



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

**“Año del Deber Ciudadano”
“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”**

INFORME TECNICO N° 27 - 2007

LOPINAVIR / RITONAVIR 200 mg / 50 mg tabletas

ANTECEDENTES

- La Dirección General de Salud de las Personas, a través del Memorando N° 1795-2007-DGSP/MINSA pone a consideración la adquisición del medicamento Lopinavir/Ritonavir 200 mg / 50 mg tabletas.
- Se adjunta al memorando arriba mencionado el Anexo N° 1 en cumplimiento a lo establecido en la Resolución Ministerial N° 645-2006/MINSA.
- Es motivo de la solicitud el caso g) de la Resolución Ministerial N° 645-2006/MINSA *“Disminución significativa del costo, con el uso de una alternativa, terapéuticamente aceptable, de una diferente concentración y/o forma farmacéutica a las consideradas en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales”*.
- El Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales aprobado por Resolución Ministerial N° 414-2005-MINSA, considera como medicamento esencial la combinación de Lopinavir/ritonavir en la concentración de 133.3 mg / 33.3 mg tab (tab=tableta, comprimido, gragea, cápsula).
- Según la base de datos PERUDIS, a la fecha se encuentran registrados en el país, 5 productos que contienen lopinavir/ritonavir 133.3 mg/33.3 mg cápsulas y 1 producto que contiene lopinavir/ritonavir 200 mg/50 mg tabletas.

ANALISIS:

- En el 2006, el Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) había cobrado la vida de más de 25 millones de personas a nivel mundial desde que fue identificado por primera vez en 1981.¹ La epidemia del VIH afecta al Perú desde 1983 y a Diciembre del 2005 se notificaron 24,018 personas infectadas por VIH².
- Según el reporte de la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Infecciones de Transmisión Sexual, VIH y SIDA, a febrero del 2007, 9886 pacientes a nivel nacional estaban recibiendo tratamiento antiretroviral de gran actividad (TARGA); de los cuales 6866 (70%) fueron atendidos por el Ministerio de Salud².
- El tratamiento antiretroviral tiene por objetivo reducir la carga viral en el plasma y debe ser iniciado antes de que el sistema inmune sea irreversiblemente dañado. La necesidad de un temprano tratamiento farmacológico se debe evaluar frente al riesgo de toxicidad y los regímenes de elección se deben realizar tomando en cuenta la conveniencia y la tolerancia por parte del paciente. Se requiere por parte del paciente, compromiso al tratamiento y a su estricta adherencia³.
- Es una limitación en el tratamiento antiretroviral, el desarrollo de la resistencia a los medicamentos utilizados, la misma que se reduce utilizando combinaciones de medicamentos que deben tener actividad sinérgica o aditiva, y la seguridad de que su toxicidad no sea



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

**“Año del Deber Ciudadano”
“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”**

aditiva. Es recomendable que la sensibilidad viral a los medicamentos antiretrovirales sea establecida antes de iniciar el tratamiento o antes de un cambio de medicamento si el control de la infección no responde. El deterioro de la condición del paciente que puede incluir cambios clínicos y virológicos, puede requerir de una terapia diferente a la inicial o de que se agregue otros antiretrovirales. La elección de un régimen alternativo depende de factores tales como la respuesta a tratamientos previos, tolerancia y la posibilidad de resistencia cruzada³.

- La terapia inicial de tratamiento en nuestro país (tratamiento NAIVE o de inicio), incluye la asociación de dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR) y un inhibidor no análogo de los nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR). En caso de necesidad de una terapia de rescate se considera la utilización de inhibidores de la proteasa (IP)⁴.
- Dentro de los inhibidores de la proteasa se incluye al amprenavir, atazanavir, fosamprenavir (pro droga del amprenavir), indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y tipranavir. Los inhibidores de la proteasa son metabolizados por el sistema enzimático del Cytocromo P450, por lo que tienen un alto potencial de interacción con otros medicamentos³.
- Lopinavir es un potente y selectivo inhibidor del VIH tipo 1 proteasa, una enzima esencial para la replicación del virus⁵ y es uno de los principales inhibidores de la proteasa de primera línea para el tratamiento de la infección por HIV en adultos, adolescentes y niños considerados en las guías de USA e Inglaterra, en base a su mejor eficacia virológica en relación al nelfinavir y por su baja incidencia en la aparición de nuevas resistencias durante tratamientos a largo plazo⁶. Su coadministración con bajas dosis de ritonavir mejora significativamente su disponibilidad y sus propiedades farmacocinéticas, consecuentemente mejora su actividad contra el VIH^{7,8,9}. Las bajas dosis de ritonavir inhibe la inactivación metabólica de lopinavir mediada por el CYP3A, incrementando su concentración plasmática hasta en 75 veces¹⁰; en estas bajas dosis, ritonavir no tiene actividad antiviral intrínseca³.
- La coformulación de lopinavir/ritonavir fue desarrollada para facilitar la administración y asegurar que ambos medicamentos sean administrados juntos como parte de una terapia combinada con otros agentes antiretrovirales^{5,11}. La formulación inicial de esta combinación a dosis fija incluye lopinavir en la concentración de 133.3 mg + 33.3 mg de ritonavir en la forma farmacéutica de cápsulas blandas y su utilización esta asociada con particulares restricciones: la ingesta de 6 cápsulas por día, sólo con alimentos y el almacenamiento en condiciones de refrigeración (2 a 8°C)¹².
- La presentación en tabletas con la concentración de 200 mg en vez de 133.3 mg de lopinavir y 50 mg en vez de 33.3 mg de ritonavir ha sido desarrollada para reducir la administración diaria del medicamento⁹. A fin de cubrir el requerimiento diario de 800 mg. de lopinavir + 200 mg de ritonavir, es necesaria la administración de 2 tabletas de 200 mg/100mg de lopinavir/ritonavir 2 veces al día, en vez de 3 cápsulas con la concentración de 133.3 mg / 33.3 mg de lopinavir /ritonavir 2 veces al día. Las tabletas no requieren refrigeración para su almacenamiento^{9,13}. Tres estudios para determinar la biodisponibilidad de tabletas de lopinavir/ritonavir a 800/200 mg ó 400/100 mg en diferentes condiciones de alimentación, comparado con dosis equivalentes de lopinavir/ritonavir en cápsulas de gelatina blanda después de alimentación moderada en grasa, determinó que las tabletas fueron bioequivalentes a las cápsulas de gelatina blanda¹⁴.
- Los efectos adversos más comunes en adultos asociados con lopinavir/ritonavir fue la diarrea, seguido de otros disturbios gastrointestinales, astenia, dolor de cabeza y rash. Se ha



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

**“Año del Deber Ciudadano”
“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”**

reportado un número clínicamente importante de interacciones medicamentosas con lopinavir/ritonavir, por lo que se hace necesario el ajuste de dosis, y la contraindicación de uso de otros medicamentos en pacientes que reciben esta coformulación⁵. La incidencia de efectos adversos de moderados a severos fue bajo en niños y el rash fue el más común⁵. Los inhibidores de la proteasa están asociados con dislipidemia, resistencia a la insulina e hiperglicemia, por lo que los pacientes que reciben estos medicamentos deben ser monitoreados para identificar cambios de lípidos en plasma y glucosa en sangre³.

- Con respecto al costo, el Formulario Nacional Británico³ considera lo siguiente:

Dosis adulto: Lopinavir/ritonavir 400mg/100mg, 2 veces al día (total 6 cápsulas blandas ó 4 tabletas)
Dosis máxima adulto: Lopinavir/ritonavir 800mg/200mg, 1 vez al día (pacientes NAIVE)

Forma Farm.	Lopinavir	Ritonavir	Requerimiento para la dosis de 400mg /100 mg dos veces al día	Presentación Costo £	Estabilidad / Almacenamiento
cápsula	133.3 mg	33.3 mg	3 cápsulas	180 cápsulas = 307.39 (1 cápsula = 1.705)	Refrigeración entre 2-8°C. A temperatura ambiente, se puede mantener hasta 2 meses.
tableta	200 mg	50 mg	2 tabletas	120 tabletas = 307.39 (1 tableta = 2.56)	No requiere refrigeración 20-25 °C (15-30°C).
3 cápsulas dos veces al día = £ 10.24 (mensual: £307,2 y Anual £3737,06)					
2 tabletas dos veces al día = £ 10.24 (mensual: £307,2 y Anual £3737,06)					

- En base a la información disponible en BNF, no existe diferencia de costo para el uso diario de 6 cápsulas blandas ó 4 tabletas de Lopinavir/ritonavir.
- Según la Guía Internacional de precios publicada por Management Sciences for Health (MSH)¹⁵, el precio de las tabletas de Lopinavir / ritonavir es \$ 0,12 (0,38 nuevos soles) superior a la forma farmacéutica de cápsulas blandas. Considerando 6 cápsulas diarias ó 4 tabletas, el tratamiento por paciente con cápsulas blandas es menor a las tabletas con una diferencia de 0,09 nuevos soles diario, 2, 63 nuevos soles mensuales y 31,96 nuevos soles anuales.

	Lopinavir/ritonavir 133.3/33.3 mg cápsulas blandas	Lopinavir/ritonavir 200/50 mg tabletas	Diferencia
consumo diario	6	4	
Costo según GUIA MSH \$	0,23	0,35	-0,12
Costo diario por paciente S/.	4,31	4,40	-0,09
Costo mensual (30 días) por paciente S/.	129,45	132,07	-2,63
Costo anual (365 días) por paciente S/.	1574,93	1606,89	-31,96

Fuente: MSH. International Drug Price Indicator Guide. 2006

cambio: 1\$ = 3.15



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

**“Año del Deber Ciudadano”
“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”**

- Según la información presentada por la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Infecciones de Transmisión Sexual, VIH y SIDA, a través del Memorandum 1795-2007-DGSP/MINSA – Expediente N° 31733, el costo del tratamiento considerando la forma farmacéutica de tabletas es menor en relación a las cápsulas blandas, con una diferencia anual por paciente de 4,384.38 nuevos soles.

	Lopinavir /ritonavir 133.3/33.3 mg cápsula blanda	Lopinavir/ritonavir 200/50 mg tabletas	Diferencia
Consumo diario	6	4	2
Costo unitario actual S/.	3.01*	1.512**	1,498
Costo diario por paciente S/.	18.06	6.08	12.012
Costo mensual (30 días) por paciente S/.	541.8	181.44	360.36
Costo anual (365 días) por paciente S/.	6,591.9	2,207.52	4,384.38

*Precio presentado por la Estrategia Sanitaria de Prevención y Control de Infecciones de Transmisión Sexual, VIH y SIDA, Mayo 2007. L.P. N° 001-2006-PAAG “Adquisición de medicamentos antirretrovirales”

** Foundation Clinton. Lista de precios de antirretrovirales. Mayo 2007. LPV/r(200/50mg) precio máximo por píldora: \$0,48 (cambio \$1=S/.3,15).

CONCLUSIONES:

- A nivel mundial (Año 2006), el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) cobró la vida de más de 25 millones de personas; en el Perú, a diciembre del 2005 se notificaron 24,018 personas infectadas por VIH. Según el reporte de la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Infecciones de Transmisión Sexual, VIH y SIDA, a febrero del 2007, 9 886 pacientes a nivel nacional estaban recibiendo tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA); de los cuales 6866 (70%) fueron atendidos por el Ministerio de Salud.
- El deterioro de la condición del paciente que puede incluir cambios clínicos y virológicos, puede requerir de una terapia diferente a la inicial o de que se agregue otros antirretrovirales. La elección de un régimen alternativo depende de factores tales como la respuesta a tratamientos previos, tolerancia y la posibilidad de resistencia cruzada. Es necesario promover en el paciente, su compromiso y estricta adherencia al mismo.
- El tratamiento con inhibidores de la proteasa representa una terapia de rescate frente a la terapia inicial que incluye la asociación de dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR) y un inhibidor no análogo de los nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR)
- Lopinavir es un potente y selectivo inhibidor del VIH tipo 1 proteasa, una enzima esencial para la replicación del virus. Su coadministración con bajas dosis de ritonavir mejora significativamente su disponibilidad y sus propiedades farmacocinéticas, consecuentemente mejora su actividad contra el VIH. La baja dosis de ritonavir no tiene actividad antiviral intrínseca.



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

**“Año del Deber Ciudadano”
“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”**

- Los efectos adversos más comunes en adultos asociados con lopinavir/ritonavir fue la diarrea, seguido de otros disturbios gastrointestinales, astenia, dolor de cabeza y rash. Se ha reportado un número clínicamente importante de interacciones medicamentosas con lopinavir/ritonavir, por lo que se hace necesario el ajuste de dosis, y la contraindicación de uso de otros medicamentos en pacientes que reciben esta coformulación.
- La formulación de cápsulas blandas de la combinación a dosis fija de lopinavir/ritonavir en la concentración de 133.3 mg + 33.3 mg esta asociada con particulares restricciones: ingesta de 6 cápsulas por día, sólo con alimentos y el almacenamiento en condiciones de refrigeración (2 a 8°C).
- La presentación en tabletas de lopinavir / ritonavir en la concentración de 200 mg /50 mg en vez de cápsulas de 133.3 mg /33.3 mg reduce la administración diaria del medicamento de 6 cápsulas a 4 tabletas. Las tabletas no requieren refrigeración para su almacenamiento y tres estudios sustentan la bioequivalencia entre las tabletas y las cápsulas blandas.
- Según la base de datos PERUDIS, a la fecha se encuentran registrados en el país, 5 productos que contienen lopinavir/ritonavir 133.3 mg/33.3 mg cápsulas y 1 producto que contiene lopinavir/ritonavir 200 mg/50 mg tabletas, lo que representa un monopolio para esta ultima forma farmacéutica.
- La evaluación de costos según el BNF da como resultado igual costo para lopinavir/ritonavir en las formas farmacéuticas de cápsulas blandas y tabletas; tomando como referencia la Guía Internacional de Precios de MSH, el uso de cápsulas blandas representan un ahorro anual de 31,96 nuevos soles en relación a las tabletas; y en nuestro país, en base a la información presentada por la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Infecciones de Transmisión Sexual, VIH y SIDA, el uso de tabletas de lopinavir/ritonavir en la concentración de 200 mg/50 mg representaría un ahorro diario por paciente de 12.01 nuevos soles, 360.36 nuevos soles al mes y 4384.38 nuevos soles al año en relación a la utilización de cápsulas blanda de Lopinavir/ritonavir 133.3 mg/33.3. mg.
- Por las razones descritas anteriormente, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, teniendo en cuenta la bioequivalencia de las formas farmacéuticas de tabletas y cápsulas blandas, considera que la adquisición de Lopinavir/ritonavir en la forma farmacéutica de tabletas concentración de 200 mg/50 mg, se encontraría justificada por el ahorro que representa si se toma como referencia los precios presentados por la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Infecciones de Transmisión Sexual, VIH y SIDA; así como por la necesidad de un menor número de tabletas para el tratamiento y condiciones de no refrigeración para su almacenamiento. Es necesario hacer presente que según la Lista Internacional de Precios de MSH, el tratamiento con cápsulas blandas de Lopinavir/ritonavir se presentan a un precio ligeramente menor que las tabletas y que en nuestro país, sólo se encuentra un producto con Registro Sanitario vigente de tabletas de lopinavir/ritonavir en la concentración de 200 mg/50 mg, lo que representa un monopolio, que podría generar en un futuro una alza del precio de este medicamento.
- Se recomienda una evaluación periódica de precios en el mercado nacional e internacional en relación a estas dos formas farmacéuticas, a fin de asumir adecuadas decisiones que garanticen una atención de calidad a los pacientes y la optimización de los recursos financieros del Ministerio de Salud.



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

**“Año del Deber Ciudadano”
“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”**

- En caso de la utilización de tabletas ò cápsulas de Lopinavir /ritonavir es imprescindible la información y capacitación al personal de salud en relación a la adecuada dosificación de las mismas, a fin de evitar problemas que se puedan derivar de la infra o sobre dosificación.

REFERENCIAS

¹ DIGEMID. Informe técnico N° 4-2006

² Informe técnico 001-2007 ESN PC ITS VIH SIDA/DGSP

³ British Nacional Formulary. 53 - 2007

⁴ Norma Técnica N° 004-MINSA/DGSP-V.02: “Norma Técnica para el tratamiento antiretroviral de gran actividad – TARGA en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana”. Ministerio de Salud. 2005.

⁵ EMEA. Comité for medicinal products for human use summary of opinión for a scientific opinión in accordance with article 58 of (EC) no regulation 726/2004 in the context of cooperation with the World Health Organization (WHO) for Aluvia. September 2006.

⁶ Oldfield V, Plosker GL. Lopinavir / ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection. Drugs, 2006; 66(9): 1275-99.

⁷ Cvetkovic RS, Goa KL. Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection. Drugs. 2003; 63(8): 769-802.

⁸ Kaplan SS, Hicks CB. Safety and antiviral activity of lopinavir/ritonavir based therapy in human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection. J Antimicrob chemother. 2005 Aug; 56(2):273-6. Epub 2005 Jun.

⁹ Von Hentig N. Drugs Today (Barc) 2007 Apr, 43(4):221-47

¹⁰ Walmsley S. et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the inicial treatment of HIV infection. N Engl J Med. 2002 Jun 27; 346(26):2039-46

¹¹ Oldfield V, Plosker GL. Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection. Drugs. 2006; 66(9):1275-99.

¹² EMEA. Scientific Discusión. Product name: Kaletra. London, 27 April 2006.

¹³ Committee for medicinal products for human use summary of opinion for a scientific opinion in accordance with article 58 of (EC) no regulation 726/2004 in the contest of cooperation with the world health organisation (WHO) for ALUVIA. September. 2006

¹⁴ Cheri EK: The tablet formulation of lopinavir/ritonavir provides similar bioavailability to the soft gelatine capsule formulation with less pharmacokinetic variability and diminished food effect. J Acquir Immune Defic Syndr. Volume 44, Number 4, April 1, 2007.

¹⁵ Management Sciences for Health. International Drug Price Indicator Guide. 2006.

Lima, 18 de Julio del 2007

SVL/svl