

*"Año de la Consolidación democrática"*

**DIRECCION DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS**

**Área de Uso Racional de Medicamentos**

**INFORME TECNICO N° 08-2006**

**ESTAVUDINA/LAMIVUDINA/NEVIRAPINA 40/150/200 MG**

**I. DATOS DE LA SOLICITUD**

Institución Solicitante:	ESTRATEGIA ITS-VIH SIDA
Medicamento Solicitado:	Estavudina/Lamivudina/Nevirapina 40/150/200 mg tabletas
Alternativas del PNME 2005:	Estaduvina 40mg tabletas Lamivudina 150mg tableta Nevirapina 200mg tableta
Condición (es) clínica (s):	Tratamiento NAIVE de infección por VIH en adultos
Dosificación señalada en solicitud:	
a) Adulto:	2 tabletas día
Número de casos estimados anual:	2006: 404
Cantidad solicitada para un bimestre:	2006: 96,960 tab

**II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:**

ATC:	J05AG01 Nevirapina J05AF04 Estavudina J05AF05 Lamivudine
DCI:	Nevirapina Estavudina Lamivudina
Grupo Terapéutico OMS:	6.4.2.1 Inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa 6.4.2.2 Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa
Precio de venta unitario:	La Estrategia ITS-VIH SIDA reporta un costo diario de S/.2.80
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Febrero del 2006
Condición clínica evaluada:	Tratamiento naive en infección por VIH en adultos

*"Año de la Consolidación democrática"*

## INTRODUCCION

- La combinación de estavudina/lamivudina/nevirapina no es un medicamento considerado un medicamento esencial en la 14<sup>o</sup> Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud <sup>1</sup> y no se encuentra dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente.<sup>2</sup>
- En el Perú se comercializa bajo la forma farmacéutica de tabletas vía oral en la presentación de 40/150/200mg, tiene 01 Registros Sanitarios vigentes a enero del presente año:<sup>3</sup>
- El síndrome de inmunodeficiencia adquirida es producida por el virus de la inmunodeficiencia humana. A fines del año 2000, se estimó que más de 36 millones de personas estaban infectadas por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), de esta cifra, 1,4 millón eran niños menores de 15 años. El total de muertes por SIDA desde el comienzo de la epidemia se calcula en 21,8 millones, de los cuales 4,3 millones fueron niños.
- La terapia antirretroviral incluye cualquier principio activo destinado a reducir el nivel de VIH en la persona tratada. 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.
- Los tipos de principios activos que se utilizan para el tratamiento de la infección por VIH pueden clasificarse de la siguiente manera:
  1. Inhibidores análogos nucleósidos de la transcriptasa inversa: Este tipo de fármacos incluye la zidovudina (ZVD, conocida también como AZT), la lamivudina (3TC), la didanosina (ddI), la estavudina (d4T) y el abacavir (ABC).
  2. Inhibidores no análogos nucleósidos de la transcriptasa inversa: Este tipo de fármacos incluye la nevirapina (NVP), la delavirdina y el efavirenz.
  3. Inhibidores de la proteasa: Este tipo de fármacos incluye el indinavir, el ritonavir, el nelfinavir, lopinavir, amprenavir y el saquinavir.
  4. Inhibidores análogos nucleótidos de la transcriptasa inversa: Tenofovir
  5. Inhibidores de la fusión: enfuvirtida.

*"Año de la Consolidación democrática"*

- La combinación de los medicamentos antirretrovirales actualmente son utilizados para el tratamiento de la infección por VIH, la llamada terapia antirretroviral muy activa (HAART). Los cuatro esquemas HAART generalmente comprende tres fármacos antirretrovirales que usualmente son dos análogos nucleósidos y un inhibidor de proteasa o un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa.<sup>8</sup>
- La adherencia se define como el grado al cual el paciente puede seguir las instrucciones médicas. Varios factores influyen en la adherencia como la combinación de medicamentos, los cuales son difíciles de tomar debido al número de tabletas o restricciones por la alimentación; los costos de tratamiento, dificultades en el acceso a servicios de salud y la falta de disponibilidad de medicamentos en las áreas más remotas. Debido a que la erradicación del virus de la inmunodeficiencia humana no es probable con los tratamientos actuales y la interrupción del tratamiento es desaconsejable, el tratamiento para VIH es de por vida, algunos estudios han demostrado que la adherencia a los medicamentos prescritos por largo períodos de tiempo es pobre. Por lo tanto la adherencia al tratamiento es un factor crítico para el éxito de los esquemas HAART, existen varios estudios que documentan que es necesario niveles altos de adherencia para asegurar niveles máximos y durables para la supresión del virus.<sup>9</sup> Las presentaciones a dosis fijas de los medicamentos mejoran la adherencia al tratamiento al disminuir el número de tabletas que ingiere el paciente.<sup>10</sup>
- La no adherencia al tratamiento antiviral puede ocasionar rebote de los niveles virales y la presencia de concentraciones subóptimas del medicamento el desarrollo rápido de resistencia antibacteriana.

## FARMACOLOGIA

- La nevirapina es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (RT). A diferencia de los análogos de los nucleótidos, para ser activa no necesita de una fosforilación, su acción es unirse a la RT e inactivar el enzima de una manera no competitiva, la lamivudina y estavudina son inhibidores nucleósido de la transcriptasa inversa.<sup>11,12,13</sup>
- La estavudina se absorbe rápidamente con alimentos, alcanza 86.4% de biodisponibilidad, concentración máxima 1h después de su administración, Vd de 0.5L/kg, se distribuye en el espacio extravascular, 1-1.6 de tiempo de vida media, pobre unión a proteínas plasmáticas, no se conoce claramente el metabolismo y cerca del 40% se excreta a nivel renal. La

*"Año de la Consolidación democrática"*

lamivudina Se absorbe rápidamente después de una administración oral, se distribuye en el espacio extravascular, presenta un volumen de distribución independiente de la dosis y que no es relacionado con el peso corporal; volumen de distribución es igual a 1.3L/kg, menos del 36% se une a proteínas plasmáticas, en el metabolismo el 5.6% genera un metabolito: transulfoxido; presenta una biodisponibilidad de 66% en niños y 87% en adultos, tiempo de vida media 2 horas en niños y 5-7 horas en adulto, se elimina sin cambios a nivel renal. La nevirapina se absorbe rápidamente: no es afectado por los alimentos, se distribuye ampliamente, cruza la placenta y se excreta en la leche materna, cerca del 60% se une a proteínas plasmáticas alcanza su concentración máxima a las 4 horas, se metaboliza extensamente a nivel hepático, los metabolitos son primariamente eliminados en orina, un pequeño porcentaje del fármaco es excretado en las heces.<sup>11,12,13</sup>

- Un ensayo randomizado evaluó la bioequivalencia entre la presentación de una sola tableta con lamivudina/nevirapina/estavudina y la administración en tabletas separadas de los mismos principios activos en sujetos sanos luego de un periodo libre de medicamentos por 19 días, encontraron que los parámetros farmacocinéticos eran comparables, los autores concluyen que ambos tratamientos son bioequivalentes en lo que respecta a la absorción.<sup>14</sup>
- Un ensayo clínico evaluó la bioequivalencia de la combinación a dosis fijas de lamivudina/estavudina y nevirapina en comparación a la administración separada de los mismos medicamentos en voluntarios sanos. Encontraron que ambas formas de administración eran bioequivalentes en los parámetros farmacocinéticos evaluados ( $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $t_{1/2}$  y AUC %) y concluyen que ambas formulaciones son bioequivalentes.<sup>15</sup>

## SEGURIDAD

- La nevirapina tiene los siguientes efectos adversos descritos erupción, síndrome de *Stevens-Johnson* y raramente, necrólisis epidérmica tóxica; hepatitis o ictericia; náusea, vómitos, dolor abdominal, diarrea, cefalea, somnolencia, fatiga, fiebre; reacciones de hipersensibilidad (pueden incluir reacciones hepáticas y erupción); también se ha descrito anafilaxia, angioedema, urticaria.<sup>11</sup>
- La estavudina se encuentra asociada a los siguientes efectos adversos: neuropatía periférica (relacionada con la dosis, véase después); pancreatitis; náusea, vómitos, diarrea, estreñimiento, anorexia, malestar abdominal; dolor torácico; disnea; cefalea, mareo, insomnio, cambios de humor; astenia, dolor musculoesquelético; síntomas similares a la gripe,

*"Año de la Consolidación democrática"*

erupción y otras reacciones alérgicas; linfadenopatía; neoplasias; aumento de enzimas hepáticas y amilasas séricas; neutropenia, trombocitopenia.<sup>13</sup>

- Los efectos adversos descritos con lamivudina son: náusea, vómitos, diarrea, dolor abdominal; tos; cefalea, fatiga, insomnio; malestar, fiebre, erupción, alopecia, enfermedades musculares; síntomas nasales; neuropatía periférica descrita; raramente hepatitis (hay que retirar); neutropenia, anemia, trombocitopenia y aplasia de células rojas; acidosis láctica; se ha descrito aumento de enzimas hepáticas y de amilasas séricas.<sup>12</sup>
- Un ensayo clínico evaluó la seguridad de la combinación a dosis fijas de nevirapina, estavudina y lamivudina en pacientes adultos con infección por HIV, incluyeron 60 pacientes en el estudio y se presentaron 5 reacciones adversas severas las cuales fueron urticaria, aumento de las enzimas hepáticas y neuropatía periférica.<sup>16</sup>
- Un estudio clínico evaluó la seguridad de la combinación a dosis fijas de nevirapina/lamivudina/estavudina en pacientes con infección por VIH, incluyeron 101 pacientes en el estudio de los cuales el 20% tuvo reacciones adversas y el 15% fue retirado del estudio debido a los efectos adversos presentados; los efectos adversos presentados fueron el eritema maculopapular difuso, hepatotoxicidad, neuropatía periférica e hiponatremia severa.<sup>17</sup>

## EFICACIA CLINICA

- Anekthananon y colaboradores realizaron un estudio clínico en el que evaluaron la eficacia de la combinación a dosis fijas de nevirapina, lamivudina, estavudina para el tratamiento de la infección por VIH en pacientes infectados, en el estudio incluyeron 101 pacientes, en la semana 24 de tratamiento disminuyó el RNA viral  $3.6 (0.7) \log_{10}$  copias/mL ( $P < 0.001$ ), el 80% de los pacientes tuvo RNA viral  $< 400$  copias/mL en el análisis de intención para tratar, el recuento medio de CD4 en la semana 24 fue de  $155.1 \text{ células/mm}^3$ , el aumento promedio fue de  $96.5 \text{ células/mL}$  ( $P < 0.001$ ). Los autores concluyen que la combinación a dosis fijas de nelfinavir/lamivudina/estavudina es efectiva para el incremento de los recuentos de CD4 y la supresión del RNA viral en la semana 24 de tratamiento en pacientes con infección por el VIH.<sup>17</sup>
- Un ensayo clínico evaluó la efectividad de la combinación a dosis fijas de nevirapina, estavudina y lamivudina en pacientes adultos con infección por VIH. Incluyeron 60 pacientes en el estudio en un estudio con duración de 24 semanas, evaluaron el recuento de CD4 y el ARN viral y encontraron

*"Año de la Consolidación democrática"*

que luego de 24 semanas de tratamiento el RNA viral era <400 copias/mL en el 80% de los pacientes, el recuento de células CD4 aumentó en un 83 células/uL; la frecuencia de progresión de la enfermedad fue de 32 y las mutaciones con resistencia genotípica fue de 7.1 por 100 personas/año. La adherencia al tratamiento fue del 99%. Los autores concluyen que la combinación a dosis fijas de nevirapina, lamivudina y estavudina es eficaz para el tratamiento de la infección de VIH. <sup>16</sup>

**COSTOS DE LA COMBINACION NEVIRAPINA/LAMIVUDINA/ESTAVUDINA EN COMPARACION CON LAS PRESENTACIONES INDIVIDUALES**

- Entre otras consideraciones para la adquisición, prescripción de nevirapina, lamivudina y estavudina se tiene que:

- o Coste Tratamiento/día y Coste tratamiento completo en pacientes adultos:
  - La dosificación de Estavudina/Lamivudina/Nevirapina para el tratamiento de la infección de VIH en pacientes adultos es de 40/150/200 mg dos veces al día en pacientes naive
  - La siguiente tabla resume la comparación entre ambos regimenes de tratamiento<sup>18</sup>

Principio Activo	Presentación	Dosis/día (mg)	Costo por tableta (\$./)	Costo diario (\$./)	Costo Mensual (\$./)
Nevirapina/ Lamivudina/ Estavudina	200 150 40	400 300 80	0.27	0.54	16.20
Nevirapina	200	400	0.13	0.26	7.8
Lamivudina	150	300	0.10	0.20	6.0
Estavudina	40	80	0.063	0.126	3.78
					17.58

- La diferencia de costo mensual entre ambos tratamientos es de \$/ 1.38 por paciente.

**III. CONCLUSIONES**

A. La combinación a dosis fijas de nevirapina/lamivudina/estavudina es un medicamento que no se encuentra considerado en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente, actualmente tiene 01 registros sanitarios vigentes en la presentación de 200/150/40mg, ni tampoco se encuentra

*"Año de la Consolidación democrática"*

- considerada en la 14° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud.
- B. La adherencia es un factor importante para el éxito en el tratamiento de la infección por VIH, al disminuir la ingesta del número de tabletas contribuye a mejorar la adherencia.
- C. La combinación a dosis fijas de nevirapina/lamivudina y estavudina 200/150/30mg, es efectiva para el tratamiento de pacientes adultos con infección por VIH, asimismo su perfil de seguridad es similar a la administración de dichos medicamentos en forma separada.
- D. Por las razones descritas anteriormente, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de **Nevirapina/Lamivudina/Estavudina, 200/150/40mg tabletas**, autorizada por la Estrategia Sanitaria ITS-VIH SIDA se encuentra justificada para el tratamiento NAIVE en pacientes adultos con infección por VIH como medida para mejorar la adherencia al tratamiento.

**IV. BIBLIOGRAFIA:**

1. World Health Organization 2005. WHO Essential Drug List N° 14.
2. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.
3. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS.
4. USP DI 2005- Thompson MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 124 expires 8/2005
5. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Precios de proveedores SISMED-DEAUM.
6. WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2005. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd/>.
7. Carpenter D, Kelly W, Barrow A. Pharmacist's Drug Handbook. Springhouse Corporation. 2001.
8. Talbot M. HIV infection. Clin Evid 2004 April.
9. Paterson DL. et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes patients with HIV infection Annals of Internal Medicine, 2000; 133:21-30.
10. Escobar I. et al. Factors affecting patient adherence to highly active antiretroviral therapy Annals of Pharmacotherapy, 2003; 37: 775-781.
11. Drugdex Evaluations. Nevirapina. Micromedex. Accesado Febrero 2006.
12. Drugdex Evaluations. Lamivudine. Micromedex. Acesado Febrero 2006.
13. Drugdex Evaluations. Stavudine. Micromedex. Accesado Febrero 2006.
14. Narang V, Lulla A, Malhotra G, Purandare S. A Combined-Formulation Tablet of Lamivudine/Nevirapine/Stavudine: Bioequivalence compared with

**DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*"Año de la Consolidación democrática"*

- concurrent administration of Lamivudine, Nevirapine and Stavudine in healthy Indian subjects. J Clin Pharm 2005; 45: 265-274.
15. Gogtay J, Manek V, Nayak V, Dasgupta A, et al. A pharmacokinetic evaluation of lamivudine, stavudine and nevirapine given as a fixed dosed combination pill versus three drugs given separately in healthy human volunteers. Sixth International Congress on Drug Therapy in HIV infection.
  16. Laurent C, Kovanack C, Koulla-Shiro S, Nkoué Nathalie, et al. Effectiveness and safety of a generic fixed-dose combination of nevirapine, stavudine and lamivudine in HIV-1 infected adults in Cameroon: open label multicentre trial. Lancet 2004; 364: 29-34.
  17. Anekthananon T, Ratanasuwan W, Techasathit W, Sonjai Areeaue. Safety and efficacy of a simplified fixed-dose combination of stavudine, lamivudine and nevirapine for the treatment of advanced HIV- Infected patients: a 24 week study.
  18. International Drug Price Indicator Guide. 2004. Accesado en Febrero 2006 en <http://erc.msh.org/mainpage.cfm?file=1.0.htm&id=1&temptitle=Introduccion&module=DMP&language=English>

Lima, 28 de febrero del 2005

SVL/SRR/srr

---

Av. Arenales 1302 Oficina 320 Jesús María  
Telf. 2658774-2658775-2658776/Telefax 4705997 2660990  
e-mail: [durm@digemid.minsa.gob.pe](mailto:durm@digemid.minsa.gob.pe)

