

**GUIA  
DE PROFILAXIS I TRACTAMENT DE LA  
INFECCIÓ FÚNGICA  
EN EL MALALT NEUTROPÈNIC ONCO-HEMATOLÒGIC**

*Grup Treball Infecció Fúngica ICO  
Comissió Farmacoterapèutica ICO*

## **GRUP DE TREBALL:**

El grup de treball delegat per la Comissió Farmacoterapèutica del Institut Català d'Oncologia pel desenvolupament d'una guia de la profilaxis i tractament de la infecció fúngica en el malalt neutropènic onco-hematològic està constituït per les següents persones:

### ICO Germans Trias i Pujol:

Dra Batlle

Dra. Lezcano

### ICO Duran i Reynals:

Dra. Clopés

Dr. Duarte

Dra. Muñoz

### Hospital Universitari Bellvitge:

Dra. C. Gudiol

## Introducció

Les infeccions fúngiques invasores s'observen en un 10 a 50% de malalts amb neutropènia o receptors d'un TPH i poden suposar una mortalitat del voltant del 50%. *Candida* spp i *Aspergillus* spp són els microorganismes més freqüents seguit de *Fusarium* spp, *Scedosporium* spp i *Paecilomyces*, *Exophiala*, *Bipolaris*, *Alternaria*, mucorals i fongs llevaduriformes (*Trichosporon*, *Cryptococcus*, *Malassezia* i *Rhodotorula*). Si bé la taxa de mortalitat per infecció fúngica invasora per *Aspergillus* spp no ha variat durant la darrera dècada (68-95%) sí que hi ha hagut una disminució substancial de la mortalitat deguda a la infecció invasora per *Candida* spp (20-40%) des de la introducció de fluconazol a les pautes de profilaxis. La infecció per *Candida* spp. sol ésser endògena, donat que s'origina a partir de llevats que colonitzen la pell i les mucoses. El factors de risc que predisposen a la infecció són:

- Pèrdua de la integritat de les mucoses (mucositis)
- Intensitat i durada de la neutropènia ( $<0,1 \times 10^9/L$  i més de 7 dies)
- Ús d'antibiòtics d'ampli espectre
- Episodis de bacterièmia
- Nutrició parenteral
- Tractament amb glucocorticoids

La infecció per *Aspergillus* spp o d'altres fongs filamentosos és exògena, és a dir, el contagi es produeix per inhalació d'espores. Per tant, és rara en el pacient que es trobi en una habitació amb filtres d'aire d'alta eficiència (flux laminar, HEPA). Els principals factors de risc són:

- Neutropènia
- Tractament amb glucocorticoids
- Malaltia de l'empelt contra l'hoste
- Infusió de limfòcits del donant en el TPH al·logènic

Per la importància de la morbi-mortalita relacionada amb aquest tipus d'infecció i per l'aparició de nous tractaments en els últims temps, s'ha plantejat per la Comissió Farmacoterapèutica de l'Institut Català d'Oncologia la creació d'un grup de treball pel desenvolupament d'una guia de la profilaxis i el tractament de la infecció fúngica en el grup de malalts neutropènics onco-hematològics.

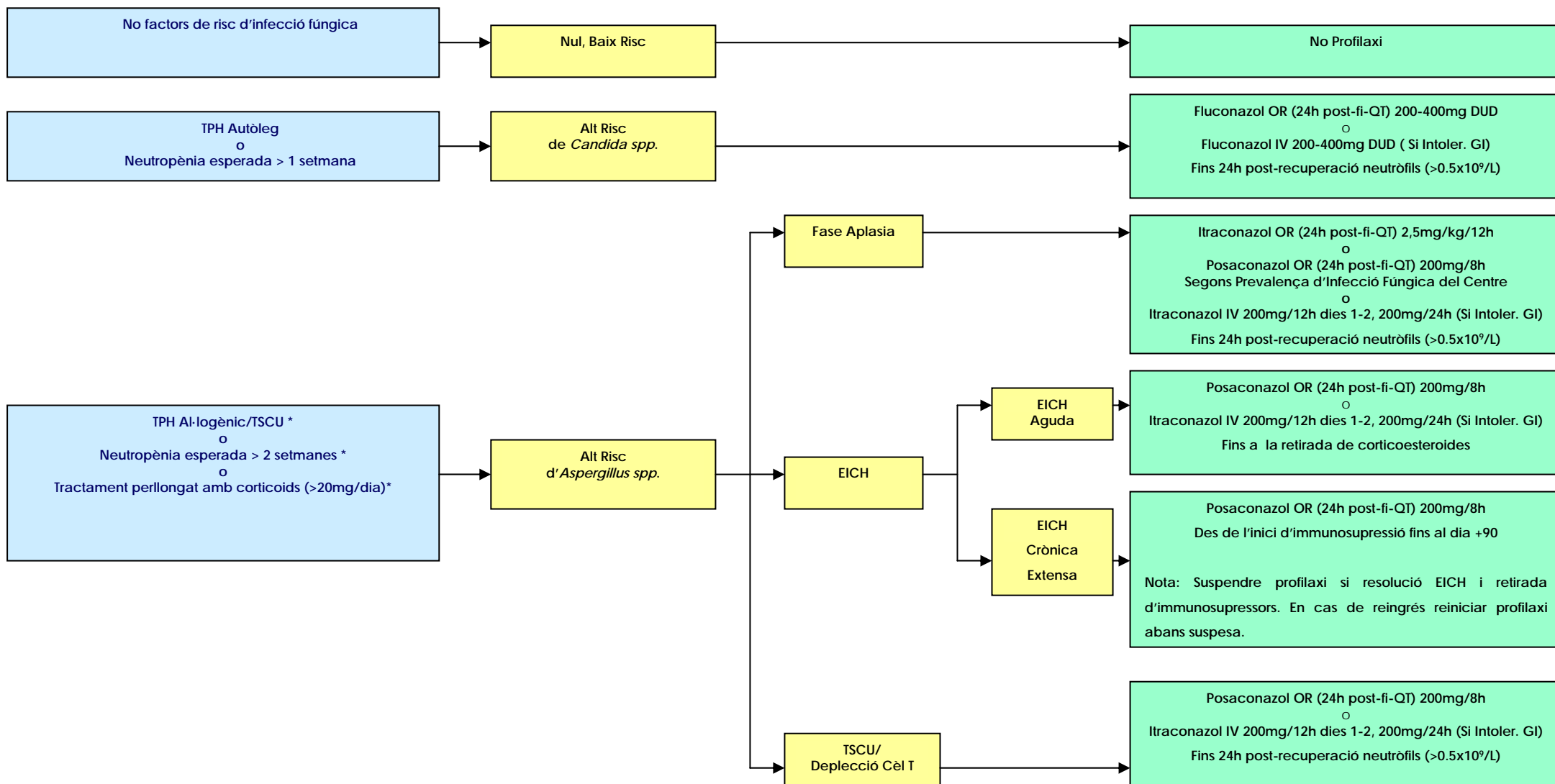
## Objectiu:

Desenvolupament d'una guia de la profilaxi i el tractament de la infecció fúngica en el malalt neutropènic onco-hematològic

## Metodologia:

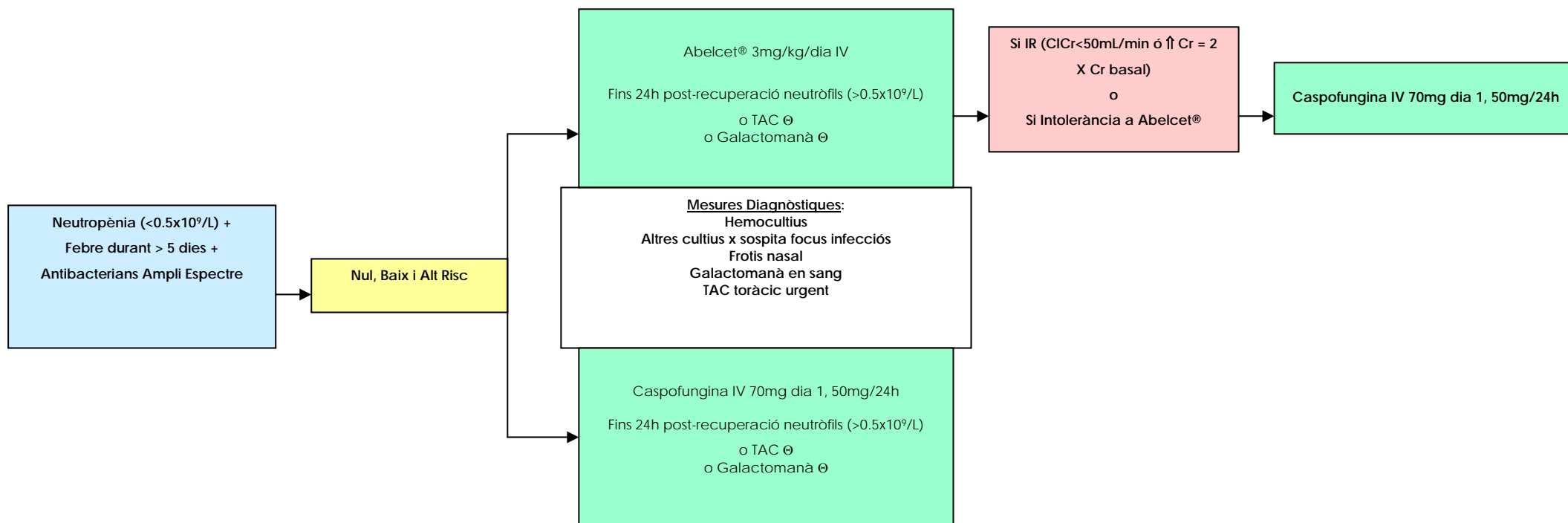
- Revisió de l'evidència científica, graduació de l'evidència segons l'ASCO. S'accepta evidència nivell I ó II.
- Discussió.
- Definició de la Guia
- Avaluació per analitzar la repercussió de l'implantació
- Revisió cada 2 anys o quan aparegui nova evidència

## PROFILAXI DE LA INFECCIÓ FÚNGICA - PACIENTS NEUTROPÈNICS ONCO-HEMATOLÒGICS



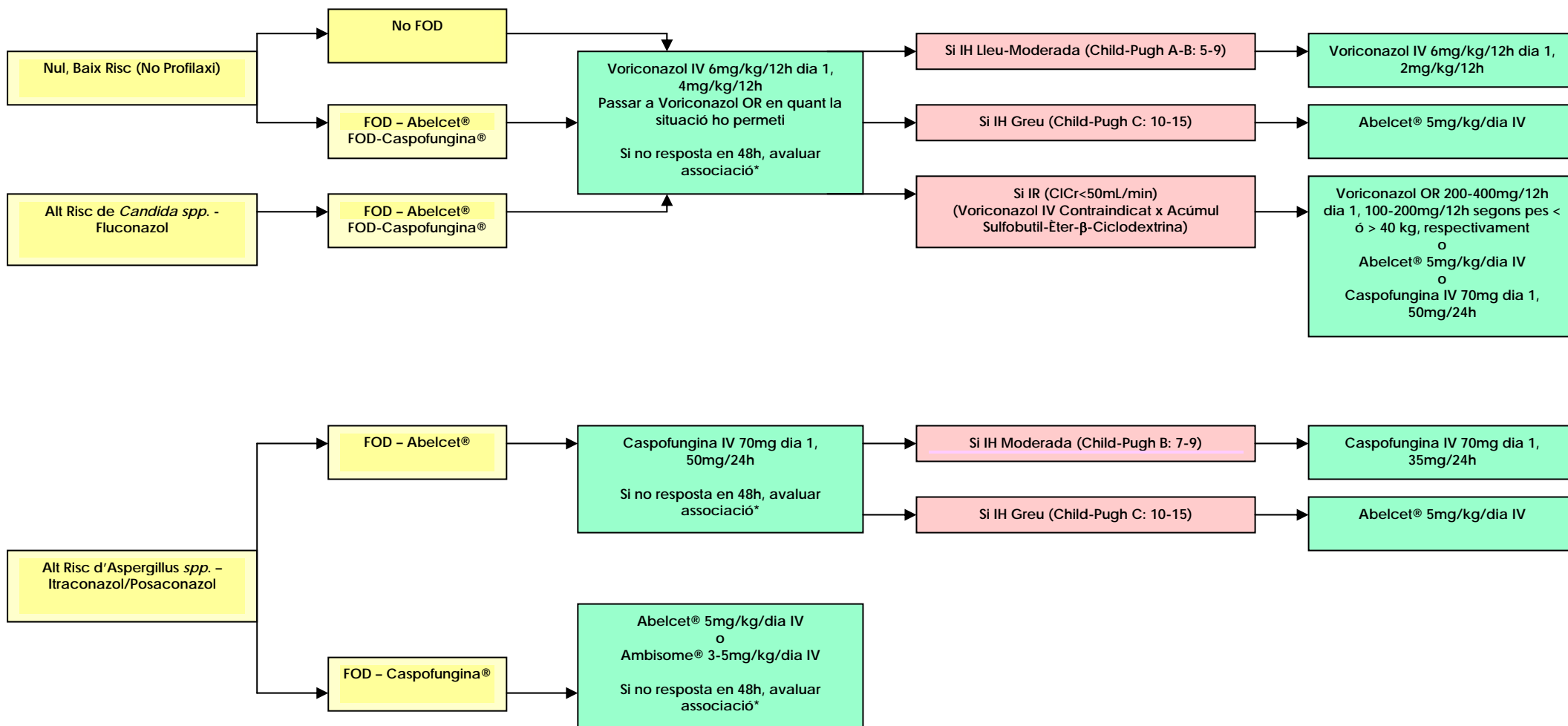
- S'inclou determinació de Galactomanà en sang 2 vegades/setmana (dilluns i dijous). Estudi observacional de factors predictius d'infecció per *Aspergillus spp.* En profilaxi determinar des de dia +1 QT.

**TRACTAMENT EMPÍRIC (FOD) - PACIENTS NEUTROPÈNICS ONCO-HEMATOLÒGICS**



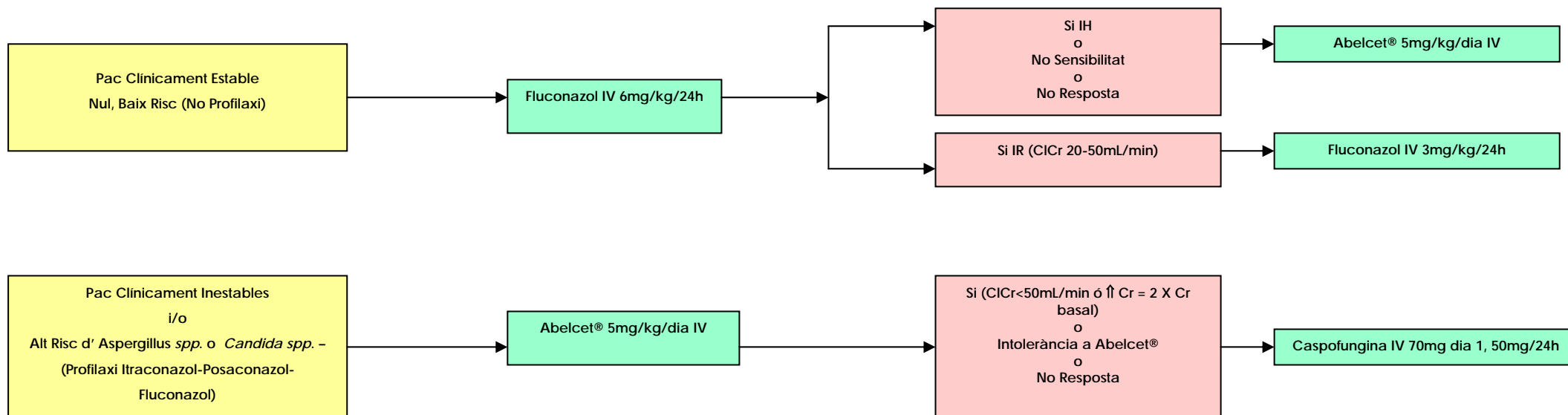
- S'inclou determinació de Galactomanà en sang 2 vegades/setmana (dilluns i dijous). Estudi observacional de factors predictius d'infecció per *Aspergillus spp.* En FOD determinar si febre mantinguda durant 48h.

### TRACTAMENT ASPERGILLOSI INVASORA - PACIENTS NEUTROPÈNICS ONCO-HEMATOLÒGICS



\* Individualització de l'associació segons situació clínica del pacient. No Resposta: Persistència de febre, insuficiència respiratòria, progressió clínica o radiològica, alteració de consciència o sagnat pulmonar.

**TRACTAMENT CANDIDIASI SISTÈMICA – CANDIDIASI DISEMINADA CRÒNICA - PACIENTS NEUTROPÈNICS ONCO-HEMATOLÒGICS**



Durada del tractament: fins a 2 setmanes post negativització cultius o mínim 24h post recuperació neutròfils (>0.5x10<sup>9</sup>/L).



◦ **Annex 1. Posologia i forma d'administració dels diferents antifúngics.**

**AMFOTERICINA B DESOXICOLAT (Fungizona®)**

◆ **Posologia**

- Dosi habitual: 0,25-1mg/kg/dia EV, infeccions greus 1,5mg/kg/dia EV.
- Premedicació:
  - Per prevenció reaccions a l'administració: 30 min abans administració
    - Antihistamínic: difenhidramina 50mg EV o dexclorfeniramina 5mg EV
    - Paracetamol: 500mg oral
    - Hidrocortisona : 50mg EV
  - Si tiritones: petidina 25-50mg EV
  - Per prevenció nefrotoxicitat:
    - Sèrum Fisiològic (SF) 500ml abans administració o assegurar hidratació amb SF >2l/dia
- Dosis test: sense premedicació 1mg diluït en 50ml sèrum glucosat 5% (SG5%) en 20-30 min. No hi ha consens de la necessitat de la seva administració
  - Insuficiència renal: ClCr<50ml/min o increment del valor de creatinina 2 vegades el seu valor basal prèvia a l'inici amb amfotericina B desoxicolat) administrar amfotericina complexe lipídica (Abelcet®) o sinó disponibilitat amfotericina B liposomal

◆ **Forma Administració**

- Infusió EV com a mínim en 4-6h, segons tolerància (es pot administrar fins i tot en 10-12 hores i fins i tot 24h).
- Preparació:
  - Reconstitució: vial 50mg amb 10ml api (NO UTILITZAR MAI SÈRUM FISIOLÒGIC) (estabilitat 24 h a t ambient i 7 dies en nevera)
  - Dilució: en 250-500 sèrum glucosat 5% (SG5%) (incompatible amb SF)
- Via: pot ser via perifèrica (concentració 0,1mg/ml) o central.
- No cal protegir de la llum durant l'administració

## **AMFOTERICINA B COMPLEXE LIPÍDIC (Abelcet®)**

### **◆ Posologia**

- Dosi habitual: 2,5-5mg/kg/dia EV.
- Premedicació:
  - Per prevenció reaccions a l'administració: 30 min abans administració
    - Antihistamínic: difenhidramina 50mg EV o dexclorfeniramina 5mg EV
    - Paracetamol: 500mg oral
  - Si tiritones: petidina 25-50mg EV
- Insuficiència renal: no requereix ajust. Si insuficiència renal amb amfotericina complexe lipídic o intolerància greu després de les mesures correctores a amfotericina complexe lipídic administara caspofungina o amfotericina B liposomal (Ambisome®)

### **◆ Forma Administració**

- Infusió EV a velocitat de 2,5mg/kg/h segons tolerància.
- Preparació:
  - Dilució:
    - Vial s'ha de diluir amb 500ml sèrum glucosat 5% (SG5%) (incompatible amb SF).
    - Es necessari utilitzar agulla amb filtre 5micres per vial per passar el contingut del vial a la bossa de SG5%.
    - En situació de restricció líquida i amb administració per via central pot estar amb concentració de 2 mg/ml.
- Via administració: pot ser via perifèrica o central.

## **AMFOTERICINA B LIPOSOMAL (Ambisome®)**

### **◆ Posologia**

- Dosi habitual: 3-5mg/kg/dia EV.
- Insuficiència renal: no requereix ajust.

#### ◆ Forma Administració

- Infusió EV en 30 min a 2h. Primera dosi en 2h i disminució si bona tolerància o allargar si no tolera.
- Preparació:
  - Reconstitució: vial 50mg amb 12ml api (NO UTILITZAR MAI SÈRUM FISIOLÒGIC) i agitar amb força. S'aconsegueix una concentració de 4mg/ml (estabilitat 24 h a t ambient i 7 dies en nevera)
  - Dilució: Vial s'ha de diluir amb 250-500ml sèrum glucosat 5% (SG5%) (incompatible amb SF). Concentració final pot anar de 0,2 a 2 mg/ml.
  - Es necessari utilitzar filtre 5micres per passar el contingut a la bossa de SG5%.
- Via administració: pot ser via perifèrica o central.

#### CASPOFUNGINA (Cancidas®)

##### ◆ Posologia

- Dosi inicial 70mg EV i dosi continuació 50mg EV. Malalts de més de 80kg es recomana dosis de manteniment de 70mg.
- Durada del tractament es basa en la resposta clínica i la mitja de durada en el assaigs clínics en aspergil·lòsis és de 30 dies.
- Insuficiència renal: No es necessari ajustar dosi.
- Insuficiència hepàtica: Disminuir dosi a la meitat (35mg) en cas d'insuficiència hepàtica moderada (7 a 9 punts Child-Pugh). No hi ha experiència d'utilització en insuficiència hepàtica greu.

##### ◆ Forma Administració

- Infusió EV en 1 h
- Preparació:
  - Reconstitució: s'han de reconstituir amb 10,5ml de SF (estabilitat 24 h a t ambient)

- Diluïció amb 250ml de SF. No s'ha d'utilitzar sèrum glucosat, perquè és incompatible. En malalts en restricció líquida es pot diluir la dosi en 100ml de SF.

## **FLUCONAZOL (Diflucan®, Lavisal®, Loitin®)**

### **◆ Posologia**

La dosi diària és igual per via oral que per via EV (biodisponibilitat >90%). Quan estigui la via oral disponible es considera d'elecció.

- Dosis segons situació clínica:
  - Profilaxis: 200-400mg/dia en 1 única presa (3-12mg/kg/dia)  
via oral
  - FOD: 6mg/kg/dia en 1 única presa
  - Candidiasis invasora: 6mg/kg/dia en 1 única presa
- Insuficiència renal: CICr 20-50ml/min administració del 50% de la dosi diària  
CICr<20ml/min administració del 50% de la dosi cada 48 hores
- Insuficiència hepàtica: utilització amb precaució

### **◆ Forma Administració**

VIA EV

- Infusió EV en 30min vial de 50ml (100mg) i en 60 min vial de 100ml (200mg) (velocitat màxima 200 mg/hora)
- Preparació: el vial ja ve dissolt en SF

VIA ORAL

Es pot prendre amb menjars o sense.

## ITRACONAZOL (Canadiol®, Sporonox®)

### ◆ Posologia

#### VIA ORAL

- Dosis segons situació clínica:
  - Profilaxis: 2,5 mg/kg/12h
  - Aspergil·losis: 200-600mg/dia
- Insuficiència renal: ajust no requerit
- Insuficiència hepàtica: es necessari ajust encara que no està descrit el %. Utilització amb precaució.

#### VIA EV

Dies 1 i 2: 200mg/12h

Del dia 3 en endavant: 200mg/24 hores

- Insuficiència renal: en malalts amb ClCr<30ml/min es produeix acumulació de l'excipient de la presentació EV de itraconazol (hidroxipropil- $\beta$ -cilclodextrina). Per aquesta raó no es recomana l'administració amb malalts amb insuficiència renal
- Insuficiència hepàtica: es necessari ajust encara que no està descrit el %. Utilització amb precaució.

### ◆ Forma Administració

#### VIA ORAL

- Dosis >200mg/dia, administrar-les en 2 preses.
- No administrar amb antiàcids
- Càpsules: absorció millor amb menjars, administrar després dels menjars.
- Solució oral: absorció millor fora de menjars, administrar 1 hora abans o 1 després dels menjars.

#### VIA EV

Infusió de 60ml (200mg, 3,33mg/ml) en 60 min. Després de la infusió rentar la via amb 15-20ml de SF. No administrar en bolus.

## POSACONAZOL (Noxafil®)

### ◆ Posologia

VIA ORAL

- Dosis segons situació clínica:

Indicació	Posologia i durada de la teràpia
Infecció fúngica invasora refractària/ malalts amb IFI intolerants a altres tractaments	400 mg (10 ml) 2 cops al dia. En pacients que no toleren aliments o un suplement nutricional, s'ha d'administrar una dosi de 200 mg (5 ml) 4 cops al dia. La durada del tractament dependrà de la gravetat de la malaltia, recuperació de la immunosupressió i la resposta clínica.
Candidiasi orofaríngia	Dosi d'atac de 200 mg (5 ml) un cop al dia, el primer dia, i després 100 mg (2,5 ml) un cop al dia durant 13 dies. Cada dosi de posaconazol s'ha de administrar amb una menjada o suplement nutricional.
Profilaxi de infeccions fúngiques invasores	200 mg (5ml) 3 cops al dia. Cada dosi de posaconazol s'ha de administrar amb menjar o un suplement nutricional. La durada del tractament es basa en la recuperació de la neutropènia o de la immunosupressió

- Insuficiència renal: ajust no requerit
- Insuficiència hepàtica: hi ha un augment de la semivida, per la qual cosa es recomana precaució. Utilització amb precaució.

### ◆ Forma Administració

VIA ORAL

El posaconazol s'administra en forma de solució oral i presenta una absorció variable amb un efecte significatiu del menjar. La formulació intravenosa no està disponible en la actualitat.

Per a millorar la absorció oral de posaconazol i optimitzar les concentracions plasmàtiques:

- s'ha de administrar cada dosi de posaconazol amb menjar o amb un suplement nutricional líquid. En pacients que no toleren els aliments o un suplement nutricional s'ha de considerar tractament antifúngic alternatiu.
- els pacients amb diarrea o vòmits importants han de ser controlats continuament per obtenir resultats adequats

Concentracions disminuïdes de posaconazol estan relacionades amb fracàs clínic.

## VORICONAZOL (Vfend®)

### ◆ Posologia

#### VIA EV

Els tractaments amb voriconazol s'iniciaran per via EV al menys 7 dies, per després, si la situació del malalt ho permet, FER EL PAS A VIA ORAL (ja que te una molt bona biodisponibilitat 96%).

- Dosi d'atac: 6mg/kg/12h per 2 dosis
- Dosi continuació: 4mg/kg/12h

#### VIA ORAL

- Dosi d'atac:
  - Malalt >40kg: 400mg/12h
  - Malalt <40 kg: 200mg/12h
- Dosi continuació:
  - Malalt >40kg: 200mg/12h
  - Malalt <40 kg: 100mg/12h
- Insuficiència renal: En malalts amb ClCr<50ml/min es produeix acumulació de l'excipient de la presentació EV de voriconazol (sulfobutil eter beta-ciclodextrina, SBECD). En aquesta situació, si el malalt te la via oral disponible, s'ha de fer el tractament per via oral. Si no tolera la via oral les alternatives són amfotericina B complexe lipídica o caspofungina.
- Insuficiència hepàtica:
  - Lleu o moderada (Child-Pugh A i B) administrar la dosi d'atac de 6mg/kg/12h per 2 dosis i continuar amb 2mg/kg/12h EV o via oral 100mg/12h si el malalt pesa >40kg i 50mg/12h si pesa <40kg
  - Greu: només utilitzar si el benefici supera el risc

### ◆ Forma Administració

#### VIA EV

- Infusió EV en 2h (velocitat màxima 3mg/kg/h)

- Preparació:

- Reconstitució: el vial 200mg de Voriconazol amb 19mL d'aigua per a injecció i agitar el vial suaument fins a obtenir una solució transparent. La solució de reconstitució tindrà una concentració final 10mg/mL (estabilitat de la solució reconstituïda: 24h en nevera i protegida del llum)
- Dilució: diluir els mL necessaris, segons la dosi prescrita, de la solució reconstituïda en els següents volums de sèrum fisiològic (SF):

**Si dosi = 200-500mg diluir en 100mL SF**

Si dosi >500mg diluir en 250mL SF

Un cop preparada la dilució de Voriconazol per la infusió, es recomana la seva utilització immediata

VIA ORAL

Administrar 1 hora abans o 1 després dels menjars.

Annex 2. Efectes adversos dels diferents antifúngics.

Es descriuen els efectes adversos amb incidències >1%.

### **AMFOTERICINA B DESOXICOLAT (Fungizona®)**

>10%	Cardiovascular: hipotensió, taquicardia SNC: febre, tiritones, cefalea Endocri: hipocalèmia, hipomagnesèmia GI: nàusees, diarrees, dolor abdominal Hematològic: anèmia Renal: elevació creatinina, insuficiència renal (incidència relacionada a amb dosi acumulada)
1-10%	Hematològic: leucocitosis Hepàtic: alteració proves funció hepàtica Neuromuscular: parestesies

### **AMFOTERICINA B COMPLEXE LIPÍDIC (Abelcet®) i AMFOTERICINA B LIPOSOMAL (Ambisome®)**

>10%	SNC: febre, tiritones
1-10%	Cardiovascular: hipotensió SNC: cefalea Endocri: hipocalèmia GI: nàusees, diarrees, dolor abdominal Renal: elevació creatinina

### **CASPOFUNGINA (Cancidas®)**

En l'estudi de Maertens i cols en aspergil·lòsis invasiva les reaccions adverses amb incidència >2%:

- febre (2,9%)
- complicacions en la via d'administració (2,9%)
- nàusees (2,9%) i vòmits (2,9%)

L'elevació d'enzims hepàtics s'ha descrit associat a l'utilització de caspofungina en 11% dels malalts tractats. També s'ha observat disminució dels nivells de potassi sèric en el 10% dels malalts.

### **FLUCONAZOL (Diflucan®, Lavisal®, Loitin®)**

1-10%      Cardiovascular: edema  
SNC: cefalea (2-10%)  
Dermatològic: rash (9%), pruritus (3%)  
Endocrí: hipertrigliceridèmia, hipocalèmia  
Gastrointestinal: dolor abdominal (2-6%), vòmits (5%), diarrea (2-3%), canvis de gust  
Hematològic: leucopènia, trombocitopènia  
Hepàtic: alteracions proves funció hepàtica, hepatitis, colestasis, icterícia  
Respiratori: disnea

### **ITRACONAZOL (Canadiol®, Sporonox®)**

>10%      Gastrointestinal: nàusees (11%)  
1-10%      Cardiovascular: edema (4%), hipertensió (3%)  
SNC: cefalea (4%), fatiga (2-3%), febre (3%)  
Dermatològic: rash (9%), pruritus (3%)  
Endocrí: hipertrigliceridèmia, hipocalèmia  
Gastrointestinal: dolor abdominal (2%), anorèxia (1%), vòmits (5%), diarrea (3%)  
Hepàtic: alteracions proves funció hepàtica (3%), hepatitis  
Renal: albuminúria (1%)

### **POSACONAZOL (Noxafil®)**

1-10%      Cardiovascular: prolongació interval QT (2%)  
SNC: cefalea (1%), febre (<1%)  
Dermatològic: rash (2%)  
Gastrointestinal: dolor abdominal (2%), nàusees (7%), vòmits (5%), diarrea (5%)  
Hepàtic: alteracions proves funció hepàtica (3%)

### VORICONAZOL (Vfend®)

- >10% Canvis visuals (fotofobia, canvis colors, increment o disminució agudeses visual, visió borrosa, 30%)
- 1-10% Cardiovascular: taquicardia (3%), hipertensió (2%), hipotensió (2%), edema (1%)  
SNC: cefalea (3%), febre (6%), al·lucinacions (3%)  
Dermatològic: rash (6%), pruritus (1%)  
Endocrí: hipomagnesèmia (1%), hipocalèmia (2%)  
Gastrointestinal: dolor abdominal (2%), xerostomia (1%), vòmits (5%), diarrea (1%)  
Hematològics: trombocitopènia (1%)  
Hepàtic: alteracions proves funció hepàtica (2-4%), icterícia colestàsica (1%)  
Renal: insuficiència renal aguda (1%)

### Annex 3. Interaccions dels diferents antifúngics.

#### **AMFOTERICINA B DESOXICOLAT (Fungizona®), AMFOTERICINA B COMPLEXE LIPÍDIC (Abelcet®) i AMFOTERICINA B LIPOSOMAL (Ambisome®)**

La utilització de amfotericina amb altres fàrmacs nefrotòxics pot conduir a una toxicitat additiva.

Els corticoides poden incrementar la hipocalèmia produïda per amfotericina.

#### **CASPOFUNGINA (Cancidas®)**

Estudis in vitro demostren que caspofungina no actua a nivell del CYP450. Però en estudis clínics s'ha observat interaccions d'interès:

- Ciclosporina incrementa la exposició (AUC) de caspofungina un 35% i a la vegada es va descriure una elevació de ALT i AST. Si es donen els dos fàrmacs conjuntament, s'han de monitoritzar els enzims hepàtics
- Tacrolimus veu reduïda la seva concentració en un 26% per caspofungina
- Rifampicina produeix una disminució de l'AUC de caspofungina del 60%. En la seva administració conjunta es recomanen dosis de 70mg de caspofungina.

#### **FLUCONAZOL (Diflucan®, Lavisal®, Loitin®)**

Fluconazol inhibeix CYP1A2, 2C8/9, 2C19 i 3A4.

Fluconazol pot incrementar l'efecte i els nivells plasmàtics de: ciclosporina, fenitoïna, rifabutina, tacrolimus, teofilina, warfarina i zidovudina. En l'administració conjunta de fluconazol amb cisapride o amb astemizol s'ha associat a arritmies.

Rifampicina disminueix les concentracions plasmàtiques de fluconazol.

#### **ITRACONAZOL (Canadiol®, Sporonox®)**

- Interaccions a nivell de la via d'eliminació

Itraconazol inhibeix CYP3A4, 2C8/9 i 2C19 i és substracte de CYP3A4, 2C8/9 i 2C19.

Itraconazol està contraindicat amb astemizol, cisapride, lovastatina, midazolam, simvastatina, triazolam. Itraconazol també pot incrementar l'efecte i els nivells plasmàtics de: benzodiazepines (alprazolam, diazepam i

altres), buspirona, busulfan, amlodipi i similars del grup de bloquejants del canal del calç, ciclosporina, ciclofosfamida, digoxina, docetaxel, hipoglucemians orals, metilprednisolona, sirolimus, tacrolimus, vincristina, vinblastina, warfarina.

Itraconazol veu disminuït el seu efecte i els seus nivells plasmàtics si s'administra concomitantment amb carbamazepina, isoniazida, fenobarbital, fenitoïna, rifabutina i rifampicina i herba de Sant Joan. Està contraindicada l'administració conjunta de rifampicina i itraconazol.

Itraconazol veu elevats els nivells plasmàtics si s'administra conjuntament amb eritromicina, claritromicina i amprenavir.

- Interaccions a nivell de l'absorció GI

Els fàrmacs que incrementen l'acidesa gàstrica disminueixen l'absorció d'itraconazol : antiàcids (ranitidina i famotidina), inhibidors de la bomba de protons (omeprazol i pantoprazol) i sucralfato. Es recomana no administrar conjuntament.

### **POSACONAZOL (Noxafil®)**

- Posaconazol es metabolitza mitjançant glucuronidació amb UDP i es substrat de la glicoproteïna-P, per tant, els inhibidors (verapamilo, ciclosporina, claritromicina, ertromicina, etc) o els inductors (rifampicina, fenitoïna, carbamacepina, etc) de aquesta via poden augmentar o disminuir les concentracions plasmàtiques de posaconazol.
- Posaconazol és un inhibidor del CYP3A4, per la qual cosa, es requereix control i ajustament de dosi en cas d'associar Posaconazol amb algun dels següents fàrmacs: Ciclosporina, Tacròlimus, Sulfonilurees, Benzodiazepines, Alcaloides de la Vinca, Indinavir (i altres Inhibidors de la Proteasa del VIH) i Inhibidors de la Transcriptasa Inversa en infecció per VIH, Rifabutina i Rifampicina, bloquejador dels canals de calci (Diltiazem, Verapamilo, Nifedipino, Nisoldipino). Està contraindicada l'administració conjunta de posaconazol amb alcaloides de l'ergol, amb els substrats del CYP3A4: terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, Quinidina, ja que es pot produir una prolongació del interval

QT i amb els inhibidors de la HMG- CoA reductasa: simvastatina, lovastatina i atorvastatina.

### **VORICONAZOL (Vfend®)**

Voriconazol inhibeix CYP3A4, 2C8/9 i 2C19 i és substracte de de CYP3A4, 2C8/9 i 2C19.

- Per tal d'evitar interaccions farmacològiques entre Voriconazol i altres fàrmacs, es recomana: No associar Voriconazol a cap dels següents fàrmacs: Terfenadina, Astemizol, Carbamazepina, Cisaprida, Pimozida, Quinidina, Rifampicina, Fenobarbital, Sirolimus, Alcaloides Ergotamínics, Rifabutina
- Control i ajustament de dosi en cas d'associar Voriconazol amb algun dels següents fàrmacs: Warfarina (i altres Anticoagulants), Ciclosporina, Tacròlimus, Sulfonilurees, Estatines, Benzodiazepines, Omeprazol, Alcaloides de la Vinca, Indinavir (i altres Inhibidors de la Proteasa del VIH) i Inhibidors de la Transcriptasa Inversa en infecció per VIH.
- Dosis de voriconazol en malalts amb tractament amb fenitoïna: Dosis de manteniment 5mg/kg/12h EV o o via oral 400mg/12h si el malalt pesa >40kg i 200mg/12h si pesa <40kg

#### Annex 4. Costos comparatius dels diferents tractaments antifúngics.

##### Tractament infecció fúngica

Fàrmac	Dosi	Dosi/Dia*	Cost/Dia	Cost Tractament 30 Dies
Amfotericina B (Fungizona®)	1mg/kg/dia	65mg	18,14 €	544,3 €
Amfotericina B Complexe Lipídic (Abelcet®)	5mg/kg/dia	325mg	512,69€	15.381 €
Amfotericina B Liposomal (Ambisome®)	3mg/kg/dia ó 5mg/kg/dia	195mg ó 325mg	728,34 € ó 1284,60 €	21.850 € ó 38.238 €
Voriconazol (Vfend® 200mg Vial)	Dia 1: 6mg/kg/12h Posteriorment: 4mg/kg/12h	Dia 1: 780mg Posteriorment: 520mg	Dia 1: 746,59 € Posteriorment: 559,94 €	16.985 €
Voriconazol (Vfend® 200mg Vial i Comp)	10 Dies IV  20 Dies OR (200mg/12h)	Dia 1: 780mg Dia 2 al 10: 520mg Dia 11 al 30: 400mg	Dia 1: 746,59 € Dia 2 al 10: 559,94 € Dia 11 al 30: 71,35 €	7.213 €
Itraconazol (Canadiol® 10mg/mL Solució 150mL)	200mg/12h	400mg	12,53 €	376 €
Itraconazol (Canadiol® 10mg/mL Amp 25mL i Solució)	Dia 1 i 2: 200mg/12h Dia 3 al 14: 200mg/dia Dia 15 al 30 OR (200mg/12h)	Dia 1 i 2: 400mg Dia 3 al 14: 200mg Dia 15 al 30: 400mg	Dia 1 i 2: 250 € Dia 3 al 14: 125 € Dia 15 al 30: 12,5 €	2.200 €
Caspofungina (Cancidas® Vial 70 i 50mg)	Dia 1: 70mg/dia Posteriorment: 50mg/dia	Dia 1: 70mg Posteriorment: 50mg	Dia 1: 799,13 € Posteriorment: 540,65 €	16.355 €
Posaconazol (Noxafil® 40 mg/ml Suspensió 105 mL)	400 mg/12 h	800 mg	167,75 €	5.032,7 €

### Profilaxi infecció fúngica

Fàrmac	Dosi	Dosi/Dia*	Cost/Dia	Cost Tractament 30 Dies
Fluconazol	200-400 mg/dia	200-400 mg	8,59-17,18 €	257,7- 515,4 €
Itraconazol (Canadiol® 10mg/mL Solució 150mL)	2.5 mg/kg/12h (200 mg/12h)	400 mg	9,31 €	279 €
Itraconazol (Canadiol® 10mg/mL Amp 25mL i Solució)	Dia 1 i 2: 200mg/12h Dia 3 al 14: 200mg/dia Dia 15 al 30 OR (200mg/12h)	Dia 1 i 2: 400mg Dia 3 al 14: 200mg Dia 15 al 30: 400mg	Dia 1 i 2: 250 € Dia 3 al 14: 125 € Dia 15 al 30: 12,5 €	2.200 €
Posaconazol (Noxafil® 40 mg/ml Suspensió 105 ml)	200 mg/ 8 h	600 mg	125,82€	3.774,56 €

Cost calculat segons PVL (IVA Inclòs). S'han considerat els mg de fàrmac no utilitzats.

\*Calculat per pacient amb pes de 65kg



## Bibliografia.

- Ally R, Schürmann, Kreisel W i cols. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33: 1447-54.
- Base de datos de medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmaceuticos 2007.
- Bennett JE, Powers J, Walsh T i cols. Forum report: issues in clinical trials of empirical antifungal therapy in treating febrile neutropenic patients. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 36
- Boogaerts M, Winston D, Bow EJ i cols. Intravenous and oral itraconazole versus amphotericin B deoxycolate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. *Ann Intern Med* 2001; 135: 412-422.
- Bowden R, Chandrasekar P, White MH i cols. A double-blind, randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for the treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 35: 359-66.
- Caillot D. Intravenous itraconazole followed by oral itraconazole for the treatment of amphotericin-B-refractory invasive pulmonary aspergillosis. *Acta Haematol* 2003; 109: 111-118.
- Caspofungin: new preparation. A last resort in invasive aspergillosis. *Prescrire Int* 2002; 11: 142-3.
- Cornely O, Maertens J, Winston D i cols. Posaconazole vs. Fluconazole or Itraconazole Prophylaxis in Patients with Neutropenia. *N Engl J Med* 2007; 356 (4): 348-359
- Denning DW, Ribaud P, Milpied N i cols. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34: 563-71.
- Denning DW. *Aspergillus Species. A: Mandell: Principles and Practice of Infectious Diseases 5<sup>th</sup> ed*, Churchill Livingstone Inc.
- Documento de consenso: Infección en el paciente neutropenico SIMC-PETHEMA (documento preliminar), Valencia, noviembre 2003.
- Dykewicz CA. Summary of the Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33: 139-44.

- Edwards JE. Candida Species. A: Mandell: Principles and Practice of Infectious Diseases 5<sup>th</sup> ed, Churchill Livingstone Inc.
- Ellis M, Spence D, de Pauw B i cols. An EORTC international multicenter randomized trial comparing two dosages of liposomal amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis. Clinical Infectious Diseases 1998; 27: 1406-12.
- FDA ([www.fda.gov](http://www.fda.gov)).
- Gavaldà J, Ruiz I, MICOMED i GESITRA i SEIMC. Recomendaciones para el tratamiento de la infección fúngica invasora: infección fúngica por Candida spp. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003; 21: 571-8
- Gavaldà J, Ruiz I, MICOMED i GESITRA i SEIMC. Recomendaciones para el tratamiento de la infección por Aspergillus spp. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003; 21: 498-508.
- Groll AH, Walsh TJ. Caspofungin: pharmacology, safety and therapeutic potential in superficial and invasive fungal infections.
- Herbrecht R, Denning D, Patterson T i cols. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med 2002; 347: 408-15.
- Hiemenz i cols. Efficacy of caspofungin as salvage therapy for invasive aspergillosis compared to standard therapy in a historical cohort. Comunicació 22. ICAAC. Washington, USA. Març, 2001.
- Hoang A. Caspofungin acetate: an antifungal agent. Am J Health Syst Pharm 2001; 58: 1206-14
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP i cols. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clinical Infectious Diseases 2002; 34: 730-51.
- Keating GM, Jarvis B. Caspofungin. Drugs 2001; 61: 1121-9.
- Lacy C, Armstrong L, Goldman M, Lance L. Drug Information Handbook Lexi-Comp Inc, 2003
- Maertens J i cols. Multicenter, noncomparative study to evaluate safety and efficacy of caspofungin in adults with invasive aspergillosis refractory or intolerant to amphotericin B, lipid formulations or azoles. Comunicació 1103. 40<sup>th</sup> ICAAC (Interscience Conference on Antimicrobial agents and Chemotherapy). Toronto, Canada. Septembre, 2000.
- Maertens J, Frere P, Lass-Flörl C, Heinz W, Cornely O. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in leukemia patients. Presentado en el 14

Simposio Internacional de Infecciones en el Paciente Inmunocomprometido. 2-5 julio de 2006. Suiza: Crans-Montana, 2006

- Marr KA, Crippa F, Leisenring W i cols. Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in allogenic stem cell transplant patients. Blood 2004; 103: 1527-33.
- Micromedex. Healthcare Series. Monograph of Caspofungin. Monograph Voriconazol. Monograph Fluconazol. Monograph Itraconazol. Monograph Amphotericin. Monograph posaconazol.
- Monografia Caspofungin®.
- Monografia Vfend®
- Mora-Duarte i cols. Comparison of caspofungin and amphotercin B for invasive candidiasis. N Engl J Med 2002; 347: 2020-9.
- Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ i cols. Voriconazole treatment for less-common, emerging or refractory fungal infections. Clinical Infectious Diseases 2003; 36: 1122-31.
- Pizzo PA. Empirical therapy and prevention of infection in the immunocompromised host. A: Mandell: Principles and Practice of Infectious Diseases 5<sup>th</sup> ed, Churchill Livingstone Inc.
- Raad I, Hachem R i cols. Posaconazole as Salvage Treatment for Invasive Fusariosis in Patients with Underlying Hematologic Malignancy and Other Conditions. Clin Infect Dis 2006; 42: 1398-1403.
- Rex JH, Walsh TJ, Sobel i cols. Practice Guidelines for the treatment of Candidiasis. Clinical Infectious Diseases 2000; 30: 662-78.
- Scientific Discussion EMEA 2000. ([www.emea.eu](http://www.emea.eu)).
- Skiest i cols. Posaconazole for the Treatment of Azole-Refractory Oropharyngeal and Esophageal Candidiasis in Subjects with HIV Infections. Clin Infect Dis 2007; 44:607-614
- Sobel JD for the Mycoses Study Group. Practice Guidelines for the treatment of fungal infections. Clinical Infectious Diseases 2000; 30: 652-657.
- Stevens DA, Kan VL, Judson MA i cols, Practice Guidelines for Diseases caused by Aspergillus. Clinical Infectious Diseases 2000; 30: 696-709.
- Ullmann i cols. Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Posaconazole in Patients with Persistent Febrile Neutropenia or Refractory Invasive Fungal Infection. Antimicrob Agents Chemother 2006; 40;2: 658-666
- Ullmann i cols. Posaconazole or Fluconazole for Prophylaxis in Severe Graft-versus-Host Disease. N Engl J Med 2007;356(4): 335-347

- Vazquez i cols. A Multicenter Randomized Trial Evaluating Posaconazole versus Fluconazole for the Treatment of Oropharyngeal Candidiasis in Subjects with HIV/AIDS. *Clin Infect Dis* 2006;42: 1179-1186.
- Villanueva A, Gotuzzo E, Arathoon EG i cols. A randomized double-blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Am J Med* 2002; 113: 294-9.
- Walsh TJ, Pappas P, Drew MD i cols. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002; 346: 225-34.
- Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR i cols. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004; 351: 1391-402.
- Walsh i cols. Treatment of Invasive Aspergillosis with Posaconazole in Patients Who are Refractory to or Intolerant of Conventional Therapy: An Externally Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 2-12
- Winston DJ, Maziarz RT, Pranatharthi H i cols. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients. *Ann Intern Med* 2003; 138: 705-713.