavirina.
  - Pacientes infectados por HCV de Genótipo 4 virgens de tratamento: 24 semanas de DAKLINZA com 24-48 semanas de alfapecinterferona e ribavirina.
- Em combinação com sofosbuvir para:
  - Pacientes infectados por HCV de Genótipo 1 virgens de tratamento: 12 semanas de duração.
  - Pacientes infectados por HCV de Genótipo 1 e que falharam à tratamento prévio com inibidor de protease: 24 semanas de duração.
  - Pacientes infectados por HCV de Genótipo 2 virgens de tratamento: 24 semanas de duração.
  - Pacientes infectados por HCV de Genótipo 3 virgens de tratamento, ou previamente tratados: 12-24 semanas de duração.

**Veja 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA e 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.**

DAKLINZA não deve ser administrado como monoterapia.

<sup>1</sup>CID B18.2 Hepatite viral crônica C.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

A eficácia e segurança de DAKLINZA para o tratamento da infecção crônica pelo HCV foram avaliadas em combinação com alfapeginterferona e ribavirina e em combinação com sofosbuvir com ou sem ribavirina. Os valores de RNA de HCV foram medidos durante os estudos clínicos usando o teste de *COBAS TaqMan HCV* (versão 2.0) para uso com o *High Pure System*. O ensaio apresentou um limite inferior de quantificação (LLOQ) de 25 UI por mL. A resposta virológica sustentada (RVS) foi estabelecida como desfecho primário para determinar a taxa de cura virológica do HCV, que foi definida como RNA de HCV abaixo do LLOQ na semana 12 pós-tratamento.

**DAKLINZA em combinação com alfapeginterferona e ribavirina**

O tratamento com DAKLINZA, alfapeginterferona e ribavirina (pegIFN/RBV) foi avaliado em dois estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados em adultos virgens de tratamento com infecção crônica pelo HCV e doença hepática compensada (incluindo cirrose). O estudo AI444052 recrutou pacientes com infecção por HCV do genótipo 1 e o estudo AI444042 recrutou pacientes com infecção por HCV do genótipo 4.

Estudo AI444052: Os pacientes receberam DAKLINZA 60 mg uma vez ao dia (n=402) ou telaprevir 750 mg três vezes ao dia (n=200) com pegIFN/RBV. Os pacientes receberam por 24 semanas de DAKLINZA/pegIFN/RBV ou 12 semanas de telaprevir/pegIFN/RBV seguido de 12 semanas de pegIFN/RBV. Os pacientes em qualquer um dos grupos que apresentaram RNA de HCV indetectável nas Semanas 4 e 12 de tratamento (eRVR) completaram o tratamento na Semana 24.

Pacientes que não obtiveram RNA de HCV indetectável nas Semanas 4 e 12 receberam 24 semanas adicionais de pegIFN/RBV.

Os 602 pacientes tratados tinham mediana de idade de 48 anos (faixa: 18 a 71 anos); 92% dos pacientes eram brancos; 5% eram negros/afroamericanos; 1% eram asiáticos; 7% eram hispânicos ou latinos. Trinta e três por cento tinham HCV do genótipo 1a e 67% tinham HCV do genótipo 1b; 11% dos pacientes apresentavam cirrose compensada; e 76% apresentavam os genótipos não-CC rs12979860 de IL-28B. A resposta antiviral foi rápida (RNA de HCV menor que o LLOQ na Semana 4 para 93% do grupo tratado com daclatasvir e 97% do grupo tratado com telaprevir que apresentava genótipo 1b; e 78% dos pacientes do grupo tratado com daclatasvir e 83% do grupo tratado com telaprevir que apresentava genótipo 1a). Entre os pacientes com Genótipo 1b de HCV, o valor de RSV12 foi consistentemente maior para os pacientes tratados com DAKLINZA/pegIFN/RBV do que para o grupo tratado com telaprevir/pegIFN/RBV em todos os subgrupos, incluindo idade, sexo, carga viral basal, estado cirrótico e genótipo de IL28B. O estudo alcançou seu objetivo primário, demonstrando não-inferioridade para o valor de RVS12 entre os pacientes com genótipo 1b para o tratamento com DAKLINZA/pegIFN/RBV quando comparado ao tratamento com telaprevir/pegIFN/RBV (veja Tabela 1).

**Tabela 1: Desfechos do Tratamento no Estudo AI444052, DAKLINZA comparado com telaprevir em combinação com pegIFN/RBV, em pacientes virgens de tratamento com HCV de genótipo 1**

Parâmetro	HCV Genótipo 1b		HCV Genótipo 1a	
	DAKLINZA + pegIFN/RBV N=268	Telaprevir + pegIFN/RBV N=134	DAKLINZA + pegIFN/RBV N=134	Telaprevir + pegIFN/RBV N=66
RVS <sup>a</sup>	230 (86%)	110 (82%)	87 (65%)	47 (71%)
RVS <sup>b</sup>	228 (85%)	109 (81%)	87 (65%)	46 (70%)
Sem cirrose	208/242 (86%)	99/119 (83%)	78/118 (66%)	41/57 (72%)
Com cirrose	20/26 (77%)	10/15 (67%)	9/16 (56%)	5/9 (56%)
eRVR <sup>c</sup> atingido	189/201 (94%)	86/98 (88%)	65/72 (90%)	31/36 (86%)
eRVR não atingido	39/67 (58%)	23/36 (64%)	22/62 (36%)	15/30 (50%)
<b>Falha Viroológica<sup>d</sup></b>				
Insucesso virológico durante o tratamento	21 (8%)	3 (2%)	29 (22%)	10 (15%)
Recorrência	12/244 (5%)	20/131 (15%)	9/102 (9%)	3/53 (6%)
Dados da Semana 12 pós-tratamento ausentes	7/244 (3%)	2/131 (2%)	9/102 (9%)	7/53 (13%)

<sup>a</sup> Pacientes que tinham dados ausentes na Semana 12 pós-tratamento foram considerados como respondedores se o próximo valor disponível de RNA de HCV foi menor que o LLOQ.

<sup>b</sup> Análise modificada da intenção-de-tratar (pacientes com dados ausentes na Semana 12 pós-tratamento foram considerados como falhados). Diferença (DAKLINZA/pegIFN/RBV - telaprevir/pegIFN/RBV) no valor de RVS (IC de 95 %) para HCV de genótipo 1b (desfecho primário): 4,3% (-3,3; 11,9). Um limite inferior do intervalo de confiança de 95% para a diferença maior do que -12% indica não-inferioridade.

<sup>c</sup> eRVR = HCV-RNA indetectável nas Semanas 4 e 12.

<sup>d</sup> Insucesso virológico durante o tratamento inclui pacientes com escape virológico para DAKLINZA + pegIFN/RBV (aumento confirmado de RNA de HCV  $>1 \log_{10}$  em relação ao nadir ou RNA de HCV  $\geq$ LLOQ confirmado após resultado indetectável durante o tratamento) e pacientes de qualquer um dos grupos de tratamento que preencheram os critérios de futilidade do tratamento definidos no protocolo, ou com RNA de HCV ausente ou detectável ao final do tratamento. Recorrência foi definida como RNA de HCV  $\geq$ LLOQ detectável confirmado durante o acompanhamento entre pacientes com HCV indetectável ao final do tratamento.

Estudo AI444042: Os pacientes receberam DAKLINZA 60 mg uma vez ao dia (n=82) ou placebo (n=42) com pegIFN/RBV por 24 semanas. Pacientes no grupo de tratamento de DAKLINZA que não apresentaram RNA de HCV indetectável nas Semanas 4 e 12 e todos os pacientes do grupo que recebeu placebo receberam pegIFN/RBV por 24 semanas adicionais. Os pacientes tratados apresentaram mediana de idade de 49 anos (faixa: 20 a 71 anos); 77% dos pacientes eram brancos; 19% eram negros/afroamericanos; 4% eram hispânicos ou latinos. Dez por cento dos pacientes apresentavam cirrose compensada,

e 75% apresentavam genótipos não-CC rs12979860 de IL-28B. Os desfechos do estudo AI444042 são apresentados na Tabela 2.

A resposta antiviral foi rápida (na Semana 4, 91% dos pacientes tratados com DAKLINZA apresentaram RNA de HCV <LLOQ). Os valores de RVS12 foram maiores em pacientes com genótipo CC de IL-28B em relação aqueles com genótipos não-CC e para pacientes com RNA de HCV basal menor que 800.000 UI/mL, mas consistentemente maiores no grupo tratado com DAKLINZA em relação ao grupo tratado com placebo dentre todos os subgrupos.

**Tabela 2: Desfechos do Tratamento, Estudo AI444042, DAKLINZA em combinação com pegIFN/RBV em pacientes virgens de tratamento com HCV Genótipo 4**

Parâmetro	DAKLINZA + pegIFN/RBV N=82	placebo + pegIFN/RBV N=42
RVS <sup>a</sup>	67 (82%)	18 (43%)
Sem cirrose	56/69 (81%) <sup>b</sup>	17/38 (45%)
Com cirrose	7/9 (78%) <sup>b</sup>	1/4 (25%)
eRVR <sup>c</sup> atingido	52/55 (95%)	NA
eRVR não atingido	15/27 (56%)	NA
<b>Falha virológica<sup>d</sup></b>		
Falha virológica durante o tratamento	8 (10%)	15 (36%)
Recorrência	2/74 (3%)	8/27 (30%)

<sup>a</sup> Pacientes que apresentaram dados ausentes na Semana 12 de acompanhamento foram considerados respondedores se o próximo valor de HCV de RNA disponível foi <LLOQ.

<sup>b</sup> O estado cirrótico não foi reportado para quatro pacientes no grupo de tratamento com daclatasvir + pegIFN/RBV.

<sup>c</sup> eRVR = RNA de HCV indetectável nas Semanas 4 e 12. A abordagem de tratamento orientada pela resposta não foi utilizada no grupo tratado com placebo + pegIFN/RBV.

<sup>d</sup> Falha virológica durante o tratamento inclui escape virológico (aumento confirmado da carga viral  $>1\log_{10}$  em relação ao nadir ou qualquer valor confirmado de RNA de HCV  $\geq$  LLOQ após valor confirmado <LLOQ durante o tratamento), os pacientes que preencheram os critérios de futilidade do tratamento definidos no protocolo, e os pacientes com dados ausentes ou RNA de HCV detectável ao final do tratamento. A recorrência foi definida como RNA de HCV detectável confirmado  $\geq$  LLOQ durante o acompanhamento entre os pacientes com HCV indetectável ao final do tratamento.

### DAKLINZA em combinação com sofosbuvir em pacientes com HCV de genótipo 1,2 ou 3

A segurança e eficácia de 60 mg de DAKLINZA uma vez ao dia em combinação com sofosbuvir 400 mg uma vez ao dia, com ou sem ribavirina, para o tratamento de infecção crônica por HCV do genótipo 1, 2 ou 3 foi avaliada em um estudo clínico randomizado aberto (AI444040) em 211 pacientes adultos sem cirrose. Entre os 167 pacientes com infecção por HCV do genótipo 1, 126 eram virgens de tratamento e 41 haviam falhado em terapia anterior com tratamento com inibidor de protease (IP), boceprevir ou telaprevir. Todos os 44 pacientes com infecção por HCV do genótipo 2 (n=26) ou 3 (n=18) eram virgens de tratamento. A duração do tratamento foi de 12 semanas para os 82 pacientes virgens de tratamento com HCV de

genótipo 1, e de 24 semanas para todos os outros pacientes. Os 211 pacientes apresentavam mediana de idade de 54 anos (faixa: 20 a 70 anos); 53% dos pacientes eram homens; 83% eram brancos, 12% eram negros, 2% asiáticos; e 20% eram hispânicos/latinos. A pontuação média do FibroTest (um ensaio diagnóstico não-invasivo validado para estado de fibrose hepática) foi 0,460 (variação de 0,03 a 0,89). A conversão da pontuação do FibroTest para a pontuação METAVIR correspondente sugere que 15 % de todos os pacientes (22% dos pacientes falhados anteriormente com IP, 14% dos pacientes com genótipos 2 e 3) apresentaram fibrose hepática F3/F4 ou F4. A maior parte dos pacientes (71%, incluindo 98% de falhados anteriormente com IP) apresentou genótipos não-CC rs12979860 de IL-28B.

A resposta foi rápida (mais de 97% dos pacientes apresentaram RNA de HCV <LLOQ na Semana 4), e não foi influenciada pelo subtipo do HCV (1a/1b), pelo genótipo IL28B ou pelo uso de ribavirina. Enquanto o uso da ribavirina não resultou em aumento da eficácia, a frequência de reações adversas comumente associadas ao uso de terapia com ribavirina (erupção cutânea, tosse, anemia, dispneia, insônia e ansiedade) foi maior entre os pacientes neste estudo que receberam ribavirina em relação ao grupo que não recebeu. Pacientes virgens de tratamento com HCV do genótipo 1 que receberam 12 semanas de tratamento apresentaram resposta similar aos pacientes tratados por 24 semanas.

A RVS e desfechos para pacientes sem RVS no estudo AI444040 são mostrados por população de pacientes na Tabela 3.

**Tabela 3: Desfechos do tratamento, AI444040, DAKLINZA em combinação com sofosbuvir (± ribavirina) em pacientes com HCV dos genótipos 1, 2 ou 3**

Desfechos do tratamento	Genótipo 1		Genótipo 2	Genótipo 3
	Virgens de tratamento n=126	Falha prévia com telaprevir ou boceprevir n=41	Virgens de tratamento n=26	Virgens de tratamento n=18
<b>RVS<sup>a, b</sup></b>	125 (99%)	41 (100%)	25 (96%)	16 (89%)
F3/F4 ou fibrose F4 <sup>c</sup>	17/17 (100%)	9/9 (100%)	4/4 (100%)	2/2 (100%)
<b>Desfechos para indivíduos sem RVS</b>				
Escape virológico <sup>d</sup>	0	0	0	1 (6%)
Recorrência <sup>d</sup>	0	0	0	1/16 (6%)
Dados pós-tratamento ausentes	1/126 (1%)	0	1/26 (4%)	0

<sup>a</sup> No estudo AI444040, 31 indivíduos receberam uma introdução de 7 dias de monoterapia com sofosbuvir. Com a exclusão desses indivíduos, as taxas de RVS em indivíduos virgens de tratamento corresponderam a 99% (110/111) para o HCV do genótipo 1, 94% (16/17) para HCV de genótipo 2 e 100% (11/11) para o HCV do genótipo 3.

<sup>b</sup> Pacientes com dados ausentes na Semana 12 de acompanhamento foram considerados como respondedores se a próxima quantificação de RNA de HCV foi <LLOQ. Um paciente virgem de tratamento apresentou dados ausentes para a Semana 12 e Semana 24 de tratamento.

<sup>c</sup> Calculado utilizando a pontuação FibroTest.

<sup>d</sup> Escape virológico foi definido como aumento confirmado da carga viral de pelo menos 1 log em relação ao nadir ou qualquer RNA de HCV confirmado  $\geq$  LLOQ durante ou após a Semana 8 de tratamento. Recorrência foi definida como RNA de HCV  $\geq$  LLOQ durante o acompanhamento após RNA de HCV  $<$  LLOQ no final do tratamento.

### **Acompanhamento em longo prazo**

Existem dados limitados disponíveis de um estudo de acompanhamento em andamento para avaliar a durabilidade da resposta até 3 anos após o tratamento com DAKLINZA nos estudos de Fase 2 e 3. Entre os 287 pacientes que obtiveram RVS12 com DAKLINZA, alfapecinterferona e ribavirina com uma duração mediana do acompanhamento pós-RVS12 de aproximadamente 22 meses, 1% (4) dos pacientes apresentou recorrência. Não houve recorrências entre os 28 pacientes que obtiveram RVS12 com DAKLINZA e sofosbuvir ( $\pm$  ribavirina) com uma duração mediana de acompanhamento pós-RVS12 de aproximadamente 14,5 meses.

## **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

### **Farmacodinâmica**

O efeito de 60 mg e 180 mg de daclatasvir sobre o intervalo QTc foi avaliado em um estudo QT completo, randomizado, parcialmente cego, controlado por placebo e com controle positivo em 56 indivíduos saudáveis. Doses únicas de 60 mg ou 180 mg de daclatasvir não tiveram um efeito clinicamente relevante sobre o intervalo QTc corrigido pelo método de Fridericia (QTcF). Não houve uma relação importante entre o aumento da concentração plasmática de daclatasvir e a alteração do intervalo QTc, QRS ou PR. Espera-se que uma dose de 180 mg de daclatasvir inclua as maiores concentrações plasmáticas esperadas do ponto de vista clínico.

### **Mecanismo de Ação**

Daclatasvir é um inibidor altamente seletivo do complexo de replicação NS5A de HCV (ver **Microbiologia**).

### **Farmacocinética**

As propriedades farmacocinéticas de daclatasvir foram avaliadas em indivíduos adultos saudáveis e em indivíduos com HCV crônica. Após doses orais múltiplas de 60 mg de daclatasvir uma vez ao dia em combinação com alfapecinterferona e ribavirina em indivíduos infectados por HCV, a média geométrica do  $C_{\max}$  (CV%) de daclatasvir correspondeu a 1.534 (58) ng/mL, a  $AUC_{0-24h}$  foi de 14.122 (70) ng•h/mL e  $C_{\min}$  correspondeu a 232 (83) ng/mL.

### **Absorção e biodisponibilidade**

Daclatasvir administrado como comprimido foi rapidamente absorvido após múltiplas doses orais, com as concentrações plasmáticas máximas ocorrendo entre 1 e 2 horas. A  $C_{\max}$ , a AUC e a  $C_{\min}$  de daclatasvir aumentaram de um modo proporcional à dose. O estado de equilíbrio foi alcançado após 4 dias de administração uma vez ao dia. Com a dose de 60 mg, a exposição a daclatasvir foi semelhante entre indivíduos saudáveis e infectados por HCV.

Estudos *in vitro* com células Caco-2 humanas indicaram que daclatasvir é um substrato de P-gp. A biodisponibilidade absoluta da formulação em comprimido corresponde a 67%.

### **Efeito de alimentos sobre a absorção oral**

Em indivíduos saudáveis, a administração de um comprimido de 60 mg de daclatasvir após uma refeição rica em gordura (aproximadamente 1.000 kcal, aproximadamente 50% derivados de gordura) diminuiu a  $C_{\text{máx}}$  e a AUC de daclatasvir em 28% e 23%, respectivamente, em comparação com a administração em condições de jejum. A administração do comprimido de 60 mg de daclatasvir após uma refeição leve (aproximadamente 275 kcal, aproximadamente 15% derivado de gordura) não reduziu a exposição a daclatasvir.

### Distribuição

Em estado de equilíbrio, a ligação a proteínas de daclatasvir em indivíduos infectados por HCV correspondeu a aproximadamente 99% e foi independente da dose na faixa posológica estudada (1 mg a 100 mg). Em indivíduos que receberam o comprimido de 60 mg de daclatasvir por via oral seguido de uma dose intravenosa de 100 µg de [ $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ] de daclatasvir, o volume de distribuição estimado no estado de equilíbrio correspondeu a 47 L.

### Metabolismo

Estudos *in vitro* demonstraram que daclatasvir é um substrato de CYP3A, sendo que CYP3A4 é a principal isoforma de CYP responsável pelo metabolismo. Nenhum metabólito circulou em níveis acima de 5% da concentração original.

### Eliminação

Após a administração oral de uma dose única de  $^{14}\text{C}$ -daclatasvir a indivíduos saudáveis, 88% da radioatividade total foi recuperada nas fezes (53% como medicamento inalterado) e 6,6% foram excretados na urina (principalmente como medicamento inalterado). Após a administração de doses múltiplas de daclatasvir a indivíduos infectados por HCV, a meia-vida de eliminação terminal de daclatasvir variou de 12 a 15 horas. Em indivíduos que receberam o comprimido de 60 mg de daclatasvir por via oral seguido de uma dose intravenosa de 100 µg de [ $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ]-daclatasvir, o clearance total correspondeu a 4,24 L/h.

### Populações especiais

#### Insuficiência renal

Em comparação com indivíduos não infectados por HCV com função renal normal [clearance de creatinina (CLcr) de 90 mL/min, definido usando a fórmula de Cockcroft-Gault para CLcr], foi estimado que a AUC de daclatasvir seria 26%, 60% e 80% mais alta em indivíduos com valores de CLcr de 60, 30 e 15 mL/min, respectivamente. Foi estimado que a AUC de daclatasvir não ligado seria 18%, 39% e 51% maior em indivíduos com valores de CLcr de 60, 30 e 15 mL/min, respectivamente, em relação a indivíduos com função renal normal (CLcr de 90 mL/min). Indivíduos com doença renal em estágio terminal que necessitam de hemodiálise apresentaram um aumento de 27% na AUC de daclatasvir e um aumento de 20% na AUC não ligada em comparação com indivíduos com função renal normal. Em uma análise farmacocinética populacional em indivíduos infectados por HCV com insuficiência renal leve a moderada, CLcr foi identificado como uma covariável estatisticamente significativa, com exposições mais altas em indivíduos com insuficiência renal moderada; contudo, é improvável que a magnitude do efeito influencie os parâmetros farmacocinéticos de daclatasvir de um modo clinicamente expressivo. Ver **Insuficiência Renal e Posologia e Modo de Usar**.

#### Insuficiência hepática



As propriedades farmacocinéticas de daclatasvir após uma dose única de 30 mg foram estudadas em indivíduos não infectados por HCV com insuficiência leve (Child-Pugh A), moderada (Child-Pugh B) e grave (Child-Pugh C) em comparação com indivíduos sem insuficiência hepática. A  $C_{\text{máx}}$  e a AUC de daclatasvir total (medicamento livre e ligado a proteínas) foram menores em indivíduos com insuficiência hepática; contudo, a insuficiência hepática não apresentou um efeito clinicamente significativo sobre as concentrações de daclatasvir como medicamento livre (ver **5. Advertências e Precauções e Insuficiência Hepática/Cirrose**).

#### **População geriátrica**

A análise farmacocinética populacional de dados dos estudos clínicos indicou que a idade não teve um efeito aparente sobre a farmacocinética de daclatasvir.

#### **População pediátrica e adolescente**

A farmacocinética de DAKLINZA não foi avaliada em pacientes pediátricos.

#### **Sexo**

A análise farmacocinética populacional de dados dos estudos clínicos identificou sexo como uma covariável estatisticamente significativa para o clearance oral aparente de daclatasvir (CL/F), em indivíduos do sexo feminino que apresentam CL/F mais baixo, porém não é provável que a magnitude do efeito sobre a exposição a daclatasvir seja clinicamente importante.

#### **Raça**

A análise farmacocinética populacional dos dados dos estudos clínicos identificou raça como uma covariável estatisticamente significativa para o clearance oral aparente de daclatasvir (CL/F) e o volume de distribuição aparente (Vc/F), resultando em exposições ligeiramente mais altas em indivíduos negros em comparação com indivíduos caucasianos, porém a magnitude do efeito sobre a exposição a daclatasvir não é clinicamente importante.

#### **Microbiologia**

##### **Mecanismo de Ação**

Daclatasvir é um inibidor de NS5A, uma proteína multifuncional que é um componente essencial do complexo de replicação do HCV. Daclatasvir inibe a replicação do RNA viral e a montagem do vírion. Dados *in vitro* e de modelagem computadorizada indicam que daclatasvir interage com a terminação N no Domínio 1 da proteína, o que pode causar distorções estruturais que interferem nas funções de NS5A.

##### **Atividade antiviral**

Daclatasvir é um inibidor potente pan-genotípico do complexo de replicação de NS5A, com valores de concentração efetiva (redução de 50%,  $EC_{50}$ ) em nível de pM a baixo nM. Os valores de  $EC_{50}$  de daclatasvir variam de 0,001 nM a 1,25 nM nos genótipos 1a, 1b, 3a, 4a, 5a e 6a do HCV e de 0,034 nM a 19 nM em ensaios celulares de replicon para o genótipo 2a. Além disso, daclatasvir inibe o vírus infeccioso do genótipo 2a (JFH-1) com um valor de  $EC_{50}$  de 0,020 nM. Em indivíduos virgens de tratamento com infecção por HCV do genótipo 1a, uma dose única de 60 mg de daclatasvir resultou em uma redução média da carga viral, medida após 24 horas, de 3,2  $\log_{10}$  IU/mL.

Daclatasvir exibiu interações aditivas a sinérgicas com interferon alfa, inibidores da protease NS3 do HCV, análogos nucleosídeos de NS5B de HCV e inibidores não nucleosídeos de NS5B de HCV em estudos combinados usando o sistema de replicon celular para HCV. Não foi observado antagonismo da atividade antiviral.

## Resistência

### Em cultura celular

Substituições conferindo resistência a daclatasvir nos genótipos 1-6 de HCV foram selecionadas no sistema de replicon celular e observadas na região do aminoácido N-terminal 100 de NS5A. L31V e Y93H foram as substituições de resistência observadas com frequência no genótipo 1b, enquanto M28T, L31V/M, Q30E/H/R e Y93C/H/N foram substituições de resistência observadas com frequência no genótipo 1a. Substituições de aminoácidos isolados em geral conferiram resistência de baixo nível ( $EC_{50} < 1$  nM para L31V, Y93H) no genótipo 1b e níveis mais altos de resistência para o genótipo 1a ( $EC_{50}$  de até 350 nM para Y93N). Os padrões de resistência observados na clínica são muito semelhantes aos padrões gerados *in vitro*, com exceção de que as substituições de ligação são mais complexas em amostras clínicas.

A maioria dos vírus HCV do genótipo 2a de tipo selvagem contém uma substituição de resistência preexistente (L31M), com valores de  $EC_{50}$  de 9 a 19 nM. A variante mais resistente com substituição de aminoácido isolada foi F28S para o genótipo 2a de HCV ( $EC_{50} > 500$  nM) e Y93H para o genótipo 3a de HCV ( $EC_{50} > 1.000$  nM). Os polimorfismos observados no genótipo 4a de HCV de tipo selvagem não pareceram afetar a potência de daclatasvir ( $EC_{50}$  de 0,007-0,013 nM); variantes nos resíduos 30 e 93 ( $EC_{50} < 16$  nM) foram selecionadas com frequência. A variante mais resistente com uma substituição de aminoácido isolado foi L31F para o genótipo 5a ( $EC_{50}$  de 6,9 nM) e P32L para o genótipo 6a ( $EC_{50}$  de 250 nM).

### Resistência cruzada

Replicons de HCV expressando substituições de resistência associadas a daclatasvir permaneceram completamente sensíveis a alfa interferona e a outros agentes anti-HCV com mecanismos de ação diferentes, como inibidores da protease de NS3 e da polimerase NS5B (nucleosídeos e não nucleosídeos).

### Em estudos clínicos

#### Efeito de polimorfismos de linha basal de HCV sobre a resposta ao tratamento

Foram conduzidas análises para explorar a associação entre substituições de linha basal de aminoácidos NS5A de ocorrência natural (polimorfismos) e o resultado terapêutico. O impacto do polimorfismo de NS5A é específico para o regime.

**DAKLINZA, alfa peginterferona e ribavirina:** Polimorfismos de NS5A pré-tratamento que sabidamente conferem perda da suscetibilidade a daclatasvir *in vitro* (genótipo 1a: M28T, Q30H/R, L31M/V, Y93H/N; genótipo 1b: L31M, Y93C/H; Genótipo 4: L28M, L30R, M31V) foram observados em 9/125 (7%) dos pacientes virgens de tratamento com genótipo 1a de HCV, 8/50 (16%) com genótipo 1b de HCV e 57/94 (61%) de Genótipo 4. A maioria dos pacientes [5/9 (56%) para o genótipo 1a, 6/8 (75%) para o genótipo 1b e 52/57 (91%) para Genótipo 4] com esses polimorfismos associados à resistência em NS5A antes do tratamento obteve RVS.

**DAKLINZA e sofosbuvir:** Entre os 203 pacientes com sequência de NS5A basal disponível no estudo AI444040, 32 pacientes com substituições associadas à resistência a daclatasvir pré-existent atingiram RVS, enquanto um paciente infectado com HCV Genótipo 3 (NS5A-A30K-S621/V no basal) apresentou recorrência viral (veja **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

### Substituições de resistência em pacientes que não obtiveram RVS

**Daclatasvir, alfa peginterferona e ribavirina:** Entre os 210 pacientes (153 com genótipo 1a e 57 com genótipo 1b) virgens de

tratamento e sem resposta anterior que apresentaram insucesso terapêutico, em geral emergiram variantes associadas à resistência em NS5A (139/153 para genótipo 1a e 49/57 para genótipo 1b).

As variantes de NS5A detectadas com mais frequência incluíram Q30E ou Q30R em combinação com L31M. A maioria dos insucessos com o genótipo 1a apresentou variantes de NS5A emergentes, detectadas em Q30 (127/139 [91%] dos pacientes) e a maioria de insucessos com o genótipo 1b apresentou variantes de NS5A emergentes detectadas em L31 (37/49 [76%]) e/ou Y93H (34/49 [69%]). Essas variantes NS5A foram detectadas juntas em 36/49 (74%) dos pacientes no momento do insucesso e surgiram juntas (25/36 [69%] dos pacientes com L31M/V-Y93H) ou, se uma surgisse, a outra era preexistente (11/36 [31%] dos pacientes).

**DAKLINZA e sofosbuvir:** De 211 pacientes tratados com DAKLINZA e sofosbuvir, um único paciente com Genótipo 3 apresentou recorrência virológica. As substituições associadas à resistência em NS5A na recorrência (A30K, S62I) foram detectadas também no basal. Substituições associadas à resistência em NS5B não foram detectadas pela metodologia de sequenciamento padrão.

#### **Persistência de substituições associadas à resistência**

A persistência de substituições emergentes associadas à resistência em NS5A foi monitorada após o tratamento em pacientes que apresentaram insucesso terapêutico nos estudos clínicos de fase 2/3 com regimes contendo DAKLINZA. Em 133 pacientes virgens de tratamento e sem resposta anterior (103 de Genótipo 1a e 30 de Genótipo 1b) que não atingiram RVS24 e que foram monitorados por 48 semanas após o tratamento, as variantes associadas à resistência em NS5A Genótipos 1a e 1b geralmente persistiu; a substituição por sequência selvagem foi detectada em 2/133 (2%, 2/103 de Genótipo 1a e 0/30 de pacientes Genótipo 1b) dos insucessos virológicos.

#### **Segurança não-clínica**

##### **Carcinogênese, mutagênese, prejuízo da fertilidade**

Daclatasvir não foi carcinogênico em camundongos com valores de AUC de 8,7 vezes a AUC da RHD ou em ratos com 4,7 vezes a AUC da RHD. Não foram observadas evidências de atividade mutagênica ou clastogênica em testes de mutagênese *in vitro* (Ames), ensaios de mutação em mamíferos usando células de ovário de hamster chinês ou um estudo de micronúcleo oral *in vivo* em ratos.

Daclatasvir não teve efeito sobre a fertilidade em ratos machos ou fêmeas em qualquer dose testada. O valor mais alto de AUC em fêmeas não afetadas correspondeu a 18 vezes a AUC da RHD. Em ratos machos, os efeitos sobre endpoints reprodutivos foram limitados à redução dos pesos da próstata/vesículas seminais e a um aumento mínimo de espermatozoides dismórficos com 200 mg/kg/dia; contudo, nenhum achado afetou negativamente a fertilidade ou o número de conceptos viáveis gerados. A AUC associada a essa dose em machos correspondeu a 19 vezes a AUC da RHD.

##### **Toxicologia animal**

Em ratos jovens tratados com daclatasvir por 10 semanas, não houve novas toxicidades em relação às observadas em ratos adultos. A maior dose testada estava associada a hipertrofia da glândula adrenal, com valores de AUC correspondentes a 7,8 vezes a AUC da RHD. O valor de AUC no nível sem observação de efeito adverso (NOAEL) para toxicidade juvenil correspondeu a 3,1 vezes a AUC da RHD.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Consulte a bula dos outros medicamentos do regime para suas contraindicações.

DAKLINZA é contraindicado para uso em pacientes com hipersensibilidade demonstrada anteriormente a daclatasvir ou qualquer componente do produto.

DAKLINZA é contraindicado quando combinado com medicamentos que induzem de forma potente a CYP3A4 e, consequentemente, possam provocar menor exposição e perda de eficácia de DAKLINZA. Os medicamentos contraindicados incluem, mas não estão limitados a estes, os relacionados na Tabela 4 (veja também **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

**Tabela 4: Medicamentos contraindicados com DAKLINZA**

Mecanismo de interação	Comentário clínico	Medicamentos contraindicados <sup>a</sup>
Indução potente de CYP3A4 pelo medicamento coadministrado	Pode provocar a perda da resposta virológica a DAKLINZA	<i>Anticonvulsivantes</i> fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital
		<i>Agentes antimicrobianos</i> rifampicina, rifabutina, rifapentina
		<i>Glicocorticoides</i> dexametasona sistêmica
		<i>Produtos fitoterápicos</i> erva-de-são-jão ( <i>Hypericum perforatum</i> )

<sup>a</sup> Esta tabela não constitui uma lista completa de todos os medicamentos que induzem CYP3A4 de forma potente.

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

DAKLINZA não deve ser administrado como monoterapia. Veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR, Posologia recomendada**. As advertências e precauções para outros agentes no regime também são aplicáveis quando coadministrados com DAKLINZA.

### Advertências e Precauções específicas para o produto

#### Interações Medicamentosas

Ver **4. CONTRAINDICAÇÕES** para medicamentos cujo uso com DAKLINZA (daclatasvir) é contraindicado devido a uma possível perda da atividade virológica. Consultar **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS** para interações medicamentosas estabelecidas ou possivelmente importantes. Consultar as respectiva bula para obter informações sobre interações medicamentosas de outros medicamentos no regime. A recomendação mais conservadora deve ser seguida.

Foi observada bradicardia severa em pacientes que receberam amiodarona com DAKLINZA e sofosbuvir. É recomendado monitoramento rigoroso quando amiodarona é administrada com DAKLINZA + sofosbuvir. Consulte a bula da amiodarona. Veja **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS** e **9. REAÇÕES ADVERSAS**.

#### Retratamento com DAKLINZA (daclatasvir)

A eficácia de DAKLINZA como parte de um retratamento em pacientes com exposição prévia a um inibidor de NS5A não foi estabelecida. **Gravidez e lactação**

**Uso com alfapecinterferona e ribavirina:** As contraindicações e advertências aplicáveis a alfapecinterferona e ribavirina são aplicáveis quando DAKLINZA for usado em combinação com esses medicamentos. A ribavirina pode causar defeitos congênitos e/ou morte do feto exposto e estudos em animais mostraram que os interferons possuem efeitos abortivos. É necessário ter extremo cuidado para evitar a gravidez em pacientes e em parceiras de pacientes do sexo masculino. A terapia com ribavirina não deve ser iniciada se um exame de gravidez negativo não tiver sido obtido imediatamente antes do início da terapia. Para recomendações detalhadas sobre contracepção, consultar a bula da ribavirina.

**Uso sem alfapecinterferona e ribavirina:** Não há dados sobre o uso de DAKLINZA em gestantes. Estudos com daclatasvir em animais mostraram toxicidade materna e no desenvolvimento embriofetal com níveis de AUC acima da dose humana recomendada (RHD) (ver **Dados de estudos em animais sobre daclatasvir**, a seguir). DAKLINZA não deve ser usado durante a gravidez ou em mulheres com potencial para engravidar que não estejam usando método contraceptivo. O uso de método contraceptivo eficaz deve ser mantido por 5 semanas após o final da terapia com DAKLINZA.

**Dados de estudos em animais sobre daclatasvir:** daclatasvir não foi um produto tóxico seletivo para o desenvolvimento quando administrado a fêmeas de rato ou coelho prenhes durante a organogênese. Não foi observada toxicidade materna ou do desenvolvimento com doses maternas de daclatasvir associadas a valores de AUC correspondentes a 4,6 vezes (ratos) e 16 vezes (coelhos) a AUC da RHD. Com doses mais altas, foram observadas toxicidades maternas e do desenvolvimento concomitantes nas duas espécies; os valores de AUC associados a essas doses corresponderam a 25 vezes (ratos) e 72 vezes (coelhos) os valores de AUC da RHD. A toxicidade materna incluiu mortalidade, sinais clínicos adversos e reduções do peso corporal e no consumo de alimentos. A toxicidade do desenvolvimento consistiu em aumentos da letalidade embriofetal, redução do peso corporal fetal e aumento da incidência de malformações fetais das costelas e variações, notavelmente afetando o desenvolvimento da cabeça e do crânio. Em um estudo do desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, não houve toxicidade materna nem do desenvolvimento em doses de até 50 mg/kg/dia, associadas a valores de AUC de 2,6 vezes da AUC da RHD. Na dose mais alta (100 mg/kg/dia), a toxicidade materna incluiu mortalidade e distócia; a toxicidade do desenvolvimento incluiu discretas reduções da viabilidade da prole nos períodos peri e neonatal e reduções do peso ao nascer, que persistiram na vida adulta. O valor de AUC associado a essa dose correspondeu a 4,7 vezes a AUC da RHD.

**Categoria de risco na gravidez: C.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

### **Lactação**

Não se sabe se daclatasvir é excretado no leite humano. Daclatasvir foi excretado no leite de ratas lactantes em concentrações de 1,7 a 2 vezes os níveis plasmáticos maternos. As mães devem ser orientadas a não amamentar se estiverem recebendo DAKLINZA. Consultar também a bula de outros medicamentos do regime

### **Uso Pediátrico**

A segurança e eficácia de DAKLINZA não foram estabelecidas em pacientes pediátricos.

### **Uso Geriátrico**

Entre mais de 2.000 pacientes nos 12 estudos clínicos sobre a terapia combinada com DAKLINZA, 310 tinham 65 anos de idade ou mais. Não foram observadas diferenças gerais na segurança ou na eficácia entre esses pacientes e pacientes mais jovens.

### **Insuficiência hepática/cirrose**

Não é necessário ajuste de dose de DAKLINZA em pacientes com insuficiência hepática. Em um estudo com indivíduos não infectados por HCV com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A, pontuação 5-6), moderada (Child-Pugh B, pontuação 7-

9) ou grave (Child-Pugh  $\geq 10$ ) (ver **Insuficiência hepática**), não foram observados efeitos clinicamente significativos sobre as propriedades farmacocinética de daclatasvir.

Entre mais de 2.000 pacientes em 12 estudos clínicos sobre terapia combinada com DAKLINZA, 375 pacientes tinham cirrose compensada. Não foram observadas diferenças gerais na segurança ou eficácia entre pacientes com cirrose compensada e pacientes sem cirrose (ver 2. **RESULTADOS DE EFICÁCIA**). A segurança e a eficácia de DAKLINZA não foram estabelecidas em pacientes com cirrose descompensada.

#### **Pacientes com transplante de órgãos**

A segurança e a eficácia de DAKLINZA no tratamento da infecção crônica por HCV não foram estabelecidas em pacientes nos períodos pré, peri ou pós-transplante hepático ou pacientes com transplante de qualquer outro órgão. Existe uma experiência limitada de relatos de caso pós-transplante individuais.

#### **Coinfecção por HCV/HIV (vírus da imunodeficiência humana)**

A segurança e a eficácia de DAKLINZA no tratamento da infecção crônica por HCV não foram estabelecidas em pacientes coinfectados por HIV.

#### **Coinfecção por HCV/HBV (vírus da hepatite B)**

A segurança e a eficácia de DAKLINZA no tratamento de infecção crônica por HCV não foram estudadas em pacientes coinfectados por HBV.

#### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas**

Não foram realizados estudos sobre os efeitos de DAKLINZA sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

**Este produto contém lactose.**

### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

#### **Potencial de que outros medicamentos afetem DAKLINZA**

Daclatasvir é um substrato de CYP3A4. Indutores moderados ou potentes de CYP3A4 podem diminuir os níveis plasmáticos e o efeito terapêutico de daclatasvir (ver 4. **CONTRAINDICAÇÕES**). Inibidores potentes de CYP3A4 (por exemplo: claritromicina, eritromicina, itraconazol, cetoconazol, ritonavir) podem aumentar os níveis plasmáticos de daclatasvir (ver Tabela 5). Daclatasvir também é um substrato do transportador P-glicoproteína (P-gp), porém a coadministração de agentes que modifiquem apenas as atividades de P-gp (sem efeito concomitante sobre CYP3A4) tem pouca probabilidade de apresentar um efeito clinicamente expressivo sobre a exposição a daclatasvir.

#### **Potencial de que DAKLINZA afete outros medicamentos**

Daclatasvir é um inibidor de P-gp, dos polipeptídeos transportadores de ânions orgânicos (OATP) 1B1 e 1B3 e da proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP). A administração de DAKLINZA pode aumentar a exposição sistêmica a medicamentos que sejam substratos de P-gp, OATP 1B1 ou 1B3 ou BCRP, o que poderia aumentar ou prolongar seu efeito terapêutico e as reações adversas. Deve-se ter cautela se o medicamento apresentar uma faixa terapêutica estreita.

Daclatasvir, *in vitro*, não inibiu ( $IC_{50} > 40 \mu M$ ) as enzimas CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ou 2D6. Daclatasvir não apresentou um efeito clinicamente expressivo sobre a farmacocinética de midazolam, um substrato de CYP3A4 sensível. *In vitro*, daclatasvir é um inibidor dos transportadores de captação renal, transportadores de ânions orgânicos (OAT) 1 e 3 e do transportador de cátions orgânicos (OCT) 2, mas não se espera que tenha um efeito clínico sobre a farmacocinética dos substratos desses transportadores.

#### Resumo tabular de informações sobre interação medicamentosa

Consultar as respectivas bulas para obter informações sobre interações medicamentosas de outros medicamentos do regime. A recomendação mais conservadora deve ser seguida.

A Tabela 5 apresenta informações dos estudos de interação medicamentosa com DAKLINZA, incluindo as recomendações clínicas para interações medicamentosas estabelecidas ou possivelmente significativas. Um aumento clinicamente relevante da concentração é indicado como “↑”, uma diminuição clinicamente relevante como “↓” e a ausência de alteração clinicamente relevante como “↔”. Se disponíveis, as razões das médias geométricas para AUC,  $C_{\max}$  e  $C_{\min}$  são mostradas, com intervalos de confiança (CI) de 90% entre parênteses. Os estudos apresentados na Tabela 5 foram conduzidos em adultos saudáveis, exceto quando indicado de outro modo.

**Tabela 5: Informações sobre interações medicamentosas de DAKLINZA com outros medicamentos**

Medicamentos por área terapêutica	Interação	Recomendações sobre a coadministração
<b>ANTIVIRAIS, HCV</b>		
<b>sofosbuvir 400 mg uma vez ao dia</b> (daclatasvir 60 mg uma vez ao dia)  Estudo conduzido em pacientes com infecção crônica pelo HCV.	↔ daclatasvir* AUC: 0,95 (0,82; 1,10) $C_{\max}$ : 0,88 (0,78; 0,99) $C_{\min}$ : 0,91 (0,71; 1,16)  ↔ GS-331007** AUC: 1,0 (0,95; 1,08) $C_{\max}$ : 0,8 (0,77; 0,90) $C_{\min}$ : 1,4 (1,35; 1,53)  *A comparação para daclatasvir foi efetuada com uma referência histórica (dados de três estudos com 60 mg de daclatasvir uma vez ao dia mais alfapreginterferona e ribavirina). **GS-331007 é o principal metabólito circulante do pró-medimento sofosbuvir	Nenhum ajuste da dose de DAKLINZA ou sofosbuvir é necessário.
<i>Inibidores de Protease</i>		

<b>Boceprevir</b>	<b>Interação não estudada.</b> <i>Esperado devido à inibição da CYP3A4 por boceprevir:</i> ↑ daclatasvir	A coadministração de DAKLINZA 60 mg com boceprevir ou outros inibidores potentes da CYP3A4 não é recomendada.
<b>simeprevir 150 mg uma vez ao dia</b> (daclatasvir 60 mg uma vez ao dia)	↔ daclatasvir AUC: 1,96 (1,84; 2,10) C <sub>máx</sub> : 1,50 (1,39; 1,62) C <sub>min</sub> : 2,68 (2,42; 2,98)  ↔ simeprevir AUC: 1,44 (1,32; 1,56) C <sub>máx</sub> : 1,39 (1,27; 1,52) C <sub>min</sub> : 1,49 (1,33; 1,67)	Nenhum ajuste da dose de DAKLINZA ou simeprevir é necessário.
<b>telaprevir, 500 mg a cada 12 h</b> (daclatasvir 20 mg uma vez ao dia)	↑ daclatasvir AUC: 2,32 (2,06; 2,62) C <sub>máx</sub> : 1,46 (1,28; 1,66)  ↔ telaprevir AUC: 0,94 (0,84; 1,04) C <sub>máx</sub> : 1,01 (0,89; 1,14)	A coadministração de DAKLINZA 60 mg com telaprevir ou outros inibidores potentes da CYP3A4 não é recomendada.
<b>Telaprevir, 750 mg a cada 8 h</b> (daclatasvir 20 mg uma vez ao dia)	↑ daclatasvir AUC: 2,15 (1,87; 2,48) C <sub>máx</sub> : 1,22 (1,04; 1,44)  ↔ telaprevir AUC: 0,99 (0,95; 1,03) C <sub>máx</sub> : 1,02 (0,95; 1,09)  Inibição de CYP3A4 por telaprevir.	
<i>Outros antiviróticos</i>		



<p><b>alfapeginterferona 180 µg uma vez por semana e ribavirina 1.000 ou 1.200 mg/dia divididos em duas doses</b> (daclatasvir 60 mg uma vez ao dia) Estudo conduzido em pacientes com infecção crônica por HCV</p>	<p>↔ daclatasvir AUC: ↔* C<sub>máx</sub>: ↔* C<sub>min</sub>: ↔*</p> <p>↔ alfapeginterferona C<sub>min</sub>: ↔*</p> <p>↔ ribavirina AUC: 0,94 (0,80; 1,11) C<sub>máx</sub>: 0,94 (0,79; 1,11) C<sub>min</sub>: 0,98 (0,82; 1,17)</p> <p>*Os parâmetros de PK para daclatasvir quando administrado com alfapeginterferona e ribavirina neste estudo foram semelhantes aos observados em um estudo com indivíduos infectados por HCV no qual foi administrado daclatasvir em monoterapia por 14 dias. Os níveis de vale (mínimos) de PK de alfapeginterferona em pacientes que receberam alfapeginterferona, ribavirina e daclatasvir foram semelhantes aos observados em pacientes que receberam peginterferon alfa, ribavirina e placebo.</p>	<p>Não é necessário ajuste de dose de DAKLINZA, alfapeginterferona e ribavirina.</p>
<b>ANTIVIRAIS, HIV ou HBV</b>		
<p><b>atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg uma vez ao dia</b> (daclatasvir 20 mg uma vez ao dia)<sup>37</sup></p>	<p>↑ daclatasvir AUC*: 2,10 (1,95; 2,26) C<sub>máx</sub>*: 1,35 (1,24; 1,47) C<sub>min</sub>*: 3,65 (3,25; 4,11)</p> <p>Inibição de CYP3A4 por ritonavir.</p> <p>* os resultados são normalizados para a dose de 60 mg.</p>	<p>A coadministração de DAKLINZA 60 mg com atazanavir/ritonavir ou outros inibidores potentes da CYP3A4 não é recomendado.</p>

<b>darunavir/ritonavir</b> <b>lopinavir/ritonavir</b>	Interação não estudada. <i>Esperado devido à inibição da CYP3A4 pelo inibidor de protease:</i> ↑ daclatasvir	A coadministração de DAKLINZA 60 mg com darunavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, ou outros inibidores potentes de CYP3A4 não é recomendada.
<i>Inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos/nucleotídeos (NRTIs)</i>		
<b>fumarato de tenofovir desoproxila 300 mg uma vez ao dia</b> (daclatasvir 60 mg uma vez ao dia) <sup>78</sup>	↔ daclatasvir AUC: 1,10 (1,01; 1,21) C <sub>máx</sub> : 1,06 (0,98; 1,15) C <sub>mín</sub> : 1,15 (1,02; 1,30)  ↔tenofovir AUC: 1,10 (1,05; 1,15) C <sub>máx</sub> : 0,95 (0,89; 1,02) C <sub>mín</sub> : 1,17 (1,10; 1,24)	Não é necessário ajuste de dose de DAKLINZA ou tenofovir.
<b>lamivudina</b> <b>zidovudina</b> <b>emtricitabina</b> <b>abacavir</b> <b>didanosina</b> <b>stavudina</b>	Interação não estudada. <i>Esperado:</i> ↔ daclatasvir ↔ NRTI	Não é necessário ajuste da dose de DAKLINZA ou do NRTI.
<i>Inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos (NNRTIs)</i>		
<b>efavirenz 600 mg uma vez ao dia</b> (daclatasvir 60 mg uma vez ao dia)	↓ daclatasvir AUC*: 0,68 (0,60; 0,78) C <sub>máx</sub> *: 0,83 (0,76; 0,92) C <sub>mín</sub> *: 0,41 (0,34; 0,50)  Indução de CYP3A4 por efavirenz  * os resultados são normalizados para a dose de 60 mg.	A coadministração de DAKLINZA 60 mg com efavirenz ou outros indutores moderados da CYP3A4 não é recomendado.
<b>Etravirina</b> <b>Nevirapina</b>	Interação não estudada. <i>Esperado devido à indução da CYP3A4 pela etravirina e nevirapina:</i> ↓ daclatasvir	A coadministração de DAKLINZA 60 mg com etravirina, nevirapina ou outros indutores moderados de CYP3A4 não é recomendada.
<b>Rilpivirina</b>	Interação não estudada. <i>Esperado:</i> ↔ daclatasvir ↔ rilpivirine	Não é necessário ajuste de dose de DAKLINZA ou de rilpivirina.

<i>Inibidores de integrase</i>		
<b>raltegravir</b> <b>dolutegravir</b>	Interação não estudada. <i>Esperado:</i> ↔ daclatasvir  ↔ inibidor de integrase	Não é necessário ajuste de dose de DAKLINZA ou do inibidor de integrase.
<i>Inibidores da fusão</i>		
<b>Enfuvirtida</b>	Interação não estudada. <i>Esperado:</i> ↔ daclatasvir  ↔ enfuvirtida	Não é necessário ajuste de dose de DAKLINZA ou enfuvirtida.
<i>Antagonistas do receptor de CCR5</i>		
<b>maraviroc</b>	Interação não estudada. <i>Esperado:</i>  ↔ daclatasvir  ↔ maraviroc	Não é necessário ajuste de dose de DAKLINZA ou maraviroc.
<i>Potenciador farmacocinético</i>		
<b>Terapias contendo cobicistate</b>	Interação não estudada <i>Esperado devido à inibição da CYP3A4 pelo cobicistate:</i> ↑ daclatasvir	A coadministração de DAKLINZA 60 mg com cobicistate ou outros inibidores potentes de CYP3A4 não é recomendada.
<b>AGENTES REDUTORES DE ÁCIDO</b>		
<i>Antagonistas do receptor <math>H_2</math></i>		
<b>famotidina 40 mg em dose única</b> (daclatasvir 60 mg em dose única)	↔ daclatasvir AUC: 0,82 (0,70; 0,96) $C_{\text{máx}}$ : 0,56 (0,46; 0,67) $C_{\text{mín}}$ : 0,89 (0,75; 1,06)  Aumento do pH gástrico	Não é necessário ajuste de dose de DAKLINZA.
<i>Inibidores da bomba de prótons</i>		
<b>Omeprazol 40 mg uma vez ao dia</b> (daclatasvir 60 mg em dose única)	↔ daclatasvir AUC: 0,84 (0,73; 0,96) $C_{\text{máx}}$ : 0,64 (0,54; 0,77) $C_{\text{mín}}$ : 0,92 (0,80; 1,05)  Aumento do pH gástrico	Não é necessário ajuste de dose de DAKLINZA.

ANTIBACTERIANOS		
<b>claritromicina</b> <b>telitromicina</b>	Interação não estudada. <i>Esperado devido à inibição da CYP3A4 pelo antibacteriano:</i> ↑ daclatasvir	A coadministração de DAKLINZA 60 mg com claritromicina, telitromicina ou outros inibidores potentes de CYP3A4 não é recomendada.
<b>eritromicina</b>	Interação não estudada. <i>Esperado pela inibição da CYP3A4 pelo antibacteriano:</i> ↑ daclatasvir	A administração de DAKLINZA com eritromicina pode resultar no aumento da concentração de daclatasvir. É recomendado tomar precaução.
<b>azitromicina</b> <b>ciprofloxacino</b>	Interação não estudada. <i>Esperado:</i> ↔ daclatasvir ↔ azitromicina ou ciprofloxacino	Não é necessário ajuste de dose de DAKLINZA, azitromicina ou ciprofloxacino.
ANTICOAGULANTES		
<b>etexilato de dabigatrana</b>	Interação não estudada. <i>Esperado devido à inibição de P-gp por daclatasvir:</i> ↑ etexilato de dabigatrana	É recomendado o monitoramento de segurança quando é iniciado o tratamento com DAKLINZA em pacientes recebendo etexilato de dabigatrana ou outros substratos de P-gp intestinal que tenham faixa terapêutica estreita.
<b>varfarina</b>	Interação não estudada. <i>Esperado:</i> ↔ daclatasvir  ↔ varfarina	Não é necessário ajuste de dose de DAKLINZA ou varfarina.
ANTICONVULSIVANTES		
<b>carbamazepina</b> <b>oxcarbazepina</b> <b>fenobarbital</b> <b>fenitoína</b>	Interação não estudada. <i>Esperado devido à indução da CYP3A4 pelo anticonvulsivante:</i>  ↓ daclatasvir	A coadministração de DAKLINZA com carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína ou outros indutores potentes de CYP3A4 é contraindicada. (ver <b>4. CONTRAINDICAÇÕES</b> ).
ANTIDEPRESSIVOS		
<i>Inibidores seletivos da recaptação de serotonina</i>		
<b>escitalopram 10 mg uma vez ao dia</b> (daclatasvir 60 mg uma vez ao dia)	↔ daclatasvir AUC: 1,12 (1,01; 1,26) C <sub>máx</sub> : 1,14 (0,98; 1,32) C <sub>mín</sub> : 1,23 (1,09; 1,38)  ↔ escitalopram	Não é necessário ajuste de dose de DAKLINZA ou escitalopram.

	AUC: 1,05 (1,02; 1,08) C <sub>máx</sub> : 1,00 (0,92; 1,08) C <sub>min</sub> : 1,10 (1,04; 1,16)	
ANTIFÚNGICOS		
cetoconazol 400 mg uma vez ao dia (daclatasvir 10 mg em dose única)	↑ daclatasvir AUC: 3,00 (2,62; 3,44) C <sub>máx</sub> : 1,57 (1,31; 1,88)  Inibição de CYP3A4 por cetoconazol	A coadministração de DAKLINZA 60 mg com cetoconazol ou outros inibidores potentes de CYP3A4 não é recomendada.
itraconazol posaconazol voriconazol	Interação não estudada. <i>Esperado devido à inibição de CYP3A4 pelo antifúngico:</i> ↑ daclatasvir	
fluconazol	Interação não estudada. <i>Esperado devido à inibição de CYP3A4 pelo antifúngico:</i> ↑ daclatasvir  ↔ fluconazol	É esperado aumento modesto da concentração de daclatasvir, mas não é necessário ajuste de dose de DAKLINZA ou de fluconazol.
ANTIMICOBACTERIANOS		
rifampicina 600 mg uma vez ao dia (daclatasvir 60 mg em dose única)	↓ daclatasvir AUC: 0,21 (0,19; 0,23) C <sub>máx</sub> : 0,44 (0,40; 0,48)  Indução de CYP3A4 por rifampicina	A coadministração de DAKLINZA com rifampicina ou outros indutores potentes de CYP3A4 é contraindicada (ver 4. CONTRAINDICAÇÕES)
rifabutina  rifapentina	Interação não estudada. <i>Esperado devido à indução de CYP3A4 pelo antimicobacteriano:</i>  ↓ daclatasvir	
AGENTES CARDIOVASCULARES		
Antiarrítmicos		
amiodarona	Interação não estudada.	É recomendado o monitoramento rigoroso quando amiodarona é administrada com DAKLINZA + sofosbuvir. Consulte a bula da amiodarona (veja 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 9. REAÇÕES ADVERSAS).
digoxina 0,125 mg uma vez ao dia (daclatasvir 60 mg uma vez ao dia)	↑ digoxina AUC: 1,27 (1,20; 1,34) C <sub>máx</sub> : 1,65 (1,52; 1,80) C <sub>min</sub> : 1,18 (1,09; 1,28)	Digoxina e outros substratos de P-gp com uma faixa terapêutica estreita devem ser usados com cautela quando coadministrados com DAKLINZA. A dose mais

	Inibição de P-gp por daclatasvir	baixa de digoxina deve ser prescrita inicialmente. As concentrações séricas de digoxina devem ser monitoradas e usadas para titulação da dose de digoxina visando obter o efeito clínico desejado.
<b>Bloqueadores do canal de cálcio</b>		
<b>diltiazem nifedipina amlodipina</b>	Interação não estudada. <i>Esperado devido à inibição de CYP3A4 pelo bloqueador do canal de cálcio:</i> ↑ daclatasvir	A administração de DAKLINZA com qualquer um destes bloqueadores do canal de cálcio por resultados no aumento da concentração de daclatasvir. É recomendado tomar precaução.
<b>verapamil</b>	Interação não estudada. <i>Esperado devido à inibição de CYP3A4 e P-gp pelo verapamil:</i> ↑ daclatasvir	A administração de DAKLINZA com verapamil pode resultar em concentração aumentada de daclatasvir. É recomendado tomar precaução.
<b>CORTICOESTEROIDES</b>		
<b>dexametasona sistêmica</b>	Interação não estudada. <i>Esperado devido à indução de CYP3A4 por dexametasona:</i> ↓ daclatasvir	A coadministração de DAKLINZA com dexametasona sistêmica ou outros indutores potentes de CYP3A4 é contraindicado (ver <b>4. CONTRAINDICAÇÕES</b> ).
<b>SUPLEMENTOS FITOTERÁPICOS</b>		
<b>Erva-de-são-joão</b> ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Interação não estudada. <i>Esperado devido à indução de CYP3A4 pela erva-de-são-joão:</i> ↓ daclatasvir	A coadministração de DAKLINZA COM erva-de-são-joão ou outros indutores potentes de CYP3A4 é contraindicada (ver <b>4. CONTRAINDICAÇÕES</b> ).
<b>CONTRACEPTIVOS HORMONAIS</b>		
<b>etinilestradiol 35 µg uma vez ao dia por 21 dias + norgestimato 0,180/0,215/0,250 mg uma vez ao dia por 7/7/7 dias</b> (daclatasvir 60 mg uma vez ao dia)	↔ etinilestradiol AUC: 1,01 (0,95; 1,07) C <sub>máx</sub> : 1,11 (1,02; 1,20)  ↔ norelgestromina AUC: 1,12 (1,06; 1,17) C <sub>máx</sub> : 1,06 (0,99; 1,14)	Não há um efeito clinicamente expressivo sobre a farmacocinética de contraceptivos orais. Com base nas vias de clearance de daclatasvir e no perfil farmacocinético conhecido de contraceptivos orais, a coadministração não deve ter efeitos clinicamente expressivos

	↔ norgestrel AUC: 1,12 (1,02; 1,23) C <sub>máx</sub> : 1,07 (0,99; 1,16)	sobre a farmacocinética de daclatasvir.
IMUNOSSUPRESSORES		
Ciclosporina 400 mg em dose única (daclatasvir 60 mg uma vez ao dia)	↔ daclatasvir AUC: 1,40 (1,29; 1,53) C <sub>máx</sub> : 1,04 (0,94; 1,15) C <sub>min</sub> : 1,56 (1,41; 1,71)  ↔ ciclosporina AUC: 1,03 (0,97; 1,09) C <sub>máx</sub> : 0,96 (0,91; 1,02)	Não é necessário ajuste de dose de dose do produto medicinal quando DAKLINZA é coadministrado com ciclosporina, tacrolimo, sirolimo ou mofetil micofenolato.
tacrolimo 5 mg em dose única (daclatasvir 60 mg uma vez ao dia)	↔ daclatasvir AUC: 1,05 (1,03; 1,07) C <sub>máx</sub> : 1,07 (1,02; 1,12) C <sub>min</sub> : 1,10 (1,03; 1,19)  ↔ tacrolimo AUC: 1,00 (0,88; 1,13) C <sub>máx</sub> : 1,05 (0,90; 1,23)	
sirolimo  mofetil micofenolato	Interação não estudada.  <i>Esperado:</i>  ↔ daclatasvir  ↔ imunossupressor	
AGENTES REDUTORES DE LÍPIDEOS		
Inibidores da HMG-CoA redutase		
rosuvastatina 10 mg em dose única (daclatasvir 60 mg uma vez ao dia)	↑ rosuvastatina AUC: 1,58 (1,44; 1,74) C <sub>máx</sub> : 2,04 (1,83; 2,26) Inibição de OATP 1B1 e BCRP por daclatasvir	Deve-se ter cautela quando DAKLINZA for coadministrado com rosuvastatina ou outros substratos de OATP 1B1 ou BCRP.
atorvastatina  fluvastatina  sinvastatina  pitavastatina  pravastatina	Interação não estudada.  <i>Esperado devido à inibição de OATP 1B1 e/ou BCRP por daclatasvir:</i>  ↑ concentração da estatina	

ANALGÉSICOS NARCÓTICOS		
<b>buprenorfina/naloxona, manutenção estável com 8/2 mg a 24/6 mg uma vez ao dia</b> (daclatasvir 60 mg uma vez ao dia)	↔ daclatasvir AUC: ↔* C <sub>max</sub> : ↔* C <sub>min</sub> : ↔*  ↔ buprenorfina AUC: 1,31 (1,15; 1,48) C <sub>max</sub> : 1,30 (1,03 ; 1,64) C <sub>min</sub> : 1,20 (1,15; 1,48)  ↔ norbuprenorfina AUC: 1,62 (1,33 ; 1,96) C <sub>max</sub> : 1,65 (1,38 ; 1,99) C <sub>min</sub> : 1,46 (1,16; 1,83) *Comparado a dados históricos.	Não é necessário ajuste de dose de DAKLINZA ou de buprenorfina.
<b>metadona, manutenção estável com 40-120 mg uma vez ao dia</b> (daclatasvir 60 mg uma vez ao dia)	↔ daclatasvir AUC: ↔* C <sub>max</sub> : ↔* C <sub>min</sub> : ↔* ↔ R-methadone  AUC: 1,08 (0,94; 1,24) C <sub>max</sub> : 1,07 (0,97; 1,18) C <sub>min</sub> : 1,08 (0,93; 1,26) *Comparado a dados históricos.	Não é necessário ajuste de dose de DAKLINZA ou metadona.
SEDATIVOS		
<i>Benzodiazepínicos</i>		
<b>midazolam 5 mg em dose única</b> (daclatasvir 60 mg uma vez ao dia)	↔ midazolam AUC: 0,87 (0,83; 0,92) C <sub>max</sub> : 0,95 (0,88; 1,04)	Não é necessário ajuste de dose de midazolam ou outros substratos de CYP3A4.
<b>triazolam</b> <b>alprazolam</b>	Interação não estudada. <i>Esperado:</i> ↔ triazolam ↔ alprazolam	

Não são esperados efeitos clinicamente relevantes na farmacocinética dos medicamentos quando DAKLINZA é coadministrado com qualquer um dos seguintes produtos: inibidores de PDE-5, medicamentos da classe dos inibidores de ACE (exemplo: enalapril), medicamentos da classe dos antagonistas de receptores de angiotensina II (exemplos: losartana,



irbesartana, olmesartana, candesartana, valsartana), disopiramida, propafenona, flecainida, mexilitina, quinidina ou antiácidos.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

DAKLINZA deve ser mantido em sua embalagem original, armazenado a temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

DAKLINZA é válido por 24 meses após a data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

### Características físicas e organolépticas:

DAKLINZA 60 mg: comprimido revestido é verde, biconvexo, formato pentagonal com “BMS” gravado de um lado de “215” do outro lado.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

As bulas de outros medicamentos no regime terapêutico também devem ser consultadas antes do início do tratamento com DAKLINZA (daclatasvir).

### Posologia recomendada

A posologia recomendada de DAKLINZA é de 60 mg uma vez ao dia administrado via oral com ou sem alimentos.

DAKLINZA deve ser administrado em combinação com outros agentes (veja Tabela 6 e **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**). Para recomendações de dose específicas para outros agentes no tratamento, consulte a bula correspondente.

**Tabela 6: Regime Recomendado, DAKLINZA 60 mg uma vez ao dia em Terapia Combinada**

Genótipo do HCV	Tratamento	Duração
Genótipo 1 ou 4 <sup>a</sup>	DAKLINZA, alfapéginterferona e ribavirina	24 semanas de DAKLINZA em combinação com 24-48 semanas de alfapéginterferona e ribavirina <sup>b</sup>

Genótipo 1, virgem de tratamento	DAKLINZA e sofosbuvir	12 semanas
Genótipo 1, falhado em terapia anterior com inibidor de protease	DAKLINZA e sofosbuvir	24 semanas
Genótipo 2, virgem de tratamento	DAKLINZA e sofosbuvir	24 semanas
Genótipo 3, virgem de tratamento ou previamente tratado	DAKLINZA e sofosbuvir	12 or 24 semanas <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Dados estão disponíveis para pacientes virgens de tratamento.

<sup>b</sup> RNA de HCV deve ser monitorado nas Semanas 4 e 12 de tratamento. Se o paciente atingir resposta virológica, definida como RNA de HCV indetectável em ambas as Semanas 4 e 12, todos os três componentes do regime devem ser descontinuados após 24 semanas. Se o paciente atingir RNA de HCV indetectável, mas não em ambas as Semanas 4 e 12, DAKLINZA deve ser descontinuado na Semana 24 e alfapeginterferona e ribavirina devem ser mantidos por um total de 48 semanas.

<sup>c</sup> Tratamento de duração de 24 semanas pode ser considerado para pacientes infectados por HCV de Genótipo 3 com cirrose compensada.

### Modificação e interrupção da dose

Uma vez iniciada a terapia, não é recomendada modificação da dose de DAKLINZA. Consulte as respectivas bulas para modificação da dose de outros medicamentos do regime. A interrupção do tratamento deve ser evitada; contudo, se a interrupção do tratamento com qualquer componente do regime for necessária devido a reações adversas, DAKLINZA não deve ser administrado como monoterapia.

### Descontinuação da terapia em pacientes com resposta virológica inadequada durante o tratamento com DAKLINZA, alfapeginterferona e ribavirina

É improvável que pacientes com resposta virológica inadequada durante o tratamento atinjam resposta virológica sustentada (RVS); portanto, a descontinuação do tratamento é recomendada nestes pacientes. Os valores de RNA de HCV que orientam a descontinuação do tratamento (isto é, as regras de parada) são apresentadas na Tabela 7. Não há regras de parada de tratamento que se apliquem à combinação de Daklinza com sofosbuvir.

**Table 7: Regras de parada de tratamento em pacientes recebendo DAKLINZA, alfapeginterferona e ribavirina com resposta virológica inadequada durante o tratamento**

RNA de HCV	Ação
Semana 4 de Tratamento: >1000 UI/ml	Descontinue DAKLINZA, alfapeginterferona e ribavirina
Semana 12 de Tratamento: $\geq$ 25 UI/ml	Descontinue DAKLINZA, alfapeginterferona e ribavirina

**Table 7: Regras de parada de tratamento em pacientes recebendo DAKLINZA, alfapecinterferona e ribavirina com resposta virológica inadequada durante o tratamento**

RNA de HCV	Ação
Semana 24 de Tratamento: $\geq 25$ UI/ml	Descontinue alfapecinterferona e ribavirina (tratamento com DAKLINZA completo na Semana 24)

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

#### **Esquecimento de dose**

Os pacientes devem ser orientados para no caso de esquecerem de tomar uma dose de DAKLINZA, tomarem a dose esquecida assim que lembrado caso tenham passado menos de 20 horas do horário correto da dose. No entanto, se a dose esquecida for lembrada mais de 20 horas após o horário correto, esta dose deve ser pulada e a próxima dose deve ser tomada no horário correto.

#### **Insuficiência renal**

Não é necessário ajuste de dose de DAKLINZA em pacientes com qualquer grau de dano renal (ver **Farmacocinética: Insuficiência renal**).

#### **Insuficiência hepática**

Não é necessário ajuste de dose de DAKLINZA em pacientes com dano hepático (ver **Farmacocinética: Insuficiência hepática**).

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

O perfil de segurança global de DAKLINZA tem base nos dados de 1200 pacientes com infecção crônica por HCV que receberam DAKLINZA 60 mg uma vez ao dia em combinação com alfapecinterferona e ribavirina, ou em combinação com sofosbuvir, com ou sem ribavirina, em 9 estudos clínicos. A experiência de segurança é apresentada por regime. Consulte também a bula de outros medicamentos do regime.

#### **DAKLINZA em combinação com alfapecinterferona e ribavirina**

A segurança de 60 mg de DAKLINZA uma vez ao dia em combinação com alfapecinterferona e ribavirina foi avaliada em 989 pacientes com infecção crônica por HCV em oito estudos clínicos controlados. Em dados agrupados de sete desses oito estudos clínicos (n=587), o perfil de segurança de DAKLINZA em combinação com alfapecinterferona e ribavirina foi comparável ao observado com alfapecinterferona e ribavirina isoladamente (n=216), inclusive entre pacientes com cirrose. Astenia, pele ressecada e sintomas gripais foram as únicas reações adversas que ocorreram com frequência ao menos 5% maior entre o grupo de pacientes tratados com DAKLINZA em comparação ao grupo tratado com placebo, alfapecinterferona e ribavirina.

Nestes sete estudos controlados, as reações adversas com severidade de no mínimo Grau 3 reportadas com maior frequência (frequência de 1% ou maior) entre os pacientes tratados com DAKLINZA foram neutropenia, anemia e linfopenia.

A frequência de reações adversas sérias e descontinuação do tratamento devido às reações adversas foram semelhantes entre os grupos tratado com DAKLINZA e com placebo.

### Reações adversas tabuladas

As reações adversas observadas de dados agrupados de sete estudos clínicos de Fase 2 e 3 são apresentadas na Tabela 8 por sistema e frequência. As categorias de frequência são muito comum ( $>1/10$ ) e comum ( $>1/100$  e  $<1/10$ ).

**Tabela 8: Reações Adversas em Estudos Clínicos com DAKLINZA, alfapeginterferona e ribavirina**

Classe de Sistema de Órgãos	Reações Adversas <sup>a</sup>	
	DAKLINZA, alfapeginterferona e ribavirina n = 587	placebo, alfapeginterferona e ribavirina n = 216
<b>Infecções e infestações</b>		
comum	influenza, herpes oral, sinusite, nasofaringite	nasofaringite, faringite
<b>Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático</b>		
muito comum	anemia, neutropenia	anemia, neutropenia
comum	leucopenia, linfopenia, trombocitopenia	leucopenia, linfopenia, trombocitopenia
<b>Distúrbios endócrinos</b>		
comum		hipertireoidismo, hipotireoidismo
<b>Distúrbios do metabolismo e nutrição</b>		
muito comum	apetite reduzido	apetite reduzido
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>		
muito comum	insônia	depressão, insônia
comum	depressão, ansiedade, humor deprimido, humor alterado, distúrbios do sono, labilidade emocional, falta de emoção, variações de humor, diminuição da libido.	ansiedade, humor deprimido, distúrbios do sono, labilidade emocional, variações de humor, diminuição da libido.
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>		
muito comum	dor de cabeça	dor de cabeça
comum	tontura, distúrbios de atenção, prejuízo da memória, hipoestesia, letargia, disgeusia.	tontura, distúrbio de atenção, prejuízo da memória, hipoestesia, letargia, amnesia, parosmia, disgeusia
<b>Distúrbios oculares</b>		
comum	coceira no olho, visão embaçada, olho seco, dor nos olhos, acuidade visual reduzida	visão embaçada, olho seco, retinopatia
<b>Distúrbios do ouvido e labirinto</b>		
comum	vertigem, zumbido	Vertigem
<b>Distúrbios cardíacos</b>		
comum		palpitações, taquicardia
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais</b>		
muito comum	tosse, dispneia	tosse, dispneia
comum	dispneia de esforço, congestão nasal, dor	dispneia de esforço, dor orofaríngea, epistaxe,

Classe de Sistema de Órgãos	Reações Adversas <sup>a</sup>	
	DAKLINZA, alfapeginterferona e ribavirina n = 587	placebo, alfapeginterferona e ribavirina n = 216
	orofaríngea, epistaxe, tosse produtiva	tosse produtiva
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>		
muito comum	náusea, diarreia	náusea, diarreia
comum	dor abdominal alta, constipação, doença do refluxo gastroesofágico, boca seca, vômitos, desconforto abdominal, dispepsia, estomatite, distensão abdominal, dor abdominal, ulceração na boca, estomatite aftosa, queilite	dor abdominal alta, constipação, doença do refluxo gastroesofágico, boca seca, vômitos, desconforto abdominal, dispepsia, estomatite, distensão abdominal, ulceração na boca, queilite, hemorroida
<b>Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo</b>		
muito comum	prurido, pele seca, alopecia, erupção cutânea	prurido, pele seca, alopecia, erupção cutânea
comum	eritema, hiperidrose, prurido generalizado, dermatite, eczema, sudorese noturna, fissuras na pele, psoríase	eritema, hiperidrose, eczema, erupção cutânea maculopapulosa, exantema pruriginoso, erupção eritematosa
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>		
muito comum	artralgia, mialgia	artralgia, mialgia
comum	dor nas costas, espasmos musculares, dor nas extremidades	dor nas costas, espasmos musculares, dor nas extremidades, fraqueza muscular, dor musculoesquelética
<b>Distúrbios gerais e condições no local da administração</b>		
muito comum	fadiga, estado gripal, irritabilidade, astenia, pirexia	fadiga, estado gripal, irritabilidade, astenia, pirexia, calafrios
comum	calafrio, dor, sensação de estranheza, mal estar, mucosa ressecada	dor, mal estar, mucosa ressecada
<b>Investigações</b>		
comum	diminuição de peso	diminuição de peso, aumento do hormônio estimulador da tireóide no sangue

a Eventos com relação pelo menos possível com o regime de estudo (atribuição pelo investigador) e que tenham ocorrido em pelo menos 1% dos pacientes em dados agrupados de 6 estudos Fase 2 e do estudo AI444042.

No estudo AI444052 DAKLINZA, alfapeginterferona e ribavirina (n=402) foram comparados a telaprevir, alfapeginterferona e ribavirina (n=200). As reações adversas entre os pacientes tratados com DAKLINZA foram comparáveis às listadas na Tabela 8. Durante as primeiras 12 semanas de tratamento, proporções significativamente menores de pacientes do grupo tratado com DAKLINZA apresentaram níveis de hemoglobina menor que 10 g/dL e uma proporção numérica menor dos pacientes do grupo tratado com DAKLINZA apresentou erupções cutâneas ou eventos relacionados a erupções cutâneas em comparação ao grupo de tratamento com telaprevir. No grupo de tratamento com DAKLINZA foram observados menos eventos adversos sérios e descontinuações devido a eventos adversos em comparação ao grupo de tratamento com telaprevir. As únicas reações adversas que ocorreram com frequência ao menos 5% maior entre os pacientes do grupo tratado com DAKLINZA em relação ao grupo tratado com telaprevir foram alopecia, neutropenia e artralgia.

**DAKLINZA em combinação com sofosbuvir**

A segurança de DAKLINZA 60 mg uma vez ao dia em combinação com sofosbuvir (com ou sem ribavirina) foi avaliada em um estudo clínico aberto, randomizado (AI444040) em 211 pacientes com infecção por HCV de genótipo 1, 2 ou 3. Os pacientes foram tratados por 12 ou 24 semanas. Todas as reações adversas apresentaram severidade branda ou moderada. Sete por cento dos pacientes experimentaram eventos adversos sérios. Um por cento dos pacientes descontinuou o tratamento devido a eventos adversos.

**Reações adversas tabuladas**

As reações adversas observadas no estudo AI444040 são apresentadas na Tabela 9 por sistema e frequência.

As categorias de frequência são: muito comum (>1/10) e comum (>1/100 e <1/10).

**Tabela 9: Reações Adversas em Estudo Clínico com DAKLINZA em combinação com sofosbuvir com ou sem ribavirina**

<b>Frequência</b>	<b>DAKLINZA em combinação com sofosbuvir ± ribavirina*</b>
<b>Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático</b>	
comum	anemia*
<b>Distúrbios do metabolismo e nutrição</b>	
comum	apetite reduzido
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>	
comum	depressão, ansiedade, insônia
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	
muito comum	dor de cabeça
comum	tontura, enxaqueca
<b>Distúrbios vasculares</b>	
comum	rubor quente
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais</b>	
comum	tosse, dispneia, dispneia de esforço, congestão nasal
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>	
muito comum	náusea
comum	diarreia, dor abdominal alta, constipação, flatulência, doença do refluxo gastroesofágico, boca seca, vômitos
<b>Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo</b>	
comum	prurido, pele seca, alopecia, erupção cutânea
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>	
comum	artralgia, mialgia
<b>Distúrbios gerais e condições no local da aplicação</b>	
muito comum	fadiga
comum	irritabilidade

\* Noventa (43%) dos 211 pacientes receberam ribavirina além de DAKLINZA e sofosbuvir. Não houve relato de anemia no grupos de tratamento sem ribavirina .

As anormalidades laboratoriais entre os pacientes tratados com DAKLINZA/alfapeginterferona/ribavirina foram semelhantes as do grupo tratado com placebo/alfapeginterferona/ribavirina. No estudo clínico de DAKLINZA em combinação com sofosbuvir, com ou sem ribavirina, um paciente apresentou diminuição de hemoglobina de Grau 3; este paciente estava no grupo de tratamento com ribavirina.

### **Arritmias cardíacas**

Foram observadas arritmias cardíacas, incluindo bradicardia severa, em pacientes recebendo amiodarona com DAKLINZA + sofosbuvir. É recomendado o monitoramento rigoroso se amiodarona for administrada com DAKLINZA + sofosbuvir. Consulte a bula da amiodarona. Veja **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** e **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**.

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Neste caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

### **10. SUPERDOSE**

A experiência clínica relacionada à superdosagem de daclatasvir é limitada. Em estudos clínicos de fase 1, indivíduos saudáveis que receberam até 100 mg por até 14 dias ou doses únicas de até 200 mg não apresentaram reações adversas inesperadas.

Não existe um antídoto conhecido para superdosagem de DAKLINZA. O tratamento da superdosagem de DAKLINZA deve consistir em medidas de suporte gerais, incluindo monitoramento de sinais vitais e observação do estado clínico do paciente. Uma vez que daclatasvir apresenta elevada ligação a proteínas (99%) e tem um peso molecular maior que 500, é improvável que a diálise reduza as concentrações plasmáticas do medicamento de modo significativo.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

### **11. REFERÊNCIAS**

1. Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology*. 2014 Mar.6. doi: 10.1002/hep.27113.
2. (AI444-040) Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV. *New England Journal of Medicine*. 2014;270:211-21.
3. Suzuki Y, Ikeda K, Suzuki F, et al. Dual oral therapy with daclatasvir and asunaprevir for patients with HCV genotype 1b infection and limited treatment options. *Journal of Hepatology* 2013; 58:655-62.
4. Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, et al. Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. *The New England Journal of Medicine*. 2012; 366:216-24.
5. O'Boyle Donald R., Sun Jin-Hua, Nower PT, et al. Characterizations of HCV NS5A replication complex inhibitors. *Virology*. 2013 June 28.
6. Richard Min Gao, Nettles RE, Belema M, et al. Chemical genetics strategy identifies an HCV NS5A inhibitor with a potent clinical effect. *Nature*. 2010 May 6. Vol 465. Doi: 10.1038/nature08960.

7. Chayama Kazuaki, Takahashi Shoichi, Toyota Joji et al. Dual Therapy with the Nonstructural Protein 5A Inhibitor, Daclatasvir, and the Nonstructural Protein 3 Protease Inhibitor, Asunaprevir, in Hepatitis C Virus Genotype 1b-Infected Null Responders. Hepatology 2012; 55;742-748.

Reg. MS – 1.0180. 0406

Responsável Técnico:

Dra. Elizabeth M. Oliveira

CRF-SP nº 12.529

**Fabricado por:**

Bristol-Myers Squibb Company

4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana - EUA

**Embalado por:**

Andersonbrecon Incorporated

4545 Assembly Drive, Rockford, IL - EUA

**Importado por:**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A.

Rua Verbo Divino, 1711 – Chácara Santo Antônio – São Paulo – SP

CNPJ 56.998.982/0001-07

**Venda sob prescrição médica**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 05/02/2015.**





**Rev0215**

Page 1 of 1