



Boletín CIME

Sofosbuvir*

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 **sofosbuvir**, su aprobación en Argentina y la información actual de sus datos de efectividad y seguridad.*

INTRODUCCIÓN

La hepatitis C (HC) es una enfermedad del hígado causada por el virus del mismo nombre (VHC). Este virus puede causar una infección, tanto aguda como crónica, cuya gravedad varía entre una dolencia leve, que dura algunas semanas, y una enfermedad grave de por vida. Actualmente, es un problema de Salud Pública que ocasiona unas 500.000 muertes anuales y el acceso tanto al diagnóstico como al tratamiento es limitado (1). La HC es prevalente en todo el mundo. La carga de la enfermedad en América Latina se estimó en 7,8 millones en 2010, de los cuales entre 1,6 y 2,3 millones podrían beneficiarse con los tratamientos actuales (2). La situación epidemiológica en Argentina mostró su tasa más baja en el año 2012 con un valor de 0,83 x 100.000 habitantes, estos datos se pueden leer en detalle en “Las hepatitis virales en Argentina” (3).

Clásicamente, el tratamiento de la infección crónica por el VHC se ha basado en el uso de interferón alfa (IFN-a), el que posee una eficacia limitada y efectos adversos importantes. Desde hace unos pocos años, con la aparición de fármacos antivirales de acción directa (AAD) ha cambiado la expectativa del tratamiento de la HC. Algunos AAD se encuentran en fases de estudios clínicos y otros ya están comercializados. Estos fármacos se administran vía oral, son muy efectivos y cuentan con un perfil de efectos adversos aceptable (4).

En nuestro país, en octubre del 2015 se aprobaron dos registros de **sofosbuvir**, uno de los antivirales de acción directa. También, luego de esta aprobación, se establecieron criterios de inclusión y seguimiento de los pacientes, consensuado entre el Ministerio de Salud de la Nación y las diferentes sociedades científicas para una primera etapa de tratamiento. Será el Estado

* 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.

Nacional el que garantizará la ejecución del mismo, independientemente de la cobertura que posean los pacientes (5). Desde el año 2012 el Ministerio de Salud de la Nación cuenta con el Programa Nacional de Control de las Hepatitis Virales, el cual tiene a cargo las políticas de promoción, prevención, capacitación y la provisión de los recursos necesarios para diagnóstico, seguimiento y tratamiento de las hepatitis virales.

Los dos registros aprobados por la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de **sofosbuvir** son *Probirase*® con número de registro 57811, Disposición ANMAT 8971/2015, que pertenece al laboratorio Richmond (6) y es el primer “genérico” [sic] (equivalente farmacéutico o medicamento de fuentes múltiples) en la región, y *Sovaldi*® con número de registro 57812, Disposición ANMAT 8974/2015, que pertenece al laboratorio Gador (7).

Sofosbuvir, pertenece al grupo de “*antiinfecciosos sistémicos, antivirales de acción directa: otros antivirales*”, siendo su código ATC J05AX15 (8) y su estructura química se muestra en la figura 1.

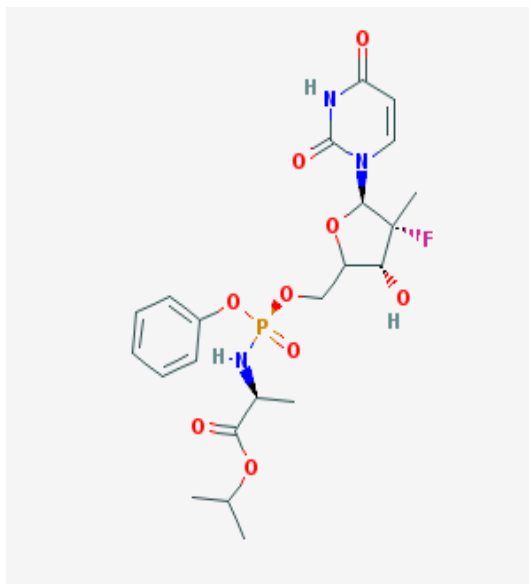


Figura 1: Fórmula química de **sofosbuvir** (9)

INDICACIONES

Tanto *Probirase*® como *Sovaldi*® fueron aprobados en Argentina, para la siguiente indicación: **tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) de genotipo 1, 2, 3 y 4 como un componente de un régimen de tratamiento combinado.**

Su condición de venta es bajo receta archivada

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” incorporando los nuevos medicamentos aprobados en Argentina (10).

En la última versión de la *Guía de Práctica Clínica* de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) (11) y en el *Documento del II Consenso español sobre tratamiento de la hepatitis C* de la Agencia Española de Enfermedades de Hígado (AEEH) (12) se han actualizado los esquemas de tratamiento durante el año 2015, incluyendo los nuevos medicamentos.

No se recomienda el uso de **sofosbuvir** en adolescentes, niños, bebés ni neonatos porque no está establecido ni la seguridad ni la eficacia del uso (13).

ACCIÓN Y MECANISMO

Sofosbuvir es un profármaco nucleotídico, que previene la replicación viral del VHC por inhibición de la actividad de la NS 5B RNA polimerasa de VHC. Este profármaco, que sufre un metabolismo intracelular para formar GS-461203, un trifosfato análogo de la uridina farmacológicamente activo, puede ser incorporado al ARN del VHC por la polimerasa NS5B y actúa como terminador de cadena. El GS-461203 no es un inhibidor de las polimerasas de ADN y ARN humanas ni un inhibidor de la polimerasa de ARN mitocondrial (13).

DOSIS

- Dependiendo del genotipo viral y de las características del paciente, se elegirá la estrategia terapéutica con **sofosbuvir**, el que debe ser administrado en combinación con algunos de los siguientes antivirales: daclatasvir, ribavirina o peginterferón alfa más ribavirina.
- En diferentes guías o en bases de datos, se sugieren diferentes opciones de tratamientos. (4,11-13) Se pueden consultar también, los distintos esquemas terapéuticos en los respectivos prospectos de los medicamentos (6,7).
- **No se recomienda la monoterapia (13).**
- *Dosis Máxima:*

Adultos: 400 mg/día.

Geriátricos: 400 mg/día.

- *Insuficiencia renal:*

No hay aún guías específicas para ajustar dosis en disfunción renal. Parecería que, en disfunción leve o moderada no sería necesario cambio de dosis. La dosis y la seguridad no están establecidas en disfunción renal severa (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] <30 ml/min/1,73 m²).

- *Insuficiencia hepática:*

No hay datos sobre ajustes de dosis en pacientes con disfunción hepática. No se ha establecido la seguridad y eficacia de **sofosbuvir** en los pacientes con cirrosis descompensada (13).

CONTRAINDICACIONES / PRECAUCIONES (13)

- Lactancia
- VHC coinfectados con HIV

- Fallo renal
- Insuficiencia renal
- Embarazo

No se dispone de datos sobre el uso de **sofosbuvir** en los pacientes con coinfección por VHC y Virus de la Hepatitis B (VHB).

Sofosbuvir debe ser usado en combinación con daclatasvir, ribavirina o peginterferon alfa/ribavirina. Por lo tanto, oportunamente deben ser consideradas las contraindicaciones de cada uno de ellos.

INTERACCIONES

- *Riesgos Severos*

La FDA advierte de una reducción grave de la frecuencia cardiaca cuando se usa el medicamento anti arritmico amiodarona junto con tratamientos combinados de antiviricos de acción directa como sofosbuvir junto con ledipasvir, simeprevir o daclatasvir (13). Esta interacción no se ha observado con sofosbuvir y amiodarona solos (14).

- *Riesgos Graves*

Se recomienda evitar la asociación de **sofosbuvir** y rifampicina que, al ser un potente inductor de la glicoproteína P (P-gp), puede reducir la concentración plasmática, con riesgo potencial de reducir la efectividad. En caso de decidir su co-administración, se deben monitorizar las concentraciones plasmáticas del **sofosbuvir** y el efecto terapéutico (carga viral). Puede ser necesario ajustar las dosis (13,14).

Presenta interacciones graves con atropina, hyosamina, fenobarbital, escopolamina, alcaloides de la Belladona, carbamazepina, tipranavir. La carbamazepina, el hipérico o Hierba de San Juan, la fenitoina, la oxcarbazepina, y la isoniacida son potentes inductores de la glicoproteína P, por lo que podrían disminuir las concentraciones plasmáticas del **sofosbuvir**.

- *Riesgos Leves*

Presenta interacciones leves con: atazanavir; cobicistat, elvitegravir; emtricitabine, tenofovir, darunavir, cobicistat, osimertinib, rolapitant. Se sugiere monitoreo clínico durante la coadministración.

El **sofosbuvir** solo debe administrarse de forma concomitante con otros antivirales de acción directa si se considera que el beneficio supera los riesgos

- *Riesgos Menores*

Presenta interacciones con carvedilol. La coadministración de **sofosbuvir** con carvedilol podría producir elevación de la concentración de sofosbuvir.

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

Debe informarse a los pacientes de que se han notificado fatiga y alteraciones de la atención, mareo y visión borrosa durante el tratamiento con **sofosbuvir** en combinación con peginterferón alfa y ribavirina.

REACCIONES ADVERSAS (13)

La seguridad de **sofosbuvir** fue evaluada en ensayos clínicos Fase 3, en los cuales este medicamento se administraba en combinación con otros, siendo a veces regímenes de tratamiento de dos o tres medicamentos. Las reacciones adversas más comunes aparecidas durante los ensayos clínicos entre, sofosbuvir, ribavirina y **sofosbuvir**, peginterferon alfa y ribavirina son:

Escalofríos (2-17 %), fatiga (38-59%), fiebre (4—18%), dolor de cabeza (24—36%), insomnio (15-25%), irritabilidad (10—13%), mialgia (6—14%), astenia y debilidad (5—21%). Otras menos frecuentes, como hiperbilirrubinemia, náuseas, prurito, sarpullido, anemia, depresión, diarrea.

Parámetros a monitorizar

Plasma- Hepatitis C-RNA

Test de embarazo

Creatinina en suero.

EMBARAZO (13)

Sofosbuvir está clasificado **categoría B** en embarazo. En tratamiento de régimen de combinación es **categoría X**.

El uso de **sofosbuvir** en combinación con ribavirina está contraindicado en mujeres embarazadas y en hombres pareja de mujeres embarazadas. La terapia con ribavirina puede causar teratogenicidad (malformación de cráneo, ojos, tracto gastrointestinal y paladar)

LACTANCIA (13)

No se conoce si **sofosbuvir** se excreta en la leche materna.

CONCLUSIONES

El momento actual respecto al tratamiento de VHC es esperanzador. Es necesario continuar con los estudios de efectividad y seguridad de los tratamientos, que incluyan una muestra representativa de pacientes, para tener mejor calidad de datos.

Los estudios de Fase III demuestran que los datos de respuesta viral sostenida (RVS 12 y RVS 24) con **sofosbuvir**, en regímenes con o sin interferon, están relacionados y, por consiguiente, se puede usar RVS 12 como respuesta de cura, en ensayos y en la práctica clínica (15).

Sofosbuvir, es de primera elección para el tratamiento de numerosos genotipos del VHC en regímenes de tratamientos con peginterferon y ribavirina. Sin embargo, su eficacia contra VHC genotipo 3, especialmente en pacientes con cirrosis, no ha sido satisfactoria. La duración óptima del tratamiento y el uso de nuevas combinaciones con otros antivirales de acción directa, debe seguir siendo estudiada (16).

En una revisión sistemática y meta-análisis proporcional se examinaron la eficacia y la seguridad de la terapia basada en **sofosbuvir** para la infección crónica por el VHC en pacientes no tratados previamente y experimentados (que ya recibieron tratamientos). Se incluyeron los ensayos clínicos que examinaron **sofosbuvir** más ribavirina (RBV) y el interferón alfa pegilado (PEG-IFN) o **sofosbuvir** más RBV, entre los adultos con infección crónica por el VHC. Los datos fueron obtenidos en las respuestas virológicas, incluyendo la respuesta virológica sostenida en la semana 12 (RVS12) después del tratamiento, las recaídas, la interrupción del tratamiento debido a un evento adverso (AE) y el avance virológico durante el tratamiento. Se concluye que el tratamiento a base de **sofosbuvir** es eficaz y seguro en el tratamiento de la infección crónica por el VHC, aunque la RVS12 en su combinación con RBV, especialmente en pacientes tratados previamente, requiere mejoras (17).

En un ensayo clínico patrocinado por la industria, se evaluó que 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 (18,19).

No hay estudios de comparación de la eficacia con diferentes medicamentos en la misma población. No hay datos de eficacia ni de seguridad de los tratamientos en la práctica real (4).

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-WHO. Hepatitis C. Organización Mundial de la Salud. [citado: 16/02/2016]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/es/>
- 2-Szabo SM, Bibby M, Young Yuan, Bonnie MK Donato, Jimenez-Mendez R, Castañeda Hernandez G et al. The epidemiologic burden of hepatitis C virus infection in Latin America. *Ann Hepatol* 2012; 11 (5): 623-35.
- 3- Ministerio de Salud de la Nación. Las hepatitis virales en Argentina [Internet]. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2014 [citado 04/03/2016]. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/sida/images/stories/4-publicaciones/pdf/2014-09_estado-de-las-artes-hepatitis-argentina.pdf
- 4- Goñi Esarte S, Zozaya Urmeneta JM. Abordaje de la hepatitis C. ¿Tiempos para la esperanza? *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra*. 2015; 23,(4): 2-11 [citado: 16/02/2016]. Disponible en: http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/9339A1CE-B771-4E11-A308-67D99D926CCD/336659/Bit_v23n4.pdf
- 5- Información pública y comunicación. Salud y sociedades científicas definieron criterios de inclusión de pacientes para tratar con Sofosbuvir [Internet]. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación [actualizado 08/11/2015; citado: 16/02/2016]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/prensa/index.php/noticias/noticias-de-la-semana/2945-salud-y-sociedades-cientificas-definieron-criterios-de-inclusion-de-pacientes-para-tratar-con-sofosbuvir>.
- 6- Disposición ANMAT 8971/2015 [En línea]. Buenos Aires: ANMAT, Ministerio de Salud de la Nación [citado 12/02/2016]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/octubre_2015/Dispo_8971-15.pdf
- 7- Disposición ANMAT 8974/2015 [En línea]. Buenos Aires: ANMAT, Ministerio de Salud de la Nación [citado 12/02/2016]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/octubre_2015/Dispo_8974-15.pdf
- 8- 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 12/02/2016]. Disponible en: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J05AX15

- 9-Pubchem [Internet]. Bethesda: National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine [citado: 15/02/2016]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/73425384#section=Top>
- 10- 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.aeeh.org.ar/neweb/docs/AAEEH-Addendum-Guia-tto-Hepatitis-C-Cronica.pdf>
- 11-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>
- 12-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>
- 13- Clinical pharmacology [Internet]. EEUU: © 2015 Gold Standard/Elsevier [citado: 30/11/2015]. Disponible en: <http://www.clinicalpharmacology.com> (acceso restringido)
- 14- medinteract.net [Internet]. Barcelona: Proyectos y Desarrollos de la Plaza SL-www.medInteract.net © [citado: 17/02/2016]. Disponible en: <http://www.medinteract.net/interacciones.php> (acceso restringido)
- 15- Yoshida EM, Sulkowski MS, Gane EJ, Herring RW, Ratziu V, Ding X, et al. Concordance of sustained virological response 4, 12, and 24 weeks post-treatment with sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C virus. Hepatology. 2015; 61: 41-5 [citado: 18/02/2016]. Disponible en: <http://www.biblioteca-cochrane.com/BCPGetDocument.asp?SessionID=%2010224057&DocumentID=CN-01049355>
- 16- Nakamura M, Kanda T, Haga Y, Sasaki R, Wu S, Nakamoto S, et al. Sofosbuvir treatment and hepatitis C virus infection. World J Hepatol. 2016;8(3):183-90 [citado: 18/02/2016]. Disponible en <http://www.wjgnet.com/1948-5182/full/v8/i3/183.htm>
- 17- Biblioteca Cochrane. Efficacy and safety of sofosbuvir-based therapy for the treatment of chronic hepatitis C in treatment-naive and treatment-experienced patients. 2014 International Journal of Antimicrobial Agents 44(2);145-51 [citado: 18/02/2016]. Disponible en: <http://www.biblioteca-cochrane.com/BCPGetDocument.asp?SessionID=%2010227907&DocumentID=SYSREV-12014047225>
- 18- 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.
- 19- Solá N. Daclatasvir. 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.