Bula do profissional da saúde

# Dicloridrato de daclatasvir

Blanver Farmoquímica e Farmacêutica S.A.

Comprimido Revestido

60 mg

**IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMETO**

dicloridrato de daclatasvir

**Medicamento Genérico Lei 9.787, de 1999**

**APRESENTAÇÃO**

dicloridrato de daclatasvir é apresentado em comprimidos revestidos contendo 60 mg de daclatasvir em embalagem com 28 comprimidos.

**USO ORAL**

**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**

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

Excipientes: lactose, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, azul de indigotina 132 laca de alumínio e óxido de ferro amarelo.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

dicloridrato de daclatasvir é indicado em combinação com outros agentes para o tratamento da infecção crônica pelo vírus da Hepatite C (HCV)[1] em pacientes adultos com infecção por HCV de genótipos 1, 2, 3 ou 4, virgens de tratamento ou experimentados, incluindo pacientes com cirrose compensada e descompensada, recorrência de HCV pós-transplante hepático e pacientes coinfectados com HCV/HIV. (veja **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA, 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

O tratamento e sua duração dependem do genótipo do vírus e da população de paciente (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**). daclatasvir não deve ser administrado como monoterapia.

[1]CID B18.2 Hepatite viral crônica C.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

A eficácia e segurança de dicloridrato de daclatasvir 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.

**dicloridrato de daclatasvir em combinação com alfapeginterferona e ribavirina**

O tratamento com dicloridrato de daclatasvir, 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 dicloridrato de daclatasvir 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 dicloridrato de daclatasvir /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 dicloridrato de daclatasvir e 97% do grupo tratado com telaprevir que apresentava genótipo 1b; e 78% dos pacientes do grupo tratado com dicloridrato de daclatasvir e 83% do grupo tratado com telaprevir que apresentava genótipo 1a). Entre os pacientes com genótipo 1b de HCV, o valor de RVS12 foi consistentemente maior para os pacientes tratados com dicloridrato de daclatasvir/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 dicloridrato de daclatasvir/pegIFN/RBV quando comparado ao tratamento com telaprevir/pegIFN/RBV (veja Tabela 1).

**Tabela 1: Desfechos do Tratamento no Estudo AI444052, dicloridrato de daclatasvir 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** | |
|---|---|---|---|---|
| | **daclatasvir + pegIFN/RBV N=268** | **Telaprevir + pegIFN/RBV N=134** | **daclatasvir + pegIFN/RBV N=134** | **Telaprevir + pegIFN/RBV N=66** |
| RVS[a] | 230 (86%) | 110 (82%) | 87 (65%) | 47 (71%) |
| RVS[b] | 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[c] 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%) |
| **Falha Virológica**[d] | | | | |
| Insucesso virológico durante o tratamento | 21 (8%) | 3 (2%) | 29 (22%) | 10 (15%) |
| Recidiva | 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%) |

[a] 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.

[b] Análise modificada da intenção-de-tratar (pacientes com dados ausentes na Semana 12 pós-tratamento foram considerados como falhados). Diferença (dicloridrato de daclatasvir/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.

[c] eRVR = HCV-RNA indetectável nas Semanas 4 e 12.

[d] Insucesso virológico durante o tratamento inclui pacientes com escape virológico para dicloridrato de daclatasvir + pegIFN/RBV (aumento confirmado de RNA de HCV >1 $\log_{10}$ em relação ao nadir ou RNA de HCV ≥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. Recidiva foi definida como RNA de HCV ≥LLOQ detectável confirmado durante o acompanhamento entre pacientes com HCV indetectável ao final do tratamento.

Estudo AI444042: Os pacientes receberam dicloridrato de daclatasvir 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 receberam placebo também 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 dicloridrato de daclatasvir apresentaram RNA de HCV
<LLOQ). Os valores de RVS12 foram maiores em pacientes com genótipo CC de IL-28B em relação àqueles 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, dicloridrato de daclatasvir em combinação com pegIFN/RBV em pacientes virgens de tratamento com HCV Genótipo 4**

| **Parâmetro** | **daclatasvir + pegIFN/RBV N=82** | **placebo + pegIFN/RBV N=42** |
|---|---|---|
| RVS[a] | 67 (82%) | 18 (43%) |
| Sem cirrose | 56/69 (81%)[b] | 17/38 (45%) |
| Com cirrose | 7/9 (78%)[b] | 1/4 (25%) |
| eRVR[c] atingido | 52/55 (95%) | NA |
| eRVR não atingido | 15/27 (56%) | NA |

**Falha virológica**[d]

| | | |
|---|---|---|
| Falha virológica durante o tratamento | 8 (10%) | 15 (36%) |

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

| | | |
|---|---|---|
| Recidiva | 2/74 (3%) | 8/27 (30%) |

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

[b] O estado cirrótico não foi reportado para quatro pacientes no grupo de tratamento com dicloridrato de daclatasvir + pegIFN/RBV.

[c] 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.

[d] 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 ≥ 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 recidiva foi definida como RNA de HCV detectável confirmado ≥LLOQ durante o acompanhamento entre os pacientes com HCV indetectável ao final do tratamento.

**Dicloridrato de daclatasvir em combinação com sofosbuvir em pacientes com HCV de genótipo 1, 2 ou 3**

A segurança e eficácia de dicloridrato de daclatasvir 60 mg uma vez ao dia em combinação com sofosbuvir 400 mg uma vez ao dia no tratamento de pacientes com infecção crônica por HCV foram avaliadas em dois estudos abertos (AI444040 e ALLY-3). No estudo AI444040, 211 adultos com infecção por HCV genótipo 1, 2 ou 3 e sem cirrose receberam dicloridrato de daclatasvir e sofosbuvir, com ou sem ribavirina. 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) apresentavam 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 24semanas.

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, Estudo AI444040, dicloridrato de daclatasvir 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 |
| **RVS[a, b]** | 125 (99%) | 41 (100%) | 25 (96%) | 16 (89%) |
| F3/F4 ou fibrose F4[C] | 17/17 (100%) | 9/9 (100%) | 4/4 (100%) | 2/2 (100%) |
| Desfechos para idivíduos sem RVS | | | | |
| Escape virológico [d] | 0 | 0 | 0 | 1 (6%) |
| Recidiva [d] | 0 | 0 | 0 | 1/16 (6%) |
| Dados pós-tratamento ausentes | 1/126 (1%) | 0 | 1/126 (4%) | 0 |

[a] 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.

[b] 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 pós-tratamento.

[c] Calculado utilizando a pontuação FibroTest.

[d] Escape virológico foi definido como aumento confirmado da carga viral de pelo menos 1 $\log_{10}$ em relação ao nadir ou qualquer RNA de HCV confirmado ≥ LLOQ durante ou após a Semana 8 de tratamento. Recidiva foi definida como RNA de HCV ≥ LLOQ durante o acompanhamento após RNA de HCV < LLOQ no final do tratamento.

No estudo ALLY-3 (AI444218), a combinação de dicloridrato de daclatasvir e sofosbuvir administrados por 12 semanas foi avaliada em 152 adultos infectados com HCV genótipo 3, 101 pacientes eram virgens de tratamento e 51 pacientes eram falhados com terapia antiviral prévia. A mediana de idade foi de 55 anos (faixa: 24 a 73), 90% dos pacientes eram brancos, 4% eram negros/afroamericanos, 5% eram asiáticos, 16% eram hispânicos ou latinos. A maioria dos pacientes (71%) tinha uma carga viral inicial alta (nível de HCV RNA ≥ 800,000 IU/mL). Vinte e um por cento dos pacientes tinham cirrose compensada. A maioria dos pacientes (61%) tinha IL-28B rs 12979860 genótipo não-CC.

RVS12 foi atingida por 90% dos pacientes virgens de tratamento e por 86% dos pacientes previamente tratados com genótipo **3.** A resposta foi rápida (carga viral na Semana 4 mostrou que mais de 95% dos pacientes responderam à terapia) e não foi influenciada pelo genótipo IL28B. As taxas de RVS12 foram menores entre os pacientes infectados por HCV de genótipo 3 com cirrose em comparação com pacientes sem cirrose (veja Tabela 4).

**Tabela 4: Desfechos do tratamento de dicloridrato de daclatasvir em combinação com sofosbuvir por 12 semanas em pacientes com HCV genótipo 3[a] no estudo ALLY 3**

| | **Virgens tratamento N=101** | **Previamente tratados[b] N=51** | **Total N=152** |
|---|---|---|---|
| Final do tratamento<br>RNA de HCV indetectável | 100 (99%) | 51 (100%) | 151 (99%) |
| RVS12[c]<br>Sem cirrose[d]<br>Com cirrose[d] | 91 (90%)<br>73/75 (97%)<br>11/19 (58%) | 44 (86%)<br>32/34 (94%)<br>9/13 (69%) | 135 (89%)<br>105/109 (96%)<br>20/32 (63%) |
| **Falha Virológica**<br>Escape virológico<br>RNA de HCV detectável no final do tratamento<br>Recidiva[e] | <br>0<br>1 (1%)<br>9/100 (9%) | <br>0<br>0<br>7/51 (14%) | <br>0<br>1 (0.7%)<br>16/151 (11%) |

[a] Todos os pacientes tinham infecção por HCV genótipo 3a.

[b] A maioria dos pacientes previamente tratados tinham recebido terapia baseada em interferon, mas 7 pacientes receberam sofosbuvir + ribavirina e 2 pacientes receberam inibidor de ciclofilina.

[c] Pacientes com dados ausentes na Semana 12 de acompanhamento foram considerados respondedores se o próximo valor disponível de RNA de HCV foi < LLOQ. Para as taxas de RVS pela presença ou ausência de polimorfirmos, ver **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS,** Resistência, Em Estudos Clínicos.

[d] Cirrose foi determinada pela biópsia do fígado para 14 pacientes, FibroScan >14.6 kPa para 11 pacientes ou valor do FibroTest ≥ 0.75 e aspartato aminotransferase (AST): índice da relação aspartato aminotransferase sobre plaquetas (APRI) > 2 para 7 pacientes. Para 11 pacientes, o estado cirrótico foi perdido ou inconclusivo (valor de FibroTest >0.48 a <0.75 ou APRI >1 para ≤ 2).

[e] Recidiva foi definida como RNA de HCV ≥LLOQ durante o acompanhamento após RNA de HCV indetectável no final do tratamento.

**dicloridrato de daclatasvir em combinação com sofosbuvir em pacientes coinfectados com HCV/HIV**

A eficácia e segurança de dicloridrato de daclatasvir para o tratamento de 12 semanas em combinação com sofosbuvir foram avaliadas em um estudo aberto (ALLY-2, AI444216) em pacientes virgens de tramento e em pacientes previamente tratados com infecção crônica por hepatite C e coinfectados com HIV. A dose de dicloridrato de daclatasvir foi de 60 mg uma vez ao dia [dose ajustada para o uso concomitante com antiretroviral: 30 mg uma vez ao dia para regimes com inibidores de protease (IP) potencializados com ritonavir e 90 mg uma vez ao dia para regimes com inibidores de transcriptase reversa não-nucleosídeos (ITRNN)] e a dose de sofosbuvir foi de 400 mg uma vez ao dia.

Os 153 pacientes tratados apresentavam uma mediana de idade de 53 anos (faixa: 24 a 71); 63% dos pacientes eram brancos;

33% eram negros/afroamericanos; 1% era asiático, e 18% eram hispânicos ou latinos. Sessenta e oito por cento dos pacientes apresentavam HCV genótipo 1a, 15% apresentavam HCV genótipo 1b, 8% apresentavam genótipo 2, 7% apresentavam genótipo 3 e 2% apresentavam genótipo 4. Dezesseis por cento dos pacientes apresentavam cirrose compensada e 45% dos pacientes apresentavam fibrose hepática F3 e F4 (calculado usando a pontuação do Fibrotest); 73% dos pacientes apresentavam IL-28B rs 12979860 genótipo não-CC. Terapia concomitante para HIV incluiu regimes baseados em IPs para 46% dos pacientes, regimes baseados em ITRNNs para 26% dos pacientes e outros regimes para 27% dos pacientes.

A taxa de RVS foi de 96% (68/71) para pacientes virgens de tratamento com HCV genótipo 1a, 97% (32/33) para pacientes previamente tratados com genótipo 1a e 100% para os 23 pacientes com genótipo 1b. Taxa de 100% de RVS foi também alcançada em 13 pacientes com genótipo 2, 10 pacientes com genótipo 3 e 3 pacientes com genótipo 4. Para os pacientes que apresentavam fibrose hepática F3 e F4, o tratamento de 12 semanas de dicloridrato de daclatasvir com sofosbuvir resultou em um RVS de 98% (40/41) para os pacientes virgens de tratamento e 96% (27/28) para os pacientes previamente tratados. As taxas de RVS em negros/afroamericanos foi de 98% (49/50). Os resultados do tratamento são apresentados na Tabela 5:

**Tabela 5: Resultados do tratamento, estudo ALLY-2, dicloridrato de daclatasvir em combinação com sofosbuvir por 12 semanas em pacientes coinfectados com HCV/HIV**

| Parâmetro | Virgens de tratamento N=101 | Previamente tratados N=52 |
|---|---|---|
| **RVS**[a] | 98 (97%) | 51 (98%) |
| **Resultado para pacientes sem RVS** | | |
| Escape virológico[b] | 0 | 0 |
| Detectável no final do tratamento | 1 (1%) | 0 |
| Recidiva[b] | 1/100 (1%) | 1/52 (2%) |
| Dados pós-tratamento ausentes | 1/100 (1%) | 0 |

[a] Pacientes com dados ausentes na Semana 12 de acompanhamento foram considerados como respondedores se a próxima quantificação disponível de RNA de HCV foi <LLOQ.

[b] Escape virológico foi definido como aumento confirmado da carga viral de pelo menos 1 $\log_{10}$ em relação ao nadir ou qualquer RNA de HCV confirmado ≥ LLOQ após declinio prévio para <LLOQ. Recidiva foi definida como RNA de HCV ≥ LLOQ durante o acompanhamento após RNA de HCV indetectável no final do tratamento.

**daclatasvir em combinação com sofosbuvir e ribavirina em pacientes com cirrose avançada ou com recorrência de HCV pós-transplante hepático**

A eficácia e segurança de dicloridrato de daclatasvir em pacientes com cirrose avançada (classes Child-Pugh A, B ou C) ou com recorrência de HCV pós-transplante hepático foram avaliadas em um estudo aberto com sofosbuvir e ribavirina (ALLY-1, AI44215) que incluiu 113 pacientes com infecção crônica por HCV e cirrose avançada (n=60) ou recorrência de HCV pós-transplante hepático (n=53). Pacientes com infecção por HCV genótipo 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 foram elegíveis para o estudo. Pacientes receberam dicloridrato de daclatasvir 60 mg uma vez ao dia, sofosbuvir 400 mg uma vez ao dia e ribavirina por 12 semanas e foram monitorados por 24 semanas após o tratamento. A dose inicial recomendada de ribavirina foi de 600 mg uma vez ao dia com alimentação, podendo ser modificada baseada nos valores de hemoglobina e clearance de creatinina. Se tolerada, a dose de ribavirina poderia ser titulada até 1000 mg/dia.

Os 113 pacientes tratados no ALLY-1 tinham uma mediana de idade de 59 anos (faixa: 19-82); 67% dos pacientes eram homens, 96% eram brancos, 4% eram negros e 1% era asiático. A maioria dos pacientes (60%) era previamente tratada e a maioria (71%) tinha um nível de RNA de HCV inicial maior ou igual a 800.000 IU/mL. Cinquenta e oito por cento dos pacientes tinham HCV genótipo 1a, 19% tinham HCV genótipo 1b, 4% tinham genótipo 2, 15% tinham genótipo 3, 4% tinham genótipo 4 e 1% tinha genótipo 6. Dentre os 60 pacientes participantes do coorte de cirróticos, 20% eram Child-Pugh A, 53% eram Child-Pugh B e 27% eram Child-Pugh C. A maioria (55%) dos 53 pacientes no coorte de pós-transplante tinham fibrose F3 ou F4 (baseado nos resultados do FibroTest). Dos 113 pacientes, 23% tinham IL-28B rs 12979860 genótipo CC.

Os resultados de RVS bem como os desfechos em pacientes sem RVS do estudo ALLY-1 estão demonstrados por população na Tabela 6:

**Tabela 6: Desfechos do tratamento no ALLY-1: dicloridrato de daclatasvir em combinação com sofosbuvir e ribavirina em pacientes com cirrose avançada ou com recorrência de HCV pós-transplante hepático**

| **Desfechos do tratamento** | **Cirrose avançada n=60** | **Pós-transplante n=53** |
|---|---|---|
| **RVS** | | |
| Todos | 50 (83%) | 50 (94%) |
| | Child-Pugh A: 11/12 (92%) | |
| | Child-Pugh B: 30/32 (94%) | |
| | Child-Pugh C: 9/16 (56%) | |
| **Desfechos para pacientes sem RVS** | | |
| HCV de RNA detectável no final do tratamento | 1 (2%) | 0 |
| Recorrência[a] | 9/58 (16%) | 3 (6%) |

[a] Taxas de recorrência são calculadas com denominador de pacientes com RNA de HCV não detectável no final do tratamento.

As taxas de RVS foram 82% (37/45) para pacientes com cirrose avançada com genótipo 1; 91% (10/11) Child-Pugh A, 92% (22/24) Child-Pugh B e 50% (5/10) Child-Pugh C. Para os pacientes pós-transplantados com genótipo 1, RVS foi 95% (39/41). Para o genótipo 3, taxas de RVS foram de 83% (5/6) para os pacientes com cirrose avançada e 91% (10/11) para os pacientes pós-transplantados. Para os genótipos 2, 4 e 6, as taxas de RVS foram 89% (8/9) para os pacientes com cirrose avançada e 100% (1/1, genótipo 6) para o paciente pós-transplantado.

As taxas de RVS foram comparáveis independentemente da idade, raça, sexo, estado do alelo IL28B ou nível basal de RNA de HCV. No coorte de cirróticos, 4 pacientes com carcinoma hepatocelular foram submetidos a transplante hepático após 1-71 dias de tratamento; 3 de 4 pacientes receberam 12 semanas de extensão de tratamento pós-transplante com dicloridrato de daclatasvir/sofosbuvir/ribavirina e 1 paciente tratado por 23 dias antes do transplante, não recebeu extensão de tratamento. Todos os 4 pacientes atingiram RVS12.

**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 dicloridrato de daclatasvir nos estudos de Fase 2 e 3. Entre os 287 pacientes que obtiveram RVS12 com DAKLINZA, alfapeginterferona e ribavirina com uma duração mediana do acompanhamento pós-RVS12 de aproximadamente 22 meses, 1% (4) dos pacientes apresentou recidiva. Não houve recidiva entre os 28 pacientes que obtiveram RVS12 com dicloridrato de daclatasvir e sofosbuvir (± 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 dicloridrato 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 dicloridrato 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 dicloridrato de daclatasvir e a alteração do intervalo QTc, QRS ou PR. Espera-se que uma dose de 180 mg de dicloridrato de daclatasvir inclua as maiores concentrações plasmáticas esperadas do ponto de vista clínico.

**Mecanismo de Ação**

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

**Farmacocinética**

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

**Absorção e biodisponibilidade**

dicloridrato de daclatasvir administrado como comprimido foi rapidamente absorvido após múltiplas doses orais, com as concentrações plasmáticas máximas ocorrendo entre 1 e 2 horas. A $C_{máx}$, a AUC e a $C_{mín}$ de dicloridrato 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 ao dicloridrato de daclatasvir foi semelhante entre indivíduos saudáveis e infectados por HCV.

Estudos *in vitro* com células Caco-2 humanas indicaram que dicloridrato de 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 dicloridrato de daclatasvir após uma refeição rica em gordura (aproximadamente 1.000 kcal, aproximadamente 50% derivados de gordura) diminuiu a $C_{máx}$ e a AUC de dicloridrato de daclatasvir em 28% e 23%, respectivamente, em comparação com a administração em condições de jejum. A administração do comprimido de 60 mg de dicloridrato de daclatasvir após uma refeição leve (aproximadamente 275 kcal, aproximadamente 15% derivado de gordura) não reduziu a exposição a dicloridrato de daclatasvir.

**Distribuição**

Em estado de equilíbrio, a ligação a proteínas de dicloridrato 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 dicloridrato de daclatasvir por via oral seguido de uma dose intravenosa de 100 µg de [$^{13}$C,$^{15}$N] de dicloridrato de daclatasvir, o volume de distribuição estimado no estado de equilíbrio correspondeu a 47 L. O dicloridrato de daclatasvir é um inibidor de P-gp, OATP 1B1 e BCRP. O dicloridrato de daclatasvir *in vitro* é um inibidor dos transportadores de captação renal, transportadores de ânions orgânicos (OAT) 1 e 3, e OCT2, mas não é esperado que tenha um efeito clínico na farmacocinética dos substratos destes transportadores.

**Metabolismo**

Estudos *in vitro* demonstraram que dicloridrato de 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 $^{14}$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 dicloridrato de daclatasvir a indivíduos infectados por HCV, a meia- vida de eliminação terminal de dicloridrato de daclatasvir variou de 12 a 15 horas. Em indivíduos que receberam o comprimido de 60 mg de dicloridrato de daclatasvir por via oral seguido de uma dose intravenosa de 100 µg de [$^{13}$C, $^{15}$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 dicloridrato 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 dicloridrato 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). Indivíduos com doença renal em estágio terminal que necessitam de hemodiálise apresentaram um aumento de 27% na AUC de dicloridrato 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 dicloridrato de daclatasvir de um modo clinicamente expressivo (ver **e 8. Posologia e Modo de Usar, Insuficiência Renal)**.

**Insuficiência hepática**

As propriedades farmacocinéticas de dicloridrato de daclatasvir após uma dose única de 30 mg foram estudadas em indivíduos não infectados por HCV com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A), moderada (Child-Pugh B) e grave (Child-Pugh C) em comparação com indivíduos sem insuficiência hepática. A $C_{máx}$ e a AUC de dicloridrato 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 dicloridrato de daclatasvir como medicamento livre (ver **5. Advertências e Precauções, 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 dicloridrato de daclatasvir.

**População pediátrica e adolescente**

A farmacocinética de dicloridrato de daclatasvir 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 dicloridrato de daclatasvir (CL/F), em indivíduos do sexo feminino que apresentam CL/F mais baixo, porém a magnitude do efeito sobre a exposição a dicloridrato de daclatasvir não é 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 dicloridrato 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 dicloridrato de 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. dicloridrato de daclatasvir inibe a replicação do RNA viral e a montagem do vírion. Dados *in vitro* e de modelagem computadorizada indicam que dicloridrato de 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 de comprimento total e replicons quiméricos que codificam sequências NS5A de isolados clínicos representanto os genótipos de 1-6 do HCV. dicloridrato de daclatasvir teve mediana de valores de EC50 de 0,008nM (intervalo de 0,002-0,03 nM, n=35); 0,002 nM (intervalo de 0,0007-0,006 nM, n=30); 0,008 nM (intervalo de 0,005 a 0,02 nM, n=5); 0,2 nM (intervalo de 0,006-3,2 nM, n=17); e 0,003 nM (intervalo de 0,001-0,007 nM, n=4); contra os replicons híbridos contendo sequências de NS5A derivadas do indivíduo de genótipos 1a, 1b, 2, 3 e 4, respectivamente, sem polimorfismos associados à resistência a dicloridrato de daclatasvir em NS5A detectáveis nas posições dos aminoácidos 28, 30, 31 ou 93. A atividade de

dicloridrato de daclatasvir foi reduzida contra os replicons derivados do indivíduo dos genótipos 1a, 1b, 2, 3 e 4 com polimorfismos associados à resistência nas posições 28, 30, 31 ou 93, com valores medianos de EC50 de 76 nM (intervalo de 4,6-2409 nM, n=5); 0,05 nM (intervalo de 0,002-10 nM, n=12); 17,5 nM (intervalo de 0,3-60 nM, n=16), 1835 nM (intervalo de 1,3->5000 nM, n=8); 0,035 nM (intervalo de 0,007- 158 nM, n=10). A mediana dos valores de EC50 de replicons híbridos de NS5A derivados do indivíduo de dicloridrato de daclatasvir de genótipo 5 foi de 0,004 nM (intervalo de 0,003-0,0019 nM, n=3) enquanto os valores de EC50 contra um único replicon derivado de HCV de genótipo 6 foi 0.054 nM.
Daclatasvir exibiu interações aditivas a sinérgicas com interferon alfa, inibidores da protease NS3 do HCV, inibidores dos análogos nucleosídeos de NS5B de HCV e inibidores não nucleosídeos de NS5B de HCV em estudos de atividade viral em cultura de células combinados usando o sistema de replicon celular para HCV.

**Resistência**

**Em cultura celular**
Substituições conferindo resistência a dicloridrato de 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. A análise fenotípica de linhas de células de replicons estáveis do genótipo 1a mostrou que replicons variantes contendo substituições identificadas no genótipo 1a em M28T, Q30H, Q30R, L31V, e Y93C exibiram redução de susceptibilidade ao dicloridrato de daclatasvir ≥ 500-vezes. Para o genótipo 1b, as combinações de L31M/Y93H e L31V/Y93H exibiram redução de suscetibilidade ao dicloridrato de daclatasvir ≥8000-vezes. Para o genótipo 2a, substituições em F28S, C92R e Y93H exibiram redução da suscetibilidade ao dicloridrato de daclatasvir ≥ 470 vezes, enquanto para o genótipo 3a, Y93H exibiu redução da suscetibilidade ao dicloridrato de daclatasvir em 2738 vezes. Para o genótipo 4a, R30G/S ou L30H/R ou Y93H/R identificados nos replicões de genótipo 4a exibiram susceptibilidade ao dicloridrato de daclatasvir ≥ 143 vezes. Para o genótipo 5a, as combinações de L31F/K56R e L31V/K56R exibiram redução da suscetibilidade ao dicloridrato de daclatasvir > 6000 vezes. Para o genótipo 6a, L31M, P32L, P32S e T58N exibiram redução da suscetibilidade ao dicloridrato de daclatasvir ≥ 382 vezes.

**Resistência cruzada**
Replicons de HCV expressando substituições de resistência associadas a dicloridrato de daclatasvir permaneceram completamente sensíveis a alfainterferona 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 na linha basal de HCV sobre a resposta ao tratamento**
Foram conduzidas análises para explorar a associação entre substituições na linha basal de aminoácidos NS5A de ocorrência natural (polimorfismos) e o resultado terapêutico. O impacto do polimorfismo de NS5A é específico para o regime.
daclatasvir, alfapeginterferona e ribavirina: Polimorfismos de NS5A pré-tratamento que sabidamente conferem perda da suscetibilidade a dicloridrato de 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.

daclatasvir e sofosbuvir:.
Em uma análise dos estudos de Fase 2 e 3 em que os pacientes receberam dicloridrato de daclatasvir e sofosbuvir com ou sem ribavirina por 12 ou 24 semanas, os polimorfismos basais em NS5a em posições de aminoácidos relacionadas com a resistência ao dicloridrato de daclatasvir (28, 30, 31 ou 93) foram detectados em 19% dos pacientes (116/605) (32/295 de genótipo 1a, 15/75 de genótipo 1b, 33/36 de genótipo 2, 31/192 de genótipo 3, 4/6 de genótipo 4 e 1/1 de genótipo 6) com sequência basal de NS5A disponível. Este polimorfismos em NS5A incluíram M28T/V, Q30E/H/L/R, L31M ou Y93C/H/L/N/S em pacientes com genótipo 1a; R30K/M/Q, L31M ou Y93H e pacientes com genótipo 1b, F28L ou L31M em pacientes com genótipo 2;

M28V, A30E/K/S/T/V, L31 ou Y93H em pacientes com genótipo 3; L28M ou L30R em pacientes com genótipo 4; e F28M/V e R30S em pacientes com genótipo 6.

No geral, as taxas de RVS12 para pacientes com ou sem polimorfismo basal em NS5A em 28, 30, 31 ou 93 foram 88% (102/116) e 96% (469/189), respectivamente (veja Tabela 7). Em pacientes sem cirrose, as taxas de SVR12 em pacientes com e sem polimorfismos basais de NS5A foram altas: 95% (83/87) e 99% (350/353), respectivamente. Em pacientes com cirrose, as taxas de RVS12 com e sem polimorfismos basais em NS5A foram 53% (11/21) e 85% (77/91), respectivamente. Polimorfismos em NS5A específicos para 10 pacientes com cirrose que falharam foram: M28T (n = 1), L31M (n = 2, ambos Child-Pugh B) e Y93N (n = 1) em pacientes com genótipo 1a; A30K (n = 1), Y93H (n = 3) e A30T (n = 1) em pacientes com genótipo 3; e L31M (n = 1, Child-Pugh C) em um paciente com genótipo 2. Todas as substituições em NS5A descritas em genótipo 1a, genótipo 2 e genótipo 3 conferiram uma redução maior que 100 vezes na atividade do dicloridrato de daclatasvir *in vitro*, exceto para A30T o qual foi detectado somente no basal e não na falha. Para os 14 pacientes com cirrose que falharam sem polimorfismos em NS5A no basal, 6 pacientes tinham doença hepática Child-Pugh C.

A substituição em S282T associada à resistência ao sofosbuvir não foi detectada na sequência basal de NS5B de nenhum dos pacientes dos estudos de Fase 2 e 3 por sequenciamento baseado na população.

**Tabela 7: Impacto dos polimorfismos em NS5A basais (nas posições 28, 30, 31 ou 93 dos aminoácidos) na Resposta de RVS12 em Pacientes Com/Sem cirrose no período basal tratados com dicloridrato de daclatasvir e sofosbuvir com/sem ribavirina por 12 ou 24 semanas Taxas de RVS12 em Pacientes com**

| | **Com Polimorfismos em NS5A Percebidos no Período Basal**[a] | **Sem Polimorfismos em NS5A Percebidos no Período Basal** |
|---|---|---|
| **Geral**[b] | **102/116 (88%)** | **469/489 (96%)** |
| **Pacientes com Cirrose** | **11/21 (52%)** | **77/91 (85%)** |
| Genótipo 1a | 2/6 (33%) | 42/48 (88%) |
| Genótipo 1b | 0 | 12/12 (100%) |
| Genótipo 2 | 5/6 (83%) | 0 |
| Genótipo 3 | 2/7 (29%)a | 22/30 (73%) |
| Genótipo 4 | 2/2 (100%)a | 1/1 (100%) |
| **Pacientes sem Cirrose** | **83/87 (95%)** | **350/353 (99%)** |
| Genótipo 1a | 24/24 (100%) | 186/186 (100%) |
| Genótipo 1b | 11/11 (100%) | 42/42 (100%) |
| Genótipo 2 | 27/27 (100%) | 3/3 (100%) |
| Genótipo 3 | 19/23 (83%) | 118/121 (98%) |

**Tabela 7:** **Impacto dos polimorfismos em NS5A basais (nas posições 28, 30, 31 ou 93 dos aminoácidos) na Resposta de RVS12 em Pacientes Com/Sem cirrose no período basal tratados com dicloridrato de daclatasvir e sofosbuvir com/sem ribavirina por 12 ou 24 semanas Taxas de RVS12 em Pacientes com**

| | **Com Polimorfismos em NS5A Percebidos no Período Basal[a]** | **Sem Polimorfismos em NS5A Percebidos no Período Basal** |
|---|---|---|
| Genótipo 4 | 2/2 (100%) | 1/1 (100%) |

[a] Dois pacientes com cirrose (1 de genótipo 3 e 1 de genótipo 4) cada um com cirrose Child-Pugh C que receberam dicloridrato de daclatasvir e sofosbuvir com ribavirina foram classificados como falhas não-virológicas devido aos dados não estarem disponíveis para a análise integrada embora eles tenham atingido RVS12; ambos os pacientes tinham polimorfismos em NS5A no período basal (genótipo 3; A30K; genótipo 4: L28M) e não foram incluídos nesta análise;

[b] Para 53 pacientes após transplante hepático tratados com dicloridrato de daclatasvir e sofosbuvir ± ribavirina por 12 semanas, a presença de polimorfismos em NS5A no período basal (em 28, 30, 31 ou 93) não pareceu impactar as taxas de resposta já que todos os pacientes (n=8) com estes polimorfimos atingiram RVS12. A linha de geral total da tabela inclui esta população de pacientes, mas eles não foram incluídos nas linhas para pacientes com e sem cirrose.

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

Daclatasvir, alfapeginterferona 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).

Daclatasvir e sofosbuvir:

Em uma análise de 629 pacientes que receberam dicloridrato de daclatasvir/sofosbuvir com ou sem ribavirina em estudos de Fase 2 e 3, 44 pacientes (19 com genótipo 1a, dois com genótipo 1b, dois com genótipo 2 e 21 com genótipo 3) foram qualificados para análise de resistência devido à falha virológicas ou descontinuação do estudo e possuíam RNA de HCV maior que 1000 UI/mL.O sequenciamento após o período basal em NS5A e NS5B (*cut-off* do ensaio de 20%) foram disponíveis para 44/44 e 39/44 pacientes, respectivamente.

As variantes associadas à resistência a NS5A (RAVs) foram observadas em isolados após o período basal de 37/44 pacientes (13/19 com genótipo 1a, 1/2 com genótipo 1b, 2/2 com genótipo 2 e 21/21 com genótipo 3) não atingiram RVS.

Treze (68%) dos 19 pacientes com HCV de genótipo 1a que foram qualificados para os testes de resistência abrigavam 1 ou mais RAVs de NS5A nas posições M28, Q30, L31, H58 ou Y93. Cinco dos pacientes com genótipo 1a, também tinham doença hepática Child-Pugh C. Dois pacientes apresentavam as mesmas RAVs de NS5A no período basal e após o período basal (M28T ou Y93N). As susbtituições em Q30 foram mais frequentemente observadas (Q30/H/K/R; 10/19 [52,6%]). Dos dois pacientes com genótipo 1b que foram qualificados para testes de resistência, a deleção de NS5A-P32 foi observada em um paciente. Os dois pacientes com genótipo 2 que foram qualificados para testes de resistência apresentavam a mesma RAVs em NS5A no período basal e no período pós-basal (L31M). Dos 21 pacientes de genótipo 3 que foram qualificados para os testes de resistência, 21(100%) abrigavam um ou mais RAVs de NS5A nas posições 30, 31, 62 ou 93. As substituições em Y93 foram mais frequentemente observadas (17/21 [81%]) e foram observadas no período basal em 6 pacientes e somente após o período

basal em 11 pacientes.
Entre os 7 pacientes que apresentavam RAVs de NS5A na falha, todos receberam dicloridrato de daclatasvir/sofosbuvir poir 8 semanas. Todas as substituições em Q30 de genótipo 1a descritas, a deleção de P32 em genótipo 1b, L31M de genótipo 2 e Y93H de genótipo 3 conferiram redução da suscetibilidade ao dicloridrato de daclatasvir *in vitro* (mudança nos valores de EC50 de 900 ou mais).

**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 dicloridrato de daclatasvir. 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 persistiram; 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. Dados limitados sobre persistência de substituições associadas à resistência estão disponíveis no estudo ALLY-3.

**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 desfechos 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 dicloridrato de daclatasvir por 10 semanas, não houve novas toxicidades em relação às observadas em ratos adultos. A maior dose testada estava associada à 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.

daclatasvir é contraindicado para uso em pacientes com hipersensibilidade demonstrada anteriormente a dicloridrato de daclatasvir ou a qualquer componente do produto.
daclatasvir 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 8 (veja também **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

**Tabela 8: Medicamentos contraindicados com dicloridrato de daclatasvir**

| Mecanismo de interação | Comentário clínico | Medicamentos contraindicados[a] |
|---|---|---|
| Indução potente de CYP3A4 pelo medicamento coadministrado | Pode provocar a perda da resposta virológica a dicloridrato de daclatasvir | *Anticonvulsivantes*<br>fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital<br>*Agentes antimicrobianos*<br>rifampicina, rifabutina, rifapentina<br>*Glicocorticoides*<br>dexametasona sistêmica<br>*Produtos fitoterápicos*<br>erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*) |

[a] Esta tabela não constitui uma lista completa de todos os medicamentos que induzem CYP3A4 de forma potente.

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

daclatasvir 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 dicloridrato de daclatasvir.

**Advertências e precauções específicas para a classe do produto**

*Potencial para aumento da replicação do vírus da hepatite B*

Casos de aumento da replicação do vírus da hepatite B (HBV), incluindo casos fatais, foram reportados durante e depois do tratamento com agentes antivirais de ação direta. A triagem para presença do HBV deve ser realizada em todos os pacientes antes do início do tratamento. Pacientes com sorologia positiva para HBV devem ser monitorados e tratados de acordo com as práticas clínicas dos guias atuais para evitar a replicação potencial do HBV. Em caso de aumento da replicação do HBV, tratamento apropriado para a hepatite B deve ser iniciado.

*Potencial para alteração no nível glicêmico em pacientes com diabetes*

Os pacientes diabéticos podem apresentar alteração no nível glicêmico, incluindo hipoglicemia sintomática, durante ou após o tratamento direto com antivirais de ação direta (DAA). Isto pode acontecer devido a uma melhora na função hepática após tratamento com DAA que pode alterar o controle da glicose no sangue. É recomendado um monitoramento cuidadoso do nível glicêmico durante o tratamento com Daklinza (daclatasvir).

*DAA e carcinoma hepatocelular de novo*

Estudos observacionais apoiam a eficácia da terapia com agentes antivirais de ação direta (DAA) para prevenção primária do carcinoma hepatocellular (CHC). No entanto, alguns estudos relataram que o risco de ocorrência de CHC em pacientes tratados com DAA não foi reduzido [1] e outros pequenos estudos adicionais relataram taxas ainda maiores de CHC após o tratamento com DAA [2]. A taxa de incidência residual de CHC após resposta virológica sustentada (RVS) varia de 1,4% a 1,96% ao ano, e as diretrizes atuais recomendam que pacientes pós-RVS com fibrose avançada recebam vigilância de rotina do CHC [2].

*DAA e recorrência de carcinoma hepatocelular*

Alguns estudos pequenos sugeriram que os DAA podem precipitar a recorrência do CHC [2, 3] e uma análise de dois estudos de coorte franceses relatou taxas de recorrência mais baixas de 7,7% e 12,7% em pacientes tratados com DAA seguidos por

uma mediana de ~ 20 meses após o início do antiviral [4]. Um estudo de coorte prospectivo incluiu 350 pacientes para avaliar os efeitos da terapia antiviral (sofosbuvir + daclatasvir com ou sem ribavirina) na ocorrência de CHC de novo em pacientes com cirrose hepática. A ocorrência de CHC após o tratamento foi de 6,7% em pacientes com resposta virológica sustentada (RVS) e 23,8% em pacientes sem RVS [5]. Outro estudo avaliou os fatores pré-tratamento que contribuem para o CHC após RVS em 911 pacientes com infecção pelo vírus da hepatite C tratados com daclatasvir + asunaprevir. Análises univariadas e multivariadas foram realizadas naqueles com CHC preexistente e naqueles sem CHC preexistente. Nas análises multivariáveis, sexo masculino, idade avançada, pacientes com histórico de tratamento de CHC, uso excessivo de álcool, albumina mais baixa e contagem baixa de plaquetas permaneceram significativos no grupo geral; sexo masculino e albumina baixa permaneceram significativos em pacientes com histórico de tratamento de CHC; e sexo masculino, idade avançada, uso excessivo de álcool, baixa contagem de plaquetas, alta alfa-fetoproteína (AFP) e alta des-γ-carboxi protrombina (DCP) permaneceram significativos naqueles sem histórico de tratamento de CHC. Pacientes que não receberam tratamento para CHC, mulheres, menores de 70 anos e aqueles com contagem de plaquetas ≥13 (×104/µL), AFP <6 ng/mL e DCP <23 mAU/mL estavam em baixo risco de CHC [6].

Recomenda-se que a terapia com DAA seja considerada em pacientes com CHC prévio, desde que tenha sido demonstrada uma resposta completa durável. Parece razoável esperar pelo menos 6 meses após a primeira demonstração de resposta completa e obter dois estudos de tomografia computadorizada multifásica ou ressonância magnética para documentar a ausência de CHC antes de iniciar os antivirais.

[1] Conti, F., et al., Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. J Hepatol, 2016. 65(4): p. 727-733.
[2] Su, F., and G.N. Ioannou, Hepatocellular Carcinoma Risk After Direct-Acting Antiviral Therapy. Clinical liver disease, 2019. 13(1): p. 6-12.
[3] Reig, M., et al., Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. J Hepatol, 2016. 65(4): p. 719-726.
[4] Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: Data from three ANRS cohorts. J Hepatol, 2016. 65(4): p. 734-740.
[5] Hassany, S. M. et al. Direct-Acting Antiviral Drugs and Occurrence of Hepatocellular Carcinoma: Unjust or Oppressed. Infection and Drug Resistance, v. 13, p. 1873–1880, 2020.
[6] Fuji, H. et al. Real-world long-term analysis of daclatasvir plus asunaprevir in patients with hepatitis C virus infection. JGH open: an open access journal of gastroenterology and hepatology, v. 6, n. 5, p. 344–352, May 2022.

**Advertências e Precauções específicas para o produto**

**Interações Medicamentosas**

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

Foi reportada bradicardia severa e bloqueio cardíaco em pacientes recebendo amiodarona com dicloridrato de daclatasvir e sofosbuvir, com ou sem outros medicamentos que reduzem a frequência cardíaca. No geral, ocorreu bradicardia após horas a dias.
A bradicardia foi, em geral, solucionada após descontinuação do tratamento de HCV. O mecanismo do efeito da bradicardia não foi estabelecido.
A amiodarona deve ser coadministrada com dicloridrato de daclatasvir e sofosbuvir somente nos casos em que antiarrítmicos alternativos sejam contraindicados ou não sejam tolerados. Para pacientes sem alternativa de tratamento, é recomendado monitoramento. Os pacientes devem ser monitorados continuamente em ambientes hospitalar pelas primeiras 48 horas de coadministração, após as quais deve ocorrer, diariamente, monitoramento ambulatorial ou auto-monitoramento da frequência cardíaca durante ao menos as primeiras duas semanas de tratamento.

Devido ao longo período de meia-vida da amiodarona, pacientes que tenham descontinuado a amiodarona imediatamente antes de iniciar o tratamento com dicloridrato de daclatasvir e sofosbuvir devem também passar por monitoramento cardíaco conforme descrito acima.

Todos os pacientes recebendo dicloridrato de daclatasvir e sofosbuvir em combinação com amiodarona devem ser advertidos sobre os sintomas de bradicardia e bloqueio cardíaco e devem ser aconselhados a buscar auxílio médico com urgência no caso de experimentarem tais sintomas. Consulte a bula da amiodarona e do sofosbuvir.Veja **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS** e **9. REAÇÕES ADVERSAS.**

**Retratamento com dicloridrato de daclatasvir**

A eficácia de dicloridrato de daclatasvir como parte de um retratamento em pacientes com exposição prévia a um inibidor de NS5A não foi estabelecida.

**Gravidez e lactação**

**Uso com alfapeginterferona e ribavirina:** As contraindicações e advertências aplicáveis a alfapeginterferona e ribavirina são aplicáveis quando dicloridrato de daclatasvir 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 alfapeginterferona e ribavirina:** Não há dados sobre o uso de dicloridrato de daclatasvir em gestantes. Estudos com dicloridrato de 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 dicloridrato de daclatasvir**, a seguir). dicloridrato de daclatasvir 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 dicloridrato de daclatasvir.
**Dados de estudos em animais sobre dicloridrato de daclatasvir**: dicloridrato de daclatasvir não foi um produto tóxico seletivo para o desenvolvimento quando administrado em fêmeas de rato ou coelho prenhes durante a organogênese. Não foi observada toxicidade materna ou do desenvolvimento com doses maternas de dicloridrato 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 aumento 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 dicloridrato de daclatasvir é excretado no leite humano. dicloridrato de 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 dicloridrato de daclatasvir. Consultar também a bula de outros medicamentos do regime

**Uso Pediátrico**

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

**Uso Geriátrico**

Entre mais de 2.000 pacientes nos 12 estudos clínicos sobre a terapia combinada com dicloridrato de daclatasvir, 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 dicloridrato de daclatasvir 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 C, pontuação ≥10), não foram observados efeitos clinicamente significativos sobre as propriedades farmacocinéticas de dicloridrato de daclatasvir.

Entre mais de 3.500 pacientes em 19 estudos clínicos sobre terapia combinada com dicloridrato de daclatasvir, mais de 600 pacientes tinham cirrose, incluindo 60 pacientes com cirrose avançada ou doença hepática descompensada. Não foram observadas diferenças gerais na segurança entre pacientes com cirrose e pacientes sem cirrose (ver 2. **RESULTADOS DE EFICÁCIA**). Em um estudo clínico com dicloridrato de daclatasvir e sofosbuvir por 12 semanas em pacientes com infecção por HCV de genótipo 3, os pacientes com cirrose tiveram taxas de RVS mais baixas do que aqueles sem cirrose, e em um estudo clínico com dicloridrato de daclatasvir, sofosbuvir e ribavirina por 12 semanas em pacientes com cirrose Child-Pugh A, B ou C, pacientes com doença hepática descompensada (Child-Pugh C) tiveram taxas de RVS mais baixas do que aqueles com doença hepática classes Child-Pugh A ou B.

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

A segurança e a eficácia de dicloridrato de daclatasvir no tratamento de infecção crônica por HCV não foram estudadas em pacientes coinfectados por HBV (vide **Advertências e precauções específicas para a classe do produto:** *Potencial para aumento da replicação do vírus da hepatite B).*

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

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

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

**Potencial de que outros medicamentos afetem dicloridrato de daclatasvir**

dicloridrato de daclatasvir é um substrato de CYP3A4. Indutores moderados ou potentes de CYP3A4 podem diminuir os níveis plasmáticos e o efeito terapêutico de dicloridrato de daclatasvir (ver **4. CONTRAINDICAÇÕES**). Inibidores potentes de CYP3A4 (por exemplo: claritromicina, eritromicina, itraconazol, cetoconazol, ritonavir) podem aumentar os níveis plasmáticos dde dicloridrato de daclatasvir (ver Tabela 8). dicloridrato de daclatasvir também é um substrato do transportador glicoproteina-P (P-gp) e do transportador 1 de cátions orgânicos (OCT 1), porém a coadministração de agentes que modifiquem apenas as atividades de P-gp ou OCT1 (sem efeito concomitante sobre CYP3A4) tem pouca probabilidade de apresentar um efeito clinicamente expressivo sobre a exposição ao dicloridrato de daclatasvir.

**Potencial de que daclatasvir afete outros medicamentos**

dicloridrato de daclatasvir é um inibidor de P-gp, do polipeptídeo transportador de ânions orgânicos (OATP) 1B1 e 1B3 e da proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP). A administração de dicloridrato de daclatasvir 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. dicloridrato de daclatasvir, *in vitro*, não inibiu ($IC_{50}$ > 40 µM) as enzimas CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ou 2D6. dicloridrato de daclatasvir não apresentou um efeito clinicamente expressivo sobre a farmacocinética de midazolam, um substrato de CYP3A4 sensível. *In vitro*, dicloridrato de daclatasvir é um inibidor dos transportadores de captação renal, transportadores de ânions orgânicos (OAT) 1 e 3 e do OCT 2, mas não se espera que tenha um efeito clínico sobre a farmacocinética dos substratos desses transportadores.

**Resumo tabular de informações sobre interações medicamentosas**

Consultar as respectivas bulas para obter informações sobre interações medicamentosas de outros medicamentos do regime. A recomendação mais conservadora deve ser seguida.
A Tabela 8 apresenta informações dos estudos de interações medicamentosas com dicloridrato de daclatasvir, 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, $C_{máx}$ e $C_{mín}$ são mostradas com intervalos de confiança (CI) de 90% entre parênteses. Os estudos apresentados na Tabela 9 foram conduzidos em adultos saudáveis, exceto quando indicado de outro modo.

**Tabela 9: Informações sobre interações medicamentosas de dicloridrato de daclatasvir com outros medicamentos**

| Medicamentos por área terapêutica | Interação | Recomendações sobre a coadministração |
|---|---|---|
| **ANTIVIRAIS, HCV** | | |
| **sofosbuvir 400 mg uma vez ao dia** (daclatasvir 60 mg uma vez ao dia)<br><br>Estudo conduzido em pacientes com infecção crônica pelo HCV. | — daclatasvir*<br>AUC: 0,95 (0,82; 1,10)<br>$C_{máx}$: 0,88 (0,78; 0,99)<br>$C_{mín}$: 0,91 (0,71; 1,16) | Nenhum ajuste da dose de daclatasvir ou sofosbuvir é necessário. |

| | | |
|---|---|---|
| | ↔ GS-331007**<br>AUC: 1,0 (0,95; 1,08)<br>$C_{máx}$: 0,8 (0,77; 0,90)<br>$C_{mín}$: 1,4 (1,35; 1,53)<br><br>*A comparação para daclatasvir foi efetuada | |

| | | |
|---|---|---|
| | com uma referência histórica (dados de três estudos com 60 mg de daclatasvir uma vez ao dia mais alfapeginterferona e ribavirina).<br><br>**GS-331007 é o principal metabólito circulante do pró-medicamento sofosbuvir. | |
| *Inibidores de Protease* | | |
| **boceprevir** | **Interação não estudada.**<br>*Esperado devido à inibição da CYP3A4 por boceprevir:*<br>↑ daclatasvir | A dose de daclatasvir deve ser reduzida para 30 mg uma vez ao dia quando coadministrado com boceprevir ou outro potente inibidor de CYP3A4. |
| **simeprevir 150 mg uma vez ao dia**<br>(daclatasvir 60 mg uma vez ao dia) | — daclatasvir<br>AUC: 1,96 (1,84; 2,10)<br>$C_{máx}$: 1,50 (1,39; 1,62)<br>$C_{mín}$: 2,68 (2,42; 2,98)<br><br>— simeprevir<br>AUC: 1,44 (1,32; 1,56)<br>$C_{máx}$: 1,39 (1,27; 1,52)<br>$C_{mín}$: 1,49 (1,33; 1,67) | Nenhum ajuste da dose de daclatasvir ou simeprevir é necessário. |
| **telaprevir, 500 mg a cada 12 h**<br>(daclatasvir 20 mg uma vez ao dia)<br><br>**telaprevir, 750 mg a cada 8 h**<br>(daclatasvir 20 mg uma vez ao dia) | ↑ daclatasvir<br>AUC: 2,32 (2,06; 2,62)<br>$C_{máx}$: 1,46 (1,28; 1,66)<br><br>— telaprevir<br>AUC: 0,94 (0,84; 1,04)<br>$C_{máx}$: 1,01 (0,89; 1,14)<br><br>↑ daclatasvir<br>AUC: 2,15 (1,87; 2,48)<br>$C_{máx}$: 1,22 (1,04; 1,44)<br><br>— telaprevir<br>AUC: 0,99 (0,95; 1,03)<br>$C_{máx}$: 1,02 (0,95; 1,09)<br><br>Inibição de CYP3A4 por telaprevir. | A dose de daclatasvir deve ser reduzida para 30 mg uma vez ao dia quando coadministrado com telaprevir ou outro potente inibidor de CYP3A4. |

| | | |
|---|---|---|
| *Outros antivirais* | | |
| **alfapeginterferona 180 µg uma vez por semana e ribavirina 1.000 ou 1.200 mg/dia divididos em duas doses**<br>(daclatasvir 60 mg uma vez ao dia)<br>Estudo conduzido em pacientes com infecção crônica por HCV | — daclatasvir<br>AUC: ↔*<br>$C_{máx}$: ↔*<br>$C_{mín}$: ↔*<br><br>— alfapeginterferona<br>$C_{mín}$: ↔*<br><br>— ribavirina<br>AUC: 0,94 (0,80; 1,11)<br>$C_{máx}$: 0,94 (0,79; 1,11)<br>$C_{mín}$: 0,98 (0,82; 1,17)<br><br>*Os parâmetros de PK para dicloridrato de administrado com alfapeginterferona e ribavirina neste estudo foram semelhantes aos observados em um estudo com indivíduos infectados por HCV no qual foi administrado dicloridrato de daclatasvir em monoterapia por níveis de vale (mínimos) de PK de alfapeginterferona em pacientes que receberam alfapeginterferona, ribavirina e dicloridrato de daclatasvir foram semelhantes em pacientes que receberam peginterferon alfa, ribavirina e placebo. | Não é necessário ajuste de dose de dicloridrato de daclatasvir, ribavirina. |

| | | |
|---|---|---|
| **ANTIVIRAIS, HIV ou HBV** | | |
| **atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg uma vez ao dia**<br>(daclatasvir 20 mg uma vez ao dia) | ↑ daclatasvir<br>AUC*: 2,10 (1,95; 2,26)<br>$C_{máx}$*: 1,35 (1,24; 1,47)<br>$C_{mín}$*: 3,65 (3,25; 4,11)<br>Inibição de CYP3A4 por ritonavir.<br><br>* os resultados são normalizados para a dose de 60 mg. | A dose de daclatasvir deve ser reduzida para 30 mg uma vez ao dia quando coadministrado com atazanavir/ritonavir ou atazanavir/cobicistate. |
| **atazanavir/cobicistate** | Interação não estudada<br>*Esperada inibição do CYP3A4 por atazanavir/cobicistate:*<br>↑ daclatasvir | |
| **darunavir 800 mg/ritonavir 100 mg uma vez ao dia**<br><br>(daclatasvir 30 mg uma vez ao dia) | — daclatasvir<br>AUC*: 1,41 (1,32; 1,50)<br>$C_{max}$*: 0,77 (0,70; 0,85) | Não é necessário ajuste de dose de daclatasvir, darunavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir ou darunavir/cobicistate. |
| **darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg uma vez ao dia**<br><br>(daclatasvir 30 mg uma vez ao dia) | — Darunavir<br>AUC: 0,90 (0,73, 1,11)<br>Cmax: 0,97 (0,80; 1,17)<br>Cmin: 0,98 (0,67;1,44)<br><br>* os resultados são normalizados para a dose de 60 mg. | |
| **lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg duas vezes ao dia**<br><br>(daclatasvir 30 mg uma vez ao dia) | — daclatasvir<br>AUC*: 1,15 (1,07; 1.24)<br>$C_{max}$*: 0,67 (0,61; 0,74)<br><br>* os resultados são normalizados para a dose de 60 mg. | |
| **darunavir/cobicistate** | Interação não estudada<br>*Esperado:*<br>— daclatasvir | |
| *Inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos/nucleotídeos (NRTIs)* | | |
| **fumarato de tenofovir desoproxila 300 mg uma vez ao dia**<br>(daclatasvir 60 mg uma vez ao dia) | — daclatasvir<br>AUC: 1,10 (1,01; 1,21)<br>$C_{máx}$: 1,06 (0,98; 1,15)<br>$C_{mín}$: 1,15 (1,02; 1,30)<br><br>↔tenofovir<br>AUC: 1,10 (1,05; 1,15)<br>$C_{máx}$: 0,95 (0,89; 1,02)<br>$C_{mín}$: 1,17 (1,10; 1,24) | Não é necessário ajuste de dose de daclatasvir ou tenofovir. |

| | | |
|---|---|---|
| **lamivudina**<br>**zidovudina**<br>**emtricitabina**<br>**abacavir**<br>**didanosina**<br>**estavudina** | Interação não estudada.<br>*Esperado:*<br>— daclatasvir<br>— NRTI | Não é necessário ajuste da dose de daclatasvir ou do NRTI. |
| *Inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos (NNRTIs)* | | |
| **efavirenz 600 mg uma vez ao dia**<br>(daclatasvir 60 mg uma vez ao dia por 9 dias/120 mg uma vez ao dia por 5 dias) | ↓ daclatasvir<br>AUC*: 0,68 (0,60; 0,78)<br>$C_{máx}$*: 0,83 (0,76; 0,92)<br>$C_{mín}$*: 0,41 (0,34; 0,50)<br><br>Indução de CYP3A4 por efavirenz<br><br>* os resultados são normalizados para a dose de 60 mg. | A dose de daclatasvir deve ser aumentada para 90 mg uma vez ao dia quando coadministrado com efavirenz ou outro indutor moderado de CYP3A4. |
| **etravirina**<br>**nevirapina** | Interação não estudada.<br>*Esperado devido à indução da CYP3A4 pela etravirina e nevirapina:*<br>↓ daclatasvir | A dose de daclatasvir deve ser aumentada para 90 mg uma vez ao dia quando coadministrado com etravirina, nevirapina ou outro indutor moderado de CYP3A4. |
| **rilpivirina** | Interação não estudada.<br>*Esperado:*<br>— daclatasvir<br>— rilpivirina | Não é necessário ajuste de dose de daclatasvir ou de rilpivirina. |
| *Inibidores de integrase* | | |
| **dolutegravir 50 mg uma vez ao dia**<br>(daclatasvir 60 mg uma vez ao dia) | — daclatasvir<br>AUC: 0.98 (0.83, 1.15)<br>$C_{max}$: 1.03 (0.84, 1.25)<br>$C_{min}$: 1.06 (0.88, 1.29)<br>↑ dolutegravir<br>AUC: 1.33 (1.11, 1.59)<br>$C_{max}$: 1.29 (1.07, 1.57)<br>$C_{min}$: 1.45 (1.25, 1.68)<br><br>Inibição de P-gp e BCRP por daclatasvir | Não é necessário ajuste de dose de daclatasvir ou de dolutegravir. |
| **raltegravir** | Interação não estudada.<br>*Esperado:*<br>— daclatasvir<br>— inibidor de integrase | Não é necessário ajuste de dose de daclatasvir ou de raltegravir. |

| | | |
|---|---|---|
| **elvitegravir, cobicistate, entricitabina, tenofovir, fumarato de disoproxilo** | Interação não estudada para esta combinação de dose fixa.<br>*Esperado devido à inibição da CYP3A4 pelo cobicistate:*<br>↑ daclatasvir | A dose de daclatasvir deve ser reduzida para 30 mg uma vez ao dia quando coadministrado com cobicistate ou com outros inibidores potentes de CYP3A4. |
| *Inibidores da fusão* | | |
| **enfuvirtida** | Interação não estudada.<br>*Esperado:*<br>— daclatasvir<br><br>— enfuvirtida | Não é necessário ajuste de dose de daclatasvir ou enfuvirtida. |
| *Antagonistas do recepetor de CCR5* | | |
| **maraviroque** | Interação não estudada.<br><br>*Esperado:*<br><br>— daclatasvir<br><br>— maraviroque | Não é necessário ajuste de dose de daclatasvir ou maraviroque. |
| **AGENTES REDUTORES DE ÁCIDO** | | |
| *Antagonistas do receptor $H_2$* | | |
| **famotidina 40 mg em dose única**<br>(daclatasvir 60 mg em dose única) | — daclatasvir<br>AUC: 0,82 (0,70; 0,96)<br>$C_{máx}$: 0,56 (0,46; 0,67)<br>$C_{mín}$: 0,89 (0,75; 1,06)<br><br>Aumento do pH gástrico | Não é necessário ajuste de dose de daclatasvir. |
| *Inibidores da bomba de prótons* | | |
| **omeprazol 40 mg uma vez ao dia**<br>(daclatasvir 60 mg em dose única) | — daclatasvir<br>AUC: 0,84 (0,73; 0,96)<br>$C_{máx}$: 0,64 (0,54; 0,77)<br>$C_{mín}$: 0,92 (0,80; 1,05)<br><br>Aumento do pH gástrico | Não é necessário ajuste de dose de daclatasvir. |
| **ANTIBACTERIANOS** | | |
| **claritromicina**<br>**telitromicina** | Interação não estudada.<br>*Esperado devido à inibição da CYP3A4 pelo antibacteriano:*<br>↑ daclatasvir | A dose de daclatasvir deve ser reduzida para 30 mg uma vez ao dia quando coadministrado com claritromicina, telitromicina ou outro potente inibidor de CYP3A4. |

| | | |
|---|---|---|
| **eritromicina** | Interação não estudada.<br>*Esperado pela inibição da CYP3A4 pelo antibacteriano:*<br>↑ daclatasvir | A administração de daclatasvir com eritromicina pode resultar no aumento da concentração de daclatasvir. É recomendado tomar precaução. |
| **azitromicina**<br>**ciprofloxacino** | Interação não estudada.<br>*Esperado*:<br>— daclatasvir<br>— azitromicina ou ciprofloxacino | Não é necessário ajuste de dose de daclatasvir, azitromicina ou ciprofloxacino. |
| **ANTICOAGULANTES** | | |
| **etexilato de dabigatrana** | Interação não estudada.<br>*Esperado devido à inibição de P-gp por daclatasvir:*<br>↑ etexilato de dabigatrana | É recomendado o monitoramento de segurança quando é iniciado o tratamento com daclatasvir em pacientes recebendo etexilato de dabigatrana ou outros substratos de P-gp intestinal que tenham faixa terapêutica estreita. |
| **varfarina** | Interação não estudada.<br>*Esperado:*<br>— daclatasvir<br><br>— varfarina | Não é necessário ajuste de dose de daclatasvir ou varfarina. |
| **ANTICONVULSIVANTES** | | |
| **carbamazepina**<br>**oxcarbazepina**<br>**fenobarbital**<br>**fenitoína** | Interação não estudada.<br>*Esperado devido à indução da CYP3A4 pelo anticonvulsivante:*<br><br>↓ daclatasvir | A coadministração de daclatasvir com carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína ou outros indutores potentes de CYP3A4 é contraindicada. (ver **4. CONTRAINDICAÇÕES**). |
| **ANTIDEPRESSIVOS** | | |
| *Inibidores seletivos da recaptação de serotonina* | | |
| **escitalopram 10 mg uma vez ao dia**<br>(daclatasvir 60 mg uma vez ao dia) | — daclatasvir<br>AUC: 1,12 (1,01; 1,26)<br>$C_{máx}$: 1,14 (0,98; 1,32)<br>$C_{mín}$: 1,23 (1,09; 1,38)<br><br>— escitalopram<br>AUC: 1,05 (1,02; 1,08)<br>$C_{máx}$: 1,00 (0,92; 1,08)<br>$C_{mín}$: 1,10 (1,04; 1,16) | Não é necessário ajuste de dose de daclatasvir ou escitalopram. |
| **ANTIFÚNGICOS** | | |

| | | |
|---|---|---|
| **cetoconazol 400 mg uma vez ao dia**<br>(daclatasvir 10 mg em dose única) | ↑ daclatasvir<br>AUC: 3,00 (2,62; 3,44)<br>$C_{máx}$: 1,57 (1,31; 1,88)<br><br>Inibição de CYP3A4 por cetoconazol | A dose de daclatasvir deve ser reduzida para 30 mg uma vez ao dia quando coadministrado com inibidores potentes de CYP3A4. |
| **itraconazol**<br>**posaconazol**<br>**voriconazol** | Interação não estudada.<br>*Esperado devido à inibição de CYP3A4 pelo antifúngico:*<br>↑ daclatasvir | |
| **fluconazol** | Interação não estudada.<br>*Esperado devido à inibição de CYP3A4 pelo antifúngico:*<br>↑ daclatasvir<br><br>— fluconazol | É esperado aumento modesto da concentração de daclatasvir, mas não é necessário ajuste de dose de daclatasvir ou de fluconazol. |
| **ANTIMICOBACTERIANOS** | | |
| **rifampicina 600 mg uma vez ao dia**<br>(daclatasvir 60 mg em dose única) | ↓ daclatasvir<br>AUC: 0,21 (0,19; 0,23)<br>$C_{máx}$: 0,44 (0,40; 0,48)<br><br>Indução de CYP3A4 por rifampicina | A coadministração de daclatasvir com rifampicina, rifabutina, rifapentina ou outros indutores potentes de CYP3A4 é contraindicada (ver **4. CONTRAINDICAÇÕES**) |
| **rifabutina**<br><br>**rifapentina** | Interação não estudada.<br><br>*Esperado devido à indução de CYP3A4 pelo antimicobacteriano:*<br><br>↓ daclatasvir | |
| **AGENTES CARDIOVASCULARES** | | |
| *Antiarrítmicos* | | |
| **amiodarona** | Interação não estudada. | Para pacientes que não tenham alternativa de antiarrítmico, é recomendado monitoramento se a amiodarona for administrada com daclatasvir + sofosbuvir. Consulte a bula da amiodarona e do sofosbuvir. (veja **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** e **9. REAÇÕES ADVERSAS**). |
| **digoxina**<br>**0,125 mg uma vez ao dia**<br>(daclatasvir 60 mg uma vez ao dia) | ↑ digoxina<br>AUC: 1,27 (1,20; 1,34)<br>$C_{máx}$: 1,65 (1,52; 1,80)<br>$C_{mín}$: 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 daclatasvir. 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. |
| *Bloqueadores do canal de cálcio* | | |
| **diltiazem**<br>**nifedipina**<br>**anlodipino** | Interação não estudada.<br>*Esperado devido à inibição de CYP3A4 pelo bloqueador do canal de cálcio:*<br>↑ daclatasvir | A administração de daclatasvir com qualquer um destes bloqueadores do canal de cálcio pode resultar no aumento da concentração de daclatasvir. É recomendado uso com cautela. |
| **verapamil** | Interação não estudada.<br>*Esperado devido à inibição de CYP3A4 e P-gp pelo verapamil:*<br>↑ daclatasvir | A administração de daclatasvir com verapamil pode resultar em concentração aumentada de daclatasvir. É recomendado uso com cautela. |
| **CORTICOESTEROIDES** | | |
| **dexametasona sistêmica** | Interação não estudada.<br><br>*Esperado devido à indução de CYP3A4 por dexametasona:*<br><br>↓ daclatasvir | A coadministração de daclatasvir com dexametasona sistêmica ou outros indutores potentes de CYP3A4 é contraindicado (ver **4. CONTRAINDICAÇÕES**). |
| **SUPLEMENTOS FITOTERÁPICOS** | | |
| **Erva-de-são-joão (***Hypericum perforatum)* | Interação não estudada.<br>*Esperado devido à indução de CYP3A4 pela erva-de-são-joão:* ↓ daclatasvir | A coadministração de daclatasvir com erva-de-são- joão ou outros indutores potentes de CYP3A4 é contraindicada (ver **4. CONTRAINDICAÇÕES**). |
| **CONTRACEPTIVOS HORMONAIS** | | |
| **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**<br>(daclatasvir 60 mg uma vez ao dia) | — etinilestradiol<br>AUC: 1,01 (0,95; 1,07)<br>$C_{máx}$: 1,11 (1,02; 1,20)<br><br>— norelgestromina<br>AUC: 1,12 (1,06; 1,17)<br>$C_{máx}$: 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<br>AUC: 1,12 (1,02; 1,23)<br>$C_{máx}$: 1,07 (0,99; 1,16) | sobre a farmacocinética de daclatasvir. |
| **IMUNOSSUPRESSORES** | | |
| **ciclosporina 400 mg em dose única**<br>(daclatasvir 60 mg uma vez ao dia) | — daclatasvir<br>AUC: 1,40 (1,29; 1,53)<br>$C_{máx}$: 1,04 (0,94; 1,15)<br>$C_{mín}$: 1,56 (1,41; 1,71)<br><br>— ciclosporina<br>AUC: 1,03 (0,97; 1,09)<br>$C_{máx}$: 0,96 (0,91; 1,02) | Não é necessário ajuste de dose de dose do produto medicinal quando daclatasvir é coadministrado com ciclosporina, tacrolimo, sirolimo ou mofetil micofenolato. |
| **tacrolimo 5 mg em dose única**<br>(daclatasvir 60 mg uma vez ao dia) | — daclatasvir<br>AUC: 1,05 (1,03; 1,07)<br>$C_{máx}$: 1,07 (1,02; 1,12)<br>$C_{mín}$: 1,10 (1,03; 1,19)<br><br>— tacrolimo<br>AUC: 1,00 (0,88; 1,13)<br>$C_{máx}$: 1,05 (0,90; 1,23) | |
| **sirolimo**<br><br>**mofetil micofenolato** | Interação não estudada.<br><br>*Esperado:*<br><br>— daclatasvir<br><br>— imunossupressor | |
| **AGENTES REDUTORES DE LÍPIDEOS** | | |
| *Inibidores da HMG-CoA redutase* | | |
| **rosuvastatina 10 mg em dose única**<br>(daclatasvir 60 mg uma vez ao dia) | ↑ rosuvastatina<br>AUC: 1,58 (1,44; 1,74)<br>$C_{máx}$: 2,04 (1,83; 2,26)<br>Inibição de OATP 1B1, OATP 1B3 e BCRP por daclatasvir | Deve-se ter cautela quando daclatasvir for coadministrado com rosuvastatina ou outros substratos de OATP 1B1, OATP 1B3 ou BCRP. |
| **atorvastatina**<br><br>**fluvastatina**<br><br>**sinvastatina**<br><br>**pitavastatina**<br><br>**pravastatina** | Interação não estudada.<br><br>*Esperado devido à inibição de OATP 1B1 e/ou BCRP por daclatasvir:*<br><br>↑ concentração da estatina | |

| | | |
|---|---|---|
| **ANALGÉSICOS NARCÓTICOS** | | |
| **buprenorfina/naloxona, manutenção estável com 8/2 mg a 24/6 mg uma vez ao dia**<br>(daclatasvir 60 mg uma vez ao dia) | — daclatasvir<br>AUC: ↔*<br>$C_{max}$: ↔*<br>$C_{min}$: ↔*<br><br>— buprenorfina<br>AUC: 1,37 (1,24; 1,52)<br>$C_{max}$: 1,30 (1,03 ; 1,64)<br>$C_{min}$: 1,17 (1,03; 1,32)<br><br>— norbuprenorfina<br>AUC: 1,62 (1,30; 2,02)<br>$C_{max}$: 1,65 (1,38 ; 1,99)<br>$C_{min}$: 1,46 (1,12; 1,89)<br>*Comparado a dados históricos. | Não é necessário ajuste de dose de daclatasvir ou de buprenorfina. |
| **metadona, manutenção estável com 40-120 mg uma vez ao dia**<br><br>(daclatasvir 60 mg uma vez ao dia) | — daclatasvir<br>AUC: ↔*<br>$C_{máx}$: ↔*<br>$C_{mín}$: ↔*<br>— R-methadone<br><br>AUC: 1,08 (0,94; 1,24)<br>$C_{max}$: 1,07 (0,97; 1,18)<br>$C_{min}$: 1,08 (0,93; 1,26)<br>*Comparado a dados históricos. | Não é necessário ajuste de dose de daclatasvir ou metadona. |
| **SEDATIVOS** | | |
| *Benzodiazepínicos* | | |
| **midazolam 5 mg em dose única**<br>(daclatasvir 60 mg uma vez ao dia) | — midazolam<br>AUC: 0,87 (0,83; 0,92)<br>$C_{máx}$: 0,95 (0,88; 1,04) | Não é necessário ajuste de dose de midazolam ou outros substratos de CYP3A4. |
| **triazolam**<br>**alprazolam** | Interação não estudada.<br>*Esperado:*<br>— triazolam<br>— alprazolam | |

Não são esperados efeitos clinicamente relevantes na farmacocinética dos medicamentos quando dicloridrato de daclatasvir 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

dicloridrato de daclatasvir deve ser mantido em sua embalagem original, armazenado a temperatura ambiente

(entre 15 e 30ºC). Proteger da luz e umidade. dicloridrato de daclatasvir 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.**

**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 dicloridrato de daclatasvir.

**Posologia recomendada**

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

dicloridrato de daclatasvir deve ser administrado em combinação com outros agentes (veja Tabelas 10 e 110 e **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**). Para recomendações de dose específicas para outros agentes no tratamento, consulte a bula correspondente.

**Tabela 10: Regime recomendado, dicloridrato de daclatasvir uma vez ao dia em combinação com alfapeginterferona e ribavirina nos genótipos 1 e 4**

| População de pacientes | Tratamento | Duração |
|---|---|---|
| Pacientes com ou sem cirrose compensada[a] | daclatasvir + alfapeginterferona + ribavirina | 24 semanas de dicloridrato de daclatasvir em combinação com 24-48 semanas de alfapeginterferona e ribavirina[b] |

[a] Genótipo 4: dados com dicloridrato de daclatasvir, alfapeginterferona e ribavirina estão disponíveis apenas para pacientes virgens de tratamento.

[b] 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, dicloridrato de daclatasvir deve ser descontinuado na Semana 24 e a alfapeginterferona + ribavirina devem ser mantidos por um total de 48 semanas

**Tabela 11: Regime recomendado, dicloridrato de daclatasvir uma vez ao dia em combinação com sofosbuvir ± ribavirina para pacientes com genótipos 1, 2, 3 ou 4, incluindo pacientes monoinfectados por HCV e coinfectados por HCV/HIV, virgens de tratamento ou experimentados[a]**

| População de Pacientes | Tratamento | Duração |
|---|---|---|
| Pacientes sem cirrose | daclatasvir + sofosbuvir | 12 semanas |
| Pacientes com recorrência de infecção por HCV pós-transplante hepático | daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina | 12 semanas |
| Pacientes com cirrose (Child-Pugh A ou B) | daclatasvir + sofosbuvir ± ribavirina | 12 semanas ou 24 semanas<br>O uso de ribavirina e a duração do tratamento devem ser avaliados com base na avaliação clínica do paciente.<br><br>Pacientes com Genótipo 3 devem ser tratados por 24 semanas. |
| Pacientes com cirrose (Child-Pugh C) | daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina | 24 semanas |

[a] O Programa Clínico de dicloridrato de daclatasvir incluiu pacientes experimentados com inibidores de protease, pegIFN/RBV, e sofosbuvir. Para recomendação de dose com agentes antivirais anti-HIV, veja **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS.**

**Dose recomendada para medicações concomitantes**

**Inibidores potentes do citocromo P450 e enzima 3A4 (CYP3A4):** a dose de dicloridrato de daclatasvir deve ser reduzida para 30 mg uma vez ao dia quando coadministrada com inibidores potentes de CYP3A4 (usar comprimido de 30 mg; dicloridrato de daclatasvir não deve ser quebrado). Ver **6. Interações Medicamentosas**.
**Indutores moderados de CYP3A4:** a dose de dicloridrato de daclatasvir deve ser aumentada para 90 mg uma vez ao dia (três comprimidos de 30 mg ou um comprimido de 60 mg e um comprimido de 30 mg) quando coadministrada com indutores moderados de CYP3A4. Ver **6. Interações Medicamentosas**.

**Modificação e interrupção da dose**
Uma vez iniciada a terapia, não é recomendada modificação da dose de dicloridrato de daclatasvir. 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, dicloridrato de daclatasvir não deve ser administrado como monoterapia ou com ribavirina somente.

**Descontinuação da terapia em pacientes com resposta virológica inadequada durante o tratamento com dicloridrato de daclatasvir, 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 apresentados na Tabela 12. Não há regras de parada de tratamento que se apliquem à combinação de Daklinza com sofosbuvir.

**Tabela 12: Regras de parada de tratamento em pacientes recebendo dicloridrato de daclatasvir, alfapeginterferona e ribavirina com resposta virológica inadequada durante o tratamento**

| RNA de HCV | Ação |
|---|---|
| Semana 4 de Tratamento: >1000 UI/ml | Descontinue dicloridrato de daclatasvir, alfapeginterferona e ribavirina |
| Semana 12 de Tratamento: ≥25 UI/ml | Descontinue dicloridrato de daclatasvir, alfapeginterferona e ribavirina |
| Semana 24 de Tratamento: ≥25 UI/ml | Descontinue alfapeginterferona e ribavirina (tratamento com dicloridrato de daclatasvir 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-se de tomar uma dose de dicloridrato de daclatasvir, 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 dicloridrato de daclatasvir em pacientes com qualquer grau de insuficiência renal (ver **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética: Insuficiência renal**).

**Insuficiência hepática**

Não é necessário ajuste de dose de dicloridrato de daclatasvir em pacientes com insuficiência hepática (ver **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética: Insuficiência hepática**).

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

O perfil de segurança global de dicloridrato de daclatasvir tem base nos dados de 1668 pacientes com infecção crônica por HCV que receberam dicloridrato de daclatasvir uma vez ao dia em combinação com alfapeginterferona e ribavirina, ou em combinação com sofosbuvir, com ou sem ribavirina, em 12 estudos clínicos. A experiência de segurança é apresentada por regime. Consulte também a bula de outros medicamentos do regime.

**Dicloridrato de daclatasvir em combinação com alfapeginterferona e ribavirina**
A segurança de 60 mg de dicloridrato de daclatasvir uma vez ao dia em combinação com alfapeginterferona 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 dicloridrato de daclatasvir em combinação com alfapeginterferona e ribavirina foi comparável ao observado com alfapeginterferona 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 dicloridrato de daclatasvir em comparação ao grupo tratado com placebo, alfapeginterferona 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 dicloridrato de daclatasvir 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 dicloridrato de daclatasvir 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 13 por sistema e frequência. As categorias de frequência são muito comum (>1/10) e comum (>1/100 e <1/10).

**Tabela 13: Reações Adversas em Estudos Clínicos com dicloridrato de daclatasvir, alfapeginterferona e ribavirina**

| Classe de Sistema de Órgãos | Reações Adversas[a] | |
|---|---|---|
| | **daclatasvirA, alfapeginterferona e ribavirina n = 587** | **placebo, alfapeginterferona e ribavirina n = 216** |
| **Infecções e infestações** | | |
| comum | influenza, herpes oral, sinusite, nasofaringite | nasofaringite, faringite |
| **Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático** | | |
| muito comum | anemia, neutropenia | anemia, neutropenia |
| comum | leucopenia, linfopenia, trombocitopenia | leucopenia, linfopenia, trombocitopenia |
| **Distúrbios endócrinos** | | |
| comum | | hipertireoidismo, hipotireoidismo |
| **Distúrbios do metabolismo e nutrição** | | |
| muito comum | apetite reduzido | apetite reduzido |
| **Distúrbios psiquiátricos** | | |
| 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. |
| **Distúrbios do sistema nervoso** | | |
| 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, amnésia, parosmia, disgeusia |

| Classe de Sistema de Órgãos | Reações Adversas[a] | |
|---|---|---|
| | **daclatasvir, alfapeginterferona e ribavirina n = 587** | **placebo, alfapeginterferona e ribavirina n = 216** |
| **Distúrbios oculares** | | |
| comum | coceira no olho, visão embaçada, olho seco, dor nos olhos, acuidade visual reduzida | visão embaçada, olho seco, retinopatia |
| **Distúrbios do ouvido e labirinto** | | |
| comum | vertigem, zumbido | vertigem |
| **Distúrbios cardíacos** | | |
| comum | | palpitações, taquicardia |
| **Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais** | | |
| muito comum | tosse, dispneia | tosse, dispneia |
| comum | dispneia de esforço, congestão nasal, dor orofaringea, epistaxe, tosse produtiva | dispneia de esforço, dor orofaringea, epistaxe, tosse produtiva |
| **Distúrbios gastrointestinais** | | |
| 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 |
| **Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo** | | |
| 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 |
| **Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo** | | |
| 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 |
| **Distúrbios gerais e condições no local da administração** | | |
| 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 |
| **Investigações** | | |
| 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 dicloridrato de daclatasvir, alfapeginterferona e ribavirina (n=402) foram comparados a telaprevir, alfapeginterferona e ribavirina (n=200). As reações adversas entre os pacientes tratados com dicloridrato de daclatasvir foram comparáveis às listadas na Tabela 12. Durante as primeiras 12 semanas de tratamento, proporções significativamente menores de pacientes do grupo tratado com daclatasvir apresentaram níveis de hemoglobina menores que 10 g/dL e uma proporção numérica menor dos pacientes do grupo tratado com dicloridrato de daclatasvir apresentou erupções cutâneas ou eventos relacionados a erupções cutâneas em comparação ao grupo de tratamento com telaprevir. No grupo de tratamento com dicloridrato de daclatasvir 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 dicloridrato de daclatasvir em relação ao grupo tratado com telaprevir foram alopecia, neutropenia e artralgia.

**Dicloridrato de daclatasvir em combinação com sofosbuvir**

A segurança de dicloridrato de daclatasvir uma vez ao dia em combinação com sofosbuvir (com ou sem ribavirina) foi avaliada em 4 estudos clínicos abertos, randomizados (AI444040, ALLY-1, ALLY-2, and ALLY-3), em 679 pacientes com infecção por HCV de genótipo 1, 2, 3, 4 ou 6 incluindo pacientes com coinfecção por HIV, pacientes com cirrose avançada e pacientes com recorrência de HCV pós-transplante hepático. Os pacientes foram tratados por 12 ou 24 semanas. A maioria das reações adversas apresentou severidade branda ou moderada. Cinco por cento dos pacientes experimentaram eventos adversos sérios. Três por cento dos pacientes descontinuaram o tratamento com dicloridrato de daclatasvir devido a eventos adversos, somente um foi considerado relacionado à terapia.

**Reações adversas tabuladas**

As reações adversas observadas em 4 estudos com dicloridrato de daclatasvir e sofosbuvir (com ou sem ribavirina) são apresentadas na Tabela 14 por sistema e frequência.

As categorias de frequência são: muito comum (>1/10), comum (>1/100 e <1/10) e incomum (>1/100 e <1/1000).

**Tabela 14: Reações Adversas em Estudos Clínicos com dicloridrato de daclatasvir em combinação com sofosbuvir com ou sem ribavirina**

| **Sistema Órgão Classe** | **Reações Adversas** | |
|---|---|---|
| **Frequência** | **daclatasvir em combinação com sofosbuvir + ribavirina N = 203** | **daclatasvir em combinação com sofosbuvir N = 476** |
| **Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático** | | |
| muito comum | anemia | |
| **Distúrbios do metabolismo e nutrição** | | |
| comum | apetite reduzido | |
| **Distúrbios psiquiátricos** | | |
| comum | insônia, irritabilidade | insônia |
| **Distúrbios do sistema nervoso** | | |
| muito comum | dor de cabeça | dor de cabeça |
| comum | tontura, enxaqueca | tontura, enxaqueca |
| **Distúrbios vasculares** | | |
| comum | rubor quente | |
| **Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais** | | |
| comum | dispneia, dispneia de esforço, tosse, congestão nasal | |

**Tabela 14: Reações Adversas em Estudos Clínicos com dicloridrato de daclatasvir em combinação com sofosbuvir com ou sem ribavirina**

| **Sistema Órgão Classe** | **Reações Adversas** | |
|---|---|---|
| **Frequência** | **daclatasvir em combinação com sofosbuvir + ribavirina N = 203** | **daclatasvir em combinação com sofosbuvir N = 476** |
| **Distúrbios gastrointestinais** | | |
| muito comum | náusea | |
| comum | diarreia, vômito, dor abdominal, refluxo gastroesofágico, constipação, boca seca, flatulência | náusea, diarréia, dor abdominal |
| **Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo** | | |
| comum | erupção cutânea, alopecia, prurido, pele seca | |
| **Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo** | | |
| comum | artralgia, mialgia | artralgia, mialgia |
| **Distúrbios gerais e condições no local da aplicação** | | |
| muito comum | fadiga | fadiga |

As anormalidades laboratoriais entre os pacientes tratados com dicloridrato de daclatasvir/alfapeginterferona/ribavirina foram semelhantes as do grupo tratado com placebo/alfapeginterferona/ribavirina. Nos estudos clínicos de dicloridrato de daclatasvir em combinação com sofosbuvir, com ou sem ribavirina, 1% dos pacientes apresentaram diminuição dos níveis de hemoglobina de Grau 3 durante o tratamento; todos estes pacientes receberam dicloridrato de daclatasvir/sofosbuvir/ribavirina. O aumento de ALT e AST de Grau 3/4 durante o tratamento foi observado em < 1% dos pacientes. Aumento de Grau 3/4 na bilirrubina total foi observada em 3% dos pacientes (em pacientes com coinfecção por HIV que receberam concomitantemente atazanavir, com cirrose avançada ou pós- transplantados)

**Experiência pós-comercialização**

Foram observadas arritmias cardíacas, incluindo bradicardia severa e bloqueio cardíaco, em pacientes recebendo amiodarona com DAKLINZA + sofosbuvir. Um antiarrítmico alternativo deve ser considerado. Veja **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** e **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS.**
Eritema multiforme foi reportado com dicloridrato de daclatasvir quando utilizado em combinação com inibidor de protease NS3 do HCV indisponível comercialmente.

**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. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

A experiência clínica relacionada à superdosagem de dicloridrato 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 dicloridrato de daclatasvir. O tratamento da superdosagem de daclastavir deve consistir em medidas de suporte gerais, incluindo monitoramento de sinais vitais e observação do estado clínico do paciente. Uma vez que dicloridrato de 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, Toyota J, Karino Y, Chayama K, Kawakami Y, Ido A, Yamamoto K, Takaguchi K, Izumi N, Koike K, Takehara T, Kawada N, Sata M, Miyagoshi H, Eley T, McPhee F, Damokosh A, Ishikawa H, Hughes E. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. Hepatology. 2014 Jun;59(6):2083-91. doi: 10.1002/hep.27113. Epub 2014 Apr 1. PubMed PMID:24604476; PubMed Central PMCID: PMC4315868.
2. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Lok AS, Hinestrosa F, Thuluvath PJ, Schwartz H, Nelson DR, Everson GT, Eley T, Wind-Rotolo M, Huang SP, Gao M, Hernandez D, McPhee F, Sherman D, Hindes R, Symonds W, Pasquinelli C, Grasela DM; AI444040 Study Group. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2014 Jan 16;370(3):211-21. doi: 10.1056/NEJMoa1306218. Erratum in: N Engl J Med. 2014 Apr 10;370(15):1469. PubMed PMID: 24428467.
3. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, Freilich BF, Younes ZH, Harlan W, Ghalib R, Oguchi G, Thuluvath PJ, Ortiz-Lasanta G, Rabinovitz M, Bernstein D, Bennett M, Hawkins T, Ravendhran N, Sheikh AM, Varunok P, Kowdley KV, Hennicken D, McPhee F, Rana K, Hughes EA; ALLY-3 Study Team. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. Hepatology. 2015 Apr;61(4):1127-35. doi: 10.1002/hep.27726. Epub 2015 Mar 10. PubMed PMID: 25614962; PubMed Central PMCID: PMC4409820
4. Suzuki Y, Ikeda K, Suzuki F, Toyota J, Karino Y, Chayama K, Kawakami Y, Ishikawa H, Watanabe H, Hu W, Eley T, McPhee F, Hughes E, Kumada H. Dual oral therapy with daclatasvir and asunaprevir for patients with HCV genotype 1b infection and limited treatment options. J Hepatol. 2013 Apr;58(4):655-62. doi: 10.1016/j.jhep.2012.09.037. Epub 2012 Nov 23. PubMed PMID: 23183526.
5. Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, Martorell C, Everson GT, Ghalib R, Reindollar R, Rustgi V, McPhee F, Wind-Rotolo M, Persson A, Zhu K, Dimitrova DI, Eley T, Guo T, Grasela DM, Pasquinelli C. Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. N Engl J Med. 2012 Jan 19;366(3):216-24. doi:10.1056/NEJMoa1104430. PubMed PMID: 22256805.
6. O'Boyle Ii DR, Sun JH, Nower PT, Lemm JA, Fridell RA, Wang C, Romine JL, Belema M, Nguyen VN, Laurent DR, Serrano-Wu M, Snyder LB, Meanwell NA, Langley DR, Gao M. Characterizations of HCV NS5A replication complex inhibitors. Virology. 2013 Sep;444(1-2):343-54. doi: 10.1016/j.virol.2013.06.032. Epub 2013 Jul 27. PubMed PMID: 23896639.
7. Gao M, Nettles RE, Belema M, Snyder LB, Nguyen VN, Fridell RA, Serrano-Wu MH, Langley DR, Sun JH, O'Boyle DR 2nd, Lemm JA, Wang C, Knipe JO, Chien C, Colonno RJ, Grasela DM, Meanwell NA, Hamann LG. Chemical genetics strategy identifies an HCV NS5A inhibitor with a potent clinical effect. Nature. 2010 May 6;465(7294):96-100. doi: 10.1038/nature08960. Epub 2010 Apr 21. PubMed PMID: 20410884.

8. 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;742-748.9. Poordad F et al. A phase 3 evaluation of daclatasvir, sofosbuvir and ribavirin in genotype 1-6 chronic HCV infection subjects with cirrhosis who may require future liver transplant and subjects post liver transplant. Abstract at EASL, 2015.
9. Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, Dieterich D, Luetkemeyer A, Morgan TR, Sherman KE, Dretler R, Fishbein D, Gathe JC Jr, Henn S, Hinestrosa F, Huynh C, McDonald C, Mills A, Overton ET, Ramgopal M, Rashbaum B, Ray G, Scarsella A, Yozviak J, McPhee F, Liu Z, Hughes E, Yin PD, Noviello S, Ackerman P; ALLY-2 Investigators. Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. N Engl J Med. 2015 Jul 21. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26196502.

**Venda sob prescrição médica**

Reg. MS – 1.1524

Farm. Resp.: Dr. Adriano Costa Leite - CRF-SP n.º 38.716

**Fabricado e embalado por:**

European Egyptian Pharmaceutical Industries

Amriya, Km 25, Alexandria-Cairo Desert Road,

Alexandria, Egito

**Registrado por:**

Blanver Farmoquímica e Farmacêutica S.A.

Rua Francisco Tramontano, 101 - Sala 507 - Real Parque

CEP 05686-010 - São Paulo – SP

CNPJ 53.359.824/0001-19

**Importado por:**
Blanver Farmoquímica e Farmacêutica S.A.

Rua Dr. Mario Augusto Pereira, 100
Jardim São Paulo – Taboão da Serra
CEP 06767-330
CNPJ: 53.359.824/0004-61

SAC 0800-892-2166

V. 00

## Histórico de Alteração da Bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Data do expediente** | **No. expediente** | **Assunto** | **Data do expediente** | **N° do expediente** | **Assunto** | **Data de aprovação** | **Itens de bula** | **Versões (VP/VPS)** | **Apresentações relacionadas** |
| 27/11/2023 | N.A | 10459 - GENÉRICO – Inclusão inicial de texto de bula - RDC 60/12 | N.A. | N.A. | 10459 - GENÉRICO – Inclusão inicial de texto de bula - RDC 60/12 | N.A. | N.A. | N.A. | N.A. |