



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

“Año de la Consolidación Democrática”

DIRECCIÓN DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS
AREA DE USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

INFORME TÉCNICO N° 04- 2006:
ATAZANAVIR 150 mg tableta vía oral

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Institución: ESTRATEGIA ITS-VIH SIDA

Indicación: Tratamiento de rescate en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia adquirida en pacientes adultos

Condicion(es) clínica(s) asociada(s): Riesgo cardiovascular
Dislipidemia

Alternativas del PNME 2002: Lopinavir/ritonavir 133.33/33.3 tableta

Motivo por el cual fue solicitado: Reacción adversa que determina la suspensión del medicamento en el paciente e inexistencia de otra alternativa en el PNME

Falla terapéutica y carencia de alternativa en el PNME

Enfermedad o Situación Clínica no cubierta por los medicamentos del PNME (Enfermedad cardiovascular)

Otros Datos de la solicitud:

Bimestre	Casos estimados:	Cantidad solicitada	Cantidad Adquirida
No especifica	72	8640	No especifican



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

“Año de la Consolidación Democrática”

II. EVALUACIÓN DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME: Lopinavir/ritonavir
Indinavir
Nelfinavir

ATC/DCI: J05AE08 Atazanavir

DDD: 0.3 g vía oral
Grupo Terapéutico OMS: Antirretrovirales – Inhibidores de la Proteasa

Disponibilidad en el mercado según PERUDIS:

Compañía	Nombre comercial
----------	------------------

MEDICAMENTOS SOLICITADOS:

ATAZANAVIR 150 MG TABLETA

REYATAZ 150 MG BRISTOL MYERS SQUIBB U.S. PHARMACEUTICAL GROUP

MEDICAMENTOS ALTERNATIVOS EN PNME 2005

LOPINAVIR/RITONAVIR 133.33/33.3 MG TABLETAS

KALETRA ABBOTT LABORATORIOS S. A.
LOPIVIR PLUS LABORATORIO OKASA PHARMA PVT. LTD. INDIA
LOPIMUNE CIPLA LTD

INDINAVIR 400 MG TABLETAS

CRIXIVAN 400 mg MERCK SHARP & DOHME LABORATORIES
ELINEA 400 mg D. A. CARRION S.A.C.
ELVENAVIR 400 mg ELVETIUM S.A.
INDINAVIR 400 mg CORPORACION INFARMASA S.A.
INDINAVIR 400 mg FARMINDUSTRIA S.A.
INDINAVIR 400 mg XIAMEN MCHM LABORATORIES LTD.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

“Año de la Consolidación Democrática”

Compañía	Nombre comercial
INDINAVIR 400 mg	INDUQUIMICA S.A.
INDINAVIR 400 mg	CORPORACION MEDCO S.A.C.
INDINAVIR 400 mg	RANBAXY LABORATORIES LIMITED
INDINAVIR 400 mg	GLENMARK LABORATORIES PVT. LTD.
INDINAVIR 400mg	LIBRA S.A.
INDINEX 400 mg	INDUQUIMICA S.A.
INDIVAN 400, 400 mg	CIPLA LTD.
INDIVIR 400 mg	LAB. AC FARMA S.A. - LACFASA
RESPIDE 400 MG	CORPORACION MEDCO S.A.C.

NELFINAVIR 400 MG TABLETAS

ELFIVIR 250 mg	LABORATORIOS BIOGEN DE COLOMBIA S.A.
FARSENIL 250 mg	CORPORACION MEDCO S.A.C.
NALVIR 250 mg	RICHMOND S.A.C.I.F.
NELFEX 250 mg	INDUQUIMICA S.A.
NELFINAVIR 250 mg	CORPORACION INFARMASA S.A.
NELFINAVIR 250 mg	D. A. CARRION S.A.C.
NELFINAVIR 250 mg	FARMINDUSTRIA S.A.
NELFINAVIR 250 mg	INDUQUIMICA S.A.
NELFINAVIR 250 mg	XIAMEN MCHEM LABORATORIES LTD.
NELFINAVIR 250 mg	LAB. AC FARMA S.A. - LACFASA
NELFINAVIR 250 mg	CORPORACION MEDCO S.A.C.
NELFINAVIR 250 mg	MEDIFARMA S.A.
NELFINAVIR 250 mg	GLENMARK LABORATORIES PVT. LTD.
NELVIR 250 mg	CIPLA LTD.
VIRACEPT 250 mg	ROCHE FARMA S.A.
VIRACEPT 250 mg	PRODUTOS ROCHE QUIMICOS E FARMACEUTICOS S.A.

Fecha de búsqueda bibliográfica:

Enero 2006

Condición(es) clínicas evaluadas:

Tratamiento de la infección por VIH en
pacientes NAIVE
Tratamiento de la infección por VIH en
pacientes resistentes a otras terapias



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

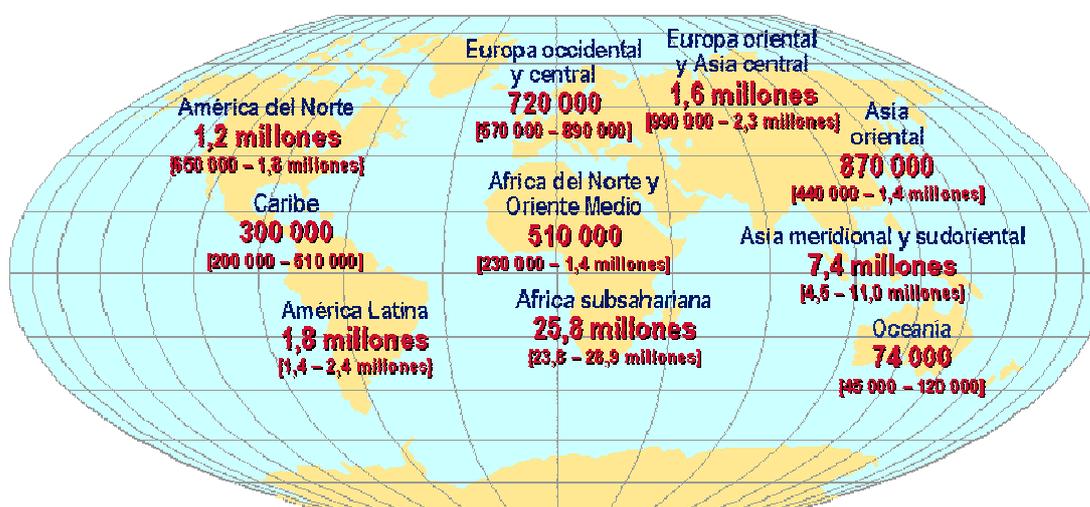
“Año de la Consolidación Democrática”

antivirales

INFECCION POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA (VIH) Y SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA (SIDA)

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se ha cobrado la vida de más de 25 millones de personas desde que fue identificado por primera vez en 1981, cosa que lo convierte en una de las epidemias más destructivas en los anales de la historia. El problema global de la enfermedad de VIH/SIDA está creciendo rápidamente: en 1999, 5.6 millones de personas fueron infectadas, 33.6 millones de personas vivían con VIH/SIDA y hubo 2.6 millones de fallecidos, el 42% más que en 1996 (UNAIDS 1999). A pesar de las recientes mejoras en el terreno del acceso al tratamiento antirretroviral y la atención en muchas regiones del mundo, en el 2005 la epidemia de SIDA acabó con la vida de 3,1 millones [2,8–3,6 millones] de personas, de las cuales más de medio millón (570 000) eran niños.

EPIDEMIA DE SIDA, DICIEMBRE DE 2005



El número total de personas que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se estima que 40,3 millones [36,79–45,3 millones], de los cuales cerca de 5 millones contrajeron el virus en 2005. Se calculan 14 000 nuevos casos diarios de infección por el VIH, de los cuales cerca del 95% se produce en los países de ingresos bajos y medianos, de



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

“Año de la Consolidación Democrática”

estos 2 000 serán menores de 15 años de edad y 12 000 adultos jóvenes (entre 15 y 49 años de edad), de los cuales cerca del 50% son mujeres.

Se estima que el número de personas que viven con el VIH en América Latina es de 1,8 millones. (ver cuadro anexo). Brasil da cuenta de más de una tercera parte de los 1,8 millones de personas que viven con el VIH en América Latina. No obstante, la prevalencia más alta del VIH se encuentra en los países más pequeños, Belice, Guatemala y Honduras, donde cerca del 1% o más de los adultos estaban infectados por el VIH a finales de 2003. En casi todos los países latinoamericanos, los niveles más altos de infección por el VIH se encuentran entre varones que tienen relaciones sexuales con varones. Se estima que corresponden a las relaciones sexuales entre varones el 25-35% de los casos notificados de SIDA en países como Argentina, Bolivia, Brasil, Guatemala y Perú.

	Adultos y niños que vivían con el VIH	Nuevas infecciones por el VIH en adultos y niños	Prevalencia del VIH en adultos (%)	Defunciones de adultos y niños por SIDA
2005	1,8 millones [1,4-2,4 millones]	200 000 [130 000-360 000]	0,6 [0,5-0,8]	66 000 [52 000-86 000]
2003	1,6 millones [1,2-2,1 millones]	170 000 [120 000-310 000]	0,6 [0,4-0,8]	59 000 [46 000-77 000]

A nivel nacional, los niveles de infección por el VIH entre mujeres embarazadas en el Perú se ha mantenido bajo (0,2% en 2002, según los últimos datos disponibles) (Ministerio de Salud del Perú, 2004). No obstante, se ha registrado una prevalencia del VIH mucho más elevada entre varones que tienen relaciones sexuales con varones: del 6-12% en las ciudades de Arequipa, Iquitos, Pucallpa y Sullana, y de hasta el 23% en Lima, según un estudio realizado en 2002 (Ministerio de Salud del Perú, 2005). En todas esas ciudades, salvo en las dos primeras, los niveles de infección han aumentado desde 2000.

Según la Organización Mundial de la Salud deben tenerse en cuenta los siguientes aspectos al seleccionar los regímenes antirretrovirales, tanto a nivel individual como de programa: potencia, efectos secundarios, necesidad de monitorización mediante pruebas de laboratorio, posibilidad de mantener futuras opciones terapéuticas, observancia del tratamiento, enfermedades concomitantes (por ejemplo, coinfecciones, alteraciones metabólicas), embarazo o la posibilidad de embarazo, polifarmacia (es decir, las posibles interacciones farmacológicas). La posibilidad de infección por cepas de virus con sensibilidad reducida a uno o varios antirretrovirales, incluidas las que resultan de una exposición anterior a antirretrovirales administrados con fines profilácticos o terapéuticos así como la disponibilidad y el costo.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

“Año de la Consolidación Democrática”

Aunque disponibles para sólo una minoría de las personas que viven con VIH/SIDA, la terapia antiretroviral de gran actividad (TARGA) está asociada a una mejoría en el pronóstico de la enfermedad. Esos regímenes consisten en tres o más medicamentos, a menudo con diferentes esquemas de dosis, requerimientos de alimentación y efectos adversos. Muchos pacientes que reciben terapia antiretroviral, también toman otros medicamentos para prevenir o tratar las infecciones oportunistas. También es muy común que ingieran vitaminas, suplementos nutritivos y productos naturales. En estas poblaciones ocurren a menudo interacciones medicamentosas de importancia clínica, como resultado de estas combinaciones.

Además, el ser visto tomando medicamentos anti-VIH puede resultar en un estigma social y para aquellos sin un seguro o subsidio gubernamental, el costo de esas combinaciones puede ser prohibitivo. Finalmente, la asociación de otras condiciones de morbilidad, como depresión, complicaciones cognitivas y motoras, asociadas al VIH o de la conducta, como uso de drogas, son relativamente comunes en las personas que viven con VIH/SIDA. Todos esos factores pueden contribuir a fallos en el cumplimiento del TARGA.

En la población general, las tasas de las personas que no cumplen con cualquier régimen médico varía de 15%-93%, con tasas promedio estimadas de 50% (Sackett 1979, Ickovics 1997, Singh 1996). Desafortunadamente, los beneficios completos de la terapéutica con TARGA pueden requerir un cumplimiento casi perfecto (Friedland 1999). Sin la supresión sostenida de la replicación viral, las cepas virales resistentes a las drogas pueden desarrollarse más fácilmente (Gallant 2000). La monitorización de pacientes con regímenes conteniendo inhibidor de proteasa (IP), mostraron que el tomar los medicamentos de forma irregular, el no cumplimiento del régimen y otras causas de dosificaciones por debajo de la dosis óptima, llevaron a un dramático rebote de la carga viral suprimida anteriormente (Katzenstein 1997). Esto puede llevar a un fallo en el tratamiento y limitar las opciones para terapias alternativas antirretrovirales, debido a resistencia cruzada entre las drogas para el VIH (Hirsch 1998).

La resistencia cruzada es muy común entre los inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósido (ITRNNs) y también se ve con algunos inhibidores de la transcriptasa reversa nucleósido (ITRNs) y la amplia resistencia cruzada entre los inhibidores de la proteasa IPs, podrían desarrollar un serio problema en el futuro muy cercano (Vella 1997). Además, se ha comprobado la transmisión de cepas de VIH resistentes a drogas que incluyen zidovudina, lamivudina y nevirapina en el tratamiento de pacientes desinformados, muestran a la salud pública las consecuencias de un mal cumplimiento del tratamiento (Wainberg 1998). Los factores asociados con la aceptación de los medicamentos incluyen: las características demográficas, conocimientos, actitudes y comportamiento social de los pacientes, la relación médico - paciente y los regímenes terapéuticos (Stewart 1989).



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

“Año de la Consolidación Democrática”

Los factores asociados con el cumplimiento de la terapia antiretroviral de VIH no son completamente entendidos y pueden incluir la selección de los regímenes de tratamiento, su efectividad, efectos adversos, características del paciente, y la naturaleza de los servicios de salud, incluyendo la ayuda al paciente y la educación (Crespo-Fierro 1997; Ickovics 1997; Aversa 1996; Singh 1996; Lerner 1998). Mientras que las condiciones incluidas en los estudios sobre la falta de cumplimiento de los tratamientos de VIH revisados por Haynes (Haynes 1999) fueron agudas y crónicas, ninguno contempló la gran cantidad de píldoras o la complejidad de los regímenes de tratamiento de TARGA. El estigma social, la negativa, el alto costo de los medicamentos y la juventud de los pacientes comparada con la de la mayoría de las enfermedades crónicas, también sitúa a los regímenes de VIH/SIDA Y TARGA, diferentes de los tratamientos de la mayoría de las condiciones de salud crónicas. Aunque el tratamiento farmacológico de otras enfermedades crónicas puede aumentar la calidad de vida y prevenir las secuelas adversas, incluyendo la muerte, pocos medicamentos han alterado el pronóstico de una condición crónica mortal como el TARGA. A diferencia de la mayoría de los medicamentos, aun periodos cortos de no cumplimiento de los regímenes TARGA pueden hacerlos permanentemente inefectivos, con pocas posibilidades de éxito al usar otras opciones. La aplicabilidad limitada de los estudios sobre la falta de cumplimiento de los regímenes para VIH es la razón para realizar intervenciones para estudiar como mejorar la misma entre las personas con regímenes TARGA

**FÁRMACOS UTILIZADOS PARA TRATAR LA INFECCIÓN POR VIH:
ANTIRRETROVIRALES**

El objetivo del tratamiento antiretroviral es reducir al máximo la carga viral en plasma y durante el mayor tiempo posible; se debe iniciar antes de que la lesión del sistema inmunológico sea irreversible. Sin embargo, es preciso valorar la relación entre la necesidad de tratamiento farmacológico precoz y el riesgo de toxicidad. Se requiere compromiso y una estricta adhesión al tratamiento durante muchos años; la pauta elegida debe tener en cuenta la conveniencia y la tolerancia del paciente.

La combinación de tres o cuatro fármacos reduce la aparición de resistencias; estas combinaciones deben tener actividad aditiva o sinérgica, mientras se asegure que su toxicidad no sea aditiva. Se debe considerar la investigación de resistencia a los antivirales, sobre todo en caso de fracaso terapéutico. Se puede extraer sangre para medir la carga viral y de esta manera determinar la cantidad de VIH presente. Cuanto menor la carga viral, menor será la cantidad de VIH circulante en sangre. Se ha demostrado que el riesgo de transmisión vertical de la infección por VIH aumenta cuando la carga viral materna es mayor durante el embarazo y el parto.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

“Año de la Consolidación Democrática”

Los tipos de fármacos que se utilizan para el tratamiento de la infección por VIH pueden clasificarse de la siguiente manera:

- Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (Inhibidores análogos nucleósidos de la transcriptasa inversa): Este tipo de fármacos incluye al primer fármaco anti-VIH comercializado: la zidovudina (ZVD, conocida también como AZT), la lamivudina (3TC), la didanosina (ddI), la estavudina (d4T) y el abacavir (ABC).
- Inhibidores no análogos nucleósidos de la transcriptasa inversa: Este tipo de fármacos incluye la nevirapina (NVP), la delavirdina y el efavirenz.
- Inhibidores de la proteasa: este tipo de fármacos incluyen amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir. Ritonavir a dosis bajas se administra en combinación con indinavir, lopinavir o saquinavir como potenciador.

Durante los últimos cinco años, los resultados de los estudios clínicos realizados sobre adultos han demostrado que la terapia combinada está relacionada con una supresión prolongada de la replicación viral, con marcadas disminuciones de la carga viral y con un retardo en la aparición de resistencia viral. Estos efectos parecen traducirse en beneficios clínicos (Hammer 1997, Morcroft 2000).

Los tratamientos para los pacientes portadores de infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) pertenecen al grupo de las tecnologías sanitarias en fase de evolución rápida. Esto se ha expresado en la aparición, en un lapso de pocos años, de una amplia gama de combinaciones de fármacos y de esquemas de tratamiento. Las sustancias evaluadas en ensayos clínicos relacionados con Sida son ya más de 300, y la cantidad de estudios ha experimentado un incremento importante en el último quinquenio. Más de 200 artículos calificados como ensayos controlados sobre terapia antiretroviral son registrados cada año en Medline. Este universo de estudios contiene una gran variedad de opciones terapéuticas, ya sea por las combinaciones de fármacos utilizadas, por las dosis o formas de administración, o por las distintas condiciones basales de los pacientes

FARMACOLOGIA DE ATAZANAVIR

Atazanavir es un medicamento esencial considerado en la 14^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud³, el cual no se encuentra dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente⁴ (PNME 2005).



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

“Año de la Consolidación Democrática”

Atazanavir es un azapeptido inhibidor de la proteasa del VIH-1. Selecciona e inhibe el procesamiento específico del virus de las proteínas víricas Gag-Pol en las células infectadas por VIH-1, previniendo la formación de viriones maduros y la infección de otras células.

In vitro muestra actividad anti-VIH-1 (CI50 de 2-5 nM) frente a una serie de aislados del VIH en ausencia de suero humano. Las combinaciones de atazanavir con estavudina, didanosina, lamivudina, zidovudina, nelfinavir, indinavir, ritonavir, saquinavir o amprenavir en células mononucleares de sangre periférica infectadas por VIH mostraron efectos aditivos y no produjeron actividad anti-VIH antagonista ni potenció los efectos citotóxicos a las concentraciones más elevadas utilizadas para la evaluación antiviral.

Se ha descrito la aparición de cepas de VIH-1 resistentes a atazanavir, tanto in vitro como in vivo, tras varios meses de tratamiento. Las mutaciones más frecuentemente encontradas son N88S, I50L, I84V, A71V y M46I, con la peculiaridad que la mutación I50L reduce la sensibilidad de atazanavir, pero incrementa la de otros IP (amprenavir, lopinavir, nelfinavir, etc.). Esta mutación fue detectada inicialmente en el 100% de los aislados de pacientes naive resistentes a atazanavir en un tiempo medio de 62 semanas.

A diferencia de los pacientes naive, esta mutación sólo se encontró en el 29% de pacientes previamente tratados y en ninguno de los tratados con atazanavir/saquinavir con resistencia a atazanavir. En pacientes previamente tratados, la susceptibilidad de atazanavir se mantiene para la mayoría de los aislados resistentes a 1 ó 2 IP (86%), pero se ve reducida para aislados resistentes a ≥ 3 IP (25%). No parece existir un patrón de resistencia cruzada entre atazanavir y cualquier IP.

Atazanavir está indicado para el tratamiento en adultos infectados por el VIH-1 previamente tratados y en combinación con otros antirretrovirales.

La dosis recomendada de Atazanavir es de 300 mg, junto con 100 mg de ritonavir, una vez al día con las comidas (el ritonavir se utiliza como potenciador de la farmacocinética del atazanavir).

Cuando se administran en combinación atazanavir, ritonavir y didanosina, se recomienda que la didanosina se tome 2 h después de la administración de atazanavir y ritonavir.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración renal. No existen datos farmacocinéticos disponibles en insuficiencia renal, pero se espera que el impacto de la misma sobre la eliminación de atazanavir sea mínimo. Se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se debe administrar en caso de insuficiencia moderada o grave. Atazanavir se metaboliza y elimina principalmente en el hígado. No hay



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

“Año de la Consolidación Democrática”

estudios, pero se espera que las concentraciones de atazanavir/ritonavir aumenten en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

La administración de atazanavir junto con una comida ligera o con alto contenido en grasas disminuyó el coeficiente de variación del ABC y de la Cmax en aproximadamente la mitad frente a la administración en ayunas. Presenta una biodisponibilidad del 68% tras la administración de dosis múltiples. Se une en aproximadamente un 86% a las proteínas séricas. Sufre metabolismo a través de enzimas microsomales hepáticas, principalmente por la isoenzima CYP3A4. Posteriormente los metabolitos se eliminan vía biliar. Presenta una mínima eliminación renal, detectándose únicamente el 7% del medicamento inalterado tras la administración de una dosis.

SEGURIDAD DE ATAZANAVIR

Atazanavir esta clasificado como categoría B de la FDA^{5,6,7}. Concentraciones en la leche materna han sido reportadas entre 1 a 10% de las concentraciones totales en el plasma materno.⁴

Atazanavir puede administrarse mediante una sola toma diaria, lo que puede suponer una ventaja en determinados pacientes que presenten dificultades de adherencia al tratamiento.

Atazanavir se metaboliza a través de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 y además es un inhibidor de la enzima, por lo que no se debe administrar en combinación con medicamentos que se metabolizan por esta vía. El uso concomitante de omeprazol con atazanavir y ritonavir provoca un descenso en la biodisponibilidad de atazanavir, mediante un mecanismo desconocido. Esta circunstancia ha sido objeto de alertas de seguridad en varios países del mundo, incluido el nuestro, en la que se recomienda no asociar la combinación de antirretrovirales a omeprazol u otros inhibidores de la bomba de protones. También se recomienda precaución con los anti-H2.

Atazanavir se presenta en cápsulas acondicionadas en blisteres, y en frascos con comprimidos/cápsulas sueltas. Las principales interacciones medicamentosas encontradas se muestran en la tabla anexa:

Contraindicado	Importante	Moderada
Alprazolam (teórica)	Amiodarone (probable)	Fentanilo (establecida)





MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

“Año de la Consolidación Democrática”

Contraindicado	Importante	Moderada
Cisaprida (probable)	Amitriptilina (teórica)	Saquinavir (probable)
Clonazepam (teórica)	Amlodipino (teórica)	Trazodona (probable)
Diazepam (teórica)	Atorvastatina (teórica)	
Dihidroergotamina (teórica)	Cerivastatina (teórica)	
Ergoloide Mesiloates (teórica)	Clarithromycin (teórica)	
Ergonovine (teórica)	Clomipramine (teórica)	
Ergotamine (teórica)	Diltiazem (establecida)	
Methiloergonovine (teórica)	Disopyramide (probable)	
Methysergide (teórica)	Esomeprazole (teórica)	
Midazolam (teórica)	Felodipine (teórica)	
Pimozide (probable)	Garlic (probable)	
St John's Wort (probable)	Imipramine (teórica)	
Triazolam (teórica)	Indinavir (teórica)	
	Irinotecan (teórica)	
	Lansoprazole (teórica)	
	Lidocaine (probable)	
	Lofepamine (teórica)	
	Lovastatin (teórica)	
	Nevirapine (teórica)	
	Nicardipine (teórica)	
	Nifedipine (teórica)	
	Omeprazole (establecida)	
	Pantoprazole (teórica)	
	Quinidine (probable)	
	Rabeprazole (teórica)	
	Rifabutin (probable)	
	Rifampin (teórica)	
	Sildenafil (teórica)	
	Simvastatin (teórica)	
	Tenofovir Disoproxil Fumarate (teórica)	
	Trimipramine (teórica)	
	Verapamil (teórica)	



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

“Año de la Consolidación Democrática”

Los datos de seguridad de la posología de 300 mg diarios de atazanavir potenciado con ritonavir son limitados, ya que esta combinación únicamente se ha evaluado en un ensayo clínico donde se asocia con tenofovir, que disminuye las concentraciones plasmáticas de atazanavir, por lo que los pacientes del ensayo estuvieron expuestos a una menor cantidad de fármaco y por tanto el perfil de seguridad podría ser diferente.

En todos los ensayos clínicos, los efectos adversos más frecuentes son: náuseas, dolor de cabeza e ictericia. Los cuadros de ictericia e hiperbilirrubinemia, originados por una inhibición de la conjugación de la bilirrubina por parte del fármaco, son reversibles y no se han asociado a toxicidad hepática. La frecuencia de ictericia es mayor cuando atazanavir se asocia a ritonavir (15%).

En el ensayo atazanavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir (AI424-045) las frecuencias respectivas de hiperbilirrubinemia fueron de 49% versus menos de 1%; de ictericia 16% versus 0% e ictericia conjuntival 16% versus 0%. La hiperbilirrubinemia esta asociada a una inhibición enzimática de la conjugación de la bilirrubina, sin embargo la producción de la bilirrubina (hemólisis), su transporte (albúmina), su captación y liberación por parte de los hepatocitos no parece estar afectado por atazanavir.

En los ensayos clínicos se ha puesto de manifiesto una menor alteración del metabolismo lipídico con atazanavir que con otros IP y con efavirenz: menor incremento del colesterol total, del colesterol LDL y de triglicéridos. No está probada una menor incidencia de lipodistrofia y de efectos cardiovasculares con atazanavir.

En el ensayo atazanavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir las frecuencias respectivas de variación de la colesterolemia total respecto del valor basal fueron de -8% versus +6%, el incremento de la tasa de colesterol LDL fue de -10% a +1% y la variación en la trigliceridemia -4% versus +30%. El uso de hipolipemiantes fue menos frecuente en el brazo atazanavir/lopinavir 8% versus 19% sin embargo los problemas de lipoatrofias y lipohipertrofias no fueron más frecuentes en el grupo atazanavir/ritonavir que en el grupo lopinavir/ritonavir.

Estudios preclínicos pusieron de manifiesto un alargamiento del intervalo QT en pacientes tratados con atazanavir. Además, en un estudio clínico se observaron prolongaciones asintomáticas del intervalo PR. Por estos motivos, se debe tener precaución en pacientes con problemas de conducción cardiaca o que tomen concomitantemente otros fármacos que afecten a la misma.

Estudios de farmacología animal han puesto en evidencia un riesgo de alargamiento del intervalo QT, y en un ensayo randomizado a doble ciego en individuos sanos reflejo un alargamiento del intervalo PR dosis dependiente; sin embargo en el transcurso de los ensayos clínicos no se ha demostrado ninguna alteración del intervalo QC, ni torsades de



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

“Año de la Consolidación Democrática”

pointes, ni muerte súbita. La literatura recomienda emplearse con prudencia en aquellos pacientes con problemas conocidos de la conducción cardíaca.

Atazanavir no se debe administrar con simultáneamente con productos que contengan extractos de la hierba de San Juan, ya que puede esperarse que originen una disminución de los niveles plasmáticos de atazanavir.

Atazanavir Se debe administrar con precaución en pacientes con problemas preexistentes en la conducción o cuando se administren medicamentos capaces de inducir prolongaciones en la conducción, ya que atazanavir ha mostrado prolongaciones en el intervalo PR del electrocardiograma. Asimismo pacientes hemofílicos tipo A y B, ya que se han comunicado casos de aumentos de hemorragias, que incluyen enartrosis y hematomas de piel espontáneos.

EFICACIA DEL ATAZANAVIR EN HIV/SIDA

La eficacia de atazanavir se mostró en pacientes previamente tratados con terapia antirretroviral en los cuales se comparó la actividad de 300 mg/día de atazanavir en combinación con 100 mg/día de ritonavir frente a lopinavir/ritonavir (cada régimen en combinación con tenofovir). En base a la información clínica y virológica no se espera eficacia en pacientes con cepas resistentes a múltiples inhibidores de la proteasa (>4 mutaciones de IP).

En los ensayos clínicos con pacientes VIH (+) se miden variables que hacen referencia a la respuesta virológica (copias de ARN viral en sangre) e inmunitaria (recuento de CD4+).

Ensayos en pacientes pretratados (no NAIVE)

Se conocen los resultados de dos ensayos clínicos fase III, aleatorizados, no ciegos, frente a lopinavir realizados sobre pacientes que ya habían sido tratados con otros esquemas de TARGA. Sólo uno de ellos emplea la dosis de 300 mg de atazanavir potenciado con 100 mg de ritonavir.

El ensayo clínico empleado para conseguir la autorización por parte de la EMEA (n = 358) tiene un diseño de no inferioridad y en él se compara atazanavir a dosis de 300 mg potenciado con 100 mg de ritonavir, con 400 mg de lopinavir potenciado con 100 mg de



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

“Año de la Consolidación Democrática”

ritonavir 2 veces al día (Lopinavir/ritonavir) y con la asociación de 400 mg de atazanavir más 1.200 mg de saquinavir, durante 48 semanas, en los tres casos incluidos en regímenes de TARGA que contenían además tenofovir y un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido. Los pacientes tenían una carga viral ≥ 1.000 copias/mL y CD4+ ≥ 50 células/ μ L, y habían fracasado al menos a dos esquemas previos de TARGA que contuviesen antirretrovirales de todos los grupos; la población del estudio se puede considerar como moderadamente pretratada. Se mide la respuesta virológica al tratamiento, de modo que la variable de valoración primaria es la diferencia promedio en cuanto al tiempo del cambio respecto al valor basal de ARN del virus a lo largo de 24 semanas: no hay diferencias en eficacia entre atazanavir potenciado con ritonavir y Lopinavir/ritonavir, mientras que los resultados de la combinación de atazanavir con saquinavir fueron inferiores. Un análisis del subgrupo de pacientes con más de 4 mutaciones que confieren resistencia a los IP, muestra que en estos pacientes el tratamiento con Lopinavir/ritonavir ofrece mejores resultados que el tratamiento con atazanavir más ritonavir.

En el otro ensayo clínico, que únicamente se encuentra disponible en el dossier de autorización de la FDA, se enfrenta atazanavir a dosis de 400 mg con Lopinavir/ritonavir, ambos incorporados a un régimen de TARGA. Los 290 pacientes reclutados debían haber fracasado con un esquema terapéutico previo que contuviese un IP. Como variable de valoración primaria se mide la variación de la carga viral a las 24 semanas con respecto al inicio del tratamiento. La respuesta es favorable a Lopinavir/ritonavir: $-2,16$ log₁₀ copias/mL frente a $-1,73$ log₁₀ copias/mL para atazanavir. El recuento de CD4+ también es favorable a Lopinavir/ritonavir (101 vs. 121 células/ μ L), aunque esta pequeña diferencia tiene una significación clínica poco relevante.

Ensayos en pacientes NAIVE (sin tratamiento previo)

En tres ensayos clínicos comparativos, atazanavir (400 mg/día) administrado a dosis de 400 mg diarios durante 48 semanas presenta una eficacia similar a nelfinavir y efavirenz en cuanto a respuesta virológica e inmunológica (no ha supuesto diferencias tanto en el recuento de linfocitos CD4+ como en la carga viral), respecto al tratamiento de referencia en primera línea (efavirenz+lamivudina+zidovudina; nelfinavir + lamivudina + estavudina)



“Año de la Consolidación Democrática”

COSTOS DEL MEDICAMENTO

No se han identificado en las bases consultadas, estudios farmacoeconómicos publicados. Entre otras consideraciones para la adquisición, prescripción y uso de medicamento se muestran los precios comparativos en el caso de adultos se muestra en la siguiente tabla: Coste del tratamiento y comparación con la terapia de referencia^{8, 9}

Medicamento	Precio tableta	dosificación	Nro tabletas/día	COSTO TOTAL	Δ S/ (%)
LOPINAVIR + RITONAVIR 133.3 mg/33.3mg tab	1.88	400/100mg/12h	6	11.28	- 100%
SAQUINAVIR 200 mg tab	0.77	1000mg/12h	10	7.7	- 3.58 31.74%
ATAZANAVIR 150 mg tab	15.88	300mg/24h	2	31.66	S/. 20.38 +180.67%

III. CONCLUSIONES

1. De acuerdo a la revisión realizada y a la evidencia encontrada se puede afirmar que el costo del tratamiento con atazanavir más ritonavir resulta entre un 25% y un 65% más caro que el tratamiento con otros IP.
2. El Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales incluye varios IP: nelfinavir, ritonavir, indinavir y lopinavir/ritonavir.
3. Únicamente un ensayo clínico apoya la posología aprobada en la UE para atazanavir, en el mencionado ensayo atazanavir/ritonavir demuestra no ser inferior a lopinavir/ritonavir en pacientes pretratados. El tratamiento con ritonavir no es adecuado en pacientes que presenten más de 4 mutaciones a los IP.
4. Atazanavir parece presentar una menor incidencia de alteraciones lipídicas que el resto de los IP, sin embargo la repercusión favorable de esta característica sobre la lipodistrofia y el riesgo de accidente cardiovascular no está demostrada. Atazanavir presenta la posología más favorable de todos los IP, una administración diaria, aunque son necesarias dos cápsulas para completar la dosis de 300 mg y los 100 mg de ritonavir.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

“Año de la Consolidación Democrática”

5. Atazanavir puede tener utilidad en pacientes pretratados (multiresistentes) con hiperlipemias severas debidas al tratamiento con un IP o en aquellos en los que la posología de una administración diaria tenga una repercusión muy grande en la adherencia al tratamiento. El hecho de que atazanavir no induzca resistencias a otros IP le otorga validez como esquema terapéutico de IP de primera línea en pacientes previamente tratados con otros grupos de antirretrovirales. Sin embargo, la menor eficacia observada en pacientes multiresistentes reduce su utilidad tras el fracaso con regímenes terapéuticos que contengan IP.
6. Por las razones descritas anteriormente, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de **atazanavir 150mg tabletas** medicamento, autorizada por la Estrategia Sanitaria ITS-VIH SIDA:
 - a) No se encuentra justificada para el inicio del tratamiento en pacientes naive.
 - b) No se encuentra justificada para el tratamiento de pacientes con problemas cardiacos (principalmente enfermedades de la conducción cardiaca)
 - c) Se encuentra justificada para el Tratamiento de la infección HIV en pacientes adultos previamente tratados que cumplan con las tres condiciones siguientes:
 - hayan fracasado a tratamiento antiretroviral previo, teniendo en cuenta que no se espera eficacia con atazanavir en aquellos pacientes con cepas virológicas multiresistentes a inhibidores de proteasas (>4 mutaciones)
 - presenten hiperlipidemia, especialmente mixta
 - no presenten enfermedad colestásica previa

IV. BIBLIOGRAFIA:

1. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Disponible en <http://www.whocc.no/atcddd/>
2. Ministerio de Salud del Perú. Base de Datos PERUDIS. Accesado en noviembre del 2005.
3. Organización Mundial de la Salud. 14º Lista Modelo de Medicamentos Esenciales, con acceso en http://www.who.int/medicines/publications/EML14_SP.pdf
4. Ministerio de Salud. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005, con acceso en http://www.minsa.gob.pe/infodigemid/degeco/PNME_2005.pdf
5. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain 2005. British Nacional Formulary N° 50. Disponible en <http://www.bnf.org/bnf/bnf/current/openat/>. Accesado Noviembre 2005.
6. Drug Dex – Micromedex. Disponible en <http://www.thomsonhc.com/home>. Accesado en Noviembre del 2005
7. Thompson – Micromedex Drug Information for the Health Care Professional, Volume 1, USP DI 24th Edition, 2005.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

“Año de la Consolidación Democrática”

8. Sistema electrónico de adquisiciones y contrataciones del Estado (SEACE), accesado en noviembre del 2005 en <http://www.seace.gob.pe/>
9. Ministerio de Salud del Perú. Base de Precios DEAUM. Accesado en noviembre del 2005.
10. EMEA Public Statement, EMEA/CHMP/202649/2004, 21 December 2004 (<http://www.emea.eu.int>).
11. Cohen C, Nieto-Cisneros L, Zala C, Fessel WJ, Gonzalez-Garcia J, Gladysz A, McGovern R, Adler E, McLaren C; BMS AI424-043 Study Group. Comparison of atazanavir with lopinavir/ritonavir in patients with prior protease inhibitor failure: a randomized multinational trial. *Curr Med Res Opin.* 2005 Oct;21(10):1683-92.
12. Mobius U, Lubach-Ruitman M, Castro-Frenzel B, Stoll M, Esser S, Voigt E, Christensen S, Rump JA, Fatkenheuer G, Behrens GM, Schmidt RE. Switching to atazanavir improves metabolic disorders in antiretroviral-experienced patients with severe hyperlipidemia. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005 Jun 1;39(2):174-80.
13. Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, Coco J, DeJesus E, Lazzarin A, Lichtenstein K, Rightmire A, Sankoh S, Wilber R. Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. *AIDS.* 2005 Apr 29;19(7):685-94.
14. Feldt T, Oette M, Kroidl A, Gobels K, Leidel R, Sagir A, Kuschak D, Haussinger D. Atazanavir for treatment of HIV infection in clinical routine: efficacy, pharmacokinetics and safety. *Eur J Med Res.* 2005 Jan 28;10(1):7-10.
15. Grover SA, Coupal L, Gilmore N, Mukherjee J. Impact of dyslipidemia associated with Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) on cardiovascular risk and life expectancy. *Am J Cardiol.* 2005 Mar 1;95(5):586-91.
16. Anon. Boosted Reyataz comparable to Kaletra. *AIDS Patient Care STDS.* 2005 Jan;19(1):60. Sólo resumen.
17. Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, Powderly WG, Pokrovskiy V, Delfraissy JF, Jemsek J, Rivero A, Rozenbaum W, Schrader S, Sension M, Vibhagool A, Thiry A, Giordano M. Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004 Aug 15;36(5):1011-9.
18. Wood R, Phanuphak P, Cahn P, Pokrovskiy V, Rozenbaum W, Pantaleo G, Sension M, Murphy R, Mancini M, Kelleher T, Giordano M. Long-term efficacy and safety of atazanavir with stavudine and lamivudine in patients previously treated with nelfinavir or atazanavir. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004 Jun 1;36(2):684-92.
19. Taburet AM, Piketty C, Chazallon C, Vincent I, Gerard L, Calvez V, Clavel F, Aboulker JP, Girard PM. Interactions between atazanavir-ritonavir and tenofovir in heavily pretreated human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004 Jun;48(6):2091-6.
20. Murphy RL, Sanne I, Cahn P, Phanuphak P, Percival L, Kelleher T, Giordano M. Dose-ranging, randomized, clinical trial of atazanavir with lamivudine and stavudine in antiretroviral-naive subjects: 48-week results. *AIDS.* 2003 Dec 5;17(18):2603-14.
21. Haas DW, Zala C, Schrader S, Piliero P, Jaeger H, Nunes D, Thiry A, Schnittman S, Sension M; Protocol AI424-009 Study Group. Therapy with atazanavir plus saquinavir in patients failing highly active antiretroviral therapy: a randomized comparative pilot trial. *AIDS.* 2003 Jun 13;17(9):1339-49.
22. Sanne I, Piliero P, Squires K, Thiry A, Schnittman S; AI424-007 Clinical Trial Group. Results of a phase 2 clinical trial at 48 weeks (AI424-007): a dose-ranging, safety, and efficacy comparative trial of atazanavir at three doses in combination with didanosine and stavudine in antiretroviral-naive subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003 Jan 1;32(1):18-29.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

“Año de la Consolidación Democrática”

23. Drusano GL, Bilello JA, Preston SL, O'Mara E, Kaul S, Schnittman S, Echols R. Hollow-fiber unit evaluation of a new human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor, BMS-232632, for determination of the linked pharmacodynamic variable. J Infect Dis. 2001 Apr 1;183(7):1126-9. Epub 2001 Mar 1.
24. RCP de Reyataz®. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Marzo de 2004. En <http://www.emea.eu.int> (consultado el 05/12/05).
25. UK Medicines Information Pharmacists Group. Atazanavir. New Medicines Profile, nº 04/15, December 2004. En: <http://www.ukmi.nhs.uk> (consultado el 05/12/05).
26. London HIV New Drugs Group. Atazanavir Update. Guidance Document, March 2004. En: <http://www.londonpharmacy.nhs.uk> (consultado el 05/12/05).
27. The British HIV Association. Clinical Guideline for Atazanavir, May 2004. En: <http://www.bhiva.org/consortium/Atazanavir.html> (consultado el 05/12/05).
28. Prescrire Redaction. Atazanavir (Reyataz) 7e inhibiteur de la protéase du HIV: un dossier encore insuffisant. La Revue Prescrire 2004;253:576-1-576-5.

Lima, 31 de Enero de 2006

SVL/MHP/mhp