



## INFORME ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA

<b>Proceso:</b>	Elaboración de Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de la Tuberculosis, las ITS – VIH/SIDA y la Malaria al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
<b>Solicitante:</b>	Equipo Técnico para el proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de la Tuberculosis, las ITS – VIH/SIDA y la Malaria al PNUME

### I. Datos de la solicitud

<b>Medicamento solicitado:</b>	Rifampicina 150mg + Isoniazida 150mg tableta
<b>Indicación específica:</b>	Esquema primario para tuberculosis sensible – fase de mantenimiento. Dosificación intermitente 3v/semana
<b>Institución que lo solicita:</b>	Estrategia Sanitaria Nacional de prevención y control de la Tuberculosis – Dirección General de Salud de las Personas (DGSP)
<b>Número de casos anuales:</b>	22765 casos

### II. Datos del medicamento

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Rifampicina + Isoniazida
<b>Formulación propuesta para inclusión</b>	Rifampicina 150mg + Isoniazida 150mg tableta
<b>Verificación de Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b>	No se ha encontrado Registro Sanitario
<b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>	Rifampicina 300mg tableta Isoniazida 100mg tableta

Se realizó una búsqueda sistemática de la información científica en las bases de datos de acceso libre o aquellas de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): Bases de Datos de DynaMed, UpToDate, Micromedex, Newport, TripDataBase, Uppsala Monitoring, The Cochrane Library, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) y Pubmed; Guías de Práctica Clínica, Evaluaciones de instituciones independientes; datos de ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos; páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria; así como una búsqueda a texto libre en internet. La búsqueda se realizó hasta julio del 2015.

### III. Información que soporte la relevancia para la salud pública

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 porque la mayoría son evitables<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Junio 2015.

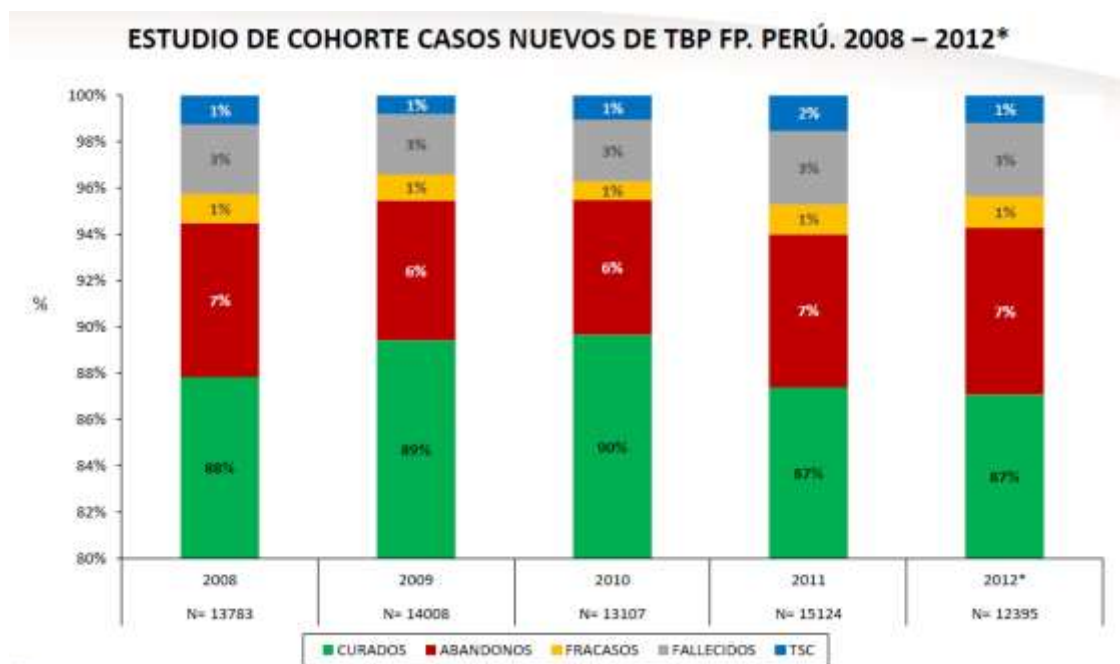
<sup>2</sup> Resolución Ministerial N° 599-2012-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2012. Fecha de acceso Junio 2015.

<sup>3</sup> WHO. key indicators for the world. who regions and individual countries. Global tuberculosis report 2013



De acuerdo a los datos de la Estrategia Sanitaria Nacional para el control de la tuberculosis (ESNPCT 2014)<sup>4</sup> la situación de la TB en el Perú 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%);
  - Por condición de ingreso los casos nuevos corresponden al 89%, las recaídas al 7%, los abandonos recuperados 3% y los fracasos al 1%.
  - El porcentaje de abandono en los años del 2008-2012 se muestran en la siguiente tabla:



#### IV. Tratamiento

Para el tratamiento de tuberculosis se emplean regímenes que constan de múltiples fármacos administrados por un mínimo de seis meses. Comúnmente, los tratamientos de este tipo son incompatibles con el entorno cultural, el sistema de creencias, y las circunstancias en la vida del paciente. En consecuencia, no es sorprendente que, sin el apoyo de un tratamiento adecuado, una proporción significativa de los pacientes con tuberculosis suspendan el tratamiento antes de la duración prevista o son erráticos en el consumo de los medicamentos. Sin embargo, el fracaso para completar el tratamiento para la tuberculosis lleva a la infectividad prolongada, pobres resultados, y resistencia a los medicamentos<sup>5</sup>.

<sup>4</sup> 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

<sup>5</sup> Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International Standards for Tuberculosis Care (ISTC). The Hague: Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2006.



La principal y más importante intervención en el control de la tuberculosis (TB) en la comunidad es el logro de altas tasas de curación. Para conseguir este objetivo son necesarias e igualmente importantes dos medidas: 1) regímenes de tratamiento estandarizados de corta duración, que son muy eficaces, sobre todo si se utiliza en todos ellos rifampicina (RMP); y 2) garantizar que todos los pacientes completen el tratamiento correctamente<sup>6</sup>.

Para garantizar y facilitar la administración correcta de medicamentos durante los 6-8 meses de tratamiento antituberculoso se han adoptado varias estrategias de éstas, el tratamiento directamente observado (DOTS) es uno de los más eficaces. Otra intervención ampliamente recomendada es el uso de combinaciones a dosis fija (CDF) de fármacos antituberculosos que pueden ser de dos fármacos (2FDCs): generalmente rifampicina (RMP) + isoniazida (INH), de tres fármacos (3CDFs): RMP + INH + pirazinamida (PZA) o de cuatro fármacos (4CDFs): RMP + INH + PZA + etambutol (EMB)<sup>7</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda el uso de medicamentos en combinaciones a dosis fija (CDF) conteniendo rifampicina y otros fármacos para facilitar el tratamiento, la adherencia y reducir el riesgo de resistencia<sup>8</sup>.

Debido a estas ventajas de las CDF sobre las formulaciones de fármacos individuales se ha realizado grandes esfuerzos para promoverlos en la terapia de la tuberculosis. Sin embargo estas presentaciones se enfrentan a dos grandes problemas de calidad: escasa biodisponibilidad de rifampicina y la inestabilidad de las CDF<sup>9</sup>.

La rifampicina es un componente importante de la terapia anti-TB que se usa para el tratamiento de todas las categorías de pacientes, tanto en las fases intensivas y de continuación<sup>10</sup>. En los estudios clínicos se ha observado que la actividad bactericida de rifampicina es dosis dependiente, por ello niveles sub-terapéuticos en sangre puede resultar en reducida eficacia o mayores niveles pueden dar lugar a un incremento de la toxicidad<sup>11</sup>. El uso de tabletas en CDF con rifampicina de escasa biodisponibilidad podría conducir al fracaso del tratamiento y a la farmacoresistencia<sup>12</sup>.

En algunos de los informes, se encontró que la degradación in vitro de la rifampicina es catalizada por isoniazida en medio ácido, y se considera como una de las razones de la pobre biodisponibilidad de CDFs.<sup>13</sup> Por lo tanto, no es erróneo decir que la descomposición de la rifampicina en el estómago antes de la absorción es un factor contributivo para el fracaso del tratamiento y la aparición de resistencia. Este problema se puede resolver mediante el uso de diferentes enfoques, como la protección de

<sup>6</sup> Monedero I, Caminero J. Evidence for promoting fixed-dose combination drugs in tuberculosis treatment and control: a review. *Int J Tuberc Lung Dis* 15(4):433–439. 2011.

<sup>7</sup> Monedero I, Caminero J. Evidence for promoting fixed-dose combination drugs in tuberculosis treatment and control: a review. *Int J Tuberc Lung Dis* 15(4):433–439. 2011.

<sup>8</sup> Wang H, Wang R, O’Gorman, Crownover P. Bioequivalencia of fixed-dose combination Myrin-P Forte and reference drugs in loose combination. *Int J Tuberc Lung Dis* 17(12): 1596-1601-2013

<sup>9</sup> Saranjit Singh, Hemant Bhutani and T.T. Mariappan. Quality problems of anti-tuberculosis fixed-dose combinations (fdcs): a way forward. *Indian J Tuberc* 2006; 53:201-205

<sup>10</sup> Xu J<sup>1</sup>, Jin H, Zhu H, Zheng M, Wang B, Liu C, Chen M, Zhou L, Zhao W, Fu L, Lu Y. Oral bioavailability of rifampicin, isoniazid, ethambutol, and pyrazinamide in a 4-drug fixed-dose combination compared with the separate formulations in healthy Chinese male volunteers. *Clin Ther.* 2013 Feb;35(2):161-8. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.01.003.

<sup>11</sup> Wang H, Wang R, O’Gorman, Crownover P. Bioequivalencia of fixed-dose combination Myrin-P Forte and reference drugs in loose combination. *Int J Tuberc Lung Dis* 17(12): 1596-1601-2013

<sup>12</sup> Xu J<sup>1</sup>, Jin H, Zhu H, Zheng M, Wang B, Liu C, Chen M, Zhou L, Zhao W, Fu L, Lu Y. Oral bioavailability of rifampicin, isoniazid, ethambutol, and pyrazinamide in a 4-drug fixed-dose combination compared with the separate formulations in healthy Chinese male volunteers. *Clin Ther.* 2013 Feb;35(2):161-8. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.01.003.

<sup>13</sup> Panchagnula R, Agrawal S, Ashokraj Y, Varma M, Sateesh K, Bhardwaj V, Bedi S, Gulati I, Parmar J, Kaul CL, Blomberg B, Fourie B, Roscigno G, Wire R, Laing R, Evans P, Moore TMethods Find Exp Clin Pharmacol. Fixed dose combinations for tuberculosis: Lessons learned from clinical, formulation and regulatory perspective. 2004 Nov;26(9):703-21.



rifampicina de la exposición a ácido por recubrimiento entérico, por la administración simultánea de alcalinizadores solubles, a través del uso de aditivos específicos en la formulación, y por la segregación de la liberación de rifampicina e isoniazida. Sin embargo, podrían ser necesarios más estudios intensos para seleccionar el mejor entre estos enfoques<sup>14</sup>.

Desde las décadas de los 80 a 90 la calidad de las CDF fue un motivo de preocupación, ya que en el mercado mundial se encontraron CDF de baja calidad y RMP de pobre biodisponibilidad<sup>15</sup>, por tal motivo la OMS y la International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) emitieron una declaración conjunta en 1994 que aconseja que sólo tabletas de RMP de adecuada biodisponibilidad comprobada y fármacos en CDF de buena calidad se deben utilizar en el tratamiento de la tuberculosis<sup>16</sup>.

### Guías de Práctica Clínica (GPC)

1. La Norma Técnica para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis<sup>17</sup> 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 (Z) diario durante 2 meses que equivalen a 50 dosis
- El esquema de segunda fase consiste en la administración por vía oral de Isoniazida (H), Rifampicina (R), tres veces por semana durante 4 meses (H3R3) (54 dosis)
- Se menciona dos esquemas de tratamiento de acuerdo a la edad
  - Para adultos y niños mayores de 15 años
  - Para niños menores de 15 años
- En el siguiente esquema se muestra el número de dosis para cada fase de tratamiento.

<b>Primera Fase: 2 meses (HREZ) diario (50 dosis)</b>
<b>Segunda Fase: 4 meses (H<sub>3</sub>R<sub>3</sub>) tres veces por semana (54 dosis)</b>

- La dosificación de isoniazida y rifampicina para la segunda fase se muestra en el siguiente cuadro:

<sup>14</sup> Singh S, Mariappan T, Sankar R, Sarda N, Singh B. A critical review of the probable reasons for the poor/variable bioavailability of rifampicin from anti-tubercular fixed-dose combination (FDC) products, and the likely solutions to the problema. *International Journal of Pharmaceutics* 228 (2001) 5–17

<sup>15</sup> Monedero I, J. A. Caminero Evidence for promoting fixed-dose combination drugs in tuberculosis treatment and control: a review. *Int J Tuberc Lung Dis* 15(4):433–439. 2011.

<sup>16</sup> Panchagnula R<sup>1</sup>, Agrawal S, Ashokraj Y, Varma M, Sateesh K, Bhardwaj V, Bedi S, Gulati I, Parmar J, Kaul CL, Blomberg B, Fourie B, Roscigno G, Wire R, Laing R, Evans P, Moore T Methods Find Exp Clin Pharmacol. Fixed dose combinations for tuberculosis: Lessons learned from clinical, formulation and regulatory perspective. 2004 Nov;26(9):703-21.

<sup>17</sup> Resolución Ministerial N° 715-2013. NTS N°101-1 MINS/DGSP V.01. Norma Técnica para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis. Ministerio de Salud. 2013



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

Medicamentos	Segunda Fase Tres veces por semana	
	Dosis (mg/Kg)	Dosis máxima por toma
Isoniacida (H)	10 (8-12)	900 mg
Rifampicina (R)	10 (8-12)	600 mg
Pirazinamida (Z)		
Etambutol (E)		

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 antes señalada.

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

Medicamentos	Segunda Fase Tres veces por semana	
	Dosis (mg/Kg)	Dosis máxima por toma
Isoniacida (H)	10 (10-20)	900 mg
Rifampicina (R)*	15 (10-20)	600 mg
Pirazinamida (Z)		
Etambutol (E)		

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.

- Con respecto a las CDF la norma técnica indica que cuando exista disponibilidad de las CDF estas se podrán utilizar en la medida que favorezca la adherencia al tratamiento antituberculoso. En el caso de los niños con menos de 30 kilos de peso recibirán su tratamiento con medicamentos de primera línea en presentaciones separadas. Las presentaciones separadas también se usarán en esquemas modificados por reacciones adversas a medicamentos (RAM), esquemas para TB resistente y otras situaciones especiales.

Las dosificaciones de las Combinaciones a Dosis Fija de Rifampicina e Isoniazida se muestran a continuación:

**Anexo N° 22: POSOLOGÍA DE DOSIS FIJAS COMBINADAS (DFC)**

Fase y presentación de tabletas en dosis fijas combinadas (DFC)	Número de tabletas en DFC por día según peso del paciente			
	30 - 37 Kg	38 - 54 Kg	55 - 70 Kg	> 70 Kg
<b>SEGUNDA FASE (tres veces por semana)</b> Rifampicina (150mg) Isoniacida (150mg)	02	03	04	05



2. En el reporte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre las combinaciones a dosis fija para el tratamiento de la tuberculosis<sup>18</sup> señala:

Debido a la disponibilidad de diferentes concentraciones en las CDF que se encontraban en el mercado y la posibilidad de una incorrecta dosificación, la OMS consideró necesario estandarizar las concentraciones y las incluyó en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de 1997.

Las concentraciones establecidas se muestran a continuación:

**The need for standardization**

- Only FDCs of recommended strengths should ultimately be used by national programmes
- FDCs recommended in the 1997 WHO Model List of Essential Drugs:
  - RHZ (tablet): 150 mg + 75 mg + 400 mg for daily use  
150 mg + 150 mg + 500 mg for intermittent use 3 times weekly
  - RH (tablet): 150 mg + 75 mg for daily use  
300 mg + 150 mg for daily use  
150 mg + 150 mg for intermittent use 3 times weekly
  - HE (tablet): 150 mg + 400 mg for daily use
- FDCs proposed to be included in the 1999 WHO Model List of Essential Drugs:
  - RHZE (tablet): 150 mg + 75 mg + 400 mg + 275 mg for daily use
  - RHZ (tablet): 60 mg + 30 mg + 150 mg for pediatric use (daily)
  - RH (tablet): 60 mg + 30 mg for pediatric use (daily)  
60 mg + 60 mg for pediatric use (intermittent 3 times weekly)

La actual Lista Modelo de Medicamentos Esenciales establece las siguientes presentaciones:

**Essential Medicines  
WHO Model List**

19th edition

isoniazid + rifampicin	<b>Tablet:</b> 75 mg + 150 mg; 150 mg + 300 mg. 60 mg + 60 mg (For intermittent use three times weekly). 150 mg + 150 mg (For intermittent use three times weekly).
------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

3. La Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico tratamiento y prevención de tuberculosis<sup>19</sup> (España) indica que la eficacia global de las combinaciones de fármacos a dosis fijas no es diferente de la de los fármacos administrados por separado (en base de estudios de baja calidad) y entre sus recomendaciones establece que los adultos deben ser tratados con CDF para reducir el desarrollo de resistencia a los medicamentos y el número de medicamentos que se toman todos los días (Fuerza de recomendación débil).

Las combinaciones de medicamentos a dosis fija aprobados en España se muestran en el siguiente cuadro:

<sup>18</sup> World Health Organization. Fixed-dose combination tablets for the treatment of tuberculosis. Report of an informal meeting held in Geneva Tuesday, 27 April 1999

<sup>19</sup> Ministry of Science and Innovation Spain. Clinical Practice Guideline on the Diagnosis, Treatment, and Prevention of Tuberculosis. Clinical practice guidelines in the spanish national. 2010



Table 7: Fixed-dose combinations approved in Spain

Drug	Rifampicin	Isoniazid	Pyrazinamide	Ethambutol
RIFINAH (60 or 500 tablets)	300 mg	150 mg		
RIMACTAZID (60 tablets)	300/150 mg	150/75 mg		
TISOBRIF/Vitamin B12 (30 sachets)	600 mg	300 mg		
RIFATER (100 or 500 tablets)	120 mg	50 mg	300 mg	
RIMICURE (60 tablets)	150 mg	75 mg	400 mg	
RIMSTAR (60 tablets)	150 mg	75 mg	400 mg	275 mg

## V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia

Una revisión narrativa de la evidencia disponible realizada por Monedero I et al<sup>20</sup>, sobre la eficacia y otros aspectos de los medicamentos antituberculosos en CDF en comparación con los medicamentos separados. En esta revisión 4 estudios compararon la CDF de Rifampicina 150mg e Isoniazida 150mg. Se evaluaron como medidas de respuesta la conversión de esputo, el cultivo y tasas de curación. En la siguiente tabla se muestra la descripción de los estudios seleccionados y los resultados:

Description and clinical outcomes of the studies reviewed

Study, reference, year, country	Design	Study duration	Intervention		Comparison		Clinical outcomes	Intervention, FDCs vs. comparison regimen, separate drugs	P value
			n	Treatment	n	Treatment			
Su & Perng, <sup>24</sup> 2002, Taiwan, China	RCT SAT	2 years	57	2 months 3FDC + EMB/ 4 months 2FDC	48	Separate drugs	Sputum conversion 1) at 2 months 2) at 6 months	95.0% vs. 100% 100% vs. 100%	>0.05 ND
Gravendeel et al., <sup>25</sup> 2003, Indonesia	RCT DOT	6 months	198	Initial phase daily 4FDC/ continuation phase three times weekly 2FDC	162	Separate drugs daily	Sputum conversion at 2 months Treatment success	94% vs. 89% 95% vs. 95%	0.23 ND
Suryanto et al., <sup>26</sup> 2008, Indonesia (continuation of previous study <sup>25</sup> )	RCT	4.3 years	236	Initial phase 4FDC/ continuation phase three times weekly 2FDC	198	Separate drugs	Bacteriological relapse	10.1% vs. 2.7%	0.074
The Union, <sup>28,29</sup> 2008, multicentre	Multicentre RCT DOT	6–12 months		Initial phase 4FDC/ continuation 2FDC (n = 583)		Separate drugs (n = 581)	Cure, relapse after 12 months, complaints	Preliminary results, FDC non inferior to separate drugs in cure and relapse rates after 1 year	

FDC = fixed-drug combination; RCT = randomised controlled trial; SAT = self-administered treatment; 3FDC = RMP+INH+PZA; 2FDC = RMP + INH; CI = confidence interval; DOT = directly observed treatment; INH = isoniazid; ND = no difference; BMRC = British Medical Research Council; EMB = ethambutol; NA = not available; SM = streptomycin; 4FDC = RMP+INH+PZA+EMB; CXR = chest X-ray; MDR-TB = multidrug-resistant tuberculosis; NK = not known; ITT = intention-to-treat population; PP = per-protocol population; RMP = rifampicin; PZA = pyrazinamide.

<sup>20</sup> Monedero I, Caminero J. Evidence for promoting fixed-dose combination drugs in tuberculosis treatment and control: a review. Int J Tuberc Lung Dis 15(4):433–439. 2011.



## VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

DynaMed<sup>21</sup>: menciona las siguientes advertencias para isoniazida:

- Hepatitis grave y en ocasiones fatal se ha reportado; la hepatitis generalmente se desarrolla durante los primeros 3 meses de tratamiento, pero se puede desarrollar después de muchos meses.
- El riesgo de desarrollar hepatitis es relacionada con la edad. Tasas de casos por edad aproximados son: <1 por 1000 en individuos <20 años de edad; 3 por 1000 en individuos de 20-34 años de edad; 12 por 1000 en individuos de 35-49 años de edad; 23 por 1000 en los individuos de 50-64 años de edad; 8 por 1000 en personas >65 años de edad.
- Datos precisos sobre la tasa de mortalidad para la hepatitis relacionada isoniazida no está disponible. Hubo 8 muertes entre los 174 casos de hepatitis en un estudio de Vigilancia de Salud Pública de EE.UU. Servicio que incluían 13838 individuos.
- Los aumentos en las concentraciones de transaminasas séricas ocurren en el 10-20% de los pacientes; estos aumentos ocurren generalmente durante los primeros meses de tratamiento, pero pueden ocurrir en cualquier momento. Concentraciones de enzimas suelen volver a los valores previos al tratamiento a pesar de continuar el tratamiento con isoniazida, pero la disfunción hepática progresiva ocurre en algunos casos.
- Considere la posibilidad de suspender la isoniazida si las anomalías de la función hepática son > 3.5 veces LSN.
- Pruebas de función hepática no son un sustituto de las evaluaciones clínicas mensuales o para la evaluación rápida de los signos o síntomas de las reacciones adversas que pueden ocurrir entre las evaluaciones regulares.
- Suspender inmediatamente si se detectan síntomas o signos sugestivos de daño hepático; el uso continuado isoniazida se ha reportado que causa una forma más grave de daño hepático.
- Los pacientes con signos o síntomas de daño hepático asociados a isoniazida deben ser tratados utilizando agentes antituberculosos alternativas. Si se considera necesario el uso de isoniazida, el fármaco debe ser reiniciado sólo después de que los síntomas y alteraciones de laboratorio se han despejado. En esta situación, la isoniazida se debe reiniciar en dosis muy pequeñas y aumenta gradualmente; discontinuar inmediatamente si existe algún indicio de compromiso hepático recurrente.
- El uso de la isoniazida para el tratamiento de la infección tuberculosa latente (ITL) debería aplazarse en pacientes con enfermedad hepática aguda.

DynaMed<sup>22</sup>: menciona las siguientes advertencias para rifampicina

Efectos hepáticos:

- Reporte de disfunción hepática. Las muertes asociadas con la ictericia reportados en pacientes con enfermedad hepática preexistente o por recibir otros agentes hepatológicos. Suspender si se presentan signos de daño hepatocelular.
- La hiperbilirrubinemia (como resultado de la competencia entre la rifampicina y la bilirrubina para vías de excreción en el hígado) puede ocurrir poco después del inicio de la terapia rifampicina. Un informe aislado de un moderado aumento de la bilirrubina y/o concentraciones de transaminasas no es una indicación para

<sup>21</sup> DynaMed. Isoniazida. Fecha de acceso julio 2015. Disponible en <http://web.a.ebscohost.com/dynamed/detail?sid=2c171da6-9f7e-4c70-98c1-7f0f8f4b0245%40sessionmgr4005&vid=3&hid=4112&bdata=Jmxhbm9ZXMmc2l0ZT1keW5hbWVklWxpdmUmc2NvcGU9c2l0ZQ%3d%3d#db=dme&AN=356438>

<sup>22</sup> DynaMed. Rifampicina. Fecha de acceso julio 2015. Disponible en <http://web.b.ebscohost.com/dynamed/detail?vid=2&sid=4e827858-dca3-4c4c-8668-b9c278a8cd93%40sessionmgr113&hid=115&bdata=Jmxhbm9ZXMmc2l0ZT1keW5hbWVklWxpdmUmc2NvcGU9c2l0ZQ%3d%3d#db=dme&AN=356440>





interrumpir la terapia de rifampicina; la decisión de suspender el fármaco se debe hacer después de repetir las pruebas, señalando las tendencias en las concentraciones, y teniendo en cuenta el estado clínico del paciente.

- Alteraciones transitorias en las pruebas de función hepática (por ejemplo, la bilirrubina sérica, fosfatasa alcalina, transaminasas séricas) y la reducción de la excreción biliar de medios de contraste utilizados para la visualización de la vesícula biliar se ha informado; la prueba de la vesícula biliar se debe realizar antes de la dosis de la mañana de rifampicina.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)<sup>23</sup>, señala las siguientes reacciones adversas de rifampicina/isoniazida:

#### **Reacciones anafilácticas/anafilactoides, reacciones mucocutáneas**

- Muy raras: Reacciones cutáneas, de carácter moderado y que no parecen obedecer a un fenómeno de hipersensibilidad, consistentes en zonas de eritema y prurito que pueden acompañarse de rash, acné, dermatitis exfoliativa.  
Reacciones de hipersensibilidad: fiebre, reacciones anafilácticas, desarrollo de reacciones cutáneas más severas por hipersensibilidad, reacciones penfigoides, eritema multiforme incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica y vasculitis.

#### **Trastornos gastrointestinales y del metabolismo**

- Poco frecuentes: Dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos.  
Muy raros: Colitis pseudomembranosa

#### **Trastornos neurológicos**

- Raros: psicosis  
Muy raros: miopatías, polineuritis con presencia de parestesia, debilidad muscular y pérdida del reflejo tendinal, (la incidencia es alta en los "acetiladores lentos"), convulsiones (ver sobredosificación), encefalopatía tóxica, neuritis óptica, atrofia del nervio óptico, alteración de la memoria y psicosis tóxica.

#### **Trastornos hepáticos**

- Muy raros: Hepatitis que puede ser grave y en ocasiones mortal.

#### **Trastornos del sistema linfático y sanguíneo**

- Muy raros: *Trombocitopenia* con o sin púrpura, eosinofilia, leucopenia, edema, agranulocitosis, anemia, coagulación intravascular diseminada.  
En casos en que, tras la aparición de la púrpura, se ha continuado o se ha vuelto a instituir el tratamiento con rifampicina, se ha descrito la aparición de hemorragia cerebral en ocasiones con desenlace mortal.

<sup>23</sup> AEMPS. Agencia Española de Medicamentos de Productos Sanitarios. Rifampicina 300mg/Isoniazida150mg (RIFINAH). Fecha de acceso julio 2015



**Trastornos metabólicos:**

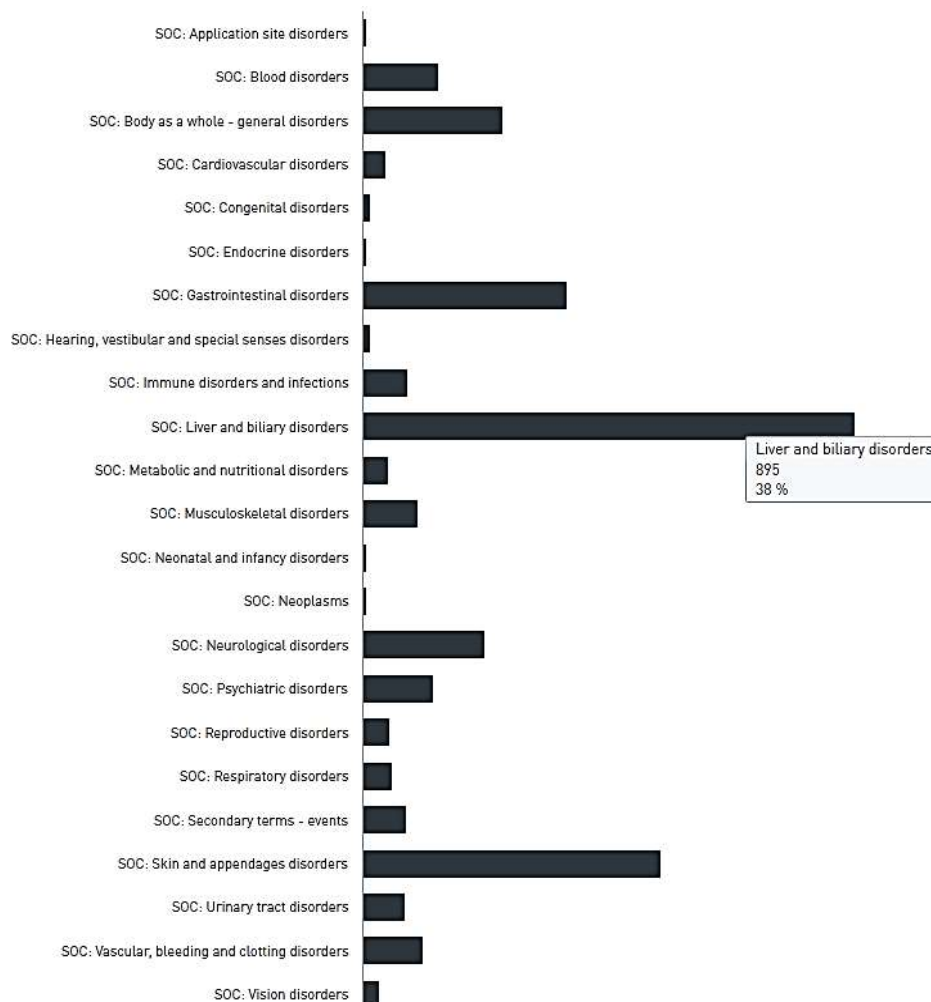
Muy raros: insuficiencia adrenal en pacientes con la función adrenal alterada, trastornos ocasionales del ciclo menstrual.

**Otras reacciones**

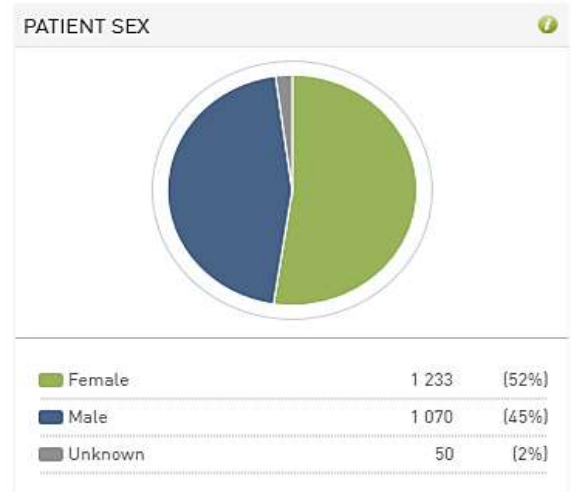
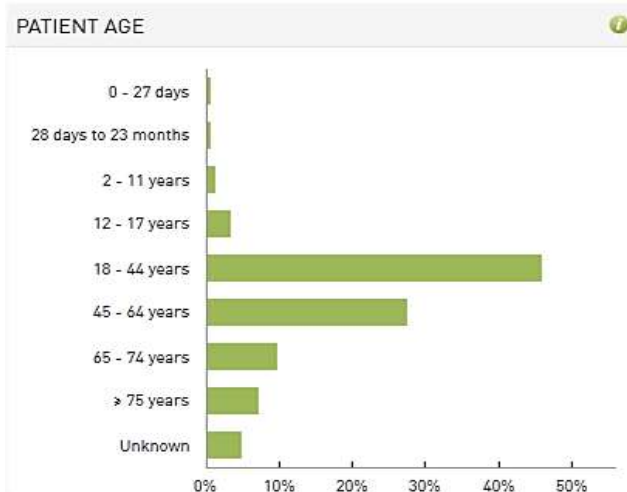
Raras: Durante su administración intermitente se han descrito las reacciones de probable origen inmunológico que a continuación se señalan:

- Síndrome "simil gripal", consistente en episodios de fiebre, escalofríos, cefaleas, mareo y dolor óseo.
- Disnea y ruidos torácicos.
- Hipotensión arterial y shock.
- Anafilaxia.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia conducida por la DIGEMID, a través de la Base de Datos Vigi-Base del Centro de Monitoreo de Uppsala de la OMS registró para el medicamento isoniazida/rifampicina un total de 2353 casos de sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAMs)<sup>24</sup>.



<sup>24</sup> Base de datos VigiFlow - Uppsala Monitoring Centre de la OMS - Centro Nacional de Farmacovigilancia Perú. isoniazida/rifampicina. Actualizado al 01/07/2015 data internacional.



## VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

WHO<sup>25</sup>. Lista de precalificación:

### WHO List of Prequalified Medicinal Products

Please enter the criteria below to display products from the WHO list of prequalified medicinal products. (09-Jul-2015)

TB	Isoniazid + Rifampicin	Tablets 75mg + 150mg	Lupin Ltd	Aurangabad, India; Bari Brahmna, Jammu (J & K), India	Blister 15; HDPE bottle 100, 500, 1000	TB068	19-Dec-2003
TB	Isoniazid + Rifampicin	Tablets 75mg + 150mg	Sandoz Pty Ltd	Strides Arcolab, Bangalore, India; Sandoz Pty Ltd, Kalwe, Navi Mumbai, Thane, India	Alu/Alu blister 30, 60, 120, 240, 1000; PVC/PE/PVdC/Alu blister 10, 30, 60, 120, 240, 672, 1000; PP bottle 500, 1000; HDPE bottle 500	TB085 (a)	14-Sep-2004
TB	Isoniazid + Rifampicin	Tablets 75mg + 150mg	Svizera Europe B.V. - The Netherlands	Svizera Labs Private Ltd, Navi Mumbai, India	PVC/Alu blister 24 x 28; HDPE jar 1000	TB189	19-Dec-2012
TB	Isoniazid + Rifampicin	Tablets 75mg + 150mg	Strides Arcolab Limited	Bangalore, India	All/PVC/PE/PVDC blister 24 x 28, 48 x 10; HDPE bottle 1000	TB202	24-May-2012
TB	Isoniazid + Rifampicin	Tablets 150mg + 150mg	Lupin Ltd	Chikalhana, Aurangabad, India	PVC/PVdC/Alu blister 24 x 28; HDPE bottle 1000	TB195	29-Jan-2013
TB	Isoniazid + Rifampicin	Film-coated tablets 75mg + 150mg	Macleods Pharmaceutical Ltd	Kachigam, Daman, India	PET/Alu/LLDPE triple laminated sachet further in HDPE container 500, 1000; PVC/PVdC/Alu blister 10, 28	TB158	07-Mar-2008
TB	Isoniazid + Rifampicin	Dispersible tablets 60mg + 60mg	Macleods Pharmaceuticals Ltd	Kachigam, Daman, India	Triple laminated LDPE/PET/AL bag further packed in HDPE container 1000; PVC/PVdC/Alu blister 3 x 28, 24 x 28, 10 x 10; Alu/Alu strip 3 x 10, 10 x 10, 28 x 3, 14 x 6, 3 x 28, 6 x 14	TB182	09-Nov-2009
TB	Isoniazid + Rifampicin	Dispersible tablets 30mg + 60mg	Macleods Pharmaceuticals Ltd	Kachigam, Daman, India	Triple laminated LDPE/PET/AL bag further packed in HDPE container 1000; PVC/PVdC/Alu blister 10, 28; Alu/Alu strip 3 x 10, 10 x 10, 28 x 3, 14 x 6, 3 x 28, 6 x 14	TB181	03-Mar-2009
TB	Isoniazid + Rifampicin	Dispersible tablets 30mg + 60mg	Lupin Ltd	Chikalhana, Aurangabad, India; Bari Brahmna, Jammu (J&K), India	Al/Al strip 15 x 6, 14 x 6	TB184	02-Jul-2012
TB	Isoniazid + Rifampicin	Capsules 150mg + 300mg	S.C. Antibiotice S.A.	Iasi, Romania	PVC/Alu blisters 1x10, 100x10	TB270 (a)	28-Feb-2013

<sup>25</sup>WHO. Isoniazid/Rifampin. Fecha de acceso julio 2015. Disponible en <http://apps.who.int/prequal/query/ProductRegistry.aspx>





### Precios

- Según el Servicio Farmacéutico Mundial (GDF) el precio de la tableta de CDF Rifampicina 150mg + Isoniazida 150mg en USD 0.028 equivalente a S/. 0.090 nuevos soles (1 USD = 3.21 nuevos soles).



Home › Our Work › Global Drug Facility › Procurement and Supply

## Product Information

Product code	2-FDC/RH-150/75-(B)-672
INN code	Rifampicin/Isoniazid
General description	Rifampicin 150mg/Isoniazid 75mg film-coated tablets.
Technical description	Each tablet contains Rifampicin 150mg/Isoniazid 75mg film-coated tablets, plain on both sides.
Route of administration	Oral
Patient population	Adult
Packing type	Blister(s)
Packing size	Box(es) of 672
Price	\$ 18.07 - \$ 19.67
Notes	

### Tipo de Cambio



Día: miércoles 8 de julio de 2015

#### Cuadro de cambio

Moneda	Compra	Venta	Impuesto
Dólar	(S/. ) 3.1300	(S/. ) 3.2100	(S/. ) 3.1820

- De acuerdo a los precios del Servicio Farmacéutico Mundial (GDF) el costo del tratamiento de tuberculosis sensible con tabletas en CDF en comparación a las tabletas con los fármacos antituberculosos por separado es menor, siendo la diferencia de S/. 467137.8 nuevos soles para los 22765 casos anuales solicitados. En las siguientes tablas se muestran los costos con respecto a las tabletas por separado, en CDF y el costo incremental.

**TABLA 1 Medicamentos separados**

Medicamentos	Dosis mg/kg	mg/60kg	N° tabletas	Precio unitario S/. <sup>26</sup>	N° tabletas por 54 dosis	Costo por 54 dosis S/.
Isoniazida (H) 100mg	10 (8-12)	600	6	0.06	324	19.44
Rifampicina (R) 300mg	10 (8-12)	600	2	0.19	108	20.52
					<b>Total</b>	<b>39.96</b>





**TABLA 2 Medicamentos en CDFs**

Medicamentos	Concentración	N° tabletas por dosis	N° tabletas (54 dosis)	Precio unitario S/. <sup>27</sup>	Costo por 54 dosis S/.
Isoniazida (H) + Rifampicina (R)	150mg +150mg	4	216	0.090	19.44

**TABLA 3 Costo incremental**

Costo de los medicamentos por separado (S/.)	Costo de los medicamentos en CDF (S/.)	Costo incremental por paciente (S/.)	Costo incremental por 22765 pacientes (S/.)
39.96	19.44	20.52	467137.8

### VIII. Resumen del estatus regulatorio

Rifampicina/Isoniazida según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)<sup>28</sup> se encuentra indicado para la Tuberculosis en todas sus formas; y la Food and Drug Administration (FDA)<sup>29</sup> lo indica para la Tuberculosis pulmonar, después del ajuste de la dosis inicial de los componentes individuales.

La CDF de Rifampicina/Isoniazida está considerada en la 19° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud.

### IX. Conclusiones

En base a la revisión de la información científica respecto al medicamento Rifampicina 150mg + Isoniazida 150mg tableta en combinación a dosis fija (CDF), el Equipo Técnico acuerda incluirlo en la Lista Complementaria de medicamentos al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el tratamiento de la tuberculosis sensible – fase de mantenimiento con dosificación intermitente 3 veces por semana.

<sup>26</sup> Precio de las Compras Nacionales – DARES – ESN PCT. Disponible en [http://intranet.dares.minsa.gob.pe/DARES/ABASTECIMIENTO/DISTRIBUCION/wf\\_pecosas.aspx](http://intranet.dares.minsa.gob.pe/DARES/ABASTECIMIENTO/DISTRIBUCION/wf_pecosas.aspx). Fecha de acceso julio 2015

<sup>27</sup> Precio del Servicio Farmacéutico Mundial Rifampicina 150mg + Isoniazida 150mg en USD 0.028 equivalente a S/. 0.090 nuevos soles

<sup>28</sup> AEMPS. Agencia Española de Medicamentos de Productos Sanitarios. Rifampicina 300mg/Isoniazida 150mg (RIFINAH). Fecha de acceso julio 2015

<sup>29</sup> Micromedex. Isoniazida/rifampicina. Fecha de acceso julio 2015. Disponible en <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidenceexpert.DoIntegratedSearch#>