

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Daklinza 30 mg comprimidos revestidos por película

Daklinza 60 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Daklinza 30 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém dicloridrato de daclatasvir equivalente a 30 mg de daclatasvir.

Daklinza 60 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém dicloridrato de daclatasvir equivalente a 60 mg de daclatasvir.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película de 30 mg contém 58 mg de lactose (sob a forma anidra).
Cada comprimido revestido por película de 60 mg contém 116 mg de lactose (sob a forma anidra).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Daklinza 30 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido verde, biconvexo, pentagonal, com dimensões 7,2 mm x 7,0 mm, com a marcação "BMS" numa das faces e "213" na outra face.

Daklinza 60 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido verde-claro, biconvexo, pentagonal, com dimensões 9,1 mm x 8,9 mm, com a marcação "BMS" numa das faces e "215" na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Daklinza é indicado em associação com outros medicamentos para o tratamento da infeção crónica pelo vírus da hepatite C (VHC) em adultos (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

Para atividade específica de genótipo VHC, ver secções 4.4 e 5.1.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Daklinza deve ser iniciado e monitorizado por um médico com experiência no tratamento da hepatite C crónica.

Posologia

A dose recomendada de Daklinza é 60 mg uma vez por dia, por via oral com ou sem alimentos.

Daklinza tem de ser administrado em associação com outros medicamentos. Os Resumos das Características do Medicamento dos outros medicamentos do regime devem também ser consultados antes de se iniciar a terapia com Daklinza.

Tabela 1: Tratamento recomendado para a terapêutica de associação livre de interferão de Daklinza

| População de doentes* | Tratamento e duração |
|--|--|
| <i>Genótipo 1 ou 4 do VHC</i> | |
| Doentes sem cirrose | Daklinza + sofosbuvir durante 12 semanas |
| Doentes com cirrose <i>CP A ou B</i> | Daklinza + sofosbuvir + ribavirina durante 12 semanas ou Daklinza + sofosbuvir (sem ribavirina) durante 24 semanas |
| <i>CP C</i> | Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirina durante 24 semanas (ver secções 4.4 e 5.1) |
| <i>VHC GT 3</i> | |
| Doentes sem cirrose | Daklinza + sofosbuvir durante 12 semanas |
| Doentes com cirrose | Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirina durante 24 semanas (ver secção 5.1) |
| <i>Infeção recorrente pelo VHC após transplante de fígado (GT 1, 3 or 4)</i> | |
| Doentes sem cirrose | Daklinza + sofosbuvir + ribavirina durante 12 semanas (ver secção 5.1) |
| Doentes com cirrose CP A ou B <i>GT 1 ou 3</i> | Daklinza + sofosbuvir + ribavirina durante 12 semanas Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirina durante 24 semanas |
| Doentes com cirrose de classe C de CP | Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirina durante 24 semanas (ver secção 4.4 e 5.1) |

GT: Genótipo; CP: Child Pugh

*Inclui doentes coinfectados com o vírus da imunodeficiência humana (VIH). Para recomendações posológicas com antivirais anti-VIH, consultar a secção 4.5.

Daklinza + peginterferão alfa + ribavirina

Esta terapêutica é uma alternativa terapêutica recomendada para doentes com infeção pelo genótipo 4, sem cirrose ou com cirrose compensada. Daklinza é administrado durante 24 semanas, em combinação com peginterferão-alfa e ribavirina administrados durante 24-48 semanas:

- Se o ANR VHC não for detectável em ambos os tratamentos nas semanas 4 e 12, os 3 componentes do regime devem ser continuados por uma duração total de 24 semanas.
- Se a não deteção do ARN VHC for atingida, mas não nas semanas 4 e 12 de ambos os tratamentos, Daklinza deve ser descontinuado na semana 24 e a administração de peginterferão-alfa e de ribavirina deve continuar por uma duração total de 48 semanas.

Orientações para as dosagens de ribavirina

A dose de ribavirina, quando associada com Daklinza, é baseada no peso (1000 ou 1200 mg em doentes < 75 kg ou ≥ 75 kg, respetivamente). Consultar o Resumo das Características do Medicamento da ribavirina.

Para doentes com cirrose Child-Pugh A, B ou C ou com recorrência da infeção pelo VHC após transplante, a dose inicial de ribavirina recomendada é de 600 mg por dia com ajustes. Se a dose inicial for bem tolerada, pode ser ajustada para um máximo de 1.000-1.200 mg por dia (*breakpoint* 75 kg). Se a dose inicial não for bem tolerada, deve ser reduzida, tal como indicado clinicamente, com base nos níveis de hemoglobina e da depuração de creatinina (ver Tabela 2).

Tabela 2: Orientações para as dosagens de ribavirina para coadministração na terapêutica de Daklinza em doentes com cirrose ou pós-transplante

| Valores laboratoriais/Critérios clínicos | Orientações para as dosagens de ribavirina |
|--|--|
| Hemoglobina | |
| >12 g/dl | 600 mg por dia |
| > 10 a ≤12 g/dl | 400 mg por dia |
| > 8,5 a ≤10 g/dl | 200 mg por dia |
| ≤8,5 g/dl | Descontinuação de ribavirina |
| Depuração de creatinina | |
| >50 ml/min | Seguir as orientações acima para a hemoglobina |
| >30 to ≤50 ml/min | 200 mg em dias alternados |
| ≤30 ml/min ou hemodiálise | Descontinuação de ribavirina |

Modificação da dose, interrupção e descontinuação

A modificação da dose de Daklinza para controlar reações adversas não é recomendada. Se for necessária a interrupção de componentes no regime devido a reações adversas, Daklinza não pode ser administrado como monoterapia.

Não existem regras virológicas para interrupção do tratamento que se apliquem à associação de Daklinza com sofosbuvir.

Descontinuação do tratamento em doentes com resposta virológica inadequada durante o tratamento com Daklinza, peginterferão alfa e ribavirina

É pouco provável que doentes com resposta virológica inadequada durante o tratamento atinjam uma resposta virológica sustentada (RVS); assim, é recomendada a descontinuação do tratamento nestes doentes. Os limites de ARN VHC que originam a descontinuação do tratamento (i.e. regras de interrupção de tratamento) estão indicados na tabela 3.

Tabela 3: Regras de interrupção de tratamento em doentes a receber Daklinza em associação com peginterferão alfa e ribavirina com resposta virológica inadequada durante o tratamento

| ARN VHC | Ação |
|---------------------------------------|---|
| Tratamento semana 4: >1000 UI/ml | Descontinue Daklinza, peginterferão alfa e ribavirina |
| Tratamento semana 12: ≥ 25 UI/ml | Descontinue Daklinza, peginterferão alfa e ribavirina |
| Tratamento semana 24: ≥ 25 UI/ml | Descontinue peginterferão alfa e ribavirina (tratamento com Daklinza está completo à semana 24) |

Recomendação de dose para medicamentos concomitantes

Inibidores potentes da enzima 3A4 do citocromo P450 (CYP3A4)

A dose de Daklinza deve ser reduzida para 30 mg uma vez por dia quando coadministrada com inibidores potentes de CYP3A4.

Indutores moderados de CYP3A4

A dose de Daklinza deve ser aumentada para 90 mg uma vez por dia quando coadministrada com indutores moderados de CYP3A4. Ver secção 4.5.

Doses em falta

Os doentes devem ser instruídos que, se não tomarem uma dose de Daklinza, a dose deve ser tomada logo que possível, caso se lembrem até 20 horas após a hora programada da dose. No entanto, caso se lembrem da dose em falta mais de 20 horas após a hora programada, a dose não deve ser tomada e deve ser tomada a dose seguinte à hora adequada.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste posológico de Daklinza para doentes de idade ≥ 65 anos (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico de Daklinza em doentes com qualquer grau de compromisso renal (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste posológico de Daklinza nos doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A, pontuação 5-6), moderado (Child-Pugh B, pontuação 7-9) ou grave (Child-Pugh C, pontuação ≥ 10) (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Daklinza em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Daklinza é administrado por via oral, com ou sem alimentos. Os doentes devem ser instruídos para engolir o comprimido inteiro. O comprimido revestido por película não deve ser mastigado ou esmagado devido ao sabor desagradável da substância ativa.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Coadministração com medicamentos indutores potentes do citocromo P450 3A4 (CYP3A4) e do transportador glicoproteína P (P-gp) que, consequentemente pode levar a uma menor exposição e

perda de eficácia de Daklinza. Estas substâncias ativas incluem, mas não se limitam a, fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, rifampicina, rifabutina, rifapentina, dexametasona sistêmica e o produto à base de plantas Hipericão (*Hypericum perforatum*).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Daklinza não pode ser administrado em monoterapia. Daklinza tem de ser administrado em associação com outros medicamentos para o tratamento da infeção crónica pelo VHC (ver secções 4.1 e 4.2).

Bradicardia grave e bloqueio cardíaco

Têm sido observados casos de bradicardia grave e bloqueio cardíaco quando o Daklinza é utilizado em associação com o sofosbuvir e amiodarona concomitantemente, com ou sem outros medicamentos que diminuam a frequência cardíaca. O mecanismo não foi estabelecido.

A utilização concomitante da amiodarona foi limitada através do desenvolvimento clínico de sofosbuvir em associação com antiviricos de ação direta (AAD). Os casos são potencialmente fatais. Por conseguinte, a amiodarona só deve ser utilizada em doentes a tomarem o Daklinza e sofosbuvir quando outros tratamentos antiarrítmicos alternativos não são tolerados ou são contraindicados.

No caso de a utilização concomitante da amiodarona ser considerada necessária, recomenda-se que os doentes sejam atentamente monitorizados quando iniciarem a toma do Daklinza em associação com sofosbuvir. Os doentes identificados como estando em situação de alto risco de bradiarritmia devem ser continuamente monitorizados durante 48 horas num contexto clínico adequado.

Devido à longa semivida da amiodarona, deve proceder-se também a uma monitorização adequada no caso dos doentes que suspenderam a toma da amiodarona nos últimos meses e que irão iniciar a toma do Daklinza em associação com sofosbuvir.

Todos os doentes que recebem o Daklinza e sofosbuvir em associação com a amiodarona, com ou sem outros medicamentos que diminuem a frequência cardíaca, devem ser igualmente alertados para os sintomas de bradicardia e bloqueio cardíaco e informados da necessidade de contactarem urgentemente um médico caso verifiquem algum desses sintomas.

Atividade específica de genótipo

Relativamente aos regimes recomendados com diferentes genótipos VHC, ver secção 4.2.

Relativamente a atividade virológica específica de genótipo e a atividade clínica, ver secção 5.1.

Os dados que suportam o tratamento da infeção pelo genótipo 2 com Daklinza e sofosbuvir são limitados.

Dados do estudo ALLY-3 (AI444218) suportam o tratamento com duração de 12 semanas com Daklinza + sofosbuvir para doentes sem tratamento prévio e doentes tratados previamente com infeção pelo genótipo 2 sem cirrose. Foram observadas taxas inferiores de RVS em doentes com cirrose (ver secção 5.1). Dados de programas de uso compassivo incluíram doentes com infeção pelo genótipo 3 e cirrose, sustentando a utilização, nestes doentes, de Daklinza + sofosbuvir durante 24 semanas. A relevância da adição de ribavirina a esse regime não é clara (ver secção 5.1).

Os dados clínicos que suportam o uso de Daklinza e sofosbuvir em doentes infetados pelo genótipo 4 e 6 do VHC são limitados. Não existem dados clínicos em doentes infetados pelo genótipo 5 (ver secção 5.1).

Doentes com doença hepática Child-Pugh C

Foram estabelecidas a segurança e eficácia de Daklinza no tratamento da infeção pelo VHC em doentes com doença hepática Child-Pugh C no estudo clínico ALLY-1 (AI444215, Daklinza + sofosbuvir + ribavirina durante 12 semanas); contudo, as taxas de RVS foram inferiores quando comparadas com as taxas dos doentes com doença hepática Child-Pugh A e B. Como consequência, é proposto um regime conservador de Daklinza + sofosbuvir +/- ribavirina durante 24 semanas em doentes com doença hepática Child-Pugh C (ver secções 4.2 e 5.1). A ribavirina pode ser adicionada com base na avaliação clínica individual do doente.

Coinfecção VHC/VHB (vírus hepatite B)

Foram notificados casos de reativação do vírus da hepatite B (VHB), alguns deles fatais, durante ou após o tratamento com medicamentos antivirais de ação direta. Antes do início do tratamento, deve ser efetuada a pesquisa do VHB em todos os doentes. Os doentes coinfectados por VHC/VHB estão em risco de reativação do VHB e, por conseguinte, devem ser monitorizados e controlados de acordo com as orientações clínicas atuais.

Retratamento com daclatasvir

Não foi estabelecida a eficácia de Daklinza como parte de um regime de retratamento de doentes com exposição prévia a um inibidor NS5A.

Requisitos para gravidez e contraceção

Daklinza não deve ser utilizado durante a gravidez ou em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos. A utilização de contraceção altamente efetiva deve ser mantida durante 5 semanas após completar a terapêutica com Daklinza (ver secção 4.6).

Quando Daklinza é utilizado em associação com ribavirina, as contra-indicações e advertências para esse medicamento são aplicáveis. Foram demonstrados efeitos teratogénicos e/ou em períodos significativos em todas as espécies animais expostas a ribavirina; consequentemente, é necessária extrema precaução para evitar a gravidez em doentes do sexo feminino e em parceiros do sexo feminino de doentes do sexo masculino (ver o Resumo das Características do Medicamento de ribavirina).

Interações com medicamentos

A administração de Daklinza pode alterar a concentração de outros medicamentos e outros medicamentos podem alterar a concentração de daclatasvir. Consulte a secção 4.3 para uma lista de medicamentos que estão contra-indicados para utilização com Daklinza devido à potencial perda de efeito terapêutico. Consultar a secção 4.5 para interações medicamentosas estabelecidas e outras potencialmente significativas.

Utilização em doentes com diabetes

Após o início do tratamento do VHC com AAD, os doentes com diabetes podem beneficiar de um melhor controlo da glucose, resultando potencialmente em hipoglicemia sintomática. Os níveis de glucose dos doentes com diabetes que tenham iniciado a terapêutica com AAD devem ser cuidadosamente monitorizados, em especial durante os 3 primeiros meses, e, quando necessário, a sua medicação para a diabetes deve ser alterada. O médico responsável pelo tratamento da diabetes deve ser informado sobre o início da terapêutica com AAD.

População pediátrica

Daklinza não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos uma vez que a segurança e eficácia não foram estabelecidas nesta população.

Informação importante sobre alguns dos componentes de Daklinza

Daklinza contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência da lactase de Lapp, ou malabsorção glucose-galactose, não devem tomar este medicamento.

Doentes com ingestão controlada de sódio

Daklinza contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose máxima de 90 mg, pelo que é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Contra-indicações de utilização concomitante (ver secção 4.3)

Daklinza está contra-indicado em associação com medicamentos que induzem fortemente a CYP3A4 e P-gp, por exemplo, fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, rifampicina, rifabutina, rifapentina, dexametasona sistémica, e o produto à base de plantas Hiperício (*Hypericum perforatum*), e por conseguinte podem levar a uma menor exposição e à perda de eficácia de Daklinza.

Potencial para interação com outros medicamentos

O daclatasvir é um substrato da CYP3A4, da P-gp e do transportador de catiões orgânicos (OCT) 1. Os indutores potentes ou moderados da CYP3A4 e P-gp podem diminuir os níveis plasmáticos e o efeito terapêutico de daclatasvir. A coadministração com indutores potentes de CYP3A4 e P-gp é contraindicada, enquanto que é recomendado o ajuste posológico de Daklinza quando coadministrado com indutores moderados de CYP3A4 e P-gp (ver tabela 4). Os inibidores potentes da CYP3A4 podem aumentar os níveis plasmáticos de daclatasvir. É recomendado o ajuste posológico de Daklinza quando coadministrado com inibidores potentes da CYP3A4 (ver tabela 4). É provável que a coadministração de medicamentos inibidores da atividade de P-gp ou do OCT1 tenha um efeito limitado na exposição a daclatasvir.

O daclatasvir é um inibidor da P-gp, do polipeptídeo transportador de aniões orgânicos (*organic anion transporting polypeptide*, OATP) 1B1, OCT1 e da proteína de resistência ao cancro da mama (*breast cancer resistance protein*, BCRP). A administração de Daklinza pode aumentar a exposição sistêmica a medicamentos que sejam substratos da P-gp, OATP 1B1, OCT1 ou BCRP, que pode aumentar e prolongar o seu efeito terapêutico e reações adversas. Será necessária precaução se o medicamento tiver um intervalo terapêutico estreito (ver tabela 4).

O daclatasvir é um indutor muito fraco da CYP3A4 e causou uma diminuição de 13% na exposição a midazolam. Contudo, visto este ser um efeito limitado, não é necessário ajuste posológico de substratos de CYP3A4 administrados concomitantemente.

Consultar o Resumo das Características do Medicamento para informação sobre interações medicamentosas de outros medicamentos no regime.

Doentes tratados com antagonistas da vitamina K

Dado que a função hepática se pode alterar durante o tratamento com Daklinza, é recomendada uma monitorização atenta dos valores da relação normalizada internacional (INR, *International Normalised Ratio*).

Sumário tabelar de interações

A tabela 4 fornece informação de estudos de interação medicamentosa com daclatasvir incluindo recomendações clínicas para interações medicamentosas estabelecidas ou potencialmente significativas. O aumento clinicamente relevante na concentração é indicado como “↑”, a diminuição clinicamente significativa como “↓”, e alteração não relevante clinicamente como “↔”. Se disponíveis, são indicadas razões das médias geométricas, com intervalo de confiança de 90 % (IC) entre parêntesis. Os estudos apresentados na tabela 4 foram realizados em indivíduos adultos saudáveis a não ser que outra informação seja dada. A tabela não é totalmente abrangente.

Tabela 4: Interações e recomendações posológicas com outros medicamentos

| Medicamentos por áreas terapêuticas | Interação | Recomendações relativas à coadministração |
|--|-----------|---|
| ANTI-VIRAIS, VHC | | |
| <i>Análogo nucleótido inibidor da polimerase</i> | | |

Tabela 4: Interações e recomendações posológicas com outros medicamentos

| Medicamentos por áreas terapêuticas | Interação | Recomendações relativas à coadministração |
|---|---|--|
| <p>Sofosbuvir 400 mg uma vez por dia (daclatasvir 60 mg uma vez por dia)</p> <p>Estudo conduzido em doentes com infeção crónica pelo VHC</p> | <p>↔ Daclatasvir* AUC: 0,95 (0,82; 1,10) C_{max}: 0,88 (0,78; 0,99) C_{min}: 0,91 (0,71; 1,16)</p> <p>↔ GS-331007** AUC: 1,0 (0,95; 1,08) C_{max}: 0,8 (0,77; 0,90) C_{min}: 1,4 (1,35; 1,53)</p> <p>*A comparação para o daclatasvir foi com uma referência histórica (dados de 3 estudos de 60 mg de daclatasvir uma vez por dia com peginterferão alfa e ribavirina). **GS-331007 é o principal metabolito circulante do pró-fármaco sofosbuvir.</p> | <p>Não é necessário ajuste posológico de Daklinza nem de sofosbuvir.</p> |
| <i>Inibidores da protease (IPs)</i> | | |
| Boceprevir | <p>Interação não estudada <i>Devido à inibição da CYP3A4 pelo boceprevir é esperado:</i> ↑ Daclatasvir</p> | <p>A dose de Daklinza deve ser reduzida para 30 mg uma vez por dia quando coadministrada com boceprevir ou outros inibidores potentes da CYP3A4.</p> |
| <p>Simeprevir 150 mg uma vez por dia (daclatasvir 60 mg uma vez por dia)</p> | <p>↑ Daclatasvir AUC: 1,96 (1,84; 2,10) C_{max}: 1,50 (1,32; 1,62) C_{min}: 2,68 (2,42; 2,98)</p> <p>↔ Simeprevir AUC: 1,44 (1,32; 1,56) C_{max}: 1,39 (1,27; 1,52) C_{min}: 1,49 (1,33; 1,67)</p> | <p>Não é necessário ajuste posológico de Daklinza nem de simeprevir.</p> |
| <p>Telaprevir 500 mg q12h (daclatasvir 20 mg uma vez por dia)</p> | <p>↑ Daclatasvir AUC: 2,32 (2,06; 2,62) C_{max}: 1,46 (1,28; 1,66)</p> <p>↔ Telaprevir AUC: 0,94 (0,84; 1,04) C_{max}: 1,01 (0,89; 1,14)</p> | <p>A dose de Daklinza deve ser reduzida para 30 mg uma vez por dia quando coadministrada com telaprevir ou outros inibidores potentes da CYP3A4.</p> |
| <p>Telaprevir 750 mg q8h (daclatasvir 20 mg uma vez por dia)</p> | <p>↑ Daclatasvir AUC: 2,15 (1,87; 2,48) C_{max}: 1,22 (1,04; 1,44)</p> <p>↔ Telaprevir AUC: 0,99 (0,95; 1,03) C_{max}: 1,02 (0,95; 1,09)</p> <p>Inibição da CYP3A4 pelo telaprevir</p> | |
| <i>Outros antivirais VHC</i> | | |

Tabela 4: Interações e recomendações posológicas com outros medicamentos

| Medicamentos por áreas terapêuticas | Interação | Recomendações relativas à coadministração |
|--|---|--|
| <p>Peginterferão alfa 180 µg uma vez por semana e ribavirina 1000 mg ou 1200 mg/dia em duas doses divididas (daclatasvir 60 mg uma vez por dia)</p> <p>Estudo realizado em doentes com infeção crónica pelo VHC</p> | <p>↔ Daclatasvir AUC: ↔* C_{max}: ↔* C_{min}: ↔*</p> <p>↔ Peginterferão alfa C_{min}: ↔*</p> <p>↔ Ribavirina AUC: 0,94 (0,80; 1,11) C_{max}: 0,94 (0,79; 1,11) C_{min}: 0,98 (0,82; 1,17)</p> <p>*os parâmetros farmacocinéticos para o daclatasvir quando administrado com peginterferão alfa e ribavirina neste estudo foram similares aos observados num estudo em indivíduos infetados pelo VHC aos quais foi administrado daclatasvir em monoterapia durante 14 dias. Os níveis farmacocinéticos no vale para peginterferão alfa em doentes que receberam peginterferão alfa, ribavirina e daclatasvir foram semelhantes aos dos doentes que receberam peginterferão alfa, ribavirina e placebo.</p> | <p>Não é necessário ajuste posológico de Daklinza, peginterferão alfa nem de ribavirina.</p> |
| ANTIVIRAIS, VIH ou VHB | | |
| <i>Inibidores da protease (IPs)</i> | | |
| <p>Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg uma vez por dia (daclatasvir 20 mg uma vez por dia)</p> | <p>↔ Daclatasvir AUC*: 2,10 (1,95; 2,26) C_{max}*: 1,35 (1,24; 1,47) C_{min}*: 3,65 (3,25; 4,11)</p> <p>Inibição CYP3A4 pelo ritonavir</p> <p>*resultados são normalizados para dose de 60 mg.</p> | <p>A dose de Daklinza deve ser reduzida para 30 mg uma vez por dia quando coadministrado com atazanavir/ritonavir, atazanavir/cobicistate ou outros inibidores potentes da CYP3A4.</p> |
| <p>Atazanavir/cobicistate</p> | <p>Interação não estudada. <i>Devido à inibição da CYP3A4 pelo atazanavir/cobicistate é esperado:</i> ↑ Daclatasvir</p> | |

Tabela 4: Interações e recomendações posológicas com outros medicamentos

| Medicamentos por áreas terapêuticas | Interação | Recomendações relativas à coadministração |
|---|--|---|
| Darunavir 800 mg/ritonavir 100 mg uma vez por dia (daclatasvir 30 mg uma vez por dia) | ↔ Daclatasvir AUC: 1,41 (1,32; 1,50) C _{max} : 0,77 (0,70; 0,85) ↔ Darunavir AUC: 0,90 (0,73; 1,11) C _{max} : 0,97 (0,80; 1,17) C _{min} : 0,98 (0,67; 1,44) | Não é necessário ajuste posológico de Daklinza 60 mg uma vez por dia, darunavir/ritonavir (800/100 mg uma vez por dia ou 600/100 mg duas vezes por dia) ou darunavir/cobicistate. |
| Darunavir/cobicistate | Interação não estudada. <i>Esperado:</i> ↔ Daclatasvir | |
| Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg duas vezes por dia (daclatasvir 30 mg uma vez por dia) | ↔ Daclatasvir AUC: 1,15 (1,07; 1,24) C _{max} : 0,67 (0,61; 0,74) ↔ Lopinavir* AUC: 1,15 (0,77; 1,72) C _{max} : 1,22 (1,06; 1,41) C _{min} : 1,54 (0,46; 5,07) * o efeito de 60 mg de daclatasvir sobre lopinavir pode ser superior. | Não é necessário ajuste posológico de Daklinza 60 mg uma vez por dia ou lopinavir/ritonavir. |
| <i>Análogos nucleósido/nucleótido inibidores da transcriptase reversa (NRTIs)</i> | | |
| Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg uma vez por dia (daclatasvir 60 mg uma vez por dia) | ↔ Daclatasvir AUC: 1,10 (1,01; 1,21) C _{max} : 1,06 (0,93; 1,15) C _{min} : 1,15 (1,02; 1,30) ↔ Tenofovir AUC: 1,10 (1,05; 1,15) C _{max} : 0,95 (0,89; 1,02) C _{min} : 1,17 (1,10; 1,24) | Não é necessário ajuste posológico de Daklinza nem de tenofovir. |
| Lamivudina Zidovudina Emtricitabina Abacavir Didanosina Estavudina | Interação não estudada. <i>Esperado:</i> ↔ Daclatasvir ↔ NRTI | Não é necessário ajuste posológico de Daklinza nem de NRTI. |
| <i>Análogos não nucleósido inibidores da transcriptase reversa (NNRTIs)</i> | | |
| Efavirenz 600 mg uma vez por dia (daclatasvir 60 mg uma vez por dia/120 mg uma vez por dia) | ↓ Daclatasvir AUC*: 0,68 (0,60; 0,78) C _{max} *: 0,83 (0,76; 0,92) C _{min} *: 0,41 (0,34; 0,50) Indução da CYP3A4 pelo efavirenz * resultados são normalizados para dose de 60 mg. | A dose de Daklinza deve ser aumentada para 90 mg uma vez por dia quando coadministrado com efavirenz. |

Tabela 4: Interações e recomendações posológicas com outros medicamentos

| Medicamentos por áreas terapêuticas | Interação | Recomendações relativas à coadministração |
|--|---|---|
| Etravirina Nevirapina | Interação não estudada. <i>Devido à indução da CYP3A4 pela etravirina ou nevirapina é esperado:</i> ↓ Daclatasvir | Devido à inexistência de dados, não é recomendada a coadministração de Daklinza e etravirina ou nevirapina. |
| Rilpivirina | Interação não estudada. <i>Esperado:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Rilpivirina | Não é necessário ajuste posológico de Daklinza nem de rilpivirina. |
| <i>Inibidores da integrase</i> | | |
| Dolutegravir 50 mg uma vez por dia (daclatasvir 60 mg uma vez por dia) | ↔ Daclatasvir AUC: 0,98 (0,83; 1,15) C _{max} : 1,03 (0,84; 1,25) C _{min} : 1,06 (0,88; 1,29) ↑ Dolutegravir AUC: 1,33 (1,11; 1,59), C _{max} : 1,29 (1,07; 1,57) C _{min} : 1,45 (1,25; 1,68) Inibição da gp-P e da ECP2 pelo daclatasvir | Não é necessário ajuste posológico de Daklinza nem de dolutegravir. |
| Raltegravir | Interação não estudada. <i>Esperado:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Raltegravir | Não é necessário ajuste posológico de Daklinza nem de raltegravir. |
| Elvitegravir, cobicistate, emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato | Interação não estudada para o comprimido de associação de dose fixa. <i>Devido à inibição da CYP3A4 pelo cobicistate é esperado:</i> ↓ Daclatasvir | A dose de Daklinza deve ser reduzida para 30 mg uma vez por dia, quando coadministrado com cobicistate ou outros inibidores fortes da CYP3A4. |
| <i>Inibidor da fusão</i> | | |
| Enfuvirtida | Interação não estudada. <i>Esperado:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Enfuvirtida | Não é necessário ajuste posológico de Daklinza nem de enfuvirtida. |
| <i>Antagonista do receptor CCR5</i> | | |
| Maraviroc | Interação não estudada. <i>Esperado:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Maraviroc | Não é necessário ajuste posológico de Daklinza nem de maraviroc. |
| FÁRMACOS REDUTORES DE ÁCIDO GÁSTRICO | | |
| <i>Antagonistas dos receptores H₂</i> | | |
| Famotidina 40 mg dose única (daclatasvir 60 mg dose única) | ↔ Daclatasvir AUC: 0,82 (0,70; 0,96) C _{max} : 0,56 (0,46; 0,67) C _{min} : 0,89 (0,75; 1,06) Aumento do pH gástrico | Não é necessário ajuste posológico de Daklinza. |

Tabela 4: Interações e recomendações posológicas com outros medicamentos

| Medicamentos por áreas terapêuticas | Interação | Recomendações relativas à coadministração |
|---|---|---|
| <i>Inibidores da bomba de protões</i> | | |
| Omeprazol 40 mg uma vez por dia (daclatasvir 60 mg dose única) | ↔ Daclatasvir AUC: 0,84 (0,73; 0,96) C _{max} : 0,64 (0,54; 0,77) C _{min} : 0,92 (0,80; 1,05) Aumento do pH gástrico | Não é necessário ajuste posológico de Daklinza. |
| ANTIBACTERIANOS | | |
| Claritromicina Telitromicina | Interação não estudada. <i>Devido à inibição da CYP3A4 pelo antibacteriano é esperado:</i> ↑ Daclatasvir | A dose de Daklinza deve ser reduzida para 30 mg uma vez por dia quando coadministrada com claritromicina, telitromicina ou outros inibidores potentes da CYP3A4. |
| Eritromicina | Interação não estudada. <i>Devido à inibição da CYP3A4 pelo antibacteriano é esperado:</i> ↑ Daclatasvir | A administração de Daklinza com eritromicina pode resultar num aumento das concentrações de daclatasvir. Aconselha-se precaução. |
| Azitromicina Ciprofloxacina | Interação não estudada. <i>Esperado:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Azitromicina ou Ciprofloxacina | Não é necessário ajuste posológico de Daklinza nem de azitromicina ou ciprofloxacina. |
| ANTICOAGULANTES | | |
| Dabigatrano etexilato | Interação não estudada. <i>Devido à inibição de P-gp pelo daclatasvir é esperado:</i> ↑ Dabigatrano etexilato | É aconselhada monitorização de segurança no início do tratamento com Daklinza em doentes a receber dabigatrano etexilato ou outros substratos da P-gp intestinal com um intervalo terapêutico estreito. |
| Varfarina ou outros antagonistas da vitamina K | Interação não estudada. <i>Esperado:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Varfarina | Não é necessário ajuste posológico de Daklinza nem de varfarina. Recomenda-se uma monitorização atenta da INR com todos os antagonistas da vitamina K. Isto deve-se ao facto de a função hepática se poder alterar durante o tratamento com Daklinza. |
| ANTI CONVULSIVANTES | | |
| Carbamazepina Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína | Interação não estudada. <i>Devido à indução da CYP3A4 pelo anticonvulsivante é esperado:</i> ↓ Daclatasvir | A coadministração de Daklinza com carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína ou outros indutores potentes da CYP3A4 é contraindicada (ver secção 4.3). |

Tabela 4: Interações e recomendações posológicas com outros medicamentos

| Medicamentos por áreas terapêuticas | Interação | Recomendações relativas à coadministração |
|--|---|---|
| ANTIDEPRESSIVOS | | |
| <i>Inibidores seletivos da recaptação de serotonina</i> | | |
| Escitalopram 10 mg uma vez por dia (daclatasvir 60 mg uma vez por dia) | ↔ Daclatasvir AUC: 1,12 (1,01; 1,26) C _{max} : 1,14 (0,98; 1,32) C _{min} : 1,23 (1,09; 1,38) ↔ Escitalopram AUC: 1,05 (1,02; 1,08) C _{max} : 1,00 (0,92; 1,08) C _{min} : 1,10 (1,04; 1,16) | Não é necessário ajuste posológico de Daklinza nem de escitalopram. |
| ANTIFÚNGICOS | | |
| Cetoconazol 400 mg uma vez por dia (daclatasvir 10 mg dose única) | ↑ Daclatasvir AUC: 3,00 (2,62; 3,44) C _{max} : 1,57 (1,31; 1,88) Inibição da CYP3A4 pelo cetoconazol | A dose de Daklinza deve ser reduzida para 30 mg uma vez por dia quando coadministrado com cetoconazol ou outros inibidores potentes da CYP3A4. |
| Itraconazol Posaconazol Voriconazol | Interação não estudada. <i>Devido à inibição da CYP3A4 pelo antifúngico é esperado:</i> ↑ Daclatasvir | |
| Fluconazol | Interação não estudada. <i>Devido à inibição da CYP3A4 pelo antifúngico é esperado:</i> ↑ Daclatasvir ↔ Fluconazol | São esperados aumentos modestos na concentração de daclatasvir, mas não é necessário ajuste posológico de Daklinza ou fluconazol. |
| ANTIMICOBACTERIANOS | | |
| Rifampicina 600 mg uma vez por dia (daclatasvir 60 mg dose única) | ↓ Daclatasvir AUC: 0,21 (0,19; 0,23) C _{max} : 0,44 (0,40; 0,48) Indução da CYP3A4 pela rifampicina | A coadministração de Daklinza com rifampicina, rifabutina, rifapentina ou outros indutores potentes da CYP3A4 é contraindicada (ver secção 4.3). |
| Rifabutina Rifapentina | Interação não estudada. <i>Devido à indução da CYP3A4 pelo antimicobacteriano é esperado:</i> ↓ Daclatasvir | |
| MEDICAMENTOS CARDIOVASCULARES | | |
| <i>Antiaritmicos</i> | | |
| Digoxina 0,125 mg uma vez por dia (daclatasvir 60 mg uma vez por dia) | ↑ Digoxina AUC: 1,27 (1,20; 1,34) C _{max} : 1,65 (1,52; 1,80) C _{min} : 1,18 (1,09; 1,28) Inibição da P-gp pelo daclatasvir | A digoxina deve ser utilizada com precaução quando coadministrada com Daklinza. Deve ser prescrita inicialmente a dose mais baixa de digoxina. As concentrações séricas de digoxina devem ser monitorizadas e utilizadas para a titulação da dose de digoxina para obter o efeito clínico pretendido. |

Tabela 4: Interações e recomendações posológicas com outros medicamentos

| Medicamentos por áreas terapêuticas | Interação | Recomendações relativas à coadministração |
|---|--|--|
| Amiodarona | Interação não estudada. | A utilizar apenas se não existir outra alternativa disponível. Recomenda-se uma monitorização atenta no caso de este medicamento ser administrado com Daklinza em associação com sofosbuvir (ver secções 4.4 e 4.8). |
| <i>Bloqueadores dos canais de cálcio</i> | | |
| Diltiazem Nifedipina Amlodipina | Interação não estudada. <i>Devido à inibição da CYP3A4 pelo bloqueador dos canais de cálcio é esperado:</i> ↑ Daclatasvir | A administração de Daklinza com qualquer um destes bloqueadores dos canais de cálcio pode resultar num aumento das concentrações de daclatasvir. Aconselha-se precaução. |
| Verapamil | Interação não estudada. <i>Devido à inibição da CYP3A4 pela P-gp pelo verapamil é esperado:</i> ↑ Daclatasvir | A administração de Daklinza com verapamil pode resultar num aumento das concentrações de daclatasvir. Aconselha-se precaução. |
| CORTICOSTEROIDES | | |
| Dexametasona sistémica | Interação não estudada. <i>Devido à indução da CYP3A4 pela dexametasona é esperado:</i> ↓ Daclatasvir | A coadministração de Daklinza com dexametasona sistémica ou outros indutores potentes da CYP3A4 é contraindicada (ver secção 4.3). |
| SUPLEMENTOS À BASE DE PLANTA | | |
| Hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>) | Interação não estudada. <i>Devido à indução da CYP3A4 pelo Hipericão é esperado:</i> ↓ Daclatasvir | A coadministração de Daklinza com Hipericão ou outros indutores potentes da CYP3A4 é contraindicado (ver secção 4.3). |
| CONTRACETIVOS HORMONAIIS | | |
| Etinilestradiol 35 µg uma vez por dia durante 21 dias + norgestimato 0,180/0,215/0,250 mg uma vez por dia durante 7/7/7 dias (daclatasvir 60 mg uma vez por dia) | ↔ Etinilestradiol AUC: 1,01 (0,95; 1,07) C _{max} : 1,11 (1,02; 1,20) ↔ Norelgestromina AUC: 1,12 (1,06; 1,17) C _{max} : 1,06 (0,99; 1,14) ↔ Norgestrel AUC: 1,12 (1,02; 1,23) C _{max} : 1,07 (0,99; 1,16) | Um contraceutivo oral contendo etinilestradiol 35 µg e norgestimato 0,180/0,215/0,250 mg é recomendado com Daklinza. Outros contraceuticos orais não foram estudados. |

Tabela 4: Interações e recomendações posológicas com outros medicamentos

| Medicamentos por áreas terapêuticas | Interação | Recomendações relativas à coadministração |
|---|---|--|
| IMUNOSSUPRESSORES | | |
| Ciclosporina 400 mg dose única (daclatasvir 60 mg uma vez por dia) | ↔ Daclatasvir AUC: 1,40 (1,29; 1,53) C _{max} : 1,04 (0,94; 1,15) C _{min} : 1,56 (1,41; 1,71) ↔ Ciclosporina AUC: 1,03 (0,97; 1,09) C _{max} : 0,96 (0,91; 1,02) | Não é necessário ajuste posológico de nenhum dos medicamentos quando Daklinza é coadministrado com ciclosporina, tacrolimus, sirolimus ou micofenolato de mofetil. |
| Tacrolimus 5 mg dose única (daclatasvir 60 mg uma vez por dia) | ↔ Daclatasvir AUC: 1,05 (1,03; 1,07) C _{max} : 1,07 (1,02; 1,12) C _{min} : 1,10 (1,03; 1,19) ↔ Tacrolimus AUC: 1,00 (0,88; 1,13) C _{max} : 1,05 (0,90; 1,23) | |
| Sirolimus Micofenolato de mofetil | Interação não estudada. <i>É esperado:</i> ↔ Daclatasvir ↔ Imunossupressor | |
| MEDICAMENTOS ANTIDISLIPIDÉMICOS | | |
| <i>Inibidores da redutase da HMG-CoA</i> | | |
| Rosuvastatina 10 mg dose única (daclatasvir 60 mg uma vez por dia) | ↑ Rosuvastatina AUC: 1,58 (1,44; 1,74) C _{max} : 2,04 (1,83; 2,26) Inibição de OATP1B1 e BCRP pelo daclatasvir | Deverá ter-se precaução quando Daklinza for coadministrado com rosuvastatina ou outros substratos de OATP 1B1 ou BCRP. |
| Atorvastatina Fluvastatina Sinvastatina Pitavastatina Pravastatina | Interação não estudada. <i>Devido à inibição do OATP 1B1 e/ou BCRP pelo daclatasvir é esperado:</i> ↑ Concentração da estatina | |

Tabela 4: Interações e recomendações posológicas com outros medicamentos

| Medicamentos por áreas terapêuticas | Interação | Recomendações relativas à coadministração |
|---|--|--|
| ANALGÉSICOS NARCÓTICOS | | |
| <p>Buprenorfina/naloxona, 8/2 mg a 24/6 mg uma vez por dia dose individualizada * (daclatasvir 60 mg uma vez por dia)</p> <p>*Avaliado em adultos dependentes de opioides numa terapêutica de manutenção estável de buprenorfina/naloxona.</p> | <p>↔ Daclatasvir AUC: ↔* C_{max}: ↔* C_{min}: ↔*</p> <p>↑ Buprenorfina AUC: 1,37 (1,24; 1,52) C_{max}: 1,30 (1,03; 1,64) C_{min}: 1,17 (1,03; 1,32)</p> <p>↑ Norbuprenorfina AUC: 1,62 (1,30; 2,02) C_{max}: 1,65 (1,38; 1,99) C_{min}: 1,46 (1,12; 1,89)</p> <p>*Comparado com os dados históricos.</p> | <p>Poderá não ser necessário ajuste posológico de Daklinza ou de buprenorfina, mas é recomendado que os doentes sejam monitorizados para sinais de toxicidade a opiáceo.</p> |
| <p>Metadona, 40-120 mg uma vez por dia dose individualizada* (daclatasvir 60 mg uma vez por dia)</p> <p>* Avaliado em adultos dependentes de opioides numa terapêutica de manutenção estável de metadona.</p> | <p>↔ Daclatasvir AUC: ↔* C_{max}: ↔* C_{min}: ↔*</p> <p>↔ R-metadona AUC: 1,08 (0,97; 1,24) C_{max}: 1,07 (0,97; 1,18) C_{min}: 1,08 (0,93; 1,26)</p> <p>*Comparado com os dados históricos.</p> | <p>Não é necessário ajuste posológico de Daklinza nem de metadona.</p> |
| SEDATIVOS | | |
| <i>Benzodiazepinas</i> | | |
| <p>Midazolam 5 mg dose única (daclatasvir 60 mg uma vez por dia)</p> | <p>↔ Midazolam AUC: 0,87 (0,83; 0,92) C_{max}: 0,95 (0,88; 1,04)</p> | <p>Não é necessário ajuste posológico de midazolam, outras benzodiazepinas ou outros substratos da CYP3A4 quando coadministrados com Daklinza.</p> |
| <p>Triazolam Alprazolam</p> | <p>Interação não estudada. <i>É esperado:</i> ↔ Triazolam ↔ Alprazolam</p> | |

Não são esperados efeitos clinicamente relevantes na farmacocinética dos medicamentos quando daclatasvir é coadministrado com qualquer dos seguintes: inibidores PDE-5, medicamentos na classe dos inibidores da ECA (por exemplo, enalapril), medicamentos na classe dos antagonistas do recetor da angiotensina II (por exemplo, losartan, irbesartan, olmesartan, candesartan, valsartan), disopiramida, propafenona, flecainida, mexilitina, quinidina ou antiácidos.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de daclatasvir em mulheres grávidas.

Os estudos de daclatasvir em animais revelaram efeitos embriotóxicos e teratogénicos (ver secção 5.3). É desconhecido o risco potencial para os humanos.

Daklinza não deve ser utilizado durante a gravidez nem em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos (ver secção 4.4). A utilização de contraceção efetiva deve ser continuada por 5 semanas após a terapêutica com Daklinza estar completa (ver secção 4.5).

Uma vez que Daklinza é utilizado em associação com outros fármacos, as contraindicações e advertências para esses medicamentos são aplicáveis.

Ver o Resumo das Características do Medicamento de ribavirina e peginterferão alfa para recomendações detalhadas sobre gravidez e contraceção.

Amamentação

Desconhece-se se daclatasvir é excretado no leite humano. Os dados farmacocinéticos e toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de daclatasvir e metabolitos no leite (ver secção 5.3).

Não se pode excluir um risco para o recém-nascido/lactente. As mães devem ser instruídas a não amamentar se estiverem a tomar Daklinza.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados no ser humano sobre o efeito de daclatasvir na fertilidade.

Em ratos, não foi observado nenhum efeito na reprodução ou fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Foram notificadas tonturas durante o tratamento com Daklinza em associação com sofosbuvir, e durante o tratamento de Daklinza em associação com peginterferão alfa e ribavirina foram notificadas tonturas, atenção alterada, visão turva e diminuição da acuidade visual.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil geral de segurança de daclatasvir é baseado em dados de 2215 doentes com infeção crónica pelo VHC que receberam Daklinza uma vez por dia quer em associação com sofosbuvir com ou sem ribavirina (n=679, dados agrupados) quer em associação com peginterferão alfa e ribavirina (n=1536, dados agrupados) de um total de 14 estudos clínicos.

Daklinza em associação com sofosbuvir:

As reações adversas notificadas com maior frequência foram fadiga, cefaleias e náuseas. Foram notificadas reações adversas de grau 3 em menos de 1% dos doentes, e nenhum doente teve reações adversas de grau 4. Quatro doentes descontinuaram o tratamento com Daklinza devido a acontecimentos adversos, em que apenas um dos acontecimentos foi considerado relacionado com a terapêutica do estudo.

Daklinza em associação com peginterferão alfa e ribavirina:

As reações adversas notificadas com maior frequência foram fadiga, cefaleias, prurido, anemia, estado gripal, náuseas, insónia, neutropenia, astenia, erupção cutânea, apetite diminuído, xerose cutânea, alopecia, pirexia, mialgia, irritabilidade, tosse, diarreia, dispneia e artralgia. As reações adversas notificadas com maior frequência de, pelo menos, gravidade de grau 3 (frequência de 1 % ou superior) foram neutropenia, anemia, linfopenia e trombocitopenia. O perfil de segurança de daclatasvir em associação com peginterferão alfa e ribavirina foi semelhante ao observado com peginterferão alfa e ribavirina em monoterapia, incluindo em doentes com cirrose.

Lista tabelar de reações adversas

As reações adversas são listadas na tabela 5 por regime, classes de sistemas de órgãos e frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) e muito raros ($< 1/10000$). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 5: Reações adversas em estudos clínicos

| Classes de sistemas de órgãos | Reações adversas | |
|---|--|---------------------------------------|
| Frequência | <i>Daklinza +sofosbuvir + ribavirina N=203</i> | <i>Daklinza +sofosbuvir N=476</i> |
| Doenças do sangue e do sistema linfático | | |
| muito frequentes | anemia | |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | | |
| frequentes | apetite diminuído | |
| Perturbações do foro psiquiátrico | | |
| frequentes | insónia, irritabilidade | insónia |
| Doenças do sistema nervoso | | |
| muito frequentes | cefaleias | cefaleias |
| frequentes | tonturas, enxaqueca | tonturas, enxaqueca |
| Vasculopatias | | |
| frequentes | afrontamento | |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | | |
| frequentes | dispneia, dispneia de esforço, tosse, congestão nasal | |
| Doenças gastrointestinais | | |
| muito frequentes | náuseas | |
| common | diarreia, vômitos, dor abdominal, afeção de refluxo gastroesofágico, boca seca, flatulência | náuseas, diarreia, dor abdominal |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | | |
| frequentes | erupção cutânea, alopécia, prurido, xerose cutânea | |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | | |
| frequentes | artralgia, mialgia | artralgia, mialgia |
| Perturbações gerais e alterações no local da administração | | |
| muito frequentes | fadiga | fadiga |

Alterações laboratoriais

Em estudos clínicos de Daklinza em associação com sofosbuvir, com ou sem ribavirina, 2% dos doentes apresentaram uma diminuição de grau 3 de hemoglobina; estes doentes receberam Daklinza + sofosbuvir + ribavirina. Foram observados aumentos de grau 3/4 no total de bilirrubina em 5% dos doentes (estes aumentos verificaram-se em doentes co-infetados com o VIH, aos quais se estava a efetuar a administração concomitante de atazanavir, com cirrose Child-Pugh A, B ou C, ou após transplante de fígado).

Descrição de reações adversas selecionadas

Arritmias cardíacas

Têm sido observados casos de bradicardia grave e bloqueio cardíaco quando o Daklinza é utilizado em associação com o sofosbuvir e amiodarona concomitantemente, e/ou outros medicamentos que diminuem a frequência cardíaca (ver secções 4.4 e 4.5).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Daklinza em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A experiência de sobredosagem accidental de daclatasvir em estudos clínicos é limitada. Nos estudos clínicos de fase 1, os indivíduos saudáveis que receberam até 100 mg uma vez por dia durante at 14 dias ou doses únicas até 200 mg não tiveram reações adversas inesperadas.

Não há antídoto conhecido para sobredosagem com daclatasvir. O tratamento da sobredosagem com daclatasvir deve consistir nas medidas de suporte gerais, incluindo monitorização dos sinais vitais, e observação do estado clínico do doente. Não é provável que a diálise reduza significativamente as concentrações plasmáticas do daclatasvir atendendo à forte ligação do daclatasvir às proteínas (99 %) e porque tem peso molecular >500.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antiviral de ação direta, código ATC: J05AP07

Mecanismo de ação

O daclatasvir é um inibidor da proteína não estrutural 5A (NS5A), uma proteína multifuncional que é um componente essencial do complexo de replicação do VHC. O daclatasvir inibe a replicação ARN viral e a estruturação dos viriões.

Atividade antiviral em cultura celular

O daclatasvir é um inibidor da replicação dos genótipos 1a e 1b do VHC em ensaios de replicação celulares com valores de concentração efetiva (redução 50 %, CE₅₀) de 0,003-0,050 e 0,001-0,009 nM, respetivamente, dependendo do método de ensaio. Os valores de CE₅₀ de daclatasvir no sistema de replicação foram de 0,005-1,25 nM para genótipos 3a, 4a, 5a, e 6a, e 0,034-19 nM para genótipo 2a bem como de 0,020 nM para vírus infeccioso genótipo 2a (JFH-1).

O daclatasvir mostra interações aditivas a sinérgicas com interferão alfa, IPs do VHC da proteína não estrutural 3 (NS3), inibidores não nucleósidos VHC da proteína não estrutural 5B (NS5B), e análogos nucleósidos VHC NS5B em estudos de associação utilizando o sistema de replicação VHC celular.

Não foi observado antagonismo da atividade antiviral.

Não foi observada atividade antiviral clinicamente relevante contra uma variedade de vírus de ARN e ADN, incluindo o VIH, confirmando que daclatasvir, que inibe um alvo VHC específico, é altamente seletivo para VHC.

Resistência em cultura celular

Num sistema de replicação celular foram observadas substituições na região terminal N 100 de aminoácidos do NS5A conferindo resistência ao daclatasvir nos genótipos 1-4. Foram observadas frequentemente as substituições de resistência L31V e Y93H no genótipo 1b, enquanto as substituições de resistência M28T, L31V/M, Q30E/H/R, e Y93C/H/N foram observadas frequentemente no genótipo 1a. Estas substituições conferem baixo nível de resistência (CE₅₀ <1 nM) para o genótipo 1b e níveis superiores de resistência para genótipo 1a (CE₅₀ até 350 nM). As estirpes mais resistentes com substituições únicas de aminoácidos no genótipo 2a e genótipo 3a foram F28S

(CE₅₀ >300 nM) e Y93H (CE₅₀ >1.000 nM), respetivamente. No genótipo 4, as substituições de aminoácidos em 30 e 93 (EC₅₀ < 16 nM) foram frequentemente selecionadas.

Resistência cruzada

Os replicões do VHC que expressam substituições de resistência associadas ao daclatasvir permaneceram completamente sensíveis ao interferão alfa e a outros agentes anti VHC com diferentes mecanismos de ação, tais como inibidores da protease NS3 e da polimerase NS5B (nucleósidos e não nucleósidos).

Eficácia e segurança clínicas

Na maioria dos estudos clínicos de daclatasvir em associação com sofosbuvir ou com peginterferão e ribavirina, os valores plasmáticos de ARN VHC foram medidos utilizando o teste COBAS TaqMan VHC (versão 2.0), para utilização com o High Pure System, com um limite inferior de quantificação (*lower limit of quantification*, LLOQ) de 25 UI/ml. Os valores de ARN VHC no estudo ALLY-3C (AI444379) foram medidos por meio do teste de VHC COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® (versão 2.0) da Roche, com um LLOQ de 15 IU/ml. O objetivo primário para determinar a taxa de cura ao VHC foi a resposta virológica sustida (*sustained virologic response*, RVS), que foi definida como ARN VHC abaixo do limite inferior de quantificação às 12 semanas após o fim do tratamento (RVS12) para os estudos AI444040, ALLY-1 (AI444215), ALLY-2 (AI444216), ALLY-3 (AI444218), ALLY-3C (AI444379), AI444042 e AI444043 e como ARN VHC não detetável às 24 semanas após o fim do tratamento (RVS24) para o estudo AI444010.

Daklinza em associação com sofosbuvir

A eficácia e segurança de daclatasvir 60 mg uma vez por dia em associação com sofosbuvir 400 mg uma vez por dia, no tratamento de doentes com infeção crónica pelo VHC, foram avaliadas em cinco estudos sem ocultação (AI444040, ALLY-1, ALLY-2, ALLY-3 e ALLY-3C).

No estudo AI444040, 211 adultos com infeção pelo VHC genótipo 1, 2, ou 3 e sem cirrose receberam daclatasvir ou sofosbuvir, com ou sem ribavirina. Dos 167 doentes com infeção pelo VHC genótipo 1, 126 não tinham sido previamente tratados e 41 tinham falência em terapia prévia num regime com IP (boceprevir ou telaprevir). Todos os 44 doentes com infeção pelo VHC genótipo 2 (n=26) ou 3 (n=18) não tinham sido previamente tratados. A duração do tratamento foi de 12 semanas para 82 doentes com VHC genótipo 1 não tratados previamente, e de 24 semanas para todos os outros doentes no estudo. A mediana de idades dos 211 doentes foi de 54 anos (intervalo: 20 a 70); 83% eram caucasianos; 12% raça negra/afro-americanos; 2% asiáticos; 20% hispânicos ou latinos. A pontuação média no FibroTest (um ensaio de diagnóstico validado não invasivo) foi de 0,460 (intervalo: 0,03 a 0,89). A conversão da pontuação do FibroTest para a pontuação METAVIR correspondente sugere que 35% de todos os doentes (49% dos doentes com falência prévia IP, 30% dos doentes com genótipo 2 ou 3) tinham fibrose hepática ≥F3. A maioria dos doentes (71%, incluindo 98% das falências prévias IP) tinham genótipos IL-28B rs12979860 não-CC.

RVS12 foi atingido por 99% dos doentes com VHC genótipo 1, 96% dos com genótipo 2 e 89% dos com genótipo 3 (ver tabelas 6 e 7). A resposta foi rápida (carga viral à semana 4 mostrou que mais de 97% dos doentes responderam à terapia), e não foi influenciada pelo subtipo VHC (1a/1b), genótipo IL28B ou utilização de ribavirina. Nos doentes não tratados previamente com resultados de ARN VHC no seguimento às semanas 12 e 24, a concordância entre RVS12 e RVS24 foi de 99,5% independentemente da duração do tratamento.

Os doentes não tratados previamente com VHC genótipo 1 que receberam 12 semanas de tratamento tiveram uma resposta semelhante aos tratados durante 24 semanas (tabela 6).

Tabela 6: Resultados do tratamento, daclatasvir em associação com sofosbuvir em infeção pelo genótipo 1 do VHC, no Estudo AI444040

| Sem tratamento prévio | Falência prévia telaprevir ou boceprevir |
|-----------------------|--|
|-----------------------|--|

| | daclatasvir + sofosbuvir N=70 | daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina N=56 | Todos N=126 | daclatasvir + sofosbuvir N=21 | daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina N=20 | Todos N=41 |
|---|-------------------------------------|---|-----------------|-------------------------------------|---|-----------------|
| Fim do tratamento ARN VHC não detetável | 70 (100%) | 56 (100%) | 126 (100%) | 19 (91%) | 19 (95%) | 38 (93%) |
| RVS12 (global)* | 70 (100%) | 55 (98%)* | 125 (99%)* | 21 (100%) | 20 (100%) | 41 (100%) |
| Duração de tratamento de 12 semanas | 41/41 (100%) | 40/41 (98%) | 81/82 (99%) | -- | -- | -- |
| Duração de tratamento de 24 semanas | 29/29 (100%) | 15/15 (100%) | 44/44 (100%) | 21 (100%) | 20 (100%) | 41 (100%) |
| Fibrose hepática ≥ F3 | -- | -- | 41/41 (100%) | -- | -- | 20/20 (100%) |

* Os doentes com dados em falta à semana 12 de seguimento foram considerados respondedores se o valor disponível seguinte de ARN VHC foi <LLOQ. Um doente sem tratamento prévio tinha em falta dados às 12 e 24 semanas pós-tratamento.

Tabela 7: Resultados do tratamento, daclatasvir em associação com sofosbuvir durante 24 semanas, doentes sem tratamento prévio com infeção pelo genótipo 2 ou 3 do VHC, no Estudo AI444040

| | Genótipo 2 | | Todos Genótipo 2 N=26 | Genótipo 3 | | Todos Genótipo 3 N=18 |
|---|-------------------------------------|--|-----------------------------|-------------------------------------|--|-----------------------------|
| | daclatasvir + sofosbuvir N=17 | daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina N=9 | | daclatasvir + sofosbuvir N=13 | daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina N=5 | |
| Fim do tratamento ARN VHC não detetável | 17 (100%) | 9 (100%) | 26 (100%) | 11 (85%) | 5 (100%) | 16 (89%) |
| RVS12* | 17 (100%) | 8 (89%)* | 25 (96%)* | 11 (85%) | 5 (100%) | 16 (89%) |
| Fibrose hepática ≥ F3 | | | 8/8 (100%) | | | 5/5 (100%) |
| Falência virológica | | | | | | |
| Escape viroológico** | 0 | 0 | 0 | 1 (8%) | 0 | 1 (6%) |
| Recidiva** | 0 | 0 | 0 | 1/11 (9%) | 0 | 1/16 (6%) |

* Os doentes com dados em falta à semana 12 de seguimento foram considerados respondedores se o valor disponível seguinte de ARN VHC foi <LLOQ. Um doente com infeção por VHC genótipo 2 tinha em falta dados às 12 e 24 semanas pós-tratamento.

** O doente com escape virológico correspondeu à definição original do protocolo de VHC ARN < LLOQ, não detetável à semana 8 de tratamento. Recidiva foi definida como VHC ARN ≥ LLOQ durante o seguimento após VHC ARN < LLOQ no fim do tratamento. Recidiva inclui observações à semana 24 de seguimento.

Cirrose em estadió avançado e pós-transplante hepático (ALLY-1)

No estudo ALLY-1, a terapêutica de daclatasvir, sofosbuvir, e ribavirina, administrada durante 12 semanas foi avaliada em 113 adultos com hepatite C crónica e com cirrose Child-Pugh A, B ou C (n=60) ou recorrência da infeção pelo VHC após transplante de fígado (n=53). Doentes com infeção pelos genótipos 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 do VHC foram elegíveis para inclusão. Os doentes receberam daclatasvir 60 mg uma vez por dia, sofosbuvir 400 mg uma vez por dia, e ribavirina (600 mg na dose inicial) durante 12 semanas e foram monitorizados durante 24 semanas após tratamento. Os dados demográficos e as características principais de doença estão resumidos na tabela 8.

Tabela 8: Dados demográficos e características principais de doença no estudo ALLY-1

| | Cohort cirrótico N = 60 | Pós-transplante de fígado N = 53 |
|-----------------------------------|--|---|
| Idade (anos): mediana (intervalo) | 58 (19-75) | 59 (22-82) |
| Raça: Caucasiana | 57 (95%) | 51 (96%) |
| Negra/Americana-africana | 3 (5%) | 1 (2%) |
| Outras | 0 | 1 (2%) |
| Genótipo do VHC: | | |
| 1a | 34 (57%) | 31 (58%) |
| 1b | 11 (18%) | 10 (19%) |
| 2 | 5 (8%) | 0 |
| 3 | 6 (10%) | 11 (21%) |
| 4 | 4 (7%) | 0 |
| 6 | 0 | 1 (2%) |
| Estadio de fibrose | | |
| F0 | 0 | 5 (11%) |
| F1 | 1 (2%) | 10 (19%) |
| F2 | 3 (5%) | 7 (13%) |
| F3 | 8 (13%) | 13 (25%) |
| F4 | 48 (80%) | 16 (30%) |
| Não notificado | 0 | 1 (2%) |
| Classes CP | | ND |
| CP A | 12 (20%) | |
| CP B | 32 (53%) | |
| CP C | 16 (27%) | |
| Pontuação MELD | | ND |
| média | 13,3 | |
| mediana | 13,0 | |
| Q1, Q3 | 10; 16 | |
| Min, Max | 8; 27 | |

ND: Não determinado/Não definido

O RVS12 foi atingido em 95% (50/60) dos doentes no estudo de cohorte cirrótico, com uma diferença marcada entre os doentes com cirrose Child-Pugh A ou B (92-94%) quando comparados com os com Child-Pugh C, e em 94% dos doentes no estudo de cohorte pós-transplante hepático (tabela 9). As taxas de RVS foram comparáveis independentemente da idade, raça, sexo, estado do alelo IL28B, ou do nível basal do ARN VHC. No cohorte cirrótico, 4 doentes com carcinoma hepatocelular foram submetidos a transplante de fígado após 1-71 dias de tratamento; 3 dos 4 doentes receberam extensão do tratamento de 12 semanas após o transplante hepático e 1 doente, tratado durante 23 dias antes do transplante, não recebeu extensão do tratamento. Os 4 doentes atingiram o RVS12.

Tabela 9: Resultados do tratamento de daclatasvir em associação com sofosbuvir e ribavirina durante 12 semanas em doentes com recorrência de cirrose ou infecção pelo VHC após transplante de fígado, estudo ALLY-1

| | Cohort cirrótico N=60 | Pós transplante de fígado N=53 |
|-----------------------|--|---|
| Fim do tratamento | | |
| ARN VHC não detetável | 58/60 (97%) | 53/53 (100%) |
| | RVS12 | RVS12 |
| | Recidiva | Recidiva |

Tabela 9: Resultados do tratamento de daclatasvir em associação com sofosbuvir e ribavirina durante 12 semanas em doentes com recorrência de cirrose ou infecção pelo VHC após transplante de fígado, estudo ALLY-1

| | Cohort cirrótico N=60 | | Pós transplante de fígado N=53 | |
|------------------|--------------------------|-------------|-----------------------------------|------------|
| Todos os doentes | 50/60 (83%) | 9/58* (16%) | 50/53 (94%) | 3/53 (6%) |
| Cirrose | | | ND | ND |
| CP A | 11/12 (92%) | 1/12 (8%) | | |
| CP B | 30/32 (94%) | 2/32 (6%) | | |
| CP C | 9/16 (56%) | 6/14 (43%) | | |
| Genótipo 1 | 37/45 (82%) | 7/45 (16%) | 39/41 (95%) | 2/41 (5%) |
| 1a | 26/34 (77%) | 7/33 (21%) | 30/31 (97%) | 1/31 (3%) |
| 1b | 11/11 (100%) | 0% | 9/10 (90%) | 1/10 (10%) |
| Genótipo 2 | 4/5 (80%) | 1/5 (20%) | -- | -- |
| Genótipo 3 | 5/6 (83%) | 1/6 (17%) | 10/11 (91%) | 1/11 (9%) |
| Genótipo 4 | 4/4 (100%) | 0% | -- | -- |
| Genótipo 6 | -- | -- | 1/1 (100%) | 0% |

ND: ND: Não determinado/Não definido

* No fim do tratamento, 2 doentes apresentaram níveis de ARN VHC detectáveis; 1 destes doentes atingiu o RVS.

Co-infecção pelo VHC/VIH (ALLY-2)

No estudo ALLY-2, a administração da associação de daclatasvir e sofosbuvir durante 12 semanas foi avaliada em 153 adultos com hepatite C crónica e co-infecção pelo VIH; em 101 doentes com VHC não lhos foi administrado tratamento prévio e em 52 doentes a terapêutica prévia para o VHC falhou. Os doentes com infecção pelo genótipo 1, 2, 3, 4, 5 e 6 do VHC eram elegíveis para inclusão, incluindo doentes com cirrose compensada (Child-Pugh A). A dose de daclatasvir foi ajustada para o uso concomitante antiretroviral. Os dados demográficos e as características no nível basal estão resumidos na tabela 10.

Tabela 10: Dados demográficos e características no nível basal no estudo ALLY-2

| Características do doente | daclatasvir + sofosbuvir 12 semanas N = 153 |
|-----------------------------------|---|
| Idade (anos): mediana (intervalo) | 53 (24-71) |
| Raca: | |
| Caucasiana | 97 (63%) |
| Negra/Americana-afircana | 50 (33%) |
| Outros | 6 (4%) |
| Genótipo do VHC: | |
| 1a | 104 (68%) |
| 1b | 23 (15%) |
| 2 | 13 (8%) |
| 3 | 10 (7%) |
| 4 | 3 (2%) |
| Cirrose compensada | 24 (16%) |
| Terapêutica concomitante do VIH: | |
| Baseada em IP | 70 (46%) |

Tabela 10: Dados demográficos e características no nível basal no estudo ALLY-2

| Características do doente | daclatasvir + sofosbuvir |
|---------------------------|--------------------------|
| | 12 semanas N = 153 |
| Baseada em NNRTI | 40 (26%) |
| Outras | 41 (27%) |
| Nenhuma | 2 (1%) |

Na generalidade, o RVS12 foi atingido por 97% (149/153) dos doentes em que foi administrado daclatasvir e sofosbuvir durante 12 semanas no estudo ALLY-2. As taxas de RVS foram >94% através da terapêutica antiretroviral combinada (TARc), incluindo os IP potenciados, os NNRTI (inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa), e a terapêutica baseada nos inibidores da integrase (INSTI). As taxas de RVS foram comparáveis independentemente da terapêutica do VIH, da idade, da duração do sexo, do estado do alelo IL28B, ou dos níveis no nível basal do ARN VHC. Os resultados da experiência prévia de tratamento estão apresentados na Tabela 11.

Um terceiro grupo de tratamento no estudo ALLY-2 incluiu 50 doentes sem tratamento prévio, com VHC e co-infectados com VIH, que receberam daclatasvir e sofosbuvir durante 8 semanas. As características demográficas e no nível basal destes 50 doentes foram, na generalidade, comparáveis às características dos doentes que receberam tratamento do estudo durante 12 semanas. A taxa de RVS de doentes tratados durante 8 semanas foi menor com a duração deste tratamento, tal como resumido na tabela 11.

Tabela 11: Resultados do tratamento de daclatasvir em associação com sofosbuvir em doentes com co-infecção VHC/VIH no estudo ALLY-2

| | 8 semanas de tratamento | 12 semanas de tratamento | |
|---|-----------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
| | VHC Sem tratamento prévio N=50 | VHC Sem tratamento prévio N=101 | VHC Tratamento prévio* N=52 |
| Fim do tratamento ARN VHC não detetável | 50/50 (100%) | 100/101 (99%) | 52/52 (100%) |
| RVS12 | 38/50 (76%) | 98/101 (97%) | 51/52 (98%) |
| Sem cirrose** | 34/44 (77%) | 88/90 (98%) | 34/34 (100%) |
| Com cirrose** | 3/5 (60%) | 8/9 (89%) | 14/15 (93%) |
| Genótipo 1 | 31/41 (76%) | 80/83 (96%) | 43/44 (98%) |
| 1a | 28/35 (80%) | 68/71 (96%) | 32/33 (97%) |
| 1b | 3/6 (50%) | 12/12 (100%) | 11/11 (100%) |
| Genótipo 2 | 5/6 (83%) | 11/11 (100%) | 2/2 (100%) |
| Genótipo 3 | 2/3 (67%) | 6/6 (100%) | 4/4 (100%) |
| Genótipo 4 | 0 | 1/1 (100%) | 2/2 (100%) |
| Falência virológica | | | |
| ARN VHC detetável no fim do tratamento | 0 | 1/101 (1%) | 0 |
| Recidiva | 10/50 (20%) | 1/100 (1%) | 1/52 (2%) |
| Ausência de dados pós-tratamento | 2/50 (4%) | 1/101 (1%) | 0 |

- * Terapêutica maioritariamente baseada em interferão +/- NS3/4 IP.
- ** A cirrose foi determinada através de biópsia ao fígado. FibroScan >14,6 kPa, ou pontuação FibroTest $\geq 0,75$ e aspartato aminotransferase (AST): índice de relação de plaquetas (APRI) >2. Para 5 doentes, não foi possível determinar o estadió da cirrose.

Genótipo 3 do VHC (ALLY-3)

No estudo ALLY-3, a associação de daclatasvir e sofosbuvir, administrada durante 12 semanas, foi avaliada em 152 adultos infetados com VHC genótipo 3; 101 doentes não tinham sido tratados previamente e 51 doentes tinham falência de terapêutica antiviral prévia. A mediana de idade foi de 55 anos (intervalo: 24 a 73); 90% dos doentes eram caucasianos; 4% de raça negra/afro-americanos; 5% asiáticos; 16% hispânicos ou latinos. A mediana da carga viral foi 6,42 \log_{10} UI/ml e 21% dos doentes tinham cirrose compensada. A maioria dos doentes (61%) tinham genótipo IL-28B rs 12979860 não CC.

RVS12 foi atingida por 90% dos doentes sem tratamento prévio e por 86% dos doentes tratados previamente. A resposta foi rápida (a carga viral à semana 4 mostrou que mais de 95% dos doentes responderam à terapêutica) e não foi influenciada pelo genótipo IL26B. As taxas RVS12 foram inferiores nos doentes com cirrose (ver Tabela 12).

Table 12: Resultados do tratamento, daclatasvir em associação com sofosbuvir durante 12 semanas, doentes com genótipo 3 do VHC no Estudo ALLY-3

| | Sem tratamento prévio N=101 | Tratamento prévio* N=51 | Total N=152 |
|--|--------------------------------|----------------------------|----------------|
| Fim do tratamento | | | |
| ARN VHC não detetável | 100 (99%) | 51 (100%) | 151 (99%) |
| RVS12 | 91 (90%) | 44 (86%) | 135 (89%) |
| Sem cirrose** | 73/75 (97%) | 32/34 (94%) | 105/109 (96%) |
| Com cirrose** | 11/19 (58%) | 9/13 (69%) | 20/32 (63%) |
| Falência virológica | | | |
| Escape virológico | 0 | 0 | 0 |
| ARN VHC detetável no fim do tratamento | 1 (1%) | 0 | 1 (0.7%) |
| Recidiva | 9/100 (9%) | 7/51 (14%) | 16/151 (11%) |

* Maioritariamente a terapêutica com base no interferão, mas 7 doentes receberam sofosbuvir + ribavirina e 2 doentes receberam um inibidor da ciclofilina.

** Cirrose foi determinada por biópsia hepática (METAVIR F4) em 14 doentes, FibroScan >14,6 kPa em 11 doentes ou pontuação no FibroTest $\geq 0,75$ e índice da razão aspartato aminotransferase (AST): plaquetas (APRI) >2 em 7 doentes. Em 11 doentes, o estado quanto a cirrose foi ausente ou inconclusivo (pontuação no FibroTest >0,48 a <0,75 ou APRI >1 a ≤ 2).

Genótipo 3 do VHC com cirrose compensada (ALLY-3C)

No estudo ALLY-3C, a associação de daclatasvir, sofosbuvir e ribavirina administrada durante 24 semanas foi avaliada em 78 adultos infetados pelo genótipo 3 do VHC com cirrose compensada; a maioria dos doentes era do sexo masculino (57 [73,1%]); a mediana de idade era de 55 anos (faixa etária de 33 a 70); 88,5% eram caucasianos; 9,0% eram asiáticos; e 2,6% eram indígenas americanos ou nativos do Alasca; 54 (69,2%) doentes não tinham recebido tratamento prévio e 24 (30,8%) tinham recebido tratamento prévio. A mediana global de ARN VHC era de 6,38 \log_{10} IU/ml; a maioria dos doentes (59%) tinha genótipos IL-28B rs12979860 não CC. Setenta e sete (77 [98,7%]) dos doentes tratados neste estudo estavam infetados pelo VHC GT-3a, e 1 doente (1,3%) estava infetado pelo VHC GT-3b.

As taxas de RVS12 foram alcançadas por 88,5% dos doentes, incluindo 92,6% de doentes sem tratamento prévio e 79,2% de doentes com tratamento prévio (consultar a Tabela 13). As taxas de RVS12 foram consistentemente altas na maioria dos subgrupos, incluindo sexo, idade, raça, ARN VHC no nível basal, e genótipo IL28B. Os 3 doentes coinfectados por VHC/HIV atingiram o RVS12.

Tabela 13: Resultados do tratamento, daclatasvir em associação com sofosbuvir e ribavirina durante 24 semanas, doentes com genótipo 3 do VHC com cirrose no Estudo ALLY-3C

| | Sem tratamento prévio N=54 | Tratamento prévio N=24 | Total N=78 |
|--|----------------------------------|---------------------------|----------------|
| Fim do tratamento ARN VHC não detetável | 54/54 (100,0%) | 21/24 (87,5%) | 75/78 (96,2%) |
| Respondedor (RVS12) | 50/54 (92,6%) | 19/24 (79,2%) | 69/78 (88,5%)* |
| Não-respondedor (não-RVS12) | 4/54 (7,4%) | 5/24 (20,8%) | 9/78 (11,5%) |
| Falência virológica | | | |
| Escape virológico | 0 | 0 | 0 |
| ARN VHC detetável no fim do tratamento | 0 | 2/24 (8,3%) | 2/78 (2,6%) |
| Recidiva | 0 | 2/21 (9,5%) | 2/75 (2,7%) |
| Falência não-virológica | | | |
| Outro não- respondedor** | 4/54 (7,4%) | 0 | 4/78 (5,1%) |
| Sem ARN VHC durante o tratamento | 0 | 1/24 (4,2%) | 1/78 (1,3%) |

* Um doente com tratamento prévio atingiu o RVS12 de acordo com os resultados locais de ARN VHC.

** Outros não respondedores incluíram 4 doentes com ARN VHC < LLOQ alvo não detetado (TND, *target not detected*) no final do tratamento, mas que foram perdidos para seguimento na semana 12 após o tratamento e pontos temporais subsequentes, e 1 doente que não obteve resultados ARN VHC durante o tratamento devido a descontinuação precoce.

Uso Compassivo

Os doentes com infeção pelo VHC (entre todos os genótipos) com elevado risco de descompensação ou morte em 12 meses se não forem tratados, foram tratados em programas de uso compassivo. Os doentes com infeção pelo genótipo 3 foram tratados com daclatasvir + sofosbuvir +/- ribavirina durante 12 ou 24 semanas, tendo sido a duração de tratamento mais prolongada associada a um risco inferior de recidiva (aproximadamente 5%) numa análise preliminar. A relevância de incluir ribavirina como parte do regime de 24 semanas não está clara. Numa coorte, a maioria dos doentes foram tratados com daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina durante 12 semanas. A taxa de recidiva foi de aproximadamente 15% e semelhante em doentes com Child-Pugh A, B e C. Os programas não permitiram uma comparação direta de eficácia entre os regimes de 12 e 24 semanas.

Daclatasvir em associação com peginterferão alfa e ribavirina

AI444042 e AI444010 foram estudos aleatorizados, com dupla ocultação que avaliaram a eficácia e segurança de daclatasvir em associação com peginterferão alfa e ribavirina (pegIFN/RBV) no tratamento da infeção crónica pelo VHC em adultos sem tratamento prévio com doença hepática compensada (incluindo cirrose). AI444042 incluiu doentes com infeção por VHC genótipo 4 e AI444010 incluiu doentes com genótipo 1 ou 4. AI444043 foi um estudo de braço único, sem ocultação de daclatasvir com pegIFN/RBV em adultos sem tratamento prévio com infeção crónica pelo VHC genótipo 1 que estavam coinfectados com VIH.

AI444042: Os doentes receberam daclatasvir 60 mg uma vez por dia (n=82) ou placebo (n=42) mais pegIFN/RBV durante 24 semanas. Os doentes no grupo de tratamento de daclatasvir que não obtiveram ARN VHC indetetável em ambas as semanas 4 e 12 e todos os doentes tratados com placebo continuaram pegIFN/RBV por mais 24 semanas. Os doentes tratados tinham uma mediana de idades de 49 anos (intervalo: 20 a 71); 77% dos doentes eram caucasianos; 19% eram de raça negra/afro-americanos; 4% eram hispânicos ou latinos. Dez por cento dos doentes tinham cirrose compensada, e 75% dos doentes tinham genótipos IL-28B rs12979860 não CC. Os resultados do tratamento no estudo AI444042 estão apresentados na tabela 14. A resposta foi rápida (à semana 4, 91% dos doentes tratados com daclatasvir tinham ARN VHC < LLOQ). As taxas RVS12 foram maiores para doentes com genótipo IL-28B CC do que para os com genótipos não CC e para doentes com valor de base de ARN VHC inferior a 800.000 UI/ml, mas consistentemente maiores nos doentes tratados com daclatasvir do que nos doentes tratados com placebo, em todos os subgrupos.

AI444010: Os doentes receberam daclatasvir 60 mg uma vez por dia (n=158) ou placebo (n=78) mais pegIFN/RBV até à semana 12. Os doentes alocados ao grupo de tratamento de daclatasvir 60 mg uma vez por dia que tinham ARN VHC < LLOQ à semana 4 e não detetável à semana 10 foram aleatorizados para receber mais 12 semanas de daclatasvir 60 mg + pegIFN/RBV ou placebo + pegIFN/RBV para uma duração total de tratamento de 24 semanas. Os doentes originalmente alocados a placebo e os no grupo de daclatasvir que não alcançaram ARN VHC < LLOQ na semana 4 e não detetável na semana 10 continuaram o pegIFN/RBV para completar 48 semanas de tratamento. Os doentes tratados tinham uma mediana de idades de 50 anos (intervalo: 18 a 67); 79% dos doentes eram caucasianos; 13% de raça negra/afro-americanos; 1% asiáticos; 9% hispânicos ou latinos. Sete por cento dos doentes tinham cirrose compensada; 92% tinham VHC genótipo 1 (72% 1a e 20% 1b) e 8% tinham VHC genótipo 4; 65% dos doentes tinham genótipos IL-28B rs12979860 não CC.

Os resultados do tratamento no estudo AI444010 para doentes com VHC genótipo 4 estão apresentados na tabela 14. Para VHC genótipo 1, taxas RVS12 foram 64% (54% para 1a; 84% para 1b) para doentes tratados com daclatasvir + pegIFN/RBV e 36% para doentes tratados com placebo + pegIFN/RBV. Para doentes tratados com daclatasvir com resultados ARN VHC no seguimento às semanas 12 e 24, a concordância de RVS12 e RVS24 foi de 97% para VHC genótipo 1 e de 100% para VHC genótipo 4.

Tabela 14: Resultados do tratamento de daclatasvir em associação com peginterferão alfa e ribavirina (pegIFN/RBV) em doentes sem tratamento prévio com genótipo 4 do VHC

| | Estudo AI444042 | | Estudo AI444010 | |
|--|-------------------------------------|------------------------|-------------------------------------|-----------------------|
| | daclatasvir + pegIFN/RBV N=82 | pegIFN/RB V N=42 | daclatasvir + pegIFN/RBV N=12 | pegIFN/RB V N=6 |
| Fim do tratamento | | | | |
| ARN VHC não detetável | 74 (90%) | 27 (64%) | 12 (100%) | 4 (67%) |
| RVS 12* | 67 (82%) | 18 (43%) | 12 (100%) | 3 (50%) |
| Sem cirrose | 56/69 (81%)** | 17/38 (45%) | 12/12 (100%) | 3/6 (50%) |
| Com cirrose | 7/9 (78%)** | 1/4 (25%) | 0 | 0 |
| Falência virológica | | | | |
| Falência virológica durante tratamento‡ | 8 (10%) | 15 (36%) | 0 | 0 |
| Recidiva‡ | 2/74 (3%) | 8/27 (30%) | 0 | 1/4 (25%) |

- * Os doentes com dados em falta à semana 12 de seguimento foram considerados respondedores se o valor disponível seguinte de ARN VHC foi <LLOQ.
- ** O estado quanto a cirrose não foi notificado para quatro doentes no grupo de daclatasvir + pegIFN/RBV.

AI444043: 301 doentes sem tratamento prévio com infeção pelo VHC genótipo 1 e coinfeção pelo VIH (10% com cirrose compensada) foram tratados com daclatasvir em associação com pegIFN/RBV. A dose de daclatasvir foi 60 mg uma vez por dia, com ajustes posológicos para utilização antirretroviral concomitante (ver secção 4.5). Os doentes que atingiram resposta virológica [ARN VHC não detetável nas semanas 4 e 12] concluíram a terapêutica após 24 semanas, enquanto os doentes que não atingiram resposta virológica receberam um tratamento adicional de 24 semanas com pegIFN/RBV, para completar um total de 48 semanas de terapêutica de estudo. RVS12 foi atingida por 74% dos doentes neste estudo (genótipo 1a: 70%, genótipo 1b: 79%).

Dados de eficácia a longo prazo

Estão disponíveis dados de um estudo de seguimento completo para avaliar a duração da resposta de aproximadamente 3 anos após o tratamento com daclatasvir. Dos 258 doentes que atingiram RVS12 com daclatasvir e sofosbuvir (\pm ribavirina) com a mediana de duração de seguimento de 38 meses após-RVS12, não ocorreram recidivas (com recidivas definidas como confirmada ou último ARN VHC \geq LLOQ disponível). Dos 302 doentes que atingiram RVS12 com daclatasvir + pegIFN/RBV, com mediana de duração de seguimento de 44 meses após RVS12, 2% (n=6) dos doentes tiveram recidiva.

Resistência em estudos clínicos

Frequência das variantes NS5 associadas a resistência (VAR) no nível basal

As variantes NS5A no nível basal foram frequentemente observadas em estudos clínicos de daclatasvir. Em 9 estudos de fase 2/3 com daclatasvir em associação com peginterferão alfa + ribavirina ou em associação com sofosbuvir +/- ribavirina, foram verificadas as frequências destas VAR no nível basal: 7% de infeção pelo genótipo 1a (N281, Q30, L31, e/ou Y93), 11% de infeção pelo genótipo 1b (L31 e/ou Y93H), 51% de infeção pelo genótipo 2 (L31M), 8% de infeção pelo genótipo 3 (Y93H) e 64% de infeção pelo genótipo 4 (L28M e/ou L30R).

Daclatasvir em associação com sofosbuvir

Impacto das VAR NS5 no nível basal nas taxas de cura

As variantes NS5 no nível basal descritas acima não tiveram impacto na taxa de cura dos doentes tratados com sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina, com a exceção do Y93H RAV na infeção pelo genótipo 3 (verificada em 16/102 [16%] dos doentes). A taxa RVS12 em doentes infetados pelo genótipo 3 com estas variantes é reduzida (na prática como recidiva depois do final da resposta ao tratamento), especialmente em doentes com cirrose. A taxa global de cura dos doentes infetados pelo genótipo-3 e tratados durante 12 semanas com sofosbuvir + daclatasvir (sem ribavirina) na presença na ausência de VAR Y93H foi de 7/13 (54%) e 134/145 (92%), respetivamente. Não se verificou a presença de VAR Y93H no nível basal em doentes infetados com genótipo 3 e tratados durante 12 semanas com sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina, e por esta razão os resultados de RVS não podem ser avaliados.

Resistência emergente

Numa análise conjunta de 629 doentes que receberam daclatasvir e sofosbuvir com ou sem ribavirina em estudos de fase 2 e 3 durante 12 a 24 semanas, 34 doentes foram qualificados para análise de resistência devido a falência virológica ou devido à descontinuação e pelo facto de terem níveis de ARN superiores a 1,000 IU/ml. Situações emergentes de variantes NS5 associadas a resistência (VAR) no nível basal encontram-se notificadas na tabela 15.

Tabela 15: Resumo das substituições NS5A recém-emergentes no VHC, observadas no tratamento ou durante o acompanhamento de doentes não-RVS12 tratados, infetados pelos genótipos 1 a 3

| Categoria/ Substituição, n (%) | Genótipo 1a N=301 | Genótipo 1b N=79 | Genótipo 2 N=44 | Genótipo 3 N=197 |
|--------------------------------|----------------------|---------------------|--------------------|---------------------|
|--------------------------------|----------------------|---------------------|--------------------|---------------------|

Tabela 15: Resumo das substituições NS5A recém-emergentes no VHC, observadas no tratamento ou durante o acompanhamento de doentes não-RVS12 tratados, infetados pelos genótipos 1 a 3

| Categoria/ Substituição, n (%) | Genótipo 1a | Genótipo 1b | Genótipo 2 | Genótipo 3 |
|---------------------------------|-------------|-------------|------------|------------|
| | N=301 | N=79 | N=44 | N=197 |
| Não-respondedores (não-RVS12) | 14* | 1 | 2* | 21** |
| Com sequência basal e pós-basal | 12 | 1 | 1 | 20 |
| Com VARs NS5A emergentes*** | 10 (83%) | 1 (100%) | 0 | 16 (80%) |
| M28: T | 2 (17%) | -- | -- | 0 |
| Q30: H, K, R | 9 (75%) | -- | -- | 0 |
| L31: I, M, V | 2 (17%) | 0 | 0 | 1 (5%) |
| P32-eliminação | 0 | 1 (100%) | 0 | 0 |
| H58: D, P | 2 (17%) | -- | -- | -- |
| S62: L | -- | -- | -- | 2 (10%) |
| Y93: C, H, N | 2 (17%) | 0 | 0 | 11 (55%) |

* Doente(s) perdido(s) para seguimento

** Um doente considerado falência de protocolo (não-RVS) atingiu o RVS

*** As VARs NS5A monitorizadas nas posições dos aminoácidos são M28, 29, 30, 31, 32, 58, 62, 92, e 93

A resistência ao sofosbuvir associada à substituição S282T surgiu em apenas 1 doente não-RVS12 infetado pelo genótipo 3.

Resistências emergentes associadas a substituições demonstraram persistir por 3 anos após tratamento e para além do tratamento com terapêuticas baseadas em daclatasvir.

Daclatasvir em associação com peginterferão alfa e ribavirina

As VARs NS5A no nível basal (ao M28T, Q30E, L31M, e Y93 do genótipo 1a; ao L31 e Y93 do genótipo 1b) aumentaram o risco de ausência de resposta para doentes sem tratamento prévio infetados com o genótipo 1a e o genótipo 1b. O impacto das VARs NS5A no nível basal na taxa de cura em situações de infeção pelo genótipo 4, não é evidente.

Na generalidade, no caso de ausência de resposta com a terapêutica daclatasvir + peginterferon alfa + ribavirina, verificou-se incidência de VARs de NS5A na falência (139/153 genótipo 1a e 49/57 genótipo 1b). As VARs NS5A mais frequentemente detetadas incluíram Q30E ou Q30R em associação com L31M. A maioria das falências do genótipo 1a levaram à incidência de variantes NS5A detetadas no Q30 (127/139 [91%]), e na maioria das falências do genótipo 1b verificou-se a incidência de variantes NS5A detetadas no L31 (37/49 [76%]) e/ou Y93H (34/49 [69%]). Num número limitado de doentes sem resposta infetados com o genótipo 4, foram detectadas as substituições L28M e L30H/S à falência.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com daclatasvir em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da hepatite C crónica (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas de daclatasvir foram avaliadas em indivíduos adultos saudáveis e em doentes com VHC crónica. No seguimento de múltiplas doses orais de daclatasvir 60 mg uma vez por dia em associação com peginterferão alfa e ribavirina em doentes não tratados previamente, com VHC crónico genótipo 1, a média geométrica (CV%) de C_{max} de daclatasvir foi de 1534 (58) ng/ml, AUC_{0-24h} foi de 14122 (70) ng.h/ml, e C_{min} foi de 232 (83) ng/ml.

Absorção

Daclatasvir administrado como comprimido foi prontamente absorvido após múltiplas doses orais, com o pico de concentrações plasmáticas a ocorrer entre 1 e 2 horas.

A C_{max} , AUC e C_{min} de daclatasvir aumentaram de uma forma próxima da proporcional à dose. O estado estacionário foi alcançado após 4 dias de administração uma vez por dia. Na dose de 60 mg, a exposição a daclatasvir foi semelhante entre indivíduos saudáveis e doentes infetados pelo VHC. Estudos *in vitro* e *in vivo* indicaram que daclatasvir é um substrato da P-gp. A biodisponibilidade absoluta da formulação dos comprimidos é de 67%.

Efeito dos alimentos na absorção oral

Em indivíduos saudáveis, a administração de comprimidos de 60 mg de daclatasvir após uma refeição com alto teor em gordura diminuiu o C_{max} e AUC de daclatasvir em 28% e 23%, respetivamente, comparado com a administração em jejum. A administração de comprimidos de 60 mg de daclatasvir após uma refeição ligeira não resultou em qualquer redução da exposição a daclatasvir.

Distribuição

No estado estacionário, a ligação de daclatasvir às proteínas em doentes infetados pelo VHC foi de aproximadamente 99% e independente da dose, no intervalo de dose estudado (10 mg a 100 mg). Em doentes que receberam daclatasvir 60 mg comprimidos via oral seguido de uma dose intravenosa de 100 µg de [^{13}C , ^{15}N]-daclatasvir, o volume de distribuição estimado no estado estacionário foi de 47 l. Estudos *in vitro* indicam que o daclatasvir é transportado ativamente e passivamente para os hepatócitos. O transporte ativo é mediado pelo OCT1 e por outros transportadores de recaptção não identificados, mas não pelo transportador de aniões orgânicos (OAT) 2, pelo polipéptido cotransportador de sódio-taurocolato (NTCP), ou pelos OATPs.

O daclatasvir é um inibidor da P-gp, OATP 1B1 e BCRP. *In vitro* o daclatasvir é um inibidor de transportadores de recaptção renal, OAT 1 e 3, e OCT2, mas não se espera que tenha efeito clínico na farmacocinética dos substratos destes transportadores.

Biotransformação

Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que daclatasvir é um substrato da CYP3A, sendo CYP3A4 a principal isoforma CYP responsável pelo metabolismo. Nenhum metabolito circulou em níveis superiores a 5% da concentração parental. O daclatasvir, *in vitro*, não inibiu ($CI_{50} > 40 \mu M$) as enzimas CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, ou 2D6.

Eliminação

Após a administração oral única de [^{14}C]-daclatasvir em indivíduos saudáveis, 88% do total da radioatividade foi recuperada nas fezes (53% como fármaco não alterado) e 6,6% foi excretado na urina (principalmente como fármaco não alterado). Estes dados indicam que o fígado é o maior órgão de depuração do daclatasvir em humanos. Estudos *in vitro* indicam que o daclatasvir é ativamente e passivamente transportado para os hepatócitos. O transporte ativo é mediado pelo OCT1 e por outros transportadores de recaptção não identificados. Após administração de doses múltiplas de daclatasvir em doentes infetados pelo VHC, a semivida terminal de eliminação do daclatasvir variou de 12 a 15 horas. Em doentes que receberam daclatasvir 60 mg comprimido via oral seguido de uma dose intravenosa de 100 µg de [^{13}C , ^{15}N]-daclatasvir, a depuração total foi de 4,24 l/h.

Populações especiais

Compromisso renal

A farmacocinética de daclatasvir no seguimento de uma dose oral única de 60 mg foi estudada em indivíduos não infetados por VHC com compromisso renal. A AUC da forma livre de daclatasvir foi estimada ser 18%, 39% e 51% superior em indivíduos com valores de depuração de creatinina (Clcr) de 60, 30 e 15 ml/min, respetivamente, em relação a indivíduos com uma função renal normal.

Indivíduos com doença renal em fase terminal que necessitam de hemodiálise obtiveram um aumento de 27% na AUC de daclatasvir e um aumento de 20% na AUC de daclatasvir livre em comparação com indivíduos com função renal normal (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

A farmacocinética do daclatasvir após uma dose única de 30 mg via oral foi estudada em indivíduos não infetados pelo VHC com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A), moderada (Child-Pugh B), e grave (Child-Pugh C) em comparação com indivíduos sem compromisso. A C_{max} e a AUC do daclatasvir total (livre e ligado às proteínas) foram inferiores em indivíduos com compromisso hepático; no entanto, o compromisso hepático não teve um efeito clinicamente significativo na concentração do daclatasvir livre (ver secção 4.2).

População idosa

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

População pediátrica

A farmacocinética de daclatasvir em doentes pediátricos não foi avaliada.

Sexo

A análise farmacocinética populacional identificou sexo como covariável estatisticamente significativa na depuração oral aparente de daclatasvir (Cl/F) com indivíduos do sexo feminino, a apresentar valores Cl/F ligeiramente inferiores, mas a magnitude do efeito na exposição ao daclatasvir não é clinicamente importante.

Raça

A análise farmacocinética populacional de dados de estudos clínicos identificou a raça (categorias “outros” [doentes que não são caucasianos, negros ou asiáticos] (“negros”) como uma covariável estatisticamente significativa na depuração oral aparente (Cl/F) e volume de distribuição aparente (Vc/F) de daclatasvir resultando em exposições ligeiramente superiores em comparação com doentes caucasianos, mas a magnitude do efeito na exposição ao daclatasvir não é clinicamente importante.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicologia animal

Em ensaios toxicológicos de dose repetida em animais, foram observados efeitos hepáticos (hipertrofia/hiperplasia das células Kupffer, infiltrados de células mononucleares e hiperplasia do canal biliar) e efeitos na glândula supra-renal (alterações na vacuolização citoplasmática e hipertrofia/hiperplasia cortical supra-renal) a níveis de exposição semelhantes ou ligeiramente superiores à exposição na AUC clínica. Em cães, foi observada hipocelularidade com alterações patológicas clínicas relacionadas com exposições 9 vezes superiores à exposição na AUC clínica. Estes efeitos não clínicos não foram observados em humanos.

Carcinogenicidade e mutagenicidade

Daclatasvir não foi carcinogénico em ratinhos ou em ratos com exposições 8 ou 4 vezes superiores à exposição na AUC clínica, respetivamente. Não foi observada evidência de atividade mutagénica ou clastogénica em testes de mutagénese (Ames) *in vitro*, ensaios de mutação em mamíferos em células de ovários de hamster Chinês, ou num estudo de micronúcleo oral *in vivo* em ratos.

Fertilidade

Daclatasvir não teve efeitos na fertilidade em ratos fêmea em qualquer dose testada. O valor mais elevado de AUC em fêmeas não afetadas foi 18 vezes superior à exposição na AUC clínica. Em ratos macho, os efeitos nos objetivos de reprodução limitaram-se a uma redução dos pesos da próstata/vesícula seminal e aumento mínimo de esperma dismórfico com 200 mg/kg/dia; contudo, nenhuma das observações afetou de forma adversa a fertilidade ou o número de descendentes viáveis. A AUC associada com esta dose em machos é 19 vezes superior à exposição na AUC clínica.

Desenvolvimento embrio-fetal

Daclatasvir é embriotóxico e teratogénico em ratos e coelhos em exposições de ou superiores a 4 vezes (ratos) e 16 vezes (coelhos) a exposição na AUC clínica. Toxicidade do desenvolvimento consistiu em letalidade embriofetal aumentada, pesos corporais fetais reduzidos e aumento da incidência de

malformações fetais e alterações. Em ratos, as malformações afetaram o cérebro, o crânio, os olhos, os ouvidos, o nariz, o lábio, o palato ou os membros e em coelhos, as costelas e área cardiovascular. A toxicidade materna incluindo a mortalidade, abortos, sinais clínicos adversos, diminuições no peso corporal e consumo de alimentos foi observada em ambas as espécies em exposições 25 vezes (ratos) e 72 vezes (coelho) superiores à exposição na AUC clínica.

Num estudo de desenvolvimento pré- e pós-natal em ratos, não houve toxicidade materna ou de desenvolvimento em doses até 50 mg/kg/dia, associada a valores de AUC 2 vezes a exposição na AUC clínica. Na dose mais elevada (100 mg/kg/dia), a toxicidade materna incluiu mortalidade e distocia; toxicidade de desenvolvimento incluiu ligeiras reduções na viabilidade da descendência nos períodos peri- e neonatal; e reduções no peso à nascença que persistiram na vida adulta. O valor AUC associado com esta dose é 4 vezes superior à exposição na AUC clínica.

Excreção para o leite

Daclatasvir foi excretado para o leite de ratos a amamentar com concentrações de 1,7 a 2,1 vezes superiores aos níveis plasmáticos maternos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Lactose anidra
Celulose microcristalina
Croscarmelose sódica
Dióxido de silicone (E551)
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido

Hipromelose
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol 400
Laca de alumínio carmim índigo (E132)
Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidade

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

30 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister transparente de cloreto de polivinilo/Policlorotrifluoroetileno (PVC/PCTFE)/lâmina de alumínio
Embalagem de 28 comprimidos revestidos por película em blisters de dose única perfurados.
Embalagem de 28 comprimidos revestidos por película em blisters calendarizados não perfurados.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 22 de agosto de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

Está disponível informação por renovação sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS A UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.3.2.4. Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

| Descrição | Data de submissão |
|--|-------------------|
| De forma a avaliar a recorrência de carcinoma hepatocelular associada a Daklinza, o Titular da AIM deve realizar e submeter os resultados de um estudo prospetivo de segurança utilizando dados provenientes de uma coorte de um grupo bem definido de doentes, com base num protocolo acordado. O relatório final do estudo deve ser submetido até: Q2 2021 | Q2 2023 |

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Daklinza 30 mg comprimidos revestidos por película
daclatasvir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 30 mg de daclatasvir (como dicloridrato)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.
Consultar folheto informativo para informação adicional

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 comprimidos revestidos por película
28 x 1 comprimido revestido por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/939/001 28 comprimidos (embalagem calendário)
EU/1/14/939/002 28 x 1 comprimido

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DEFESA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Daklinza 30 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA A LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER DOSE UNITÁRIA (PERFURADO)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Daklinza 30 mg comprimidos
daclatasvir

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BMS

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER CALENDÁRIO (NÃO PERFURADO)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Daklinza 30 mg comprimidos
daclatasvir

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Segunda Terça Quarta Quinta Sexta Sábado Domingo

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Daklinza 60 mg comprimidos revestidos por película
daclatasvir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 60 mg de daclatasvir (como dicloridrato)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose
Consultar folheto informativo para informação adicional

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 comprimidos revestidos por película
28 x 1 comprimido revestido por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/939/003 28 comprimidos (embalagem calendário)
EU/1/14/939/004 28 x 1 comprimido

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DEFESA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Daklinza 60 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA A LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER DOSE UNITÁRIA (PERFURADO)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Daklinza 60 mg comprimidos
daclatasvir

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BMS

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER DOSE UNITÁRIA (NÃO PERFURADO)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Daklinza 60 mg comprimidos
daclatasvir

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Segunda Terça Quarta Quinta Sexta Sábado Domingo

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o doente

Daklinza 30 mg comprimidos revestidos por película

Daklinza 60 mg comprimidos revestidos por película

daclatasvir

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Daklinza e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Daklinza
3. Como tomar Daklinza
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Daklinza
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Daklinza e para que é utilizado

Daklinza contém a substância ativa daclatasvir. É utilizado para tratar adultos com hepatite C, uma doença infecciosa que afeta o fígado, causada pelo vírus da hepatite C.

Este medicamento funciona impedindo o vírus da hepatite C de se multiplicar e de infetar novas células. Isto baixa a quantidade de vírus da hepatite C no seu corpo e retira o vírus do seu sangue durante um período de tempo.

Daklinza tem de ser sempre usado com outros medicamentos para a infeção pelo vírus da hepatite C e nunca pode ser usado sozinho.

É muito importante que também leia os folhetos informativos dos outros medicamentos que irá tomar com Daklinza. Se tiver quaisquer dúvidas sobre os seus medicamentos, fale com o seu médico ou farmacêutico.

2. O que precisa de saber antes de tomar Daklinza

Não tome Daklinza

- se tem alergia ao daclatasvir ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6 deste folheto).
- se estiver a tomar (pela boca ou de outras formas que afetem todo o corpo) quaisquer dos seguintes medicamentos
 - fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina ou fenobarbital, usados para tratar ataques epiléticos
 - rifampicina, rifabutina ou rifapentina, antibióticos usados para tratar a tuberculose
 - dexametasona, um esteroide usado para tratar doenças alérgicas e inflamatórias

- - medicamentos contendo Hipericão (*Hypericum perforatum*, uma preparação à base de plantas).

Estes medicamentos diminuem o efeito de Daklinza e podem fazer com que o tratamento não funcione. Se tomar quaisquer destes medicamentos, informe de imediato o seu médico.

Uma vez que Daklinza tem de ser sempre usado em associação com outros medicamentos para a infeção pelo vírus da hepatite C, por favor certifique-se de que lê a secção “Não tome” dos folhetos informativos desses medicamentos. Se tiver dúvidas sobre qualquer informação nos folhetos informativos, por favor contacte o seu médico ou farmacêutico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Daklinza.

Informe o seu médico se:

- toma atualmente, ou tomou nos últimos meses, o medicamento amiodarona para o tratamento de frequências cardíacas irregulares (o seu médico pode considerar tratamentos alternativos no caso de ter tomado este medicamento)
- tem uma infeção atual ou anterior pelo vírus da hepatite B, uma vez que o seu médico pode querer controlá-lo mais frequentemente
- se tem problemas no fígado e este não está a funcionar corretamente (doença do fígado descompensada)
- tem diabetes. Após o início do tratamento com Daklinza poderá necessitar de um controlo mais rigoroso dos seus níveis de glucose no sangue e/ou um ajuste da sua medicação para a diabetes. Alguns doentes com diabetes apresentaram níveis baixos de açúcar no sangue (hipoglicemia) após o início do tratamento com medicamentos como Daklinza

Informe o seu médico imediatamente se estiver a tomar quaisquer medicamentos para problemas cardíacos e se, durante o tratamento, sofrer de:

- Falta de ar
- Tonturas
- Palpitações
- Desmaio

Crianças e adolescentes

Daklinza não é recomendado para doentes com menos de 18 anos de idade. Daklinza não foi ainda estudado em crianças e adolescentes.

Outros medicamentos e Daklinza

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tenha tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto porque Daklinza pode afetar a forma como alguns medicamentos funcionam. Por além disso, alguns medicamentos podem afetar a forma como Daklinza funciona. O seu médico pode precisar de ajustar a dose de Daklinza ou você pode não poder tomar Daklinza com certos medicamentos.

Não tome Daklinza se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina ou fenobarbital, usados para tratar ataques epiléticos
- rifampicina, rifabutina ou rifapentina, antibióticos usados para tratar a tuberculose
- dexametasona, um esteroide usado para tratar doenças alérgicas e inflamatórias
- medicamentos contendo hipericão (*Hypericum perforatum*, uma preparação à base de plantas)

Estes medicamentos diminuem o efeito de Daklinza logo o seu tratamento não irá funcionar. Se tomar algum destes medicamentos, informe o seu médico imediatamente.

Informe o seu médico ou farmacêutico se tomar algum dos seguintes medicamentos:

- amiodarona ou digoxina, utilizada para o tratamento de frequências cardíacas irregulares

- atazanavir/ritonavir, atazanavir/cobicistate, comprimido de associação de elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato etravirina, nevirapina ou efavirenz, usados no tratamento da infecção pelo VIH
- boceprevir ou telaprevir, usados para tratar a infecção pelo vírus da hepatite C
- claritromicina, telitromicina ou eritromicina, usados para tratar infecções bacterianas
- varfarina e outros medicamentos semelhantes designados antagonistas da vitamina K utilizados para tornar o sangue mais fluido. O seu médico poderá necessitar de aumentar a frequência das suas análises ao sangue para verificar se o sangue coagula corretamente.
- dabigatran etexilato, usado para prevenir coágulos no sangue
- cetoconazol, itraconazol, posaconazol ou voriconazol, usados para tratar infecções por fungos
- verapamil, diltiazem, nifedipina ou amlodipina, usados para baixar a tensão arterial
- rosuvastatina, atorvastatina, fluvastatina, sinvastatina, pitavastatina ou pravastatina usadas para baixar o colesterol no sangue
- Contraceptivos orais

Com alguns destes medicamentos, o seu médico pode precisar de ajustar a sua dose de Daklinza.

Gravidez e contraceção

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico. Se engravidar, pare de tomar Daklinza e informe o seu médico imediatamente.

Se está grávida não pode tomar Daklinza.

Caso possa engravidar, use contraceção eficaz durante o tratamento e ao longo de 5 semanas após o seu tratamento com Daklinza.

Daklinza é por vezes usado com ribavirina. Ribavirina pode ser prejudicial para o feto. É, por isso, muito importante que você (ou a sua parceira) não engravidar durante este tratamento.

Amamentação

Desconhece-se se Daklinza passa para o leite humano materno. Não deverá amamentar durante o tratamento com Daklinza.

Condução de veículos e utilização de máquina

Alguns doentes relataram tonturas, dificuldade de concentração e problemas de visão enquanto tomam Daklinza com outros medicamentos para a sua infecção pelo vírus da hepatite C. Se tiver algum destes efeitos secundários, não conduza nem use quaisquer ferramentas ou máquinas.

Daklinza contém lactose

Se foi informado pelo seu médico de que tem intolerância a alguns açúcares (por exemplo, lactose), fale com o seu médico antes de tomar Daklinza.

Daklinza contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose máxima de 90 mg, pelo que é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Daklinza

Tomar este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Dose recomendada

A dose recomendada de Daklinza é de **60 mg uma vez por dia**. Engolir o comprimido inteiro. Não mastigue nem esmague o comprimido, uma vez que tem um sabor muito desagradável. Daklinza pode ser tomado com ou sem alimentos.

Alguns medicamentos podem interagir com Daklinza e afetar os níveis de Daklinza no seu corpo. Se estiver a tomar qualquer um destes medicamentos, o seu médico pode decidir alterar a sua dose diária de Daklinza para se assegurar de que o tratamento é seguro e eficaz para si.

Uma vez que Daklinza deverá ser sempre usado com outros medicamentos para a infeção da hepatite C, por favor leia os folhetos informativos desses medicamentos. Se tiver quaisquer dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Durante quanto tempo tomar Daklinza

Certifique-se de que toma Daklinza durante o tempo que o seu médico lhe disse para tomar.

A duração do seu tratamento com Daklinza será de 12 ou 24 semanas. A duração do tratamento irá depender de ter ou não recebido anteriormente tratamento para a infeção pelo vírus da hepatite C, da condição do seu fígado, e de que outros medicamentos irá tomar com Daklinza. Pode ser necessário que tome os seus outros medicamentos durante diferentes períodos de tempo.

Se tomar mais Daklinza do que deveria

Se acidentalmente tomar mais comprimidos de Daklinza do que o recomendado pelo seu médico, contacte o seu médico de imediato ou contacte o hospital mais próximo. Mantenha consigo o blister de comprimidos para poder descrever facilmente o que tomou.

Caso se tenha esquecido de tomar Daklinza

É importante não se esquecer de tomar uma dose deste medicamento.

Se se esquecer de uma dose:

- e aperceber-se até 20 horas depois da hora a que normalmente toma Daklinza, deve tomar o comprimido assim que possível. Depois tome a próxima dose à hora habitual.
- e aperceber-se 20 horas ou mais após a hora a que normalmente toma Daklinza, espere e tome a próxima dose à hora habitual. Não tome uma dose dupla (duas doses próximas uma da outra).

Se parar de tomar Daklinza

É importante que continue a tomar Daklinza durante todo o período de tratamento. De outra forma, o medicamento pode não atuar contra o vírus da hepatite C. **Não pare de tomar Daklinza a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.**

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Quando Daklinza foi usado com sofosbuvir (sem ribavirina), foram notificados os efeitos secundários seguintes:

Muito frequentes (pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- dor de cabeça, cansaço

Frequentes (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- dificuldade em dormir
- tonturas
- enxaqueca
- náuseas (sentir-se mal disposto), diarreia, dor abdominal
- dor nas articulações, dor ou sensibilidade muscular, não causada por exercício

Quando Daklinza foi usado com sofosbuvir e ribavirina, foram notificados os efeitos secundários seguintes.

Muito frequentes (pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- dor de cabeça, náuseas (sentir-se mal disposto), cansaço,
- diminuição de glóbulos vermelhos do sangue (anemia)

Frequentes (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- perda de apetite
- dificuldade em dormir, irritabilidade
- tonturas
- enxaqueca
- falta de ar, tosse, congestão nasal (nariz entupido)
- afrontamento
- pele seca, perda anormal de cabelo ou afinamento, erupção na pele, comichão
- diarreia, vômitos, dor abdominal, prisão de ventre, azia, gás em excesso no estômago ou intestino
- boca seca
- dor nas articulações, dor ou sensibilidade muscular, não causada por exercício

Quando Daklinza é usado com peginterferão alfa e ribavirina, os efeitos secundários notificados foram os mesmos que os indicados nos folhetos informativos desses medicamento. Os efeitos secundários mais comuns estão abaixo listados.

Muito frequentes (pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- perda de apetite
- dificuldade em dormir
- dor de cabeça
- falta de ar
- náusea
- cansaço
- doença gripal, febre
- comichão, pele seca, perda anormal de cabelo ou afinamento, erupção na pele
- diarreia
- tosse
- dor nas articulações, dor ou sensibilidade muscular, não causada por exercício, fraqueza pouco habitual
- irritabilidade
- diminuição de glóbulos vermelhos do sangue (anemia), diminuição de glóbulos brancos do sangue

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5 Como conservar Daklinza

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Daklinza

- A substância ativa é o daclatasvir. Cada comprimido revestido por película contém 30 mg ou 60 mg de daclatasvir (como dicloridrato)
- Os outros componentes são
 - *Núcleo do comprimido*: lactose anidra (ver secção 2), celulose microcristalina, croscarmellose de sódio, dióxido de silicone (E551) e estearato de magnésio
 - *Revestimento*: hipromelose, dióxido de titânio (E171), macrogol 400, laca de alumínio carmim índigo (E132), óxido de ferro amarelo (E172)

Qual o aspeto de Daklinza e conteúdo da embalagem

Daklinza 30 mg: o comprimido revestido por película é verde, biconvexo, de forma pentagonal marcado com “BMS” num dos lados e “213” no outro.

Daklinza 60 mg: o comprimido revestido por película é verde-claro, biconvexo, pentagonal, com a marcação “BMS” numa das faces e “215” na outra face.

Daklinza 30 mg e 60 mg comprimidos revestidos por película estão disponíveis em embalagens de 28 comprimidos em blisters calendarizados não perfurados e em blisters de dose única perfurados.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 9206 550

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: + 353 (0)1 483 3625

Ísland

Bristol-Myers Squibb AB hjá Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92 666

Latvija

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: +371 67708347

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: + 40 (0)1 27 16 00

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Este folheto foi revisto pela última vez em <{ MM/AAAA }>.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.