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:	Itraconazol 10mg/mL solución oral
Indicación específica:	Terapia de mantenimiento en micosis endémicas (histoplasmosis); Profilaxis antifúngica en pacientes con neutropenia severa; o Profilaxis antifúngica en pacientes sometidos a trasplante de medula ósea
Institución que lo solicita:	ESSALUD
Número de casos anuales:	------

II. Datos del medicamento

Denominación Común Internacional:	Itraconazol (J02AC02)
Formulación propuesta para inclusión	Itraconazol 10mg/mL solución oral
Verificación de Registro Sanitario:	No hay Registros Sanitarios
Alternativas en el PNUME:	Itraconazol 100mg tableta

III. Información que soporte la relevancia para la salud pública

Las infecciones fúngicas invasivas son comunes en receptores de trasplante de células hematopoyéticas (TCH), tales como los receptores TCH alogénicos durante el período pre prendimiento y en aquellos con enfermedad injerto contra huésped severa; lo que representa una causa importante de morbilidad y mortalidad. Por ello, el interés en la profilaxis antifúngica en estos pacientes de alto riesgo, se ha visto motivada por el aumento en la incidencia de infecciones fúngicas invasivas, en la dificultad de establecer un diagnóstico precoz en el curso de la infección, y el reconocimiento que los resultados del tratamiento son pobres si el inicio de la terapia se retrasa.[1]

Tanto las levaduras y mohos, son causantes de infecciones fúngicas invasivas graves en receptores de TCH y en pacientes con neoplasias hematológicas (NH). Antes del uso rutinario de la profilaxis antimicótica, la *Candida spp* representaba la mayor parte de las infecciones fúngicas que se produjeron durante el período pre prendimiento [en receptores de TCH], y durante la neutropenia [en NH], seguido por *Aspergillus spp*. Sin embargo, recientemente el Aspergillus ha superado a la Candida, debido al uso de la

[1] Wingard JR. Prophylaxis of invasive fungal infections in adult hematopoietic cell transplant recipients [Internet]. Version 11.0. Netherlands: UpToDate - Wolters Kluwer Health; c2014 [Actualizado 08 jul 2014; citado 14 set 2014]. Disponible: http://www.uptodate.com/contents/prophylaxis-of-invasive-fungal-infections-in-adult-hematopoietic-cell-transplant-recipients?source=search_result&search=infection+fungal&selectedTitle=4~150

profilaxis con antifúngicos eficaces contra *Candida spp*. Ambos patógenos asociados con un riesgo sustancial para la mortalidad. [2,3] En tal sentido, se han propuesto modelos que distinguen entre las complicaciones infecciosas que tienen lugar durante las diferentes fases postrasplante, **(Figura N° 1)**, en la que la fase I es la fase pre prendimiento (<15-45 días después de TCH); fase II, la fase pos prendimiento (30-100 días después de HCT); y la fase III, la fase tardía (>100 días después de HCT).[4]

En un estudio realizado en Estados Unidos entre el 2004 y 2008, en 2019 pacientes con candidemia, la incidencia de candidemia causada por *C. albicans*, fue de 45.6%; mientras que el 54.4% restante, correspondía a otras especies de candida, tales como: *C. glabrata*, 26%; *C. parapsilosis*, 15.7%; *C. tropicalis*, 8.1%; y *C. krusei*, 2.5%.[5]

La aspergilosis invasiva se observa en todas las regiones geográficas, por lo general en pacientes inmunodeprimidos como pacientes con cáncer y receptores de trasplantes; presentándose en los siguientes escenarios: trasplante alogénico de células madre (25%), neoplasias hematológicas (28%), trasplante de órgano sólido (9%), enfermedad pulmonar (9%), SIDA (8%), El trasplante de células madre autólogo (7%), en tratamiento inmunosupresor (6%), otras condiciones subyacentes (6%), y en huéspedes no comprometidos (2%).[6]

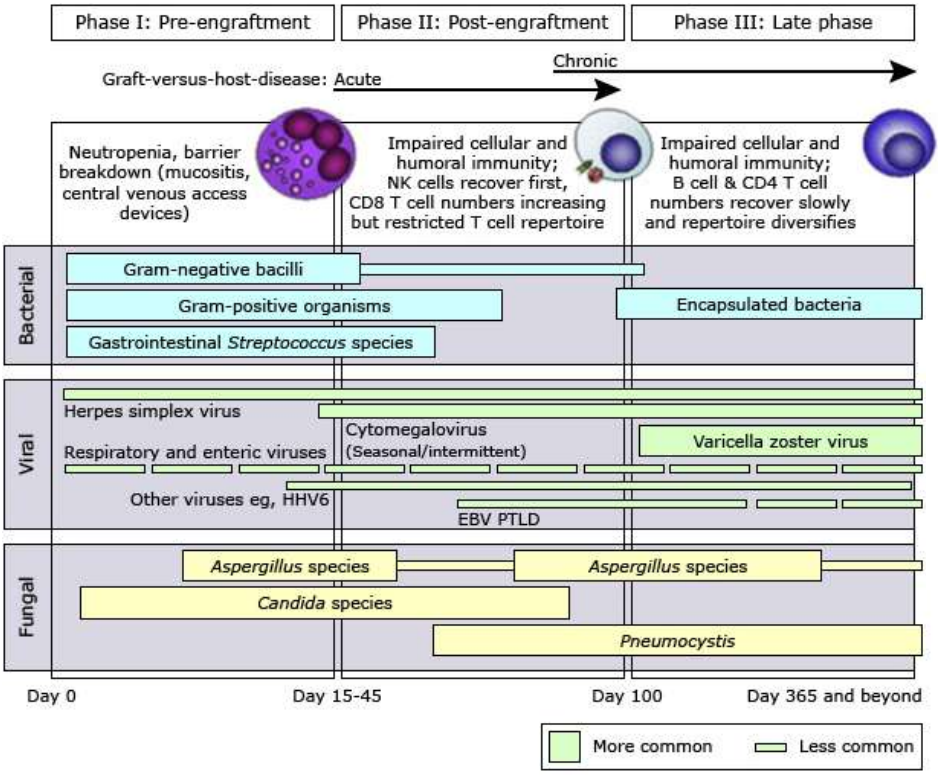

Figura N° 1. Fases de infecciones oportunistas entre receptores alogénicos de TCH Abreviaturas: VEB, virus de Epstein-Barr; HHV6, virus herpes humano 6; PTLD, enfermedad linfoproliferativa postrasplante

[2] Wingard JR. Prophylaxis of invasive fungal infections in adult hematopoietic cell transplant recipients [Internet]. Version 11.0. Netherlands: UpToDate - Wolters Kluwer Health; c2014 [Actualizado 08 jul 2014; citado 14 set 2014]. Disponible: http://www.uptodate.com/contents/prophylaxis-of-invasive-fungal-infections-in-adult-hematopoietic-cell-transplant-recipients?source=search_result&search=infection+fungal&selectedTitle=4~150

[3] Wingard JR. Prophylaxis of invasive fungal infections in adults with hematologic malignancies [Internet]. Version 10.0. Netherlands: UpToDate - Wolters Kluwer Health; c2014 [Actualizado 19 mar 2014; citado 14 set 2014]. Disponible: http://www.uptodate.com/contents/prophylaxis-of-invasive-fungal-infections-in-adults-with-hematologic-malignancies?source=search_result&search=Prophylaxis++fungal&selectedTitle=1~150

[4] Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al; Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15(10):1143-238.

[5] Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, Fishman JA, Steinbach WJ, Olyaei AJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. Clin Infect Dis. 2009;48(12):1695-703.

[6] BestPractice. Aspergillosis: Epidemiology [Internet]. London: BMJ Publishing Group Limited; c2014 [Actualizado 03 abr 2014; citado 15 ago 2014]. Disponible: http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/425/basics/epidemiology.html

IV. Tratamiento

Después de la administración de itraconazol en solución oral, la absorción de la ciclodextrina es insignificante. Las enzimas en la microflora intestinal, como ciclodextrina transglicosilasa, convierten el anillo de ciclodextrina en las moléculas de glucosa constitutivas, que luego son absorbidas y metabolizadas por el hígado.[7]

El itraconazol en solución de hidroxipropil-β-ciclodextrina por vía oral difiere marcadamente cuando se administra en ayunas en comparación con la administración conjunta de alimentos. En un estudio, se mostró que las concentraciones plasmáticas tanto de itraconazol como hidroxitraconazol se alcanzaron más rápidamente y fueron más altas; y los valores del AUC del fármaco y su metabolito fueron 30% más altas cuando la solución se administró en ayunas **(Tabla N° 1)**.[8]

Tabla N° 1. Principales parámetros de biodisponibilidad de itraconazol e hidroxi-itraconazol

Value	Fasting (mean ± SD)	Postprandial (mean ± SD)	ANOVA MSE	ANOVA p-Value
Itraconazole				
C_{max} (ng/ml)	349 ± 239	147 ± 74	20631	0.006
$AUC_{0-24\ hrs}$ (ng•hr/ml)	2379 ± 1353	1713 ± 741	370363	0.023
$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/ml)	3716 ± 2711	2861 ± 1914	640593	0.026
Hydroxy-itraconazole				
C_{max} (ng/ml)	424 ± 147	250 ± 76	10042	0.002
$AUC_{0-24\ hrs}$ (ng•hr/ml)	5516 ± 2351	3927 ± 1566	1429702	0.009
$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/ml)	8007 ± 5185	6132 ± 4448	1680983	0.005

MSE = mean square error.

Estudios realizados en ratones de laboratorio mostraron un aumento mayor de 100 veces el área bajo la curva (AUC) sérica por complejación de la ciclodextrina. En individuos sanos la complejación resulta en una biodisponibilidad de itraconazol del 55% o un aumento del AUC del 30%, en comparación con la presentación en cápsula, este último administrado con alimentos. Por ejemplo, después de la comida, la biodisponibilidad (según la evaluación del AUC) de itraconazol e hidroxitraconazol era 30-33% y 35-37% mayor, respectivamente, cuando se administra como solución en comparación con las cápsulas.[9]

En un estudio abierto, de dosis única, cruzado en tres fases separadas por intervalos de lavado de 2 semanas, 30 voluntarios sanos fueron asignados aleatoriamente a uno de los siguientes seis grupos-secuencias (F05-F12-SOS, SOS-F05-F12, F12-F05-SOS, F12-SOS-F05, F12-SOS-F05, o SOS-F12-F05), recibiendo 200mL de agua entre cada tratamiento (fórmula F05, dos cápsulas de 100mg ITR), fórmula F12 (dos cápsulas de 100mg ITR), o SOS (20mL, que contenía 200mg de ITR) de la secuencia; con el objetivo de determinar la bioequivalencia de ambas formas farmacéuticas, a través de la biodisponibilidad de ITR y su metabolito activo, hidroxi-itraconbazol (OH-ITR). Todos los sujetos recibieron alimentos antes de administrarles los tratamientos. Tanto, los parámetros farmacocinéticos evaluados como los resultados obtenidos de OH-ITR se muestran en la **Tabla N° 2 y 3**, en los cuales se observa que la biodisponibilidad de la solución oral fue hasta 37.4% mayor que la de la cápsula, en base al AUC desde 0 a 96 h después de la dosis. Las concentraciones máximas de itraconazol en plasma (C_{max},

[7] Willems L, van der Geest R, de Beule K. Itraconazole oral solution and intravenous formulations: a review of pharmacokinetics and pharmacodynamics. J Clin Pharm Ther. 2001;26(3):159-69.
[8] Van de Velde VJ, Van Peer AP, Heykants JJ, Woestenborghs RJ, Van Rooy P, De Beule KL, Cauwenbergh GF. Effect of food on the pharmacokinetics of a new hydroxypropyl-beta-cyclodextrin formulation of itraconazole. Pharmacotherapy. 1996;16(3):424-8.
[9] Stevens DA. Itraconazole in cyclodextrin solution. Pharmacotherapy. 1999;19(5):603-11.

hasta 5%), el tiempo para alcanzar el C_{max} (T_{max}) y la vida media terminal ($t_{1/2}$) fueron similares entre las cápsulas (en un estudio previo se demostró que F05 y F12, eran bioequivalentes) y la solución oral.[10]

Tabla N° 2. Farmacocinética de OH-ITR: SOS vs F05[a]

Form of OH-ITR	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-96} (ng · h/ml)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/ml)
SOS	527.0 (105.2)	5.7	10.7	14,889.3 (137.3)	15,025.5 (137.4)
F05	501.0	5.5	10.3	10,847.8	10,937.8
90% CI[b]	97.1–113.3	94.3–113.0	97.0–110.5	124.9–149.6	124.9–149.9

[a] Todos los valores farmacocinéticos excepto la biodisponibilidad son medias de mínimos cuadrados. El número en el paréntesis indica la biodisponibilidad (expresado en porcentaje) de SOS relativo a F05 o F12, según sea el caso.
[b] Si el IC 90% está completamente contenido en el intervalo de 80 a 120% de la formulación de referencia, se puede declarar la bioequivalencia con respecto al parámetro probado. Por lo tanto, AUC indican que las formulaciones no son bioequivalentes.

Tabla N° 3. Farmacocinética de OH-ITR: SOS vs F12[a]

Form of OH-ITR	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-96} (ng · h/ml)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/ml)
SOS	527.0 (104.5)	5.7	10.7	14,889.3 (134.9)	15,025.5 (134.8)
F12	504.3	5.3	10.7	11,033.3	11,148.1
90% CI	96.5–112.5	96.7–115.8	93.3–106.3	122.8–147.1	122.5–147.0

[a] Todos los valores farmacocinéticos excepto la biodisponibilidad son medias de mínimos cuadrados. El número en el paréntesis indica la biodisponibilidad (expresado en porcentaje) de SOS relativo a F05 o F12, según sea el caso.
[b] Explicación del IC 90%, idem Tabla 1, nota al pie *b*

La dosis pediátrica habitualmente reportada es de 3-5mg/kg/dosis una vez al día; sin embargo, se han empleado dosis tan altas como 5-10mg/kg/día divididos cada 12-24 horas, utilizado como profilaxis contra la infección por Aspergillus en 32 pacientes con enfermedad granulomatosa crónica; dosis de 6-8mg/kg/día se han utilizado en el tratamiento de la histoplasmosis diseminada. En el tratamiento de la histoplasmosis (positivos o expuestos al VIH) (CDC, 2009): la dosis de itraconazol [en solución oral] empleada en la enfermedad diseminada leve, es de 2-5mg/kg/dosis 3 veces al día durante 3 días (9 dosis), seguido de 2-5mg/kg/dosis dos veces al día durante 12 meses (dosis máxima: 200mg/dosis); en cambio para el tratamiento de consolidación en la enfermedad diseminada moderadamente severa a severa, incluyendo infección del SNC (después de una terapia de inducción apropiada), la dosis es de 2-5mg/kg/dosis 3 veces al día durante 3 días (9 dosis), seguido de 2-5mg/kg/dosis (dosis máxima: 200mg/dosis) dos veces al día durante 12 meses para la enfermedad diseminada no-CNS o por ≥12 meses para la infección a nivel del SNC, determinada por la respuesta clínica. La dosis en la prevención de recaídas, es de 5mg/kg/dosis dos veces al día (dosis máxima diaria: 400mg/día).[11]

[10] Barone JA1, Moskovitz BL, Guarnieri J, Hassell AE, Colaizzi JL, Bierman RH, Jessen L. Enhanced bioavailability of itraconazole in hydroxypropyl-beta-cyclodextrin solution versus capsules in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother. 1998;42(7):1862-5.
[11] Itraconazole: Pediatric drug information (Lexicomp) [Internet]. Version 115.0. Netherlands: UpToDate - Wolters Kluwer Health; c2014 [citado 14 set 2014]. Disponible: http://www.uptodate.com/contents/itraconazole-pediatric-drug-information?source=search_result&search=itraconazol&selectedTitle=2~150

Recomendaciones de Guías de Práctica Clínica (GPC)

a. Infectious Diseases Society of America:[12]
Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america.

En cuanto al papel de la terapia antifúngica empírica o preventiva en pacientes de alto riesgo, la guía plantea con mayor grado de recomendación; que la investigación y terapia antifúngica empírica en infecciones fúngicas invasivas debe considerarse en los pacientes con fiebre persistente o recurrente después de 4-7 días de antibióticos y en quienes se sospeche una duración de neutropenia > 7 días **(A-I)**.

Por otro lado, también se recomienda que la profilaxis contra la infección por Candida en los grupos de pacientes en quienes el riesgo de infección invasiva por Candida es sustancial, como trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) alogénicos o los sometidos a quimioterapia intensiva de inducción a remisión o salvamento-inducción para la leucemia aguda **(A-I)**. Considerando al fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, micafungina, y caspofungina como alternativas aceptables.

b. American Society for Blood and Marrow Transplantation:
Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective.[13]
Actualización: 2009

En cuanto a las recomendaciones orientadas a la prevención de infecciones por levaduras, la GPC señala que: el fluconazol es el fármaco de elección en la profilaxis de la candidiasis invasiva antes del prendimiento en los receptores de TCH alogénicos, y puede iniciarse desde el principio o justo después del final del régimen de acondicionamiento **(AI),** con respecto a la solución oral de itraconazol la GPC refiere que se ha demostrado ser útil para prevenir infecciones fúngicas invasivas, pero su uso está limitado por la mala tolerabilidad y toxicidad **(CI)**.

V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

Algunos estudios sugieren que la solución oral de itraconazol es un eficaz agente profiláctico en pacientes neutropénicos con neoplasias hematológicas (en su mayoría pacientes con leucemia aguda). En la **Tabla N° 4**, se muestra los resultados de 3 estudios: el primero, en donde la incidencia de casos de infección fúngica sistémica (probada y sospechosa) fue significativamente menor en los pacientes tratados con la solución oral de itraconazol (5mg/kg/día) que en los pacientes que recibieron placebo, 24% y 33%, respectivamente. El segundo, comparó la solución oral de itraconazol con fluconazol 100mg día, como quimioprofilaxis en pacientes con neoplasia hematológica, en el que se produjo un número significativamente menor de infecciones fúngicas sistémicas y de muertes de presunto origen fúngico, en el grupo de itraconazol frente al grupo tratado con fluconazol. El tercero, mostró que la solución oral de itraconazol (5mg/kg/día) fue más eficaz que la amfotericina B oral (2g/día) en la prevención de infecciones fúngicas superficiales en pacientes neutropénicos.[14]

[12] Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al.; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis. 2011;52(4):e56-93.
[13] Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al; Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15(10):1143-238.
[14] Boogaerts M, Maertens J. Clinical experience with itraconazole in systemic fungal infections. Drugs. 2001;61 Suppl 1:39-47.

Tabla N° 4. Resumen de los resultados de eficacia de la solución oral de itraconazol como profilaxis en 3 ensayos clínicos[a]

Variable	Trial 1[33]		Trial 2[34]		Trial 3[37]	
	itraconazole (5 mg/kg/day)	placebo	itraconazole (5 mg/kg/day)	fluconazole (100 mg/day)	itraconazole (5 mg/kg/day)	amphotericin-B (2 g/day)
No. of patients	201	204	288	293	281	276
Proven SFI	5 (2.5)	9 (4.4)	0 (0.0)*[b]	6 (2.0)*[b]	8 (2.8)	13 (4.7)
Proven + suspected SFI	48 (23.9)*	68 (33.3)*	10 (3.5)	13 (4.4)	91 (32.4)	93 (33.7)
Proven aspergillosis	4 (2.0)	1 (0.5)	0 (0.0)*	6 (2.0)*	5 (1.8)	9 (3.3)
Death with SFI	1 (0.5)	5 (2.5)	0 (0.0)*	7 (2.4)*	1 (0.4)	5 (1.8)
Proven superficial fungal infection	11 (5.5)	13 (6.4)	4 (1.4)	11 (3.8)	2 (0.7)	13 (4.7)

a Where appropriate, values are shown as no. of cases (%).
b First study episodes only.
SFI = systemic fungal infection. Statistically significant difference: * $p < 0.05$.

En el tratamiento de la histoplasmosis pulmonar aguda en enfermedad leve o moderada, se recomienda itraconazol durante 6 a 12 semanas. Los niveles séricos de itraconazol son generalmente más altos con la formulación en solución, y esto debe usarse para el tratamiento siempre que sea posible; el fluconazol ha demostrado menor actividad contra el hongo y se reserva para los pacientes que son intolerantes o resistentes al itraconazol. En la enfermedad grave, se debe usar amfotericina B IV, luego de itraconazol por al menos 12 semanas hasta que los infiltrados pulmonares se hayan resuelto por rayos X. Itraconazol también ha sido seguro y efectivo como tratamiento ambulatorio de primera línea en histoplasmosis pulmonar crónica e histoplasmosis diseminada, y como tratamiento de mantenimiento en pacientes hospitalizados **(Anexo N° 1)**.[15]

Marr, et al.,[16] realizó un ensayo aleatorizado para determinar si el itraconazol como profilaxis previene las infecciones de moho invasivos (IMI). 304 pacientes que recibieron trasplantes de células madre alogénico (TCM) fueron asignados aleatoriamente para recibir fluconazol (400mg/d) o itraconazol (solución oral de 2.5mg/kg TID, o intravenosa de 200mg/d) durante 180 días después del TCM, o hasta 4 semanas después de la interrupción de la terapia para la enfermedad injerto contra huésped (EICH). Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) probadas o probables fueron evaluados por análisis de intención de tratar y "en tratamiento". Sin embargo, más pacientes del grupo de itraconazol desarrollaron hepatotoxicidad, e interrumpieron el tratamiento debido a toxicidad o intolerancia gastrointestinal (36% vs 16%, p<0.001). En el análisis por intención a tratar no se mostró diferencias en la incidencia de IFI durante el período de estudio previsto (fluconazol 16% vs itraconazol 13%, p=0.46); sin embargo, un menor número de pacientes en el brazo de itraconazol desarrollaron IFI (fluconazol 15% vs itraconazol 7%, p=0.03). El Itraconazol proporcionó mejor protección contra el IMI (fluconazol 12% vs itraconazol 5%, p=0.03), pero hubo una protección similar contra la candidiasis (3% vs 2%, p=0.69). No hubo diferencias en la supervivencia global o libre de infecciones fúngicas.

VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

Gran parte de la toxicidad asociada con la mezcla parece estar relacionada con la ciclodextrina. La hidroxipropilciclodextrina no es mutagénico. En animales, la

[15] BestPractice. Histoplasmosis: Tratamientos [Internet]. London: BMJ Publishing Group Limited; c2014 [Actualizado 12 jun 2013; citado 15 ago 2014]. Disponible: http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/918/treatment.html
[16] Marr KA, Crippa F, Leisenring W, Hoyle M, Boeckh M, Balajee SA, et al. Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. Blood. 2004;103(4):1527-33.

ciclodextrina estimula la secreción intestinal y la propulsión gastrointestinal, dando como resultado diarrea, como ocurre con otros polisacáridos no digeribles. La aceleración de la motilidad gastrointestinal puede ser una consecuencia de la complejación de las sales biliares por la ciclodextrina, resultando en un aumento de las concentraciones de lípidos intestinales.[17]

Los eventos adversos más frecuentemente reportados con la solución oral de itraconazol en individuos sanos y pacientes con alto riesgo **(Tabla N° 5)**, son los trastornos gastrointestinales, incluyendo diarrea leve y náuseas, probablemente debido a un efecto osmótico de la ciclodextrina en el tracto gastrointestinal cuando es administrado por vía oral. En la mayoría de los grupos de pacientes, incluyendo aquellos con neutropenia, aproximadamente el 3% han sido retirados de los ensayos debido a eventos adversos. Sin embargo, en algunos pacientes, incluyendo en aquellos con SIDA, la frecuencia de eventos adversos gastrointestinales lo suficientemente graves como para requerir retiro del estudio, se incrementa a 8-10%. Otros eventos adversos asociados con la solución oral de itraconazol incluyen vómitos, dolor abdominal y un aumento reversible de los niveles de aminotransferasas, considerados no asociados con la adición de ciclodextrina. Los efectos secundarios gastrointestinales también pueden estar relacionados con la enfermedad subyacente, medicación concomitante o quimioterapia.[18]

Tabla N° 5. Eventos adversos reportados después de la administración de cápsulas, solución oral y formulaciones intravenosas de itraconazol.

Capsules	Oral solution	Intravenous
Mild gastrointestinal disturbances (nausea, diarrhoea, vomiting, abdominal pain)	Gastrointestinal disturbances (nausea, diarrhoea, vomiting, abdominal pain)	Mild gastrointestinal disturbances (nausea, diarrhoea, vomiting, abdominal pain)
Dizziness and headache	Increase in aminotransferase levels	Injection-site reactions and vein disorders
Pruritus		Headache
		Nephrotoxicity?

En la evaluación de seguridad del estudio realizado por Boogaerts et al., en la que se comparó la farmacocinética de la solución oral (SOS) y 2 formulaciones en tabletas (F05 y F12); de los 30 sujetos que completaron el estudio, 2 (7%) presentaron un evento adverso, ninguno de las cuales dio lugar a la interrupción del estudio. Uno de ellos presentó una leve erupción cutánea que comenzó el primer día de administración de la solución oral (SOS), y otro sujeto que informó un leve dolor de cabeza que se produjo al día siguiente de la primera dosis de F05. Ambas se resolvieron en 1 día, y se consideraron posiblemente relacionados con la medicación del estudio. No se observaron cambios clínicamente significativos de referencia en los signos vitales o los parámetros de laboratorio.[19]

En Junio del 2014, la FDA publicó algunos cambios en el inserto de la solución oral de itraconazol, específicamente en lo concerniente a seguridad; en donde se advierte que si se presentan signos o síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva durante la administración del itraconazol en solución oral (o en cápsulas), se debe reevaluar la continuidad de su uso; también, se incluyó una lista de medicamentos contraindicados

[17] Stevens DA. Itraconazole in cyclodextrin solution. Pharmacotherapy. 1999;19(5):603-11.
[18] Willems L, van der Geest R, de Beule K. Itraconazole oral solution and intravenous formulations: a review of pharmacokinetics and pharmacodynamics. J Clin Pharm Ther. 2001;26(3):159-69.
[19] Boogaerts M, Maertens J. Clinical experience with itraconazole in systemic fungal infections. Drugs. 2001;61 Suppl 1:39-47.

durante el tratamiento con itraconazol. Además, se agregó 3 advertencias respecto al uso de la solución oral: la primera, referida a las potenciales interacciones con la coadministración de itraconazol con otros fármacos; la segunda, referida a la intercambiabilidad, donde menciona lo siguiente: "la solución oral y las cápsulas de itraconazol no deben utilizarse de manera intercambiable. Esto se debe a que la exposición al fármaco es mayor con la solución oral que con las cápsulas cuando se administra a la misma dosis del fármaco. Sólo la solución oral ha demostrado ser eficaz para la candidiasis oral y/o esofágica"; y tercero, respecto al excipiente del jarabe, el Hidroxipropil-β-ciclodextrina, agregaron lo siguiente: "la solución oral de itraconazol contiene el excipiente hidroxipropil-β-ciclodextrina, el cual produce adenocarcinomas en el intestino grueso y adenocarcinomas pancreático exocrino en un estudio de carcinogenicidad en ratas. Estos hallazgos no se observaron en un estudio similar de carcinogenicidad en ratones. La relevancia clínica de estos adenocarcinomas es desconocida".[20]

Además, se ha reportado las siguientes reacciones adversas en pacientes que participaron en ensayos clínicos empleando la solución oral: trastornos cardíacos: insuficiencia cardiaca; trastornos generales y en el lugar de administración: edema; trastornos hepatobiliares: insuficiencia hepática, hiperbilirrubinemia; trastornos metabólicos y nutricionales: hipopotasemia; y trastornos reproductivos: trastorno menstrual.[21]

VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

Desde el punto de vista de costos, no se puede establecer la conveniencia de uso del itraconazol en solución oral frente a la formulación en cápsulas, dado que la solución oral no cuenta con registro sanitario activo, y desde el 2012 no se comercializa en nuestro país;[22,23] por otro lado, la formulación de itraconazol 100mg en cápsulas actualmente se encuentra incluido en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales.[24] Sin embargo, en vista que ambas formas farmacéuticas se comercializan actualmente en Estados Unidos, en la **Tabla N° 6**, se realiza un análisis de costos en base al esquema para histoplasmosis, empleando para este análisis, los costos vigentes en dólares (USD).

[20] Food and Drug Administration. Sporanox (itraconazole) Oral Solution. Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) [Internet]. United States: U.S. Food and Drug Administration; c2014 [citado 15 set 2014]. Disponible: http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm403762.htm
[21] Food and Drug Administration. Sporanox (itraconazole) Oral Solution. Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) [Internet]. United States: U.S. Food and Drug Administration; c2014 [citado 15 set 2014]. Disponible: http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm403762.htm
[22] Sistema integrado de Medicamentos. SI-DIGEMID. Itraconazol 10 mg/mL [Fecha de consulta: 07 Oct 2014]
[23] Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos [Internet]. Perú: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas; c2014 [citado 15 set 2014]. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/listado.asp
[24] Resolución Ministerial N° 599-2012/MINSA. Se aprueba el Documento Técnico "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales". Perú

Tabla N° 5: Análisis de costos de itraconazol en cápsulas y solución oral en base al esquema para Histoplasmosis

Medicamentos	**Itraconazol 10mg/mL (150mL)**	**Itraconazol 100mg cápsula**
Precio (USD)*	$293.88[25]	$9.28[26]
Precio (Nuevos soles)$	---	0.55 (0.49 – 0.60)[27]
Dosis y duración de tratamiento[28]	200 mg TID x 3 días; 200 mg BID x 6 – 12 semanas	
Dosis total	35400 mg	
N° unidades por tratamiento	24 frascos (23.6)	354 cápsulas
Costo tratamiento (USD)	**7053.12**	**3285.12**
Costo incremental (USD)		**+3768**

* Precio expresado en dólares estadounidenses (USD), en base al precio actual en ese país (Estados Unidos).
$ Precio de acuerdo a los Informes de Consumo Integrado (ICI)

VIII. Resumen del estatus regulatorio

Indicación y dosificación aprobada

El itraconazol se encuentra aprobado por la FDA bajo la presentación de capsulas de 100mg, solución oral 10mg/mL e inyectable 10mg/mL. En el caso de la solución oral, sólo está aprobado para el tratamiento de la candidiasis orofaríngea y esofágica.[29] Tanto en la MHRA[30] y en la AEMPS[31], la solución oral de itraconazol está indicado: para el tratamiento de la candidiasis oral y/o esofágica en pacientes VIH positivos o con otras inmunodeficiencias, y como profilaxis en las infecciones fúngicas sistémicas, en las que previamente se ha visto su sensibilidad a itraconazol y cuando los tratamientos estándar no se consideran apropiados, en pacientes con neoplasias hematológicas malignas o transplantados de médula ósea y de los que cabe esperar que lleguen a ser neutropénicos (es decir, <500células/µl). Actualmente no se dispone de datos de eficacia clínica suficientes relacionados con la prevención de aspergilosis.

Por otro lado, en la base de medicamentos de la *EMA*[32], itraconazol en solución oral no se encuentra registrado; y en la *Health Canada*[33], el itraconazol en solución oral sólo se encuentra aprobado para el tratamiento de la candidiasis orofaríngea y esofágica, en adultos VIH positivos o en otros pacientes inmunocomprometidos.

Cabe señalar, que el itraconazol en solución oral, no se encuentra incluido en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

[25] Itraconazole (Lexi-Drugs) [Internet]. United States: Lexicomp; c2014 [Actualizado 04 oct 2014; citado 05 oct 2014]. Disponible: http:// http://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/patch_f/7130#f_preparations
[26] Itraconazole (Lexi-Drugs) [Internet]. United States: Lexicomp; c2014 [Actualizado 04 oct 2014; citado 05 oct 2014]. Disponible: http:// http://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/patch_f/7130#f_preparations
[27] MINSA-DIGEMID. Información de precios remitido al Seguro integral de Salud (SIS) en base a la información de las DISAS y DIRESAS a junio del 2014 [Internet]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/
[28] BestPractice. Histoplasmosis: Tratamientos [Internet]. London: BMJ Publishing Group Limited; c2014 [Actualizado 12 jun 2013; citado 15 ago 2014]. Disponible: http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/918/treatment.html
[29] U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA [Internet]. United States: U.S. Food and Drug Administration; c2014 [citado 15 set 2014]. Disponible: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails
[30] Itraconazole 10 mg/ml Oral Solution [Internet]. UK: Medicine and Healthcare Products Regulatory Agency; 2013 [Actualizado set 2013; citado 15 set 2014]. Disponible: http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con348296.pdf
[31] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Versión 0.4. España: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; c2014 [citado 15 set 2014]. Disponible: http://aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm
[32] Human medicine: Find medicine [Internet]. European Union: European Medicines Agency; c2014 [citado 15 set 2014]. Disponible: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines_landing_page.jsp&mid=
[33] Drug Product Database Online Query [Internet]. Canada: Health Canada; c2014 [citado 16 set 2014]. Disponible:http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/info.do?code=88833&lang=eng

tanto para adultos como para niños.[34,35] En el país, actualmente el itraconazol en solución oral no tiene registro sanitario.[36]

IX. Conclusiones

Basado en la revisión y análisis de la evidencia científica del medicamento Itraconazol 10mg/mL solución oral, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), debido a que existen alternativas en el PNUME para las indicaciones solicitadas, y su seguridad aún no está bien establecida.

[34] WHO Model Lists of Essential Medicines [Internet]. 18 Ed. Geneva: WHO; 2013 [Actualizado 0ct 2013; citado 18 set 2014]. Disponible: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93142/1/EML_18_eng.pdf?ua=1
[35] WHO Model Lists of Essential Medicines for Children [Internet]. 4 Ed. Geneva: WHO; 2013 [Actualizado 0ct 2013; citado 9 set 2014]. Disponible: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93143/1/EMLc_4_eng.pdf?ua=1
[36] Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos [Internet]. Perú: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas; c2014 [citado 15 set 2014]. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/listado.asp

Av. Parque Las Leyendas Cdra. 1 s/n
Torre B – Urb. Pando
San Miguel, Lima 32, Perú

Anexo N° 1:
Líneas de tratamiento para Histoplasmosis[37]

Línea de tratamiento	Enfermedad pulmonar aguda					Enfermedad pulmonar crónica		Enfermedad diseminada		Granuloma mediastinal (no gestante)			Meningoencefalitis (no gestante)	Gestante
	< 4 semanas (no gestante)			> 4 semanas (no gestante)							Sintomático:			
	Síntomas leves a moderados:		Síntomas graves	Síntomas leves a moderados	Síntomas graves	Amb.	Hosp.	Amb.	Hosp.	Asintomático	Sin compresión mediastinal o fistulación	Con compresión mediastinal o fistulación		
	Inmuno-competentes	Inmuno-comprome-tidos												
Primera línea 1ª opción	Observación	Itraconazol: Niños: 5 mg/kg VO QD Adultos: 200 mg VO TID x 3 días; 200 mg VO QD ó BID; [Por 6 - 12 semanas]	AmBL: Niños o adultos: 3 - 5 mg/kg/día IV; ó AmBFL: Niños y adultos: 5 mg/kg/día IV; ó AmBd: Niños y adultos: 0.7 - 1 mg/kg/día IV; [Por 1 - 2 semanas]	Itraconazol: Niños: 5 mg/kg VO QD Adultos: 200 mg VO TID x 3 días; 200 mg VO QD ó BID; [Por 6 - 12 semanas]	AmBL: Niños o adultos: 3 - 5 mg/kg/día IV; ó AmBFL: Niños y adultos: 5 mg/kg/día IV; ó AmBd: Niños y adultos: 0.7 - 1 mg/kg/día IV; [Por 1 - 2 semanas]	Itraconazol: 200 mg VO TID x 3 días; 200 mg VO QD ó BID; [Por >12 semanas]	AmBL: Niños o adultos: 3 - 5 mg/kg/día IV; ó AmBFL: Niños y adultos: 5 mg/kg/día IV; ó AmBd: Niños y adultos: 0.7 - 1 mg/kg/día IV; [Por 1 - 2 semanas]	Itraconazol: Niños: 5 mg/kg VO QD Adultos: 200 mg VO TID x 3 días; 200 mg VO QD ó BID; [Por >12 semanas]	AmBL: Niños o adultos: 3 - 5 mg/kg/día IV; ó AmBFL: Niños y adultos: 5 mg/kg/día IV; ó AmBd: Niños y adultos: 0.7 - 1 mg/kg/día IV; [Por 1 - 2 semanas]	Observación	Itraconazol: 200 mg VO TID x 3 días; 200 mg VO QD ó BID; [Por 6 - 12 semanas]	Itraconazol: 200 mg VO TID x 3 días; 200 mg VO QD ó BID [Por 6 - 12 semanas]; + Prednisolona: 0.5 - 1 mg/kg/día VO QD [1 - 2 semanas], (Máx. 80 mg/día)	AmBL: Niños o adultos: 3 - 5 mg/kg/día IV [4 - 6 semanas]	AmBL: 3 - 5 mg/kg/día IV; ó AmBFL: 5 mg/kg/día IV; ó AmBd: 0.7 - 1 mg/kg/día IV; [Por 4 - 6 semanas]

[37] BestPractice. Histoplasmosis: Tratamientos [Internet]. London: BMJ Publishing Group Limited; c2014 [Actualizado 12 jun 2013; citado 15 ago 2014]. Disponible: http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/918/treatment.html

Av. Parque Las Leyendas Cdra. 1 s/n
Torre B – Urb. Pando
San Miguel, Lima 32, Perú

Línea de tratamiento	Enfermedad pulmonar aguda					Enfermedad pulmonar crónica		Enfermedad diseminada		Granuloma mediastinal (no gestante)			Meningoencefalitis (no gestante)	Gestante
	< 4 semanas (no gestante)			> 4 semanas (no gestante)		Amb.	Hosp.	Amb.	Hosp.	Asintomático	Sintomático:			
	Síntomas leves a moderados:		Síntomas graves	Síntomas leves a moderados	Síntomas graves						Sin compresión	Con compresión		
2ª opción		Fluconazol: Niños: 10 - 12 mg/kg VO QD (Máx. 400 mg/día) Adultos: 400 mg VO QD x 1 día; 200-400 mg VO QD; [Por 6 - 12 semanas]		Fluconazol: Niños: 10 - 12 mg/kg VO QD (Máx. 400 mg/día) Adultos: 400 mg VO QD x 1 día; 200-400 mg VO QD; [Por 6 - 12 semanas]		Fluconazol: 400 mg VO QD x 1 día; 200-400 mg VO QD; [Por >12 semanas]		Fluconazol: Niños: 10 - 12 mg/kg VO QD (Máx. 400 mg/día) Adultos: 400 mg VO QD x 1 día; 200-400 mg VO QD; [Por >12 semanas]						
Mantenimiento			Itraconazol: Niños: 5 mg/kg VO QD Adultos: 200 mg VO TID x 3 días; 200 mg VO QD ó BID; [Por >12 semanas]		Itraconazol: Niños: 5 mg/kg VO QD Adultos: 200 mg VO TID x 3 días; 200 mg VO QD ó BID; [Por >12 semanas]		Itraconazol: 200 mg VO TID x 3 días; 200 mg VO QD ó BID; [Por >12 semanas]		Itraconazol: Niños: 5 mg/kg VO QD Adultos: 200 mg VO TID x 3 días; 200 mg VO QD ó BID; [Por >12 semanas]				Itraconazol: 200 mg VO TID x 3 días; 200 mg VO QD ó BID;	

Abreviaturas: *Amb.: Ambulatorio; Hosp.: Hospitalizado; QD: una vez al día; BID: dos veces al día; TID: Tres veces al día; QID: Cuatro veces al día; VO: vía oral; AmBd: Amfotericina B deoxicolato; AmBCL: Amfotericina B complejo lipídico; AmBL: Amfotericina B Liposomal; AmBFL: Amfotericina B formulación lipídica*

www.digemid.minsa.gob.pe
Av. Parque Las Leyendas Cdra. 1 s/n
Torre B – Urb. Pando
San Miguel, Lima 32, Perú