



INFORME ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Revisión y actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME

I. Datos de la solicitud

Medicamento solicitado:	Rifampicina 150mg tableta
Indicación clínica	Tratamiento de Tuberculosis y Lepra
Indicación específica:	Alternativa Rifampicina 100mg/5mL líquido oral
Número de casos anuales:	-----
Motivo de la solicitud:	Exclusión del PNUME

II. Datos del medicamento

Denominación Común Internacional:	Rifampicina
Formulación propuesta para exclusión	Rifampicina 150mg tableta
Verificación de Registro Sanitario:	No se ha encontrado Registros Sanitarios (último Registro Sanitario con fecha de vencimiento 2005)

III. Información que soporte la relevancia para la salud pública

Tuberculosis

La Tuberculosis (TB) sigue siendo un importante problema de salud global. En 2012, se estimó que 8.6 millones de personas desarrollaron tuberculosis y 1.3 millones murieron a causa de la enfermedad (incluyendo 320000 muertes entre las personas VIH-positivas). El número de muertes por tuberculosis es inaceptablemente grande dado que la mayoría son evitables¹.

En el Perú de acuerdo a los datos de la Estrategia Sanitaria Nacional² para la Prevención y Control de la Tuberculosis (ESNPCT 2014) la situación de la TB es la siguiente:

- La tasa de incidencia es 90.3 por 100000 habitantes (2013)
- La tasa de mortalidad es de 3.8 por 100000 habitantes (2013)
- La mayor tasa de incidencia se presenta en la región Callao con 204.6 por 100000 habitantes (2013) y la menor tasa en Cajamarca 14.5 por 100000 habitantes (2013)
- El número de casos de TB en todas sus formas es de 31052, de estos casos:
 - El mayor porcentaje corresponde a los jóvenes de 18 años, adultos y adultos mayores (87.3%);

¹ WHO. Key indicators for the world. WHO regions and individual countries. Global tuberculosis report 2013

² Alarcón A. Situación de la Tuberculosis en el Perú y política nacional para su control. Reunión Técnica "Evaluación y a Análisis de Indicadores Epidemiológicos y Operacionales Año 2013 en Relación al Presupuesto por Resultados" Arequipa 18 al 20 de Junio del 2014. Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Tuberculosis. Dirección General de Salud de las Personas



- Por condición de ingreso los casos nuevos corresponden al 89%, las recaídas al 7%, los abandonos y recuperados 3% y los fracasos al 1%.

Lepra

Es una enfermedad infectocontagiosa de evolución crónica, causada por el Mycobacterium leprae (Bacilo de Hansen) que afecta predominantemente la piel y nervios periféricos. Todas las personas son susceptibles de infectarse, pero sólo 10 a 15% de ellos desarrollan la enfermedad debido a una deficiencia inmunológica específica³.

De acuerdo al criterio clínico basado esencialmente en el número de lesiones dermatológicas y/o neurológicas presentes en las áreas afectadas del cuerpo, con procedimientos de baciloscopia, la Lepra se clasifica en dos grupos: Paucibacilar (PB) y Multibacilar (MB)⁴.

Según informes oficiales de 115 países y territorios, la prevalencia mundial de la Lepra registrada a finales del primer trimestre de 2013 se situó en 189018 casos, mientras que el número de casos nuevos detectados durante 2012 fue de 232857 (excluyendo el pequeño número de casos en Europa)⁵.

En el Perú al 2014 se han reportado 138 casos considerando las dos clasificaciones de Lepra en niños y adultos como se muestra en el siguiente cuadro⁶:

Programa presupuestal Estrategia TB-VIH/SIDA TUBERCULOSIS			
Suma de Meta Finalidad	Sub Finalidad	Criterio	Total
DIAGNOSTICO LEPRO MULTIBACILAR (MB) ADULTO	6 A MAS LESIONES DERMICAS, PLACAS, NODULOS O INFILTRACION CON BACILOSCOPIA POSITIVA CON O SIN COMPROMISO DE LA SENSIBILIDAD EN LA ZONA DE LAS LESIONES	85% del total de casos promedio de los ultimos 3 años (2009,2010,2011) diagnosticado con lepra	90
DIAGNOSTICO LEPRO MULTIBACILAR (MB) NIÑO	6 A MAS LESIONES DERMICAS, PLACAS, NODULOS O INFILTRACION CON BACILOSCOPIA POSITIVA CON O SIN COMPROMISO DE LA SENSIBILIDAD EN LA ZONA DE LAS LESIONES	5% del total de casos promedio de los ultimos 3 años (2009,2010,2011) diagnosticado con lepra	11
DIAGNOSTICO LEPRO PAUCIBACILAR (PB) ADULTO	1 A 5 LESIONES DERMICAS CON TRANSTORNO SENSITIVO Y BACILOSCOPIA NEGATIVA, PUEDE HABER COMPROMISO DE LOS NERVIOS PERIFERICOS	5% del total de casos promedio de los ultimos 3 años (2009,2010,2011) diagnosticados con lepra	26
DIAGNOSTICO LEPRO PAUCIBACILAR (PB) NIÑO	1 A 5 LESIONES DERMICAS CON TRANSTORNO SENSITIVO Y BACILOSCOPIA NEGATIVA, PUEDE HABER COMPROMISO DE LOS NERVIOS PERIFERICOS	5% del total de casos promedio de los ultimos 3 años (2009,2010,2011) diagnosticados con lepra	11
Total general			138

IV. Tratamiento

Para el tratamiento de la Tuberculosis y la Lepra la Organización Mundial de la Salud (OMS) considera a la Rifampicina como un fármaco clave en combinación con otros fármacos⁷.

³ Norma Técnica de Salud para la eliminación de la lepra NTS N° 039-MINSA/DGSP-V.01- RM N° 994-2005

⁴ Norma Técnica de Salud para la eliminación de la lepra NTS N° 039-MINSA/DGSP-V.01- RM N° 994-2005

⁵ World Health Organization. Leprosy elimination. 2014

⁶ Programa Presupuestal Estrategia TB-VIH SIDA. 2014.

⁷ Becker C, Dressman J, Junginger H,Kopp S,Midha K, et al. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Rifampicin. Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 98, N° 7, July 2009.



La rifampicina es un antibiótico semi-sintético derivado de la rifamicina SV .Es un polvo cristalino de marrón rojizo muy ligeramente soluble en agua a pH neutro⁸.

La rifampicina es un antibiótico potente, activo contra ciertas bacterias gram positivas, gram negativas y todas las poblaciones de bacilos de la Tuberculosis (TB) y otras micobacterias⁹.

Referencias en Guías Clínicas

Tuberculosis

La Guía de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁰ establece las siguientes recomendaciones sobre la dosificación para el tratamiento de tuberculosis en adultos:

RECOMMENDED DOSES OF FIRST-LINE ANTITUBERCULOSIS DRUGS FOR ADULTS

Drug	Recommended dose			
	Daily		3 times per week	
	Dose and range (mg/kg body weight)	Maximum (mg)	Dose and range (mg/kg body weight)	Daily maximum (mg)
Isoniazid	5 (4–6)	300	10 (8–12)	900
Rifampicin	10 (8–12)	600	10 (8–12)	600
Pyrazinamide	25 (20–30)	–	35 (30–40)	–
Ethambutol	15 (15–20)	–	30 (25–35)	–
Streptomycin*	15 (12–18)		15 (12–18)	1000

* Patients aged over 60 years may not be able to tolerate more than 500–750 mg daily, so some guidelines recommend reduction of the dose to 10 mg/kg per day in patients in this age group (2). Patients weighing less than 50 kg may not tolerate doses above 500–750 mg daily (WHO Model Formulary 2008, www.who.int/selection_medicines/list/en).

La Norma Técnica de Salud¹¹ del Ministerio de Salud de Perú, para la atención integral de las personas afectadas por Tuberculosis establece lo siguiente:

- Los pacientes con TB sin infección por VIH/SIDA que debe iniciar tratamiento deben cumplir con la siguiente definición:
 - Paciente con TB pulmonar frotis positivo o negativo.
 - Pacientes con TB extrapulmonar, excepto compromiso miliar, SNC osteoarticular.
 - Pacientes nuevos o antes tratados (recaídas y abandonos recuperados).
- El esquema de primera fase consiste en la administración por vía oral de Isoniazida (H), Rifampicina (R), Etambutol (E) y Pirazinamida diario durante 2 meses que equivalen a 50 dosis.

Primera Fase: 2 meses (HREZ) diario (50 dosis)

⁸ Food and Drug Administration FDA. Rifampin .Ficha técnica de aprobación del producto.2013

⁹ Becker C, Dressman J, Junginger H,Kopp S,Midha K, et al. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Rifampicin. Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 98, N° 7, July 2009.

¹⁰ World Health Organization. WHO. Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th ed. WHO/HTM/TB/2009.420

¹¹ Norma Técnica de Salud para la atención integral de las personas afectadas por Tuberculosis. NTS N° 101-1 MINSA/DGSP V.01 – RM 715-2013



- En las siguientes tablas se mencionan dos esquemas de tratamiento de acuerdo a la edad:
 - Para adultos y niños mayores de 15 años
 - Para niños menores de 15 años

Dosis de medicamentos antituberculosis de primera línea para personas de 15 años o más

Medicamentos	Primera Fase Diaria		Segunda Fase Tres veces por semana	
	Dosis (mg/Kg)	Dosis máxima diaria	Dosis (mg/Kg)	Dosis máxima por toma
Isoniacida (H)	5 (4-6)	300 mg	10 (8-12)	900 mg
Rifampicina (R)	10 (8-12)	800 mg	10 (8-12)	600 mg
Pirazinamida(Z)	25 (20-30)	2000 mg		
Etambutol (E)	20 (15-25)	1600 mg		

Rango de dosis de medicamentos entre paréntesis.

Tanto en la primera fase como en la segunda fase, la dosis máxima no debe exceder lo dispuesto en la Tabla 5 antes señalada.

Dosis de medicamentos antituberculosis de primera línea para personas menores de 15 años

Medicamentos	Primera Fase Diaria		Segunda Fase Tres veces por semana	
	Dosis (mg/Kg)	Dosis máxima diaria	Dosis (mg/Kg)	Dosis máxima por toma
Isoniacida (H)	10 (10-15)	300 mg	10 (10-20)	900 mg
Rifampicina (R)*	15 (10-20)	600 mg	15 (10-20)	600 mg
Pirazinamida (Z)	35 (30-40)	1500 mg		
Etambutol (E)	20 (15-25)	1200 mg		

Rango de dosis de medicamentos entre paréntesis.

Sólo administrar Rifampicina en jarabe, en la presentación autorizada por la DIGEMID, incluida en el PNUME. No se recomienda utilizar soluciones preparadas de manera no industrial.

Lepra

La Guía para la eliminación de la Lepra de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹² recomienda regímenes de multidrogoterapia que consiste en la administración de Rifampicina, Clofazimina y Dapsona:

– **Lepra Multibacilar (MB)**

Para los adultos el régimen estándar es:

- Rifampicina: 600mg una vez al mes
- Dapsona: 100mg diarios por un mes
- Clofazimina: 300mg una vez al mes y 50mg al día por una duración de 12 meses.

– **Lepra Paucibacilar (PB)**

Para los adultos el régimen estándar es:

- Rifampicina: 600mg una vez al mes

¹² World Health Organization. WHO. Guide to Eliminate Leprosy as a Public Health Problem. 1fs ed. WHO/CDS/CPE/CEE/2000.14. http://www.who.int/lep/resources/Guide_Int_E.pdf

- Dapsona 100mg diaria por una duración de 06 meses
- **Lepra con lesión única Paucibacilar**
Para los adultos el régimen estándar es una dosis única de rifampicina 600mg, ofloxacino 400mg y minociclina 100mg.

A continuación se muestra un esquema de los regímenes recomendados por la OMS para niños y adultos:

MDT Regimens (OMS)

It is crucial that patients understand which drugs they have to take once a month and which every day.
Each blister pack contains treatment for 4 weeks.

PB adult treatment:



PB adult blister pack

- Once a month: Day 1**
 - 2 capsules of rifampicin (300 mg X 2)
 - 1 tablet of dapsone (100 mg)
- Once a day: Days 2–28**
 - 1 tablet of dapsone (100 mg)
- Full course: 6 blister packs**

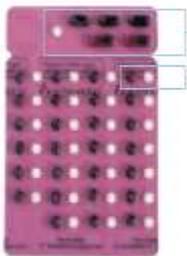
PB child treatment (10–14 years):



PB child blister pack

- Once a month: Day 1**
 - 2 capsules of rifampicin (300 mg+150 mg)
 - 1 tablet of dapsone (50 mg)
- Once a day: Days 2–28**
 - 1 tablet of dapsone (50 mg)
- Full course: 6 blister packs**
- For children younger than 10, the dose must be adjusted according to body weight.

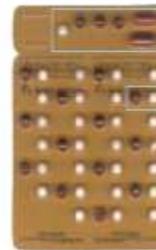
MB adult treatment:



MB adult blister pack

- Once a month: Day 1**
 - 2 capsules of rifampicin (300 mg X 2)
 - 3 capsules of clofazimine (100mg X 3)
 - 1 tablet of dapsone (100 mg)
- Once a day: Days 2–28**
 - 1 capsule of clofazimine (50 mg)
 - 1 tablet of dapsone (100 mg)
- Full course: 12 blister packs**

MB child treatment (10–14 years):



MB child blister pack

- Once a month: Day 1**
 - 2 capsules of rifampicin (300 mg+150 mg)
 - 3 capsules of clofazimine (50 mg X 3)
 - 1 tablet of dapsone (50 mg)
- Once a day: Days 2–28**
 - 1 capsule of clofazimine every other day (50 mg)
 - 1 tablet of dapsone (50 mg)
- Full course: 12 blister packs**
- For children younger than 10, the dose must be adjusted according to body weight.

La Norma Técnica de Salud¹³ para la eliminación de la Lepra establece los siguientes tratamientos:

Esquema PQT/OMS en blíster para paucibacilares (PB)

Tiene una duración de 6 meses y se utilizan 2 medicamentos: Dapsona (DDS) y Rifampicina (R). Está indicado en todas las categorías de pacientes Paucibacilares (PB).

¹³ Norma Técnica de Salud para la eliminación de la lepra NTS N° 039-MINSA/DGSP-V.01- RM N° 994-2005



PB ADULTOS : 6 BLISTER (1 por mes)		PB NIÑOS DE 10 - 14 AÑOS : 6 BLISTER	
Supervisado	Autoadministrado	Supervisado	Autoadministrado
1ra. Dosis del mes	27 dosis siguientes del mes	1ra. Dosis del mes	27 dosis siguientes del mes
2 R* x 300 mg. 1 D** x 100 mg.	1 D** x 100 mg.	3 R* x 150 mg. 1 D** x 50 mg.	1 D** x 50 mg.

*Rifampicina ** Dapsona (DDS)

En niños de 0 a 9 años los medicamentos se administrarán en relación al peso, de acuerdo con la siguiente posología.

POSOLÓGIA EN NIÑOS		
GRUPOS DE EDAD	DDS 2 mg/Kg de peso/día	RIFAMPICINA 20 mg/Kg de peso/día
	AUTOADMINISTRADO	SUPERVISADO
3-5 años	25 mg.	150-300 mg.
6-14 años	50-100 mg.	300-450 mg.
15 y más años	100 mg.	600 mg.

Esquema PQT/OMS en blíster para multibacilares (MB)

Tiene una duración de 1 año y se utiliza tres medicamentos: Dapsona (DDS); Rifampicina y Clofazimina (Lampren). Con excepción de los casos de lepra con carga bacilar de cuatro o más cruces, según la escala logarítmica de Ridley, que recibirán tratamiento por dos años. Está indicado en todas las categorías de pacientes multibacilares.

MB ADULTOS : 12 BLISTER (1 por mes)		MB NIÑOS DE 10 - 14 AÑOS : 12 BLISTER	
Supervisado	Autoadministrado	Supervisado	Autoadministrado
1ra. Dosis del mes	27 dosis siguientes del mes	1ra. dosis del mes	27 dosis siguientes del mes
2 R* x 300 mg. 1 D** x 100 mg. 3 C*** x 100 mg.	1 D** x 100 mg. 1 C*** x 50 mg.	3 R* x 150 mg. 1 D** x 50 mg. 3 C*** x 50 mg.	1 D* x 50 mg. 1 C*** x 50 mg.

*Rifampicina ** Dapsona (DDS) *** Clofazimina (Lampren)

En niños de 0 a 9 años los medicamentos se administrarán en relación al peso, de acuerdo con la siguiente posología.

POSOLÓGIA EN NIÑOS				
GRUPOS DE EDAD	DDS 2 mg/Kg. de peso/día	RIFAMPICINA 20 mg/Kg de peso/día	CLOFAZIMINA 1 mg/kg de peso/día	
	AUTOADMINISTRADO	SUPERVISADO	AUTOADMINISTRADO	SUPERVISADO
3-5 años	25 mg.	150-300 mg.	100 mg. Semanal	100 mg.
6-14 años	50-100 mg.	300-450 mg.	150 mg. Semanal	150-200 mg.
15 y más años	100 mg.	600 mg.	50 mg. Diario	300 mg.



En Micromedex¹⁴ se encontró la siguiente dosificación para el caso de Lepra:

Niños

Por vía oral o endovenoso 10mg/kg/día máximo 600mg una vez al día, en combinación con Dapsona con o sin Clofazimina

Dosis Máxima de Rifampicina	Rifampicina 100mg/5mL líquido oral	Rifampicina 150mg tableta
600mg	30mL	4 unidades

V. Resumen de la evidencia comparativa en costo

PRECIO

Rifampicina 100mg/5mL jarabe = S/. 6.03

Medicamento	Dosis diaria	N° tabletas	N° mL	Precio x fco x 120mL S/.	Costo por día S/.	Costo anual S/.
Rifampicina 150mg tableta	600mg	4	---	---	---	---
Rifampicina 100mg/5mL líquido oral x 120mL	600mg	---	30mL	6.03 ¹⁵	1.50	550.24

VI. Disponibilidad

En el mercado farmacéutico peruano no se ha encontrado Rifampicina 150mg tableta Para el tratamiento de Lepra el abastecimiento es a través de la Organización Mundial de la Salud (OMS) bajo la forma de blíster.

VII. Resumen del estatus regulatorio

Se encuentra aprobado por la Food and Drug Administration (FDA)

RIFADIN (ANDA # 062303)	Not Available	CAPSULE;ORAL	150MG	Prescription	SANOFI AVENTIS US
----------------------------	---------------	--------------	-------	--------------	-------------------

Lista de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

Rifampicina 150mg tableta se encuentra incluido en la 18° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS

VIII. Conclusiones

Basado en la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Rifampicina 150mg tableta, el Equipo Técnico acuerda no excluirlo del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) porque la presentación de 150mg tableta es utilizada de acuerdo a los esquemas internacionalmente establecidos para el tratamiento de Lepra en la población pediátrica.

¹⁴Rifampin. Micromedex. 2014

¹⁵ Base de datos del Seguro Integral de Salud. Formato de información 2013-2014