

# ITRACONAZOL INTRAVENOSO

## 1.-Identificación del fármaco:<sup>(3,4)</sup>

Nombre: itraconazol

Nombre Comercial	Fabricante
Sporanox®	Janssen – Cilag *
Canadiol®	Dr. Esteve

Presentaciones:

C.N	ESPECIALIDAD	PVL
9408091	Canadiol (250mg IV Ampolla 25ml 10mg/ml + Bolsa 50ml)	91,00 €
9421441	Sporanox (250mg IV 25 Ampollas 25ml 10mg/ml + Bolsa perf.) *	91,00 €

\* No se comercializa

## GRUPO TERAPÉUTICO

J02A C02 (Antimicóticos para uso sistémico, derivados del triazol)

## 2.- Descripción farmacológica:<sup>(3, 4, 5, 6)</sup>

### 2.1.- Mecanismo de acción <sup>(3, 4)</sup>

#### *Propiedades farmacodinámicas*

El itraconazol, un derivado de triazol, tiene un amplio espectro de actividad frente a *Candida* spp. y otras levaduras, dermatofitos y hongos patógenos.

Los estudios *in vitro* han demostrado que el itraconazol interfiere en la síntesis de ergosterol en las células fúngicas. El ergosterol es un componente esencial de la membrana de los hongos. El bloqueo de su síntesis provoca un efecto antifúngico.

### 2.2.-Farmacocinética <sup>(3, 4)</sup>

El itraconazol se metaboliza extensamente en el hígado dando origen a gran número de metabolitos.

El principal enzima implicado es el CYP3A4. Uno de los metabolitos activos es el hidroxí-itraconazol, con una actividad antifúngica *in vitro* comparable a la del itraconazol. La excreción fecal del itraconazol varía entre el 3 y el 18% de la dosis, mientras que la excreción renal del itraconazol y del hidroxí-itraconazol es inferior al 1% de la dosis.

Siguiendo la pauta intravenosa de 200 mg de itraconazol dos veces al día los días 1 y 2, seguido de 200 mg una vez al día a partir del tercer día, se obtienen concentraciones plasmáticas en estado estacionario de itraconazol y de hidroxitraconazol al cabo de 2 y 4 días, respectivamente. Los niveles en plasma del hidroxitraconazol casi duplican los de itraconazol.

La unión a proteínas plasmáticas del itraconazol es del 99,8%. El itraconazol se distribuye ampliamente en los tejidos propensos a invasión por hongos. Las concentraciones en pulmón, riñón, hígado, hueso, estómago, bazo y músculos fueron entre 2 y 3 veces mayores que las plasmáticas correspondientes.

En el intervalo de dosis comprendido entre 50 y 200 mg, el aclaramiento plasmático del itraconazol disminuye en un 20-25% cada vez que se duplica la dosis, debido a una saturación del metabolismo con dosis múltiples.

Las concentraciones plasmáticas de itraconazol en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (CL<sub>CR</sub> entre 30-80 ml/min) fueron comparables a aquellas obtenidas en sujetos sanos.

En general, el tratamiento de pacientes ancianos debe ser realizado con precaución, teniendo en cuenta la mayor incidencia en estos pacientes de disminución de la función hepática y renal, de enfermedades concomitantes y de politerapia.

### **2.3.- Posología y forma de administración** <sup>(3, 4)</sup>

Días 1 y 2 del tratamiento: perfusión de 1 hora de 200 mg de itraconazol IV dos veces al día. **(dosis de carga)**

Del día 3 en adelante: perfusión de 1 hora de 200 mg de itraconazol IV cada día **(dosis de mantenimiento)**

No se ha establecido la seguridad para períodos superiores a los 14 días.

*Uso en pacientes con insuficiencia renal:* Los pacientes con insuficiencia renal grave, no deben ser tratados con Itraconazol IV debido a su posible toxicidad por acumulación del excipiente Hidroxipropil-β-ciclodextrina, que se elimina por filtración glomerular.

*Uso en pacientes con insuficiencia hepática:* Itraconazol se metaboliza fundamentalmente en el hígado, por lo que se debería considerar un ajuste de dosis.

### **2.4.- Indicaciones autorizadas en España** <sup>(3, 4, 5)</sup>

Tratamiento de histoplasmosis, de la aspergilosis, candidiasis o criptococosis sistémicas (incluyendo la meningitis criptocócica) cuando el tratamiento antifúngico sistémico de primera elección no resulta adecuado o ha demostrado no ser eficaz (bien por una patología subyacente, resistencia del patógeno o toxicidad del fármaco).

Aceptado por la FDA en 2004 y en trámite de aceptación por la EMEA para las siguientes indicaciones:

- Tratamiento empírico de neutropenia febril en pacientes con sospechas de infección fúngica.
- Tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas en pacientes inmunodeprimidos e inmunocompetentes:
  - Aspergilosis pulmonar y extrapulmonar en pacientes con refractariedad o intolerancia a anfotericina B.
  - Blastomycosis pulmonar y extrapulmonar.
  - Histoplasmosis, incluyendo enfermedad pulmonar cavitada crónica y enfermedad diseminada.

### 3.- Solicitud y antecedentes

- Solicitado por el Servicio de Hematología para su inclusión en la GFT del hospital, para el tratamiento empírico de la neutropenia febril en pacientes con sospechas de infección fúngica.
- Aprobado por la Comisión de Infecciosas, para la profilaxis de las infecciones fúngicas invasivas como uso compasivo.

### 4.-Evaluación de la eficacia <sup>(6, 7, 8, 9)</sup>

#### Neutropenia febril:

La neutropenia prolongada es un importante factor de riesgo para la infección fúngica invasiva. La incidencia entre pacientes neutropénicos con tratamiento intensivo frente al cáncer varía entre el 2% y el 47% en función de otros factores de riesgo concomitantes, y la mortalidad puede ser entre el 35% y el 90%. <sup>(6)</sup> En Europa y América los agentes causantes más frecuentes son hongos de las especies *Aspergillus* y *Candida*. <sup>(7)</sup> El tratamiento empírico debería empezarse tan pronto como se tenga sospecha de infección. No se conoce bien la duración óptima del tratamiento antifúngico. <sup>(8)</sup>

La terapia empírica con anfotericina B-deoxicolato reduce el riesgo relativo de infección en un 50-80% y la mortalidad en un 23-45%, pero lleva asociada una toxicidad dosis-limitante. Para paliar este aspecto se han desarrollado formulaciones lipídicas con eficacia similar a la anfotericina B convencional y mejor perfil de seguridad. No obstante, los efectos adversos relacionados con la infusión intravenosa y la nefrotoxicidad, así como su elevado coste limitan su uso rutinario en el ámbito hospitalario. <sup>(6)</sup>

Fluconazol carece de actividad frente a *Aspergillus* y a algunas especies de *Candida no-albicans* y parece que la prevalencia de resistencias a este agente entre la especie *Candida* está aumentando tras el tratamiento a largo plazo con fluconazol. <sup>(6)</sup>

En un estudio randomizado, multicéntrico y controlado se comparó la eficacia y seguridad de itraconazol frente a anfotericina B como tratamiento empírico antifúngico en 384 pacientes con neoplasia hematológica y sospecha de infección fúngica. Las pautas administradas fueron: itraconazol IV 200 mg bid durante 48h seguido de 200 mg/día (días 3-14); a partir del día 15 se pasó a itraconazol solución oral 400 mg/día. Anfotericina B deoxicolato 0,7-1,0 mg/Kg/día se administró como perfusión IV de 4 a 6h.

Se definió como respuesta favorable al tratamiento cuando los pacientes permanecían afebriles al cabo de 28 días después del tratamiento, no presentaban sobreinfección fúngica, habían recibido más de tres días de tratamiento y no habían abandonado el tratamiento por toxicidad o ineficacia. Globalmente, la tasa de éxito fue del 47% en el grupo tratado con itraconazol y del 38% en el de anfotericina B, con un odds ratio de 1,47 a favor de itraconazol. No hubo diferencia entre los grupos respecto a la duración de la neutropenia, pero la mortalidad fue menor con itraconazol (11%) que con anfotericina B (14%).

El fracaso terapéutico se debió principalmente a intolerancia al tratamiento (37 casos en el grupo de anfotericina y 12 en el de itraconazol) y persistencia de fiebre (7 casos con anfotericina, 20 casos con itraconazol). Los autores concluyen que itraconazol es seguro y efectivo como terapia antifúngica empírica en pacientes neutropénicos con mejor perfil de toxicidad que anfotericina B y la posibilidad de terapia secuencial pasando a la vía oral en ciertos pacientes. <sup>(6)</sup>

Un meta-análisis revisó la evidencia para itraconazol en la prevención de infecciones fúngicas invasivas en pacientes neutropénicos tras el tratamiento de neoplasias hematológicas malignas. Se incluyeron 13 estudios con un total de 3.597 pacientes. En general, la profilaxis con itraconazol disminuyó las infecciones invasivas por hongos en un 40%±13% y en un 53%±19% las causadas por levaduras, así como la mortalidad por infecciones fúngicas (35%±17%). La mortalidad global no se vio reducida por itraconazol. La solución oral de itraconazol fue estadísticamente superior a las cápsulas en la reducción de las aspergilosis invasivas. En 6 de los estudios se comparó itraconazol con fluconazol, con una mayor eficacia para el primero.

Los autores recomiendan la profilaxis con itraconazol, adecuadamente dosificado, en pacientes con leucemia aguda en tratamiento con mielosupresores y pacientes que han recibido un trasplante alogénico de células madre. <sup>(7)</sup>

## EC EFICACIA

Ref.	Tipo de infección (pts evaluables)	Droga	Dosis	Respuesta clínica N° (%)
Taeman et al (1983)	Meningitis criptocócica (45)	ITC vs AnfB	100 mg iv bid x 7d, luego 200 mg/bid-cap. 0,75 mg/Kg/d x 6 sem	9/45 (20%) completa 12/45 (27%) parcial 21/47 (45%) completa 0/47 (0%) parcial
Caellot et al (1999) (2001)	Aspergilosis invasiva (neutropenia+neohematol, enf granulomatosa crónica y SIDA) (31)	ITC	200 mg iv bid x 2d, luego 200 mg/d x 12d, luego 400 mg/d cap. X 12 sem.	15/31 (48%) completa o parcial
De Beule et al (1999)	Terapia empírica neutropenia febril (366)	ITC vs AnfB	200 mg iv bid x 2d, luego 200 mg/d x 5-12d, luego 400 mg/d S:O. X 14d. 0,7-1,0 mg/Kg/d x 28d	88/184 (48%) éxito 136/184 (74%) (defervescencia) 69/182 (38%) éxito 129/182 (71%) (defervescencia)

Ref.	Tipo de infección (pts evaluables)	Droga	Dosis	Respuesta clínica N° (%)
Boogaerts (2001)	Terapia empírica neutropenia febril (348)	ITC vs AnfB	200 mg iv bid x 2d, luego 200 mg/d x 5-12d, luego 400 mg/d S:O. Hasta resolución neutropenia 0,7-1,0 mg/Kg/d	47% respuesta global 73% defervescencia (afebril) 53% tratamiento exitoso global
Winston et al (2003)	Profilaxis infección fúngica invasiva (IFI) T.M.O.	ITC vs Fluco	200 mg iv bid x 2d, luego 200 mg/d x 12d, luego 400 mg/d oral 400 mg (i.v.)/24h x 14d seguido de 400 mg (v.o.)/d Desde el día 1 hasta el día 100 post T.M.O.	Menos muertes de causa fúngica (9% vs 18%) y menos infecciones fúngicas probadas con ITC (9% vs 25%) Más resistencias al fluconazol
Marr et al (2003)	Profilaxis en T.M.O.	ITC vs Fluco	ITC S.O. 400 mg/d ó 2,5 mg/Kg/d iv (en 3 dosis al día) Hasta 180 días tras T.M.O. ó Hasta 3 sem tras tto. EICH	Menos IFI durante el tto con ITC (7% vs 15%) Mejor protección frente a esporas con ITC (5% vs 12%)

(Del informe de evaluación de la Comisión de Infecciosas del Hospital Ramón y Cajal)

## 5.- Evaluación de la seguridad <sup>(3, 4, 10, 11)</sup>

### 5.1.- Efectos adversos <sup>(10)</sup>

Los efectos adversos más frecuentes del itraconazol IV están relacionados con el tracto gastrointestinal y son náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea.

Otros efectos adversos son dolor de cabeza, vértigo, somnolencia, disminución de la libido o impotencia, ginecomastia, aumento de las enzimas hepáticas y erupciones cutáneas. A dosis más altas se han detectado, hipopotasemia, hipertrigliceridemia, insuficiencia adrenal e hipertensión.

Muy raramente han aparecido casos de hepatotoxicidad grave y muy grave, algunos de ellos en pacientes sin enfermedad hepática previa, lo que lleva a considerar necesaria la monitorización de la función hepática durante el tratamiento.

### 5.2.- Contraindicaciones <sup>(3, 4, 10, 11)</sup>

Canadiol® y Sporanox® están contraindicados en pacientes con hipersensibilidad conocida a itraconazol o a alguno de sus excipientes.

No pueden ser utilizados cuando la solución inyectable de cloruro sódico está contraindicada.

Está contraindicado el uso de itraconazol en pacientes con insuficiencia renal grave ( $Cl_{cr} < 30 \text{ ml/min}$ , por acumulación del excipiente hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina), en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (efecto inotrópico negativo), así como en mujeres embarazadas, en periodo de lactancia y en niños.

El itraconazol se metaboliza principalmente a través del citocromo CYP3A4, por lo que su coadministración con inductores de esta enzima (p.ej: rifampicina, rifabutina y fenitoína) está contraindicada, al disminuir considerablemente la biodisponibilidad del itraconazol.

Por otra parte, el itraconazol es un inhibidor del enzima CYP3A4, estando contraindicado su uso concomitante con otros medicamentos metabolizados por esta enzima como los inhibidores de la HMG-CoA (estatinas) y algunas benzodiazepinas.

Administrado con simvastatina, lovastatina o atorvastatina, aumenta el riesgo de rabiomólisis.

Administrado con triazolam y midazolam oral, aumenta la toxicidad de las mismas.

Del mismo modo la coadministración de itraconazol IV con terfenadina, astemizol, mizolastina, cisaprida, dofetilida, quinidina o pimozida, está también contraindicada, ya que puede producir un aumento en los niveles plasmáticos de estos substratos del CYP3A4, lo que puede dar lugar a una prolongación del intervalo QTC y en raras ocasiones *torsades de pointes*.

### **5.3.- Precauciones** <sup>(3, 4)</sup>

Se debe tener cuidado cuando se administren conjuntamente itraconazol y bloqueantes de los canales de calcio, ya que su efecto inotrópico negativo puede sumarse al del itraconazol.

En pacientes con aumento de las enzimas hepáticas o enfermedad hepática activa o que hayan experimentado toxicidad hepática con otros fármacos, no se debe iniciar el tratamiento a menos que la relación beneficio/riesgo sea favorable, siendo necesario monitorizar los enzimas hepáticos.

Se debe tener precaución al prescribir itraconazol a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles. No se dispone de información de hipersensibilidad cruzada.

En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), se deben evaluar los beneficios y los riesgos del tratamiento, monitorizando cuidadosamente al paciente. Si aparecen signos o síntomas de ICC debe suspenderse el tratamiento.

También se recomienda tener precaución cuando se coadministran con itraconazol medicamentos con estrecho margen terapéutico o cuyos efectos secundarios deben ser controlados (Ej. anticoagulantes orales, inhibidores de la proteasa, alcaloides de la urea, busulfan, inmunosupresores, digoxina, etc.)

### **5.4.- Otros** <sup>(3, 4)</sup>

No existen indicios de potencial mutagénico de itraconazol, aunque uno de los excipientes de la formulación intravenosa, la ciclodextrina, produjo adenocarcinomas en ratas en un estudio de carcinogénesis.

## **6.- Evaluación económica** <sup>(12, 13)</sup>

Comparación de los PVLs de las especialidades de itraconazol IV con otras especialidades del mismo grupo terapéutico incluidas en la GFT del centro:

C.N	Especialidad	P. activo	PVL/unidad
7606451	Fungizona ®(50mg polvo solución)	Anfotericina B	5.23 €
6817261	Abelcet ® ( 5mg/ml 10 viales 20ml )	Anfotericina B	101.42 €
6790762	Ambisome ®( 50mg 10 vales 15ml)	Anfotericina B	132.03 €
7762522	Loitin ® ( 2mg /ml bolsas 100ml)	Fluconazol	2.97 €
6404829	Diflucan ®(2mg/ml 50ml IV 50 iny)	Fluconazol	2.56 €
6218884	Diflucan ® (2mg/ml 200ml IV 15 iny)	Fluconazol	8.62 €
9408091	Canadiol® (250mg IV Ampolla 25ml 10mg/ml + Bolsa 50ml)	Itraconazol	91,00€
421441	Sporanox® (250mg IV 25 Ampollas 25ml 10mg/ml + Bolsa perf.)	Itraconazol	91,00€

Estimar el ahorro en el gasto sanitario imputable al uso profiláctico o empírico de los agentes antifúngicos es difícil debido a la falta de información disponible sobre el coste de las infecciones fúngicas sistémicas. A la hora de evaluar este coste, no es posible generalizar ya que la incidencia de estas infecciones y sus agentes causales más frecuentes varían entre países e incluso entre centros. Así mismo, en muchos de los estudios no se tienen en cuenta los costes indirectos asociados a la morbilidad y a la mortalidad. <sup>(14)</sup>

El análisis farmacoeconómico de un agente antifúngico debería comparar no sólo el coste directo del medicamento sino también el coste de la terapia de segunda línea para los no respondedores, el coste derivado de las reacciones adversas al tratamiento y el coste relacionado con las estancias hospitalarias. <sup>(14)</sup>

Debido a la imposibilidad de englobar todos los costes implicados, compararemos los costes de los fármacos en los regímenes de tratamiento habituales.

Considerando un paciente tipo de 70 Kg de peso y un tratamiento antifúngico de 21 días el coste para los siguientes productos calculado en función del PVP sería:

Especialidad	P. activo	PVL/unidad	Posología	PVL 21días tto.
Fungizona ®	Anfotericina B	5.23 €	5 mg/Kg/día	768,81€
Abelcet ®	Anfotericina B (lipídica)	101.42 €		7454,37€
Ambisome ®	Anfotericina B (liposomal)	132.03 €		19408,41€
Loitin ®	Fluconazol	2.97 €	400 mg/día	218,29€
Diflucan ®	Fluconazol	2.56 €		188,16€
Diflucan ®	Fluconazol	8.62 €		633,57€
Canadiol®	Itraconazol	91,00€	200 mg bid x2d + 200 mg/día x19d	2093,00€
Sporanox ®	Itraconazol	91,00€		

## 7.-Conclusiones:

Itraconazol IV es una alternativa segura y efectiva como terapia antifúngica empírica en pacientes neutropénicos con mejor perfil de toxicidad que anfotericina B. La existencia de formas farmacéuticas orales permite llevar a cabo una terapia secuencial sin cambiar de principio activo.

En términos económicos, el tratamiento con itraconazol en principio puede resultar más costoso que fluconazol y que las formas no liposomales de anfotericina B. Por otra parte, itraconazol parece ser más eficaz que fluconazol y tan eficaz pero más seguro que anfotericina B, de forma que en un estudio de coste/eficacia el resultado podría ser favorable a itraconazol.

En nuestra evaluación no hemos tenido en consideración otros factores que inciden en el coste sanitario como por ejemplo tiempo de hospitalización y complicaciones del tratamiento (fracaso terapéutico, reacciones adversas, etc.) debido a la dificultad en obtener estos datos.

Dado que las indicaciones para las que se solicita itraconazol IV no está aprobado ni por la EMEA ni por la AEM, no procedería su inclusión en la GFT de este hospital.

## Referencias

1. Manual del residente de Farmacia Hospitalaria. Teresa Bermejo, Berta Cuña, Víctor Napal, Esteban Valverde. SEFH. 2ª Edición. 1999. pp. 151-155
2. Guía Fármacoterapéutica del Hospital Son Dureta. CFT del Hospital Son Dureta. 2004. pp. X-XV
3. Ficha técnica Sporanox®. Lab. Janssen – Cilag. Revisión Enero 2005
4. Ficha técnica Canadiol®. Lab. DR. Esteve. Revisión Enero 2005
5. Consejo general de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Base de datos del medicamento. <http://www.portalfarma.com/home.nsf>
6. Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ et al: Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135(6):412-422
7. Glasmacher A, Prentice A, Gorschluter M et al: Itraconazole prevents invasive fungal infections in neutropenic patients treated for hematologic malignancies: evidence for a meta-analysis of 3,597 patients. *J Clin Oncol* 2003; 21(24):4615-4626.
8. Bag R: Fungal pneumonias in transplant recipients. *Curr Opin Pulm Med* 2003, 9:193–198 ©2003 Lippincott Williams & Wilkins
9. Boogaerts M, Maertens J, van Hoof A et al: Itraconazole versus intravenous amphotericin B plus nystatin in the prophylaxis of fungal infections in neutropenic cancer patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2001) 48, 97-103
10. Drugdex Drug Evaluations Editorial Staff. **Itraconazole**. Micromedex Healthcare Series Vol.123 expires 3/2005



11. Lexi-Comp's Drug Interactions Handbook. 2<sup>nd</sup> Edition. K.A. Bachman, J.D. Lewis, A.M. Fuller, M.F Bonfiglio. 2004. p 249
12. Guía Farmacoterapéutica Hospital Ramón y Cajal. CFT del Ramón y Cajal. Madrid 1993. 3<sup>a</sup> Edición. pp. 88, 91.
13. Catálogo de especialidades farmacéuticas. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Edición 2004. pp. 1279,1280,1284
14. van Gool R. The Cost of Treating Systemic Fungal Infections. Drugs 2001;61 Suppl.1: 49-56