



Boletín CIME

Daclatasvir*

Solá N.

Av. Medina Allende y Haya de la Torre - 2do piso, Edificio Ciencias 2 - Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Nacional de Córdoba - Ciudad Universitaria - CP 5000 - Córdoba (Argentina)

Correo electrónico: cimecord@fcq.unc.edu.ar

Teléfono: (0351) 5353865 – int. 53359

*Este Boletín está estructurado con una introducción general del ingrediente farmacéutico activo **daclatasvir**, su aprobación en Argentina y la información actual de sus datos de efectividad y seguridad.*

INTRODUCCIÓN

La prevalencia mundial de la infección por virus de la hepatitis C (VHC) crónica se estima que se aproxima a 200 millones de personas. La terapia, hasta el 2010, se basaba en una combinación de interferón pegilado alfa y ribavirina. Este régimen, mal tolerado, es una terapia típicamente asociada con menos del 50% de tasa de respuesta virológica sostenida, en los infectados con el genotipo 1 del virus. Continuando con los estudios, se obtuvieron, entre otros, resultados de un inhibidor de VHC NS5A, una proteína con función enzimática no conocida. Este nuevo enfoque, implica la supresión de la replicación del virus, que ofrece un potencial como parte de un régimen terapéutico basado en combinaciones de inhibidores del VHC (1).

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) en el año 2012 autorizó un Ensayo Clínico Fase III a la empresa Bristol Meyers Squibb Argentina S.R.L. denominado “*Estudio de fase 3 con asunaprevir y **daclastavir** (DUAL) para pacientes con enfermedad crónica por hepatitis C genotipo 1b respondedores nulos o parciales a peginterferón alfa 2a y ribavirina (P/R) con intolerancia o ineligibles para P/R y paciente no tratado previamente*” (2).

Se autoriza la comercialización de **Daclatasvir** en Argentina, en abril del 2015, en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de ANMAT bajo el nombre comercial *Daklinza*® (3).

Daclatasvir es un inhibidor NS5A del VHC para usar junto con **sofosbuvir**, con el fin de tratar pacientes adultos crónicos, infectados con VHC con genotipo 3 (4). Es un inhibidor pangénico de la proteína no estructural 5A (NS5A), una proteína multifuncional que forma parte esencial del

* Este boletín está principalmente orientado a los profesionales del equipo de salud y tiene por objeto promover el uso racional del medicamento. Ante cualquier duda, consulte al CIME.

complejo de replicación NS5A. Inhibe tanto la replicación del ARN viral como el ensamblaje del virión. Pertenece al grupo de “*antiinfecciosos sistémicos, antivirales de acción directa: otros antivirales*”, siendo su código ATC J05AX14 (5). En la figura 1 se muestra su fórmula química (6).

En este boletín se usa el nombre **daclatasvir**, denominación común internacional (DCI) del ingrediente farmacéutico activo, cuando se dispone de bibliografía independiente y *Daklinza®* cuando la información ha sido dada por el propio laboratorio. *Daklinza®* es una marca de Bristol-Myers Squibb y el medicamento es fabricado, envasado y comercializado por Bristol-Myers Squibb (3).

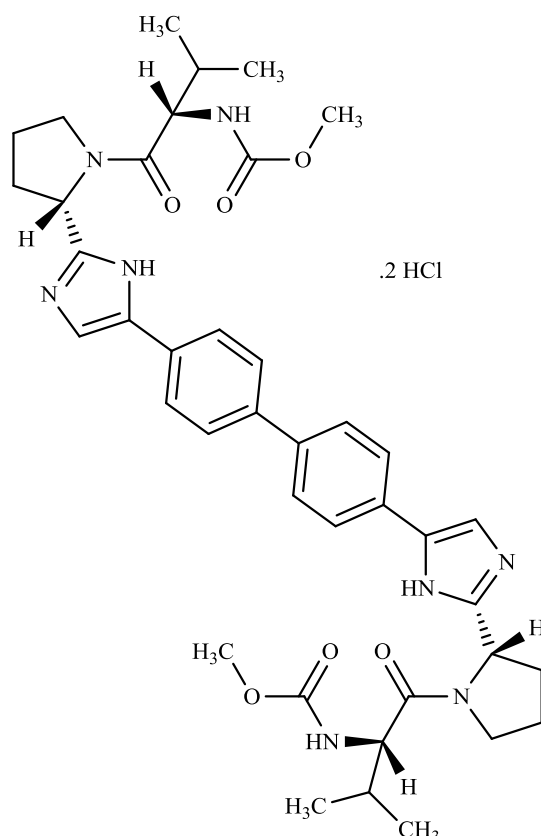


Figura 1: Fórmula química de **daclatasvir**

INDICACIONES

En Argentina, según consta en el prospecto de *Daklinza®*, está indicado en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la infección crónica por el VHC en adultos. *Daklinza®* siempre debe usarse junto con otros medicamentos contra la infección por hepatitis C y nunca debe usarse solo (7).

La Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AAEEH) a través de la Comisión de Expertos en Hepatitis Virales, ha publicado recientemente la “Actualización de las Recomendaciones para el Tratamiento de la Hepatitis Crónica por Virus C” incluyendo los últimos medicamentos aprobados en Argentina. (8)

En la última versión de la Guía de Práctica Clínica de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) (9) y en el Documento del II Consenso español sobre tratamiento de la hepatitis C de la Agencia Española de Enfermedades de Hígado (AEEH) (10) se han actualizado los esquemas de tratamiento durante el año 2015, incluyendo los nuevos medicamentos.

A modo de ejemplo, para el genotipo 1 establece 6 posibles opciones de tratamiento que incluyen:

- Sofosbuvir + peginterferón + ribavirina: **Recomendación A1.**
- Simeprevir + peginterferón + ribavirina: **Recomendación A1.**
- Daclatasvir + peginterferón + ribavirina en genotipos 1b: **Recomendación B1.**
- Sofosbuvir + ribavirina durante 24 semanas en pacientes intolerantes a interferón: **Recomendación B2.**
- Sofosbuvir + simeprevir durante 12 semanas: **Recomendación B1.**
- Sofosbuvir + **daclatasvir** durante 12 o 24 semanas: **Recomendación B1.**

Las recomendaciones no establecen cuál es el tratamiento de elección, sino que describen cada uno de los regímenes y establecen el nivel de evidencia para cada uno de ellos según GRADE (10).

ACCIÓN Y MECANISMO

Daclatasvir es un inhibidor de la proteína no estructural 5A (NS5A), una proteína multifuncional, que es un componente esencial del complejo de replicación del VHC. Inhibe tanto la replicación del ARN viral como el ensamblaje del virión (4).

DOSIS (4)

- **Daclatasvir** se debe administrar en combinación con otros medicamentos.
- El tratamiento debe ser iniciado y controlado por un médico con experiencia en el manejo de la hepatitis C crónica.
- La dosis recomendada de **daclatasvir** es de 60 mg una vez al día, por vía oral, con o sin alimentos.
- No se recomienda el uso de *Daklinza*® en bebés o neonatos, niños y adolescentes menores de 18 años porque no se ha establecido la seguridad y eficacia en esta población.
- *Dosis máxima en adultos*: 90 mg día vía oral
- *Dosis máxima en pacientes geriátricos*: 90 mg día vía oral

○ *Insuficiencia renal:*

No es necesario ajustar dosis según la Ficha Técnica del proveedor. No hay datos según otras fuentes.

○ *Insuficiencia hepática:*

No es necesario ajustar dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave. No hay datos en pacientes con cirrosis descompensada (4,11).

CONTRAINDICACIONES (4,11)

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Lactancia
- Embarazo
- Trasplante de hígado

Daklinza® está contraindicado para la administración conjunta con medicamentos que inducen fuertemente el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y el transportador de la glicoproteína P (gp-P) y que, por lo tanto, podrían conducir a una menor exposición y a una pérdida de eficacia del medicamento.

PRECAUCIONES

Daklinza® no se debe administrar como monoterapia. Se debe administrar en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la infección crónica por el VHC (11).

La seguridad y eficacia de la combinación de *Daklinza*® y sofosbuvir se ha evaluado en estudios clínicos, en un número limitado de pacientes con cirrosis. Están en marcha ensayos clínicos más extensos con la combinación (11).

INTERACCIONES

○ **Con riesgo grave** (4 y 12)

La administración conjunta con medicamentos que inducen fuertemente el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y el transportador de la glicoproteína P (gp-P), y que por tanto, podrían conducir a una menor exposición y a una pérdida de eficacia de *Daklinza*®. Estos principios activos son, entre otros, fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, rifampicina, rifabutina, rifapentina, dexametasona sistémica y la planta medicinal hipérico o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Claritromicina: la asociación de **daclatasvir**, sustrato del CYP3A4 y de la gp-P, con *inhibidores potentes* de la isoenzima y del transportador, puede aumentar la exposición del antivírico y el riesgo de toxicidad.

Ketoconazol, voriconazol: la asociación de **daclatasvir**, sustrato del CYP3A4, con inhibidores potentes de esta isoenzima, como el ketoconazol, puede aumentar la exposición del antivírico y el riesgo de toxicidad.

○ **Riesgo moderado** (12)

Dabigatran y apixaban: la asociación de **daclatasvir**, inhibidor de la gp-P, con sustratos de este transportador, como el dabigatran etexilato o el apixaban, pueden aumentar la exposición del anticoagulante y el riesgo de sangrado.

Amlodipino: la asociación de **daclatasvir**, sustrato del CYP3A4 con inhibidores de esta isoenzima, como el amlodipino, puede aumentar la exposición del antivírico y el riesgo de toxicidad.

Atorvastatina, pravastatina, roxubastatina, simvastatina: la asociación de **daclatasvir**, inhibidor del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1 y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP), con sustratos de algunos de estos transportadores, como la atorvastatina, puede aumentar la exposición de la estatina y el riesgo de toxicidad.

○ **Potencial de interacción con otros medicamentos**

Los inductores potentes o moderados del CYP3A4 y de la gp-P pueden reducir los niveles plasmáticos y el efecto terapéutico de **daclatasvir**.

La administración conjunta con inductores potentes del CYP3A4 y de la gp-P está contraindicada, mientras que se recomienda ajustar la dosis de *Daklinza*® cuando se administra de forma conjunta con inductores moderados del CYP3A4 o de la gp-P.

Los inhibidores potentes del CYP3A4 pueden aumentar los niveles plasmáticos de **daclatasvir**. Se recomienda ajustar la dosis de *Daklinza*® cuando se administre de forma conjunta con inhibidores potentes del CYP3A4.

Es probable que la administración conjunta de medicamentos que inhiben la actividad de la gp-P o del OCT1 tenga un efecto limitado sobre la exposición a **daclatasvir**.

Daclatasvir es un inhibidor de la gp-P, del OATP 1B1, OCT1 y de la BCRP. La administración de *Daklinza*® podría aumentar la exposición sistémica a medicamentos que son sustratos de gp-P, OATP 1B1, OCT1 o BCRP, lo que podría aumentar o prolongar su efecto terapéutico y sus reacciones adversas. Se debe tener precaución si el medicamento tiene un margen terapéutico estrecho.

Daclatasvir es un inductor muy débil del CYP3A4 y produjo una disminución del 13% en la exposición a midazolam. Sin embargo, como es un efecto limitado, no es necesario ajustar la dosis de los sustratos del CYP3A4 administrados concomitantemente.

Se recomienda consultar al CIME para un detalle más exhaustivo de todas las interacciones que presenta este medicamento. Además, se sugiere consultar las Fichas Técnicas respectivas para información sobre interacciones medicamentosas de los otros medicamentos del régimen.

EFFECTOS SOBRE EL MANEJO O LA CONDUCCIÓN

Se han notificado mareos durante el tratamiento con *Daklinza*® en combinación con sofosbuvir, alteración de la atención, visión borrosa y reducción de la agudeza visual durante el tratamiento con *Daklinza*® en combinación con peginterferón alfa y ribavirina (11).

REACCIONES ADVERSAS

El perfil de seguridad global de **daclatasvir** se basa en datos de 1899 pacientes con infección crónica por el VHC, que recibieron *Daklinza*® una vez al día en combinación con sofosbuvir con o sin ribavirina (n=363, datos agrupados) o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina (n=1536, datos agrupados) de un total de 12 estudios clínicos (11).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Arritmias cardíacas

Se han observado casos de bradicardia severa y bloqueo cardiaco cuando *Daklinza*® se utiliza junto con sofosbuvir y amiodarona, con o sin otros fármacos antiarrítmicos.

*Reacciones adversas más frecuentes en tratamientos con **daclatasvir** más sofosbuvir*

Diarrea (5%), fatiga (14%), dolor de cabeza (14%), náuseas (8%).

Parámetros a monitorizar (4)

- Hepatitis C-RNA
- RNA-VHC

EMBARAZO

Embarazo y necesidades de anticoncepción

No se debe utilizar *Daklinza*® durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Se debe continuar el uso de métodos anticonceptivos altamente efectivos durante 5 semanas después de completar el tratamiento con *Daklinza*®. Cuando *Daklinza*® se utiliza en combinación con ribavirina, se deben considerar las mismas contraindicaciones y advertencias que para ese medicamento. Se han demostrado efectos teratogénicos y/o embriocidas significativos en todas las especies animales expuestas a ribavirina. Por lo tanto, se debe tener extrema precaución para evitar el embarazo en pacientes mujeres y en parejas mujeres de pacientes varones (11).

LACTANCIA

Se desconoce si **daclatasvir** se excreta en la leche materna. Los datos farmacocinéticos y toxicológicos, disponibles en animales, muestran que **daclatasvir** y sus metabolitos se excretan en la leche. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos o niños. Se debe instruir a las madres para que no den el pecho si están tomando *Daklinza*® (11).

CONCLUSIONES

Al ser un medicamento nuevo, todavía no hay estudios con datos potentes como para alcanzar conclusiones sobre su efectividad y seguridad. Se puede leer un buen resumen en “*Síntesis de evidencia*” de la Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitaria de Andalucía (12).

Según los resultados del estudio clínico ALLY-3, **daclatasvir** y sofosbuvir es una nueva opción terapéutica a interferón y ribavirina-libre, para los pacientes no cirróticos con genotipo 3, pero muy costoso. El **daclatasvir** de 12 semanas y el régimen sofosbuvir para el genotipo 3 han producido resultados óptimos para los pacientes con cirrosis y se necesitan más estudios para determinar la duración óptima del tratamiento en este contexto. Hay muy pocos datos sobre el impacto de **daclatasvir** en mutaciones asociadas a la resistencia y respuesta al tratamiento en pacientes con el infección VHC genotipo 3 (14).

En dos ensayos clínicos patrocinados por la industria farmacéutica, se encontró lo siguiente:

- El tratamiento con **daclatasvir** más sofosbuvir se asocia a una prolongada tasa de respuesta virológica en pacientes infectados con VHC genotipos 1, 2 y 3, incluyendo a pacientes que no han respondido a terapias previas con telaprevir o boceprevir (15).
- Entre pacientes coinfectados VIH-VHC que recibieron **daclatasvir** más sofosbuvir para la infección VHC, la tasa sostenida de respuesta virológica para todos los genotipos fue del 97%, después de 12 semanas de tratamiento y del 76%, después de 8 semanas de tratamiento (16,17).

Agradecimientos: a las Dras. M. R. Mazzieri y S. Uema por la lectura crítica del manuscrito.

Revisores externos: Farm. Daniel Domosbian

Comité Editorial (Resolución HCD 320/2015 FCQ-UNC)

Dres. María Rosa Mazzieri, Susana Nuñez Montoya, Gastón Calfa, María Gabriela Ortega, Paulina Paez y Flavia Bollati.

BIBLIOGRAFÍA

- 1-Gao M, Nettles RE, Belema M, Snyder LB, Nguyen VN, Fridell RA, et al. Chemical genetics strategy identifies an VHC NS5A inhibitor with a potent clinical effect. *Nature*. 2010 May 6;465 (7294):96-100.
- 2-Disposición ANMAT 4690/2012 [En línea]. Buenos Aires: ANMAT, Ministerio de Salud de la Nación [citado: 03/12/2015]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/agosto_2012/Dispo_4690-12.pdf
- 3-Disposición ANMAT 2658/2015 [En línea]. Buenos Aires: ANMAT, Ministerio de Salud de la Nación [citado: 03/12/2015]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/abril_2015/Dispo_2658-15.pdf
- 4-Clinical Pharmacology [Internet]. EEUU: © 2015 Gold Standard/Elsevier [citado: 30/11/2015]. Disponible en: <http://www.clinicalpharmacology.com> (acceso restringido)
- 5-WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2016 [Internet]. Oslo (Norway): WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; c2009 - [actualizado 2015 Dec 16; citado 2016 feb 03]. Disponible en: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J05AX14
- 6-Pubchem [Internet]. Bethesda: National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine [citado: 17/12/2015]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/25154713>
- 7-ANMAT. Vademecum Nacional de Medicamentos [En línea]. Buenos Aires: ANMAT, Ministerio de Salud de la Nación [citado: 03/12/2015]. Disponible en: <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/presentacion.zul->
- 8- Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado. Recomendaciones para el tratamiento de la Hepatitis Crónica por Virus C. Addendum. Buenos Aires: AAEEH [citado: 12/02/2016]. Disponible en: <http://www.aaeeh.org.ar/newweb/docs/AAEEH-Addendum-Guia-tto-Hepatitis-C-Cronica.pdf>
- 9-European Association for the Study of the Liver [Internet]. Ginebra: © 2015 EASL [citado: 22/12/2015]. Disponible en: <http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2015>
- 10-Asociación Española para el Estudio del Hígado. Documento del II Consenso español sobre tratamiento de la hepatitis C [Internet]. Madrid: AEEH [citado: 22/12/2015]. Disponible en: <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2015/04/II-Conferencia-de-consenso-sobre-el-tratamiento-de-la-hepatitis-C-de-la-AEEH.pdf>
- 11-Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA [En línea]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Ministerio de Sanidad y Consumo [citado: 03/12/2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf
- 12-medinteract.net [Internet]. Barcelona: Proyectos y Desarrollos de la Plaza SL-www.medInteract.net © [citado: 17/12/2015]. Disponible en <http://www.medinteract.net/interacciones.php> (acceso restringido)
- 13- Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitaria de Andalucía. Daclatasvir en pacientes con Hepatitis C Crónica. AETSA [citado: 03/02/2015]. Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/Sintesis_evidencia_DACLATASVIR.pdf
- 14-Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, et al ALLY-3 Study Team. All-oral 12-week treatment with Daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology*. 2015 Apr;61(4):1127-35. doi: 10.1002/hep.27726. Epub 2015 Mar 10 [citado: 03/02/2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25614962>
- 15- Sulkowski M, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic VHC Infection. *N Engl J Med*. 2014; 370: 211-21.
- 16- Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, Dieterich D, Luetkemeyer A, Morgan TR, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for VHC in Patients Coinfected with HIV-1. *N Engl J Med*. 2015;373:714-25.
- 17- Solá N. Sofosbuvir. Boletín CIME. Córdoba (Argentina): Centro de Información de Medicamentos, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba; febrero de 2016.

El Boletín CIME-UNC es una publicación del Centro de Información sobre Medicamentos, destinado a profesionales sanitarios y público, disponible *on-line* en: <http://www.cime.fcq.unc.edu.ar>
 La información brindada por el CIME tiene por objeto promover el uso racional del medicamento.
 No se suministra asesoramiento médico específico. Los artículos y notas publicados en Boletín CIME-UNC no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita previa y expresa.