

# AGENTI ANTIFUNGINI

Esistono più di 5 milioni di specie fungine. Di queste, circa 300 causano malattie, ma solo 20-25 sono relativamente frequenti

Table 1 | Common invasive fungal diseases

Disease	Fungal species	Clinical outlook	Treatment options (in order of preference)	Areas for improvement
Dimorphic mycoses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Blastomyces dermatitidis</i></li> <li>• <i>Coccidioides immitis</i></li> <li>• <i>Coccidioides posadasii</i></li> <li>• <i>Histoplasma capsulatum</i></li> <li>• <i>Sporothrix</i> spp.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geographically restricted</li> <li>• Infect both immunocompetent and immunosuppressed individuals</li> </ul>	Azoles > polyenes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A vaccine would be welcomed and is in development</li> <li>• In need of more effective and oral agents, and better diagnostics for earlier identification</li> </ul>
Disseminated cryptococcosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Cryptococcus neoformans</i></li> <li>• <i>Cryptococcus gattii</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Even with ART, there are still many new cases</li> <li>• No new therapies in more than 25 years</li> <li>• Cryptococcal antigen levels are not used to monitor outcome</li> <li>• Differences in outcome correlate with health-care resource availability</li> <li>• IRIS and increased ICP have been associated with this infection and need to be managed</li> </ul>	Amphotericin B in combination with 5-flucytosine > monotherapies	Need improved management of IRIS and ICP
Invasive aspergillosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Aspergillus fumigatus</i></li> <li>• <i>Aspergillus flavus</i></li> <li>• <i>Aspergillus terreus</i></li> <li>• <i>Aspergillus calidoustus</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Increasing resistance to azoles</li> <li>• Early treatment or prevention is essential</li> </ul>	Azoles > polyenes > echinocandins	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genetic susceptibility needs to be defined</li> <li>• A biomarker that can be used for diagnosis and to monitor treatment outcome would be very useful</li> </ul>
Invasive candidiasis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Candida albicans</i></li> <li>• <i>Candida tropicalis</i></li> <li>• <i>Candida glabrata</i></li> <li>• <i>Candida parapsilosis</i></li> <li>• <i>Candida krusei</i></li> <li>• <i>Candida auris</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• High mortality attributable to infections</li> <li>• Drug resistance develops in pathogens</li> <li>• Requires early-stage treatment</li> </ul>	Echinocandins > azoles > polyenes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Need better integration of new diagnostic tools with specific treatment strategies</li> <li>• An agent with a new mechanism of action would be advantageous for treatment</li> </ul>
Mucormycosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Rhizopus</i> spp.</li> <li>• <i>Mucor</i> spp.</li> <li>• <i>Cunninghamella bertholletiae</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Control underlying diseases, initiate polyene therapy and consider surgery</li> <li>• Poor prognosis</li> </ul>	Polyenes > azoles	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Improved diagnostics to ensure early, accurate diagnosis</li> <li>• Empiric therapy is not often successful</li> </ul>

ART, antiretroviral therapy; ICP, intracranial pressure; IRIS, immune reconstitution inflammatory syndrome.

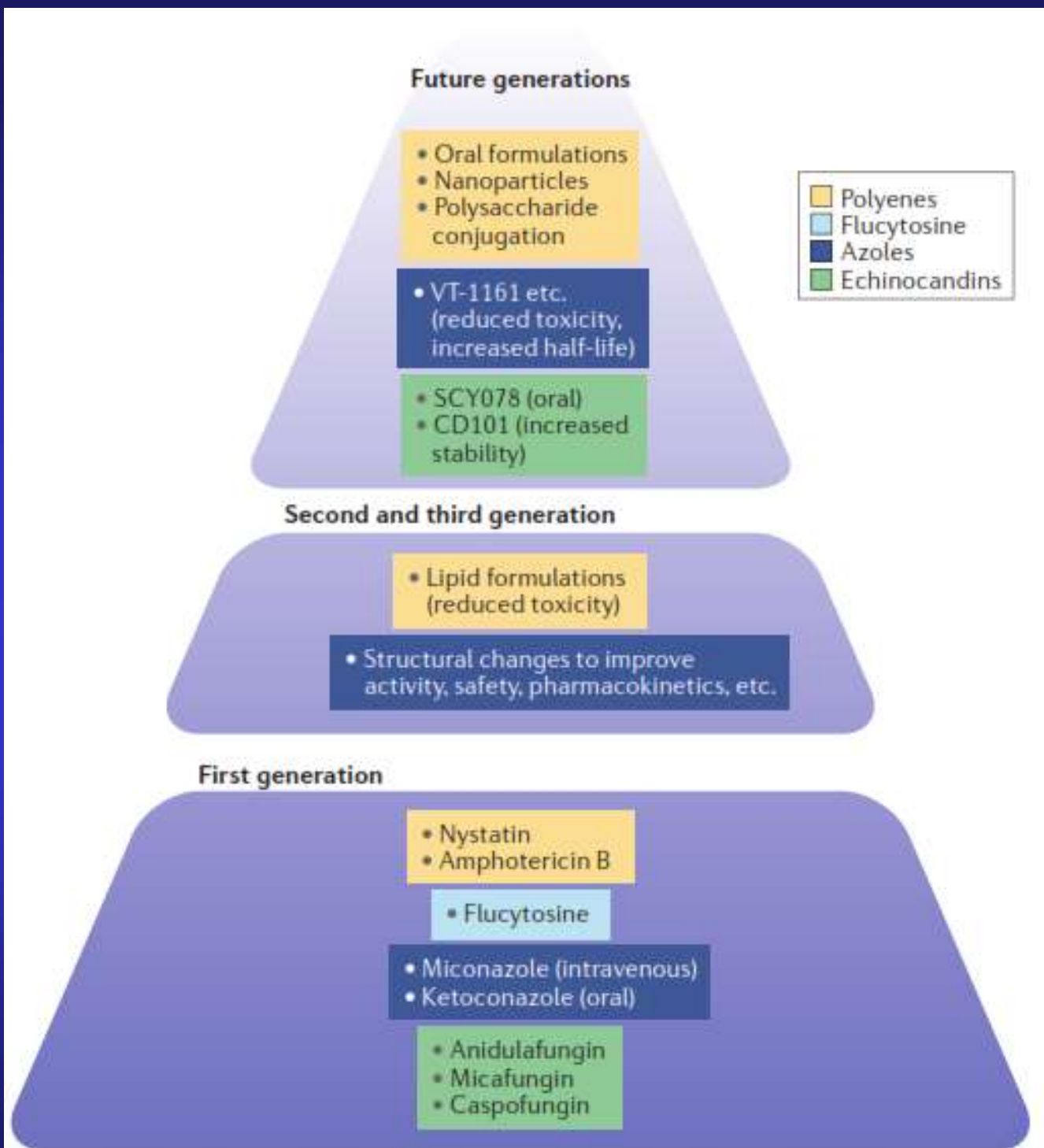


Figure 1 | Currently available antifungal compounds and future derivatives

Original Investigation | Infectious Diseases

# Comparison of Antifungal Prophylaxis Drugs in Patients With Hematological Disease or Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation

## A Systematic Review and Network Meta-analysis

Review Article on Strategies to Achieve Long-Term Success of Lung Transplantation

Check for updates

Page 1 of 10

# Infection prophylaxis and management of fungal infections in lung transplant

Armelle Pérez-Cortés Villalobos, Shahid Husain

## Fungal infections 1



## Fungal infections in HIV/AIDS

Andrew H Limper, Antoine Adenis, Thuy Le, Thomas S Harrison

Fungi are major contributors to the opportunistic infections that affect patients with HIV/AIDS. Systemic infections are mainly with *Pneumocystis jirovecii* (pneumocystosis), *Cryptococcus neoformans* (cryptococcosis), *Histoplasma capsulatum* (histoplasmosis), and *Talaromyces (Penicillium) marneffei* (talaromycosis). The incidence of systemic fungal infections has decreased in people with HIV in high-income countries because of the widespread availability of antiretroviral drugs and early testing for HIV. However, in many areas with high HIV prevalence, patients present to

Lancet Infect Dis 2017

Published Online

July 31, 2017

[http://dx.doi.org/10.1016/](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30303-1)

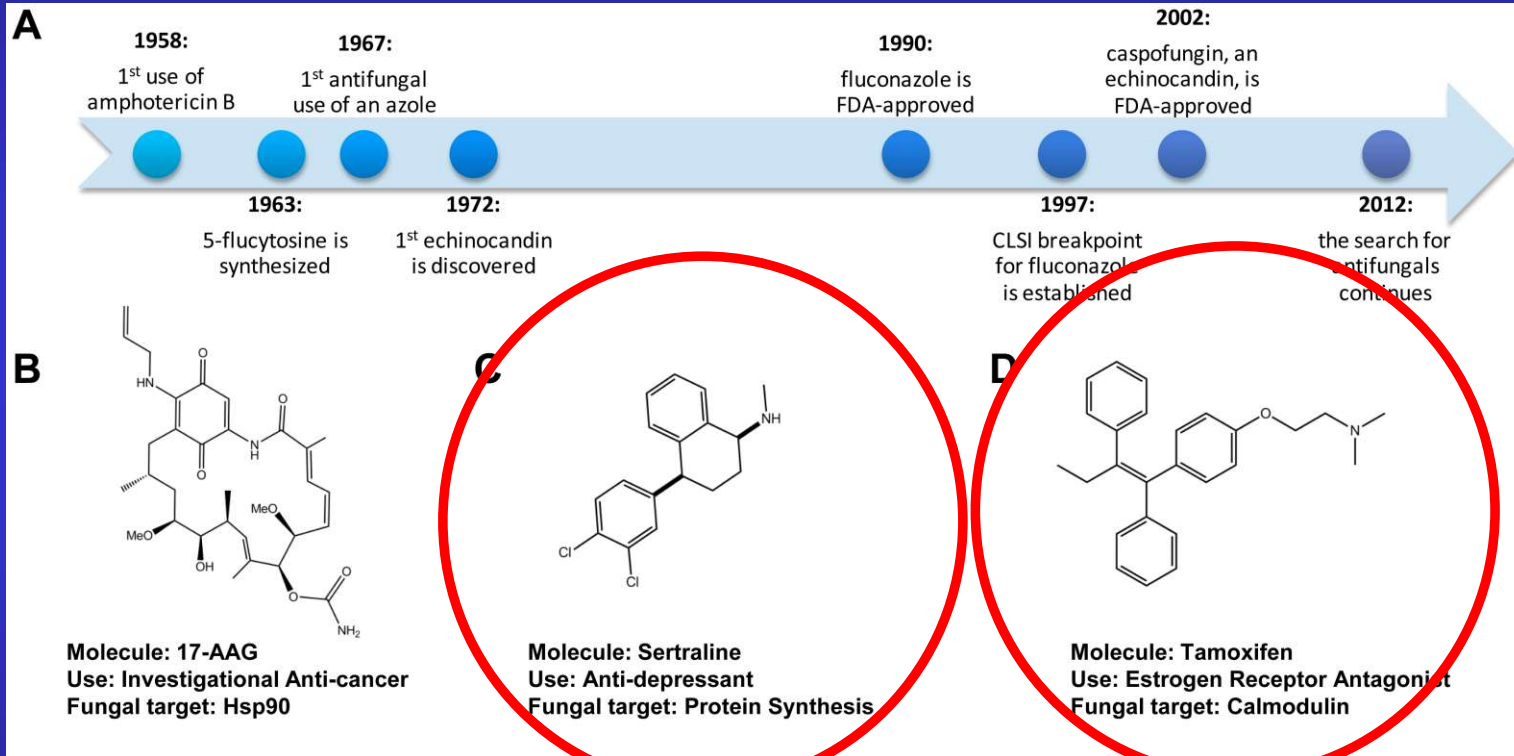
[S1473-3099\(17\)30303-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30303-1)



Pearls

# Antifungal Drug Discovery: Something Old and Something New

Arielle Butts<sup>1</sup>, Damian J. Krysan<sup>2,3\*</sup>



# Efficacy of adjunctive sertraline for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis: an open-label dose-ranging study



Joshua Rhein, Bozena M Morawski, Kathy Huppler Hullsiek, Henry W Nabeta, Reuben Kiggundu, Lillian Tugume, Abdu Musubire, Andrew Akampurira, Kyle D Smith, Ali Alhadab, Darlisha A Williams, Mahsa Abassi, Nathan C Bahr, Sruti S Velamakanni, James Fisher, Kirsten Nielsen, David B Meya\*, David R Boulware\*, on behalf of ASTRO-CM Study Team

## Summary

**Background** Cryptococcus is the most common cause of adult meningitis in Africa. We assessed the safety and microbiological efficacy of adjunctive sertraline, previously shown to have in-vitro and in-vivo activity against cryptococcus.

*Lancet Infect Dis* 2016

Published Online

March 9, 2016

**Interpretation** Participants receiving sertraline had faster cryptococcal CSF clearance and a lower incidence of immune reconstitution inflammatory syndrome and relapse than that reported in the past. This inexpensive and off-patent oral medication is a promising adjunctive antifungal therapy.

# The role of macrophages in anti-inflammatory activity of antidepressant drugs

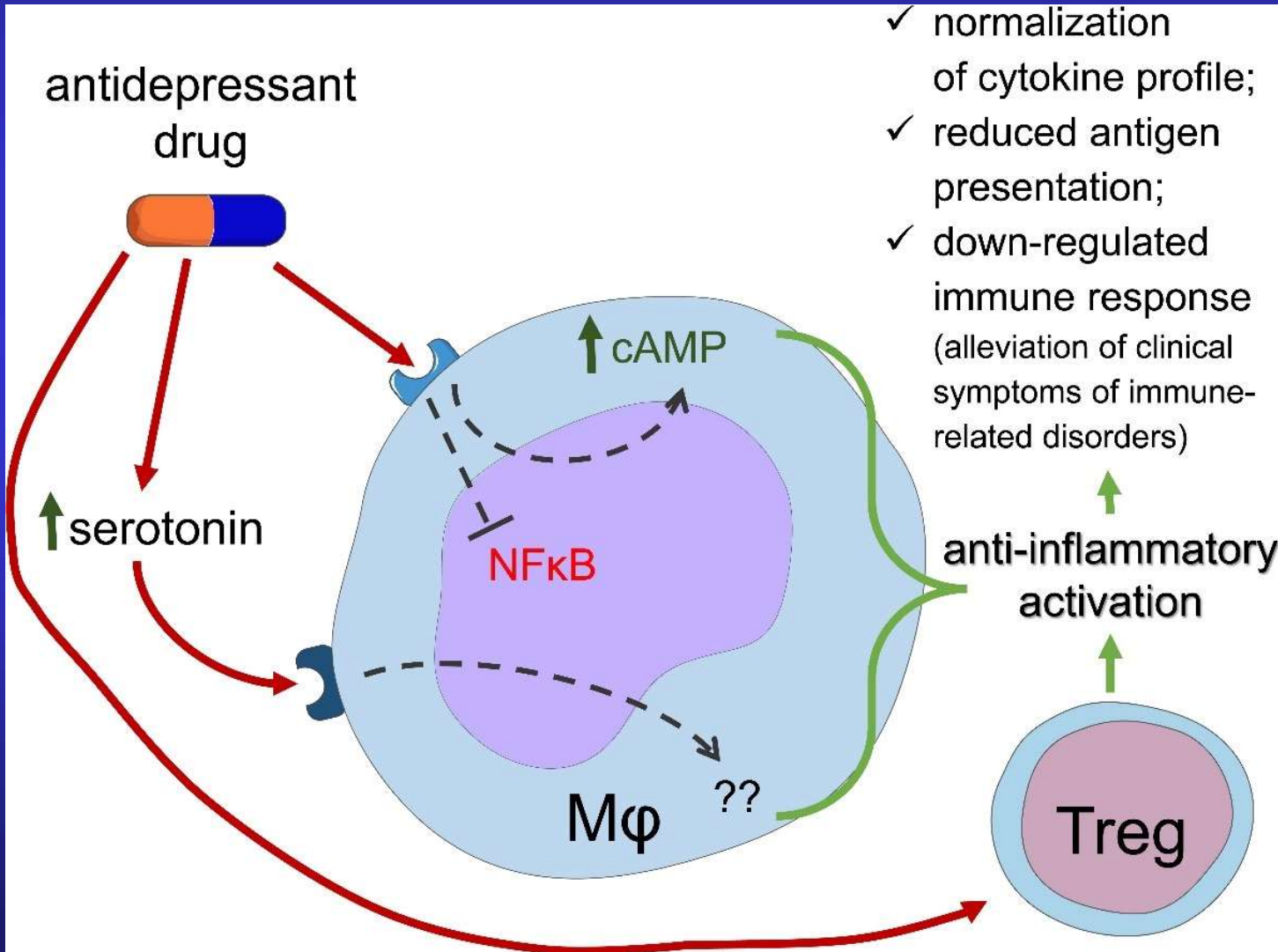
Katarzyna Nazimek<sup>a,\*</sup>, Spencer Strobel<sup>b</sup>, Paweł Bryniarski<sup>b,c</sup>, Michael Kozłowski<sup>a,c</sup>, Iwona Filipczak-Bryniarska<sup>d</sup>, Krzysztof Bryniarski<sup>a</sup>



Contents lists available at ScienceDirect

Immunobiology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/imbio](http://www.elsevier.com/locate/imbio)



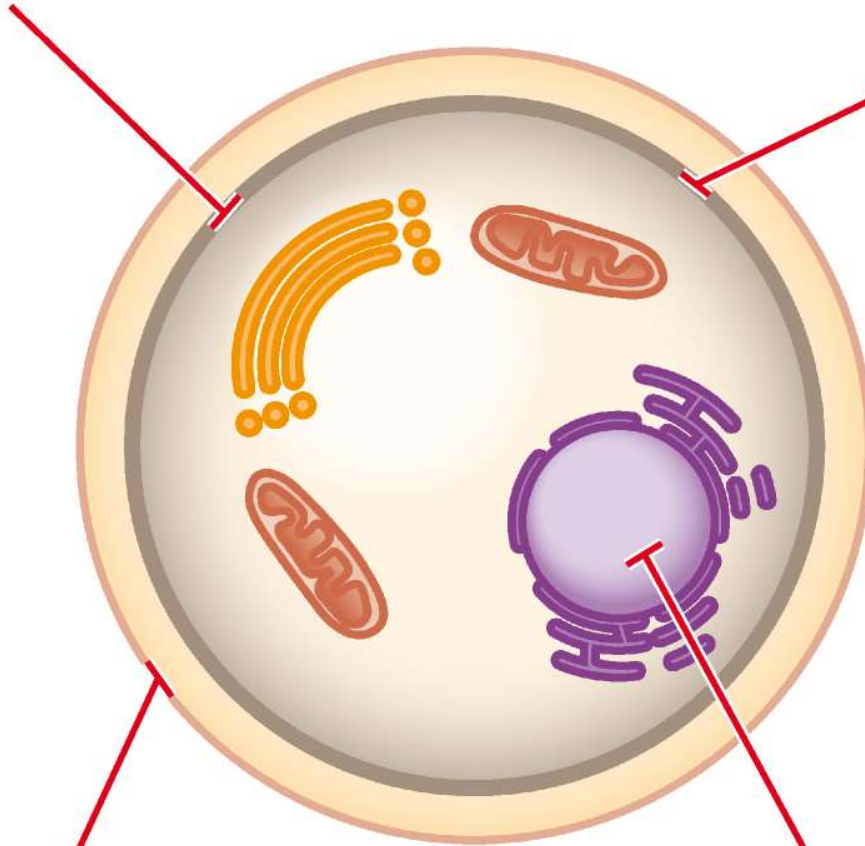
*Mφ: macrofagi*  
*Treg: cellule T regolatorie*



# Esempi target

## Funzione della membrana

amfotericina B



## Sintesi di ergosterolo

fluconazolo  
itraconazolo  
voriconazolo  
naftifina  
terbinafina

## Sintesi della parete cellulare

casprofungina

## Sintesi di acidi nucleici

5-fluorocitosina



# AZIONI

- FUNGICIDA
- FUNGISTATICO
- ANTIMICOGRAMMA
- RESISTENZA

# NISTATINA (polienico)

Meccanismo d'azione: agisce sulla membrana cellulare determinando canali permeabili (legame con l'ergosterolo)

Resistenza: alcune specie di CANDIDA possono sviluppare resistenza.

Assorbimento: limitato, nel tratto gastroenterico. Non è previsto trattamento parenterale. Attività farmacologica essenzialmente locale. Poco solubile in H<sub>2</sub>O.

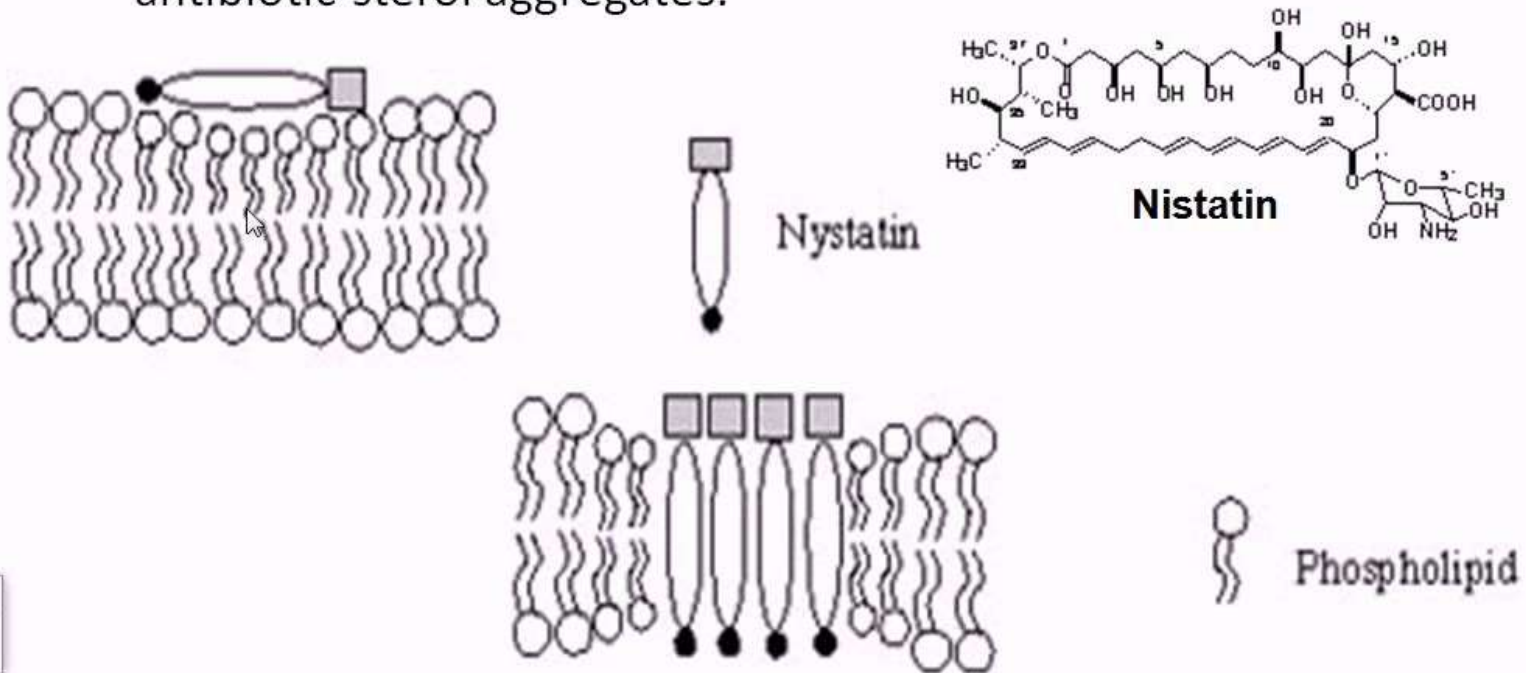
Effetti indesiderati: poco frequenti.  
nausea  
vomito  
diarrea

Questi effetti tendono a ridursi con il proseguimento della terapia.

# Meccanismo d'azione

## 2. Nystatin

- After adsorption to the membrane interface, the antibiotics **self-associate in a pore structure**, when the surface concentration is higher than a critical value. The structures formed in the biological membranes are most probably mixed antibiotic-sterol aggregates.



## USI TERAPEUTICHE DELLA NISTATINA

In tutte quelle infezioni (pelle, mucose, tratto intestinale) sostenute da CANDIDA.

Per il trattamento della candidiasi orale od esofagea:  
5-10 ml (2 ml bambino) di una preparazione 100.000 UI/ml ogni 6 ore. E' possibile confezionare ghiaccioli con nistatina congelando la sospensione diluita a metà con acqua per prolungare il contatto orale del prodotto.

Durata del trattamento condizionata dall'esito terapeutico.



## AMFOTERICINA B

Meccanismo d'azione: simile alla NISTATINA

(determina canali permeabili)

Resistenza: Assenza di resistenza *in vitro*

Interazione sinergica con altri agenti

(rifampicina o flucitosina → **penetrazione?**)

Assorbimento: scarsamente assorbito dopo somm. orale.

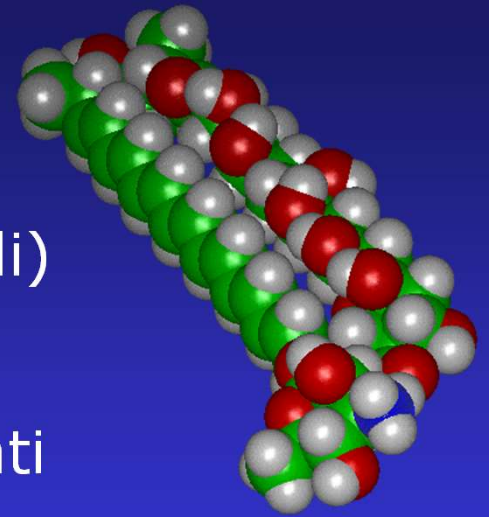
Si utilizza la somm. i.v. Prep. topiche.

Distribuzione: circa il 95% del farmaco è legato a proteine plasmatiche (albumina e alfa1 glicoproteina acida).

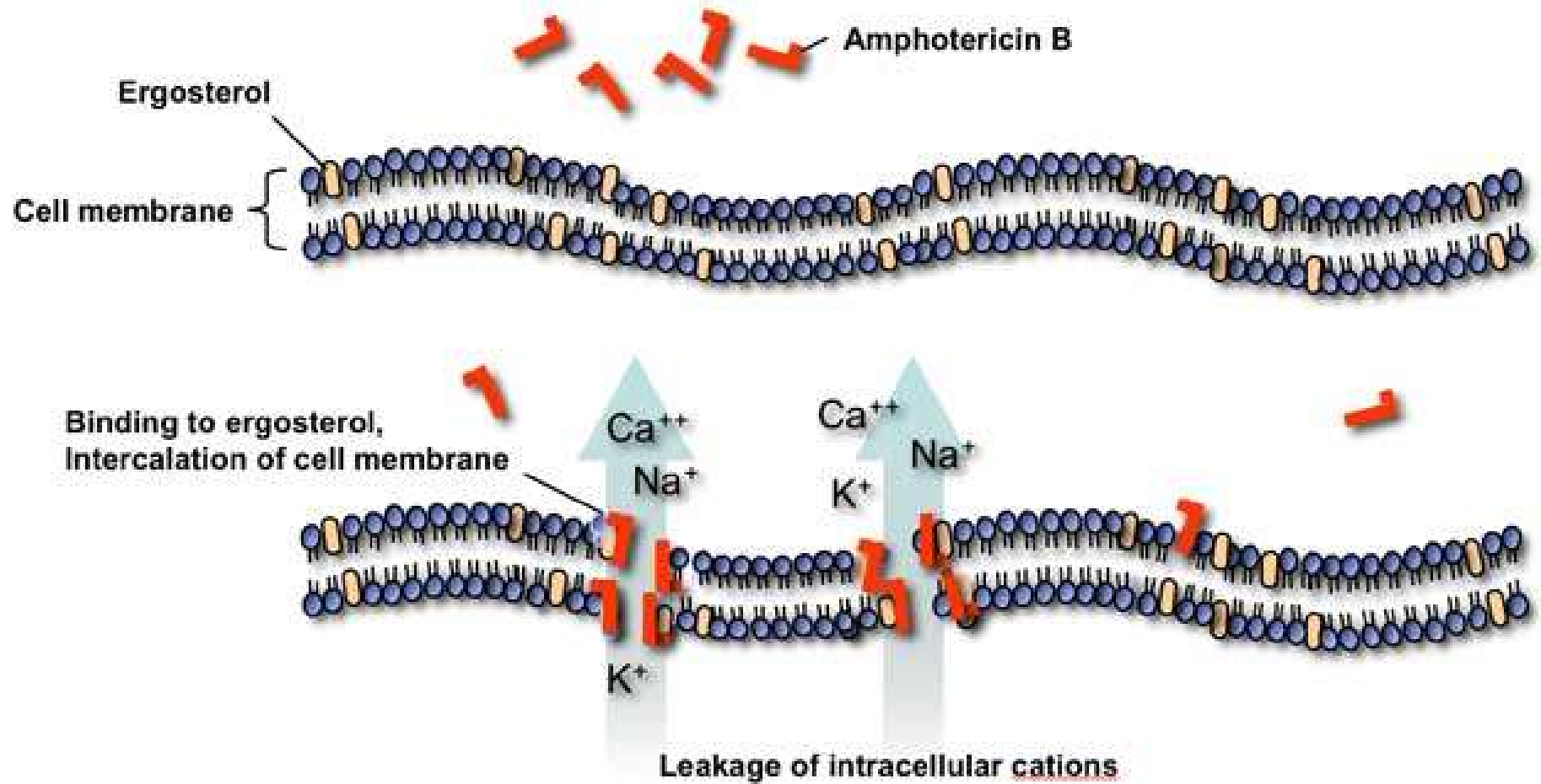
Raggiunge nei liquidi pleurici e sinoviali concentrazioni pari a 2/3 di quelle plasmatiche.

Escrezione: il farmaco viene escreto lentamente con le urine.

$t/2 \geq 24 \text{ h}$



# Meccanismo d'azione



## Terapia delle micosi sistemiche potenzialmente letali.

Per le micosi croniche iniziare con 0,3 mg/kg EV, con un graduale incremento giornaliero di 0,1 mg/kg. Dose massima abituale: 0,4-1,0 mg/kg.

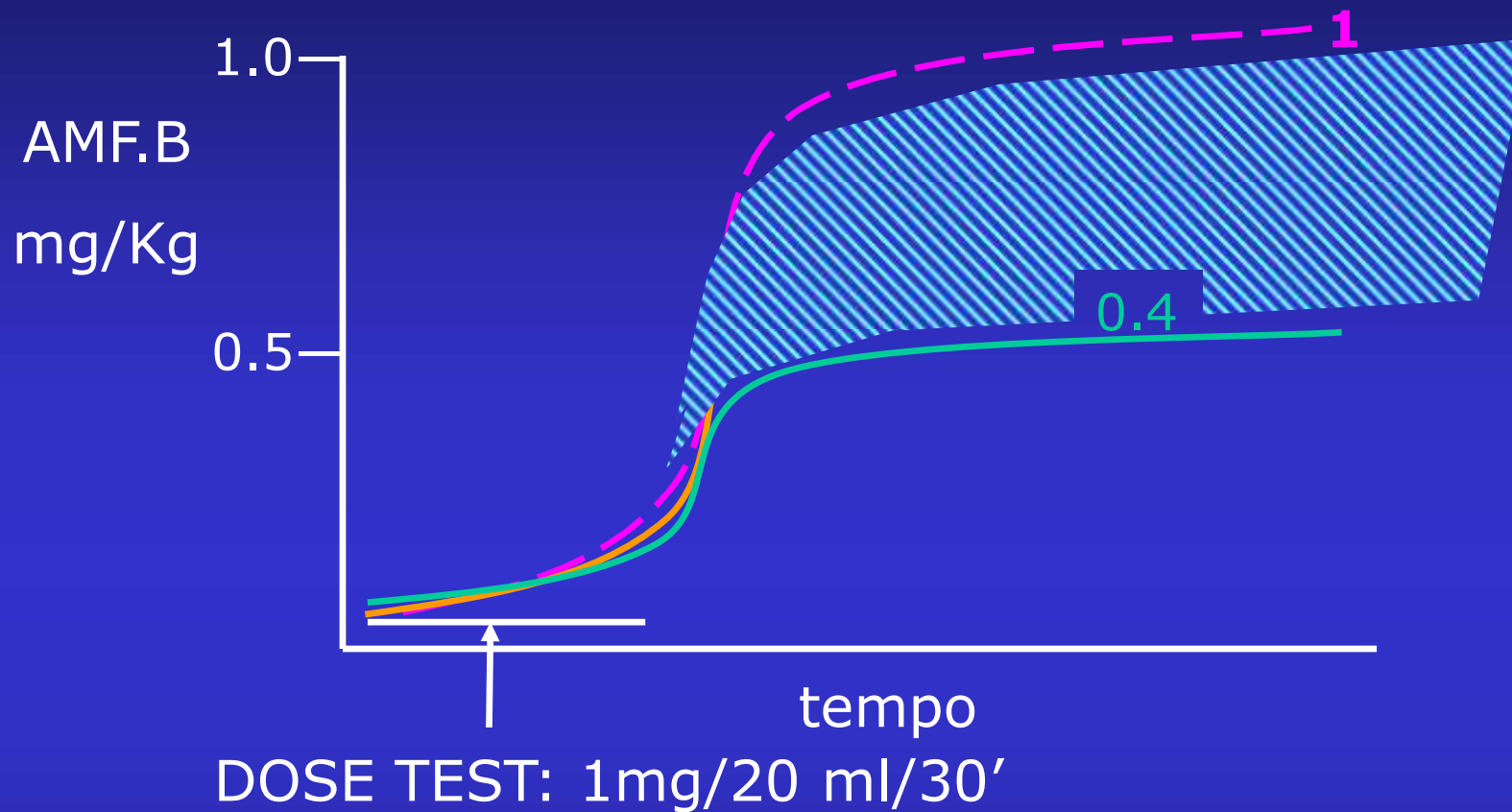
Per micosi acute potenzialmente letali, iniziare con la dose massima richiesta (0,6-1,0 mg/kg/die).

Per micosi rapidamente progressive (e.g. aspergillosi invasiva) dosi picco fino a 1,5 mg/kg/die.

L'amfotericina B colloidale deossicolato, deve essere somministrata in soluzione **glucosata** al 5%, **precipita se presenti sali.** **Proteggere le soluzioni dalla luce.**  
**Conservare a 2°C-8°C.**

Viene generalmente somministrata in 2-3 ore.

## Dosaggio dell'amfotericina B



+0.7 mg/Kg IDROCORTISONE

(paracetamolo, ac.acetilsalicilico)

L'infusione quotidiana (2-3 ore) è preferibile a quella alterna



# Effetti indesiderati dell'amfotericina B

BRIVIDI (50%) t=40°C

VOMITO (20%)

Diminuiscono col proseguimento del trattamento

DISFUNZIONE RENALE (80%)

(permanente riduzione della filtrazione glomerulare per dosaggio totale > 4g).

I livelli di azotemia sono proporzionali alla dose giornaliera di farmaco.

ANEMIA

REAZIONI ANAFILATTICHE

# Utilizzazioni terapeutiche dell'amfotericina B

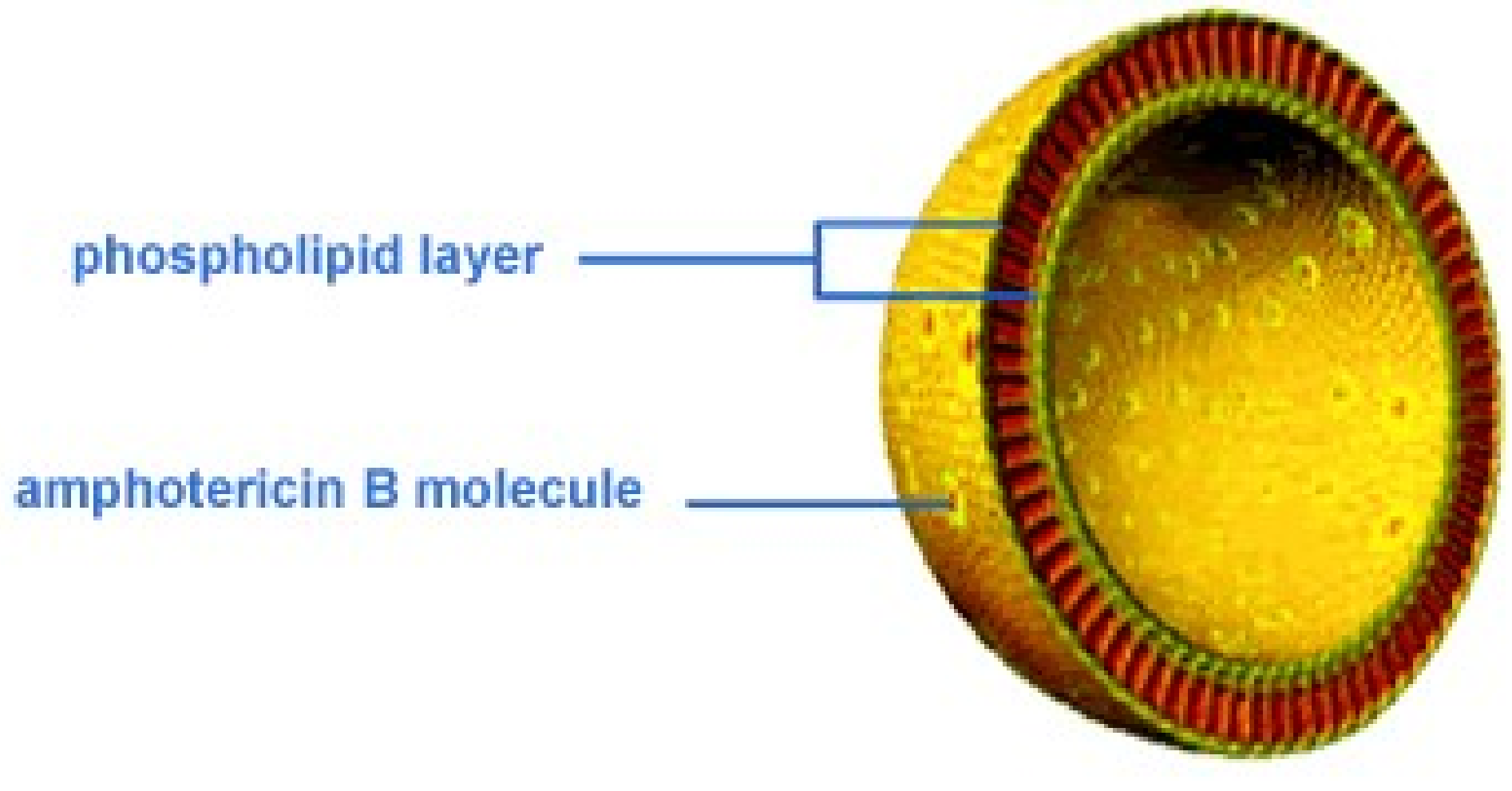
Tutte le terapie delle infezioni fungine sistemiche

CRIPTOCOCCOSI

ISTOPLASMOSI (polmoni, meningi)

CANDIDIASI DISSEMINATA

COCCIDIOMICOSI



Preparazioni con liposomi per ridurre la nefrotossicità.

# Proprietà dell'amfotericina B convenzionale e di alcune formulazioni lipidiche

Drug	Physical Form	Dosing (mg/kg/d)	C <sub>max</sub>	Clearance	Nephrotoxicity	Infusional Toxicity	Daily Cost (\$)
<b>Conventional formulation</b>							
Fungizone	Micelles	1	...	...	...	...	24
<b>Lipid formulations</b>							
AmBisome	Spheres	3-5	↑	↓	↓	↓	1300
Amphotec	Disks	5	↓	↑	↓	↑(?)	660
Abelcet	Ribbons	5	↓	↑	↓	↓(?)	570

<sup>1</sup>Changes in C<sub>max</sub> (peak plasma concentration), clearance, nephrotoxicity, and infusional toxicity are relative to conventional amphotericin B.

**AMBISOME INFUS 10FL LIOF 50MG**

GILEAD SCIENCES Srl

Principio attivo: AMFOTERICINA B

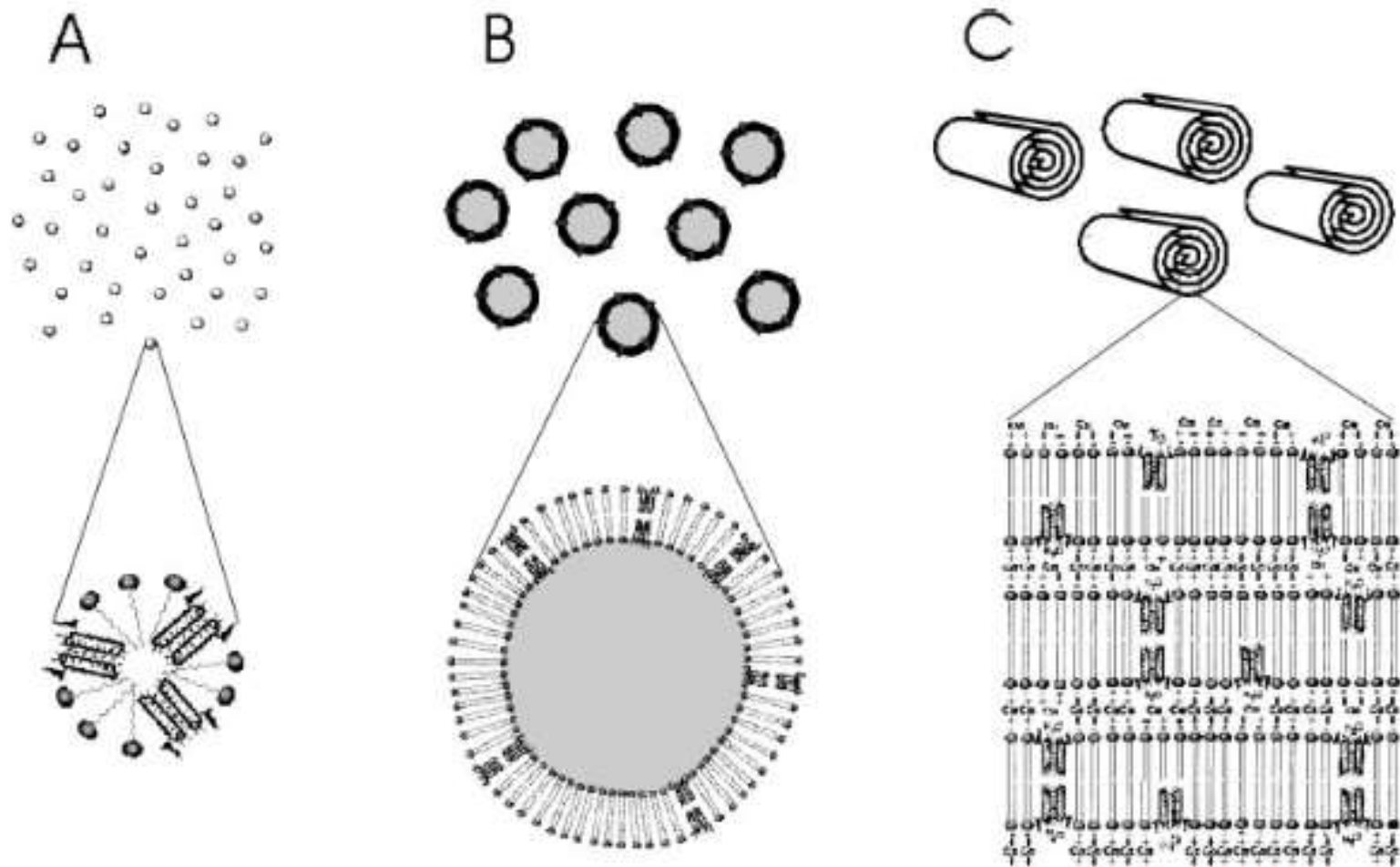
€ 3.262,20

prezzo indicativo



# Pharmacokinetics and Tissue Distribution after Intravenous Administration of a Single Dose of Amphotericin B Cochleates, a New Lipid-Based Delivery System

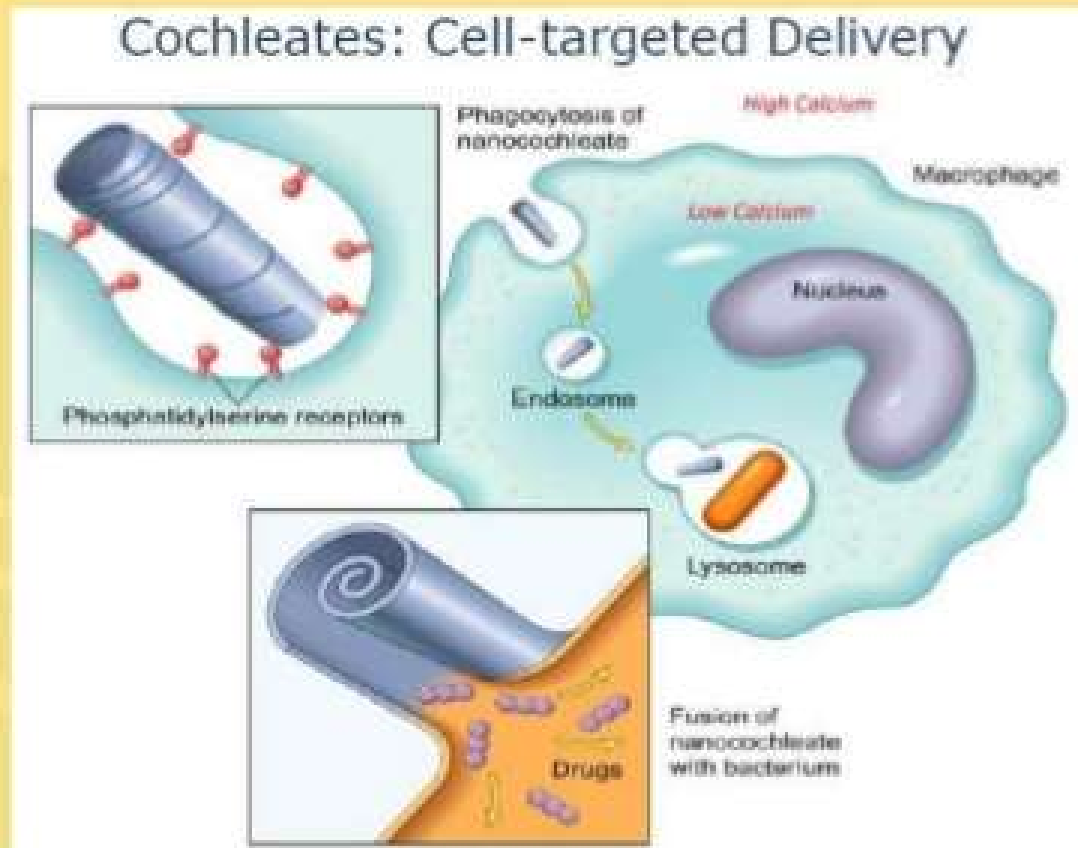
IGNACIO SEGARRA, DIANE A. MOVSHIN, LEILA ZARIF



**Figure 1.** Structural comparison between (A) micelles, (B) cochleates liposomes, and (C) cochleates AMB formulations.

# Cochleates

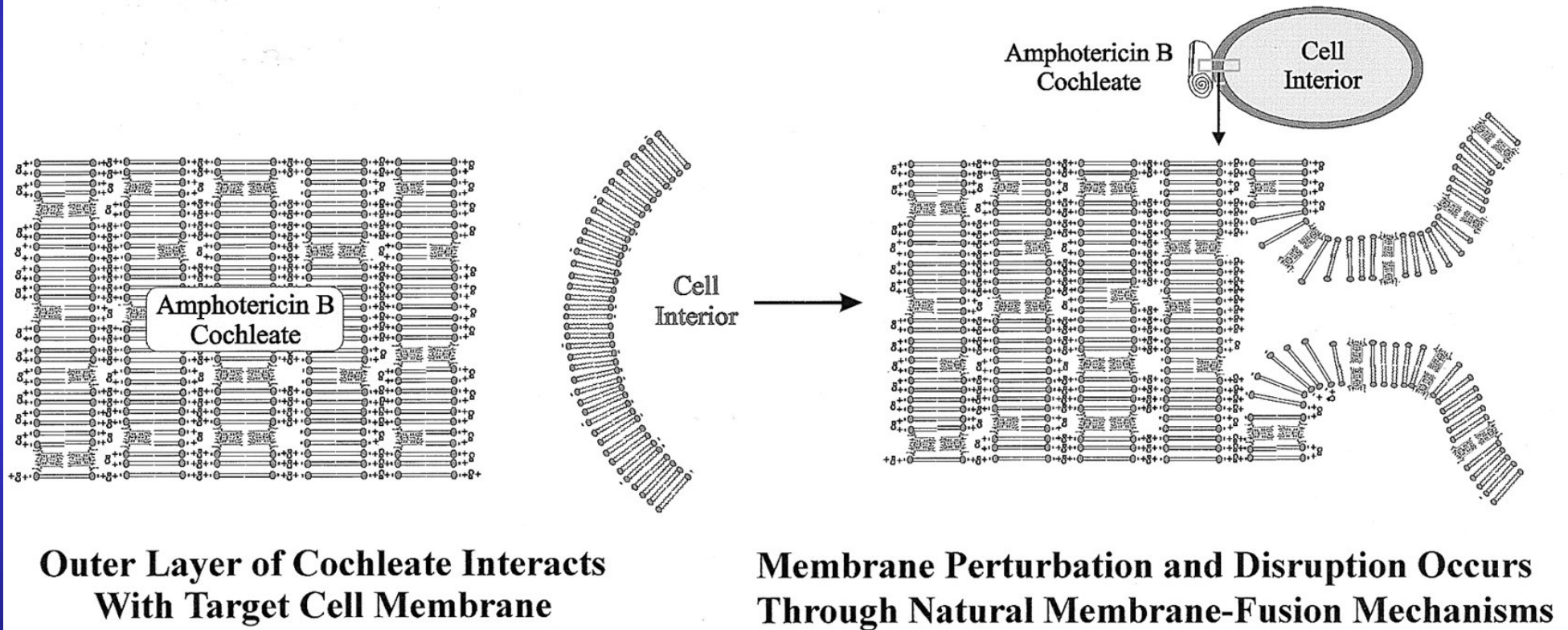
- Liposomal derivative
- More stable than other lipidic particles
- composed mainly of charged phosphatidylserine
- no internal aqueous space
- Amphotericin B, F VIII, proteins, peptides & DNA



Source: Mannino RJ, et al. / Aquarius BioTechnologies, Inc

## Antifungal Activity of Amphotericin B Cochleates against *Candida albicans* Infection in a Mouse Model

LEILA ZARIF,<sup>1\*</sup> JOHN R. GRAYBILL,<sup>2</sup> DAVID PERLIN,<sup>3</sup> LAURA NAJVAR,<sup>2</sup>  
ROSIE BOCANEGRA,<sup>2</sup> AND RAPHAEL J. MANNINO<sup>1</sup>





September 7, 2016



## **Matinas BioPharma's Lead Antifungal Product Candidate MAT2203 Granted QIDP and Fast Track Designations for Prophylaxis of Invasive Fungal Infections by U.S. FDA**

***QIDP: Qualified Infectious Disease Product***

### **DEVELOPMENT PLAN**

In January 2018, Matinas met with the FDA to discuss its clinical development and toxicology plans for MAT2203 in Phase 2 and Phase 3 in support of an NDA submission for approval in prevention of invasive fungal infections in patients with ALL. The Company plans to conduct a Phase 2 trial using an adaptive trial design and an optimized dose which we believe will position MAT2203 for approval with a limited indication for prevention of invasive fungal infections in ALL patients. We believe that implementing this streamlined development plan and optimizing the dose could decrease the time and cost of our overall development program for MAT2203.

**Razionale: prevenzione infezioni associate a terapia immunosoppressiva (es.: leucemia linfoblastica acuta). Somministrazione orale. Si ritiene abbia una ridotta tossicità.**



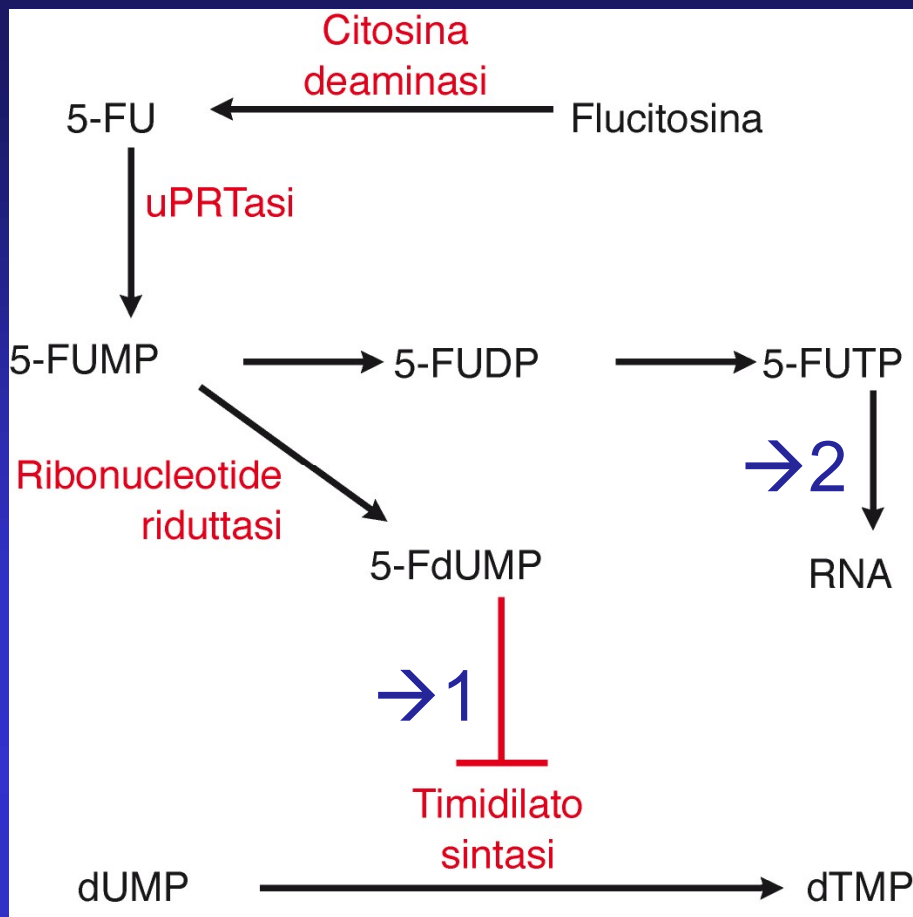
# Flucitosina

Fungicida e fungistatico efficace nel trattamento di infezioni da:

- Blastomicosi;
- Candidosi;
- Criptococchi (meningite da criptococchi).

Disponibile in Italia solo per somm. iv.

t/2: 5 ore; buona biodisponibilità;  
eliminazione renale.



## MECCANISMO D'AZIONE

**Penetrazione:** permeasi (proteina delle membrane fungine) specifica per la citosina presente nei funghi sensibili.

**Conversione in 5-fluorouracile (5-FU)** da parte della citosina deaminasi (non presente nelle cellule dei mammiferi: specificità) e quindi convertita in 5-fluorouracil-ribosio monofosfato (**5-FUMP**).

1) 5-FUMP convertito in acido 5-fluorodesossiuridilico (5-FdUMP) che fungendo da **falso nucleotide**, inibisce la **timidilato sintasi** enzima necessario per la sintesi del DNA.

2) Dopo conversione a trifosfato (5-FUTP) incorporazione in RNA e relativo blocco sintesi proteica. Presente anche nelle cellule dei mammiferi.

# Flucitosina dosaggio

In Italia, è presente la sola preparazione per infusione endovenosa.

In condizioni di normale funzionalità renale la dose singola è di 37,5-50 mg/kg da ripetere ogni 6 ore mediante infusione endovenosa lenta (20-40 minuti).

Se insufficienza renale ( $t/2$  passa da 3-6 ore a 200 ore) si segue lo schema:

<b>Clearance della creatinina</b>	<b>Intervallo tra dosi singole di 50 mg/Kg(dose massima)</b>
Oltre 40 ml	6 ore
40-20 ml/min	12 ore
20-10 ml/min	24 ore
meno di 10 ml/min	Prima dose seguita a distanza di 12 ore dalla determinazione di flucitosina nel siero. Somministrazione delle dosi successive in modo da mantenere la concentrazione sierica fra 25 e 50 mcg per ml.

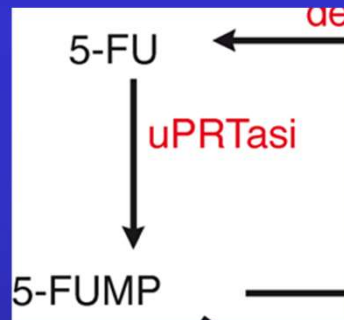
# Flucitosina resistenza

Può insorgere durante il trattamento (resistenza secondaria).

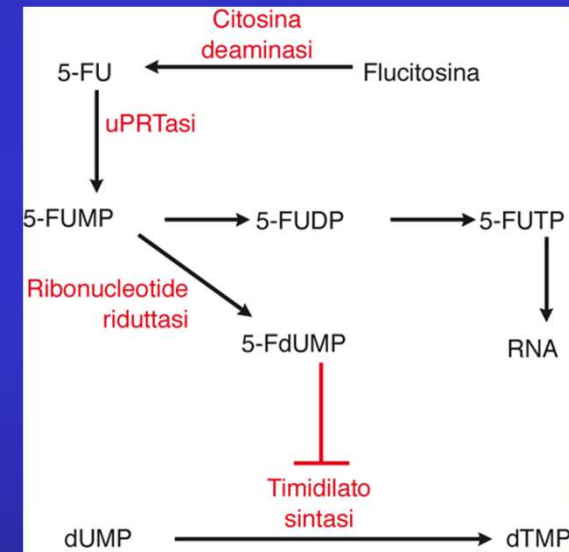
La MIC passa da 2.5 µg/ml a >360 µg/ml.

Potrebbe dipendere da:

- 1) perdita permeasi;
- 2) ridotta attività uPRTasi;



- 3) ridotta attività citosina deaminasi



# Flucitosina

**Effetti collaterali frequenti:** nausea, vomito, diarrea ed esantemi.

Raramente: alterazioni ematologiche (anemia, leucopenia e trombocitopenia); aumento degli enzimi epatici. SNC: confusione, allucinazioni, cefalea, torpore e vertigini.

**Fondamentale** eseguire un monitoraggio della funzionalità renale, epatica e del quadro ematico prima di iniziare e durante il trattamento.

**Dializzabile.**



# Utilizzo della flucitosina (ma non del fluconazolo) in combinazione con amfotericina B nella meningite criptococcica

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

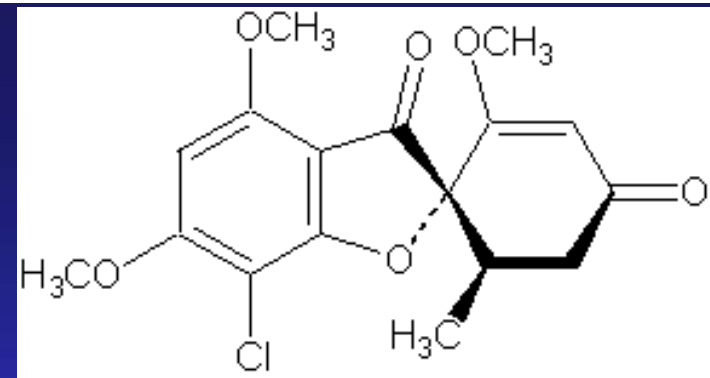
## Combination Antifungal Therapy for Cryptococcal Meningitis

### CONCLUSIONS

Amphotericin B plus flucytosine, as compared with amphotericin B alone, is associated with improved survival among patients with cryptococcal meningitis. A survival benefit of amphotericin B plus fluconazole was not found. (Funded by the Wellcome Trust and the British Infection Society; Controlled-Trials.com number, ISRCTN95123928.)

N ENGL J MED 368;14 NEJM.ORG APRIL 4, 2013

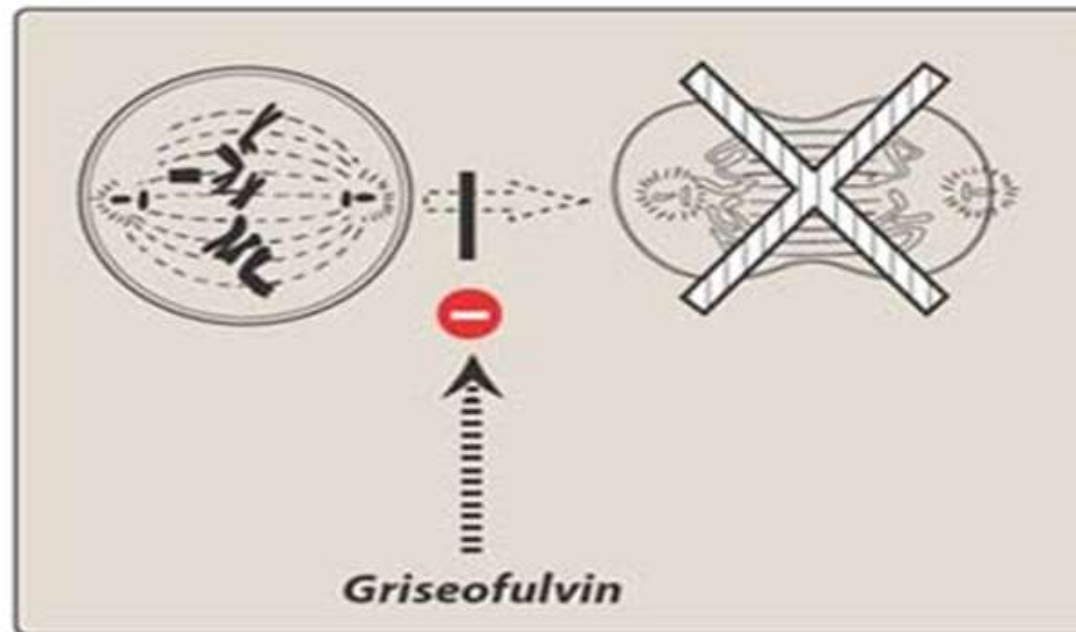
# GRISEOFULVINA



- Mecc. d'azione: blocca la mitosi interagendo con i microtubuli.
- Usi terapeutici: Infezioni micotiche della pelle, unghie e capelli, sensibili alla griseofulvina nei casi in cui la terapia antimicotica topica si sia dimostrata inefficace causate da:  
MICROSPORUM, TRICOPHYTON e EPIDERMOPHYTON.
- Assorbimento dopo somm. orale (non è previsto trattamento parenterale): scarso ass. nel tratto gastroenterico (può essere aumentato utilizzando preparazioni micronizzate).
- Distribuzione: Si distribuisce bene nella cheratina.
- Metabolismo: epatico,  $t/2 = 24$  h.
- Dosaggio: 0.5-1g/24 h (adulto); 10 mg/Kg 24 h (bambino)

# Meccanismo d'azione

## Inhibition of mitosis by Griseofulvin



## Effetti indesiderati della griseofulvina

- Cefalea (15%)
- Disturbi gastrointestinali
- Può determinare induzione enzimatica ed interferire con la somministrazione di altri farmaci; in particolare può essere ridotta l'attività di alcuni anticoagulanti e dei contraccettivi orali.
- Controindicato in gravidanza. Sperimentalmente, è stato osservato che dosi elevate di griseofulvina sono cancerogene e teratogene.

# Antifungini azolici

**Suddivisi** in imidazoli e triazoli

**Condividono:** spettro e meccanismo d'azione

**Meccanismo d'azione:** inibizione 14- $\alpha$ -sterolo demetilasi → blocco sintesi ergosterolo membrana

**Sviluppo:** i triazoli sistemici hanno un'emivita più lunga e minori effetti sulla sintesi degli steroli umani rispetto agli imidazoli. Per questi motivi, sono quelli in via di sviluppo.

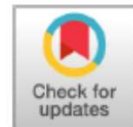
**Resistenza:** associata a terapie a lungo termine (es. in HIV +) per mutazioni gene (e.g. *ERG11*) che codifica per 14- $\alpha$ -sterolo demetilasi. Spesso è crociata.



AMERICAN  
SOCIETY FOR  
MICROBIOLOGY

Antimicrobial Agents  
and Chemotherapy®

MECHANISMS OF RESISTANCE

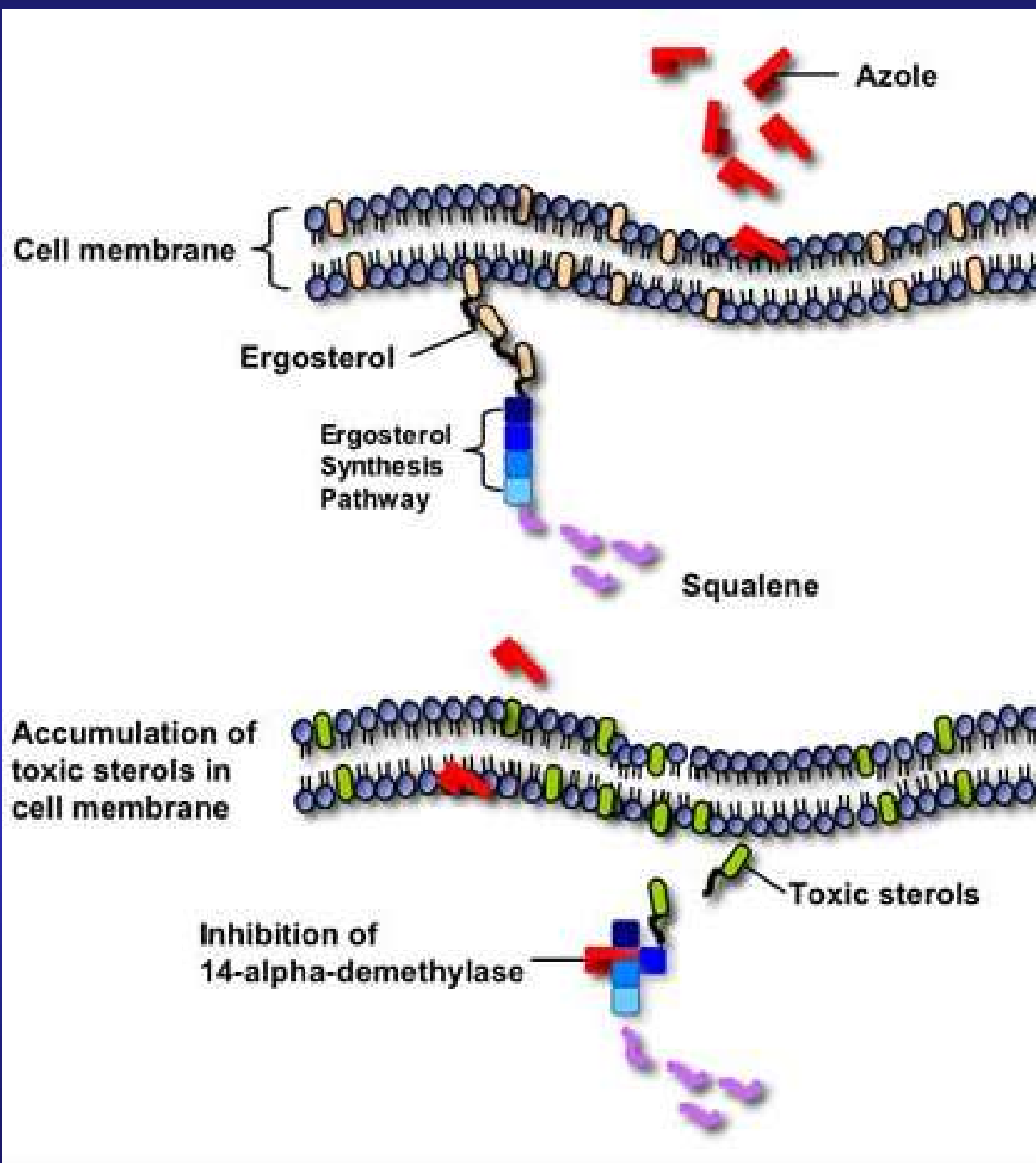


## Rapid Detection of *ERG11*-Associated Azole Resistance and *FKS*-Associated Echinocandin Resistance in *Candida auris*

Xin Hou,<sup>a,b</sup> Annie Lee,<sup>a</sup> Cristina Jiménez-Ortigosa,<sup>a</sup> Milena Kordalewska,<sup>a</sup> David S. Perlin,<sup>a</sup> Yanan Zhao<sup>a</sup>

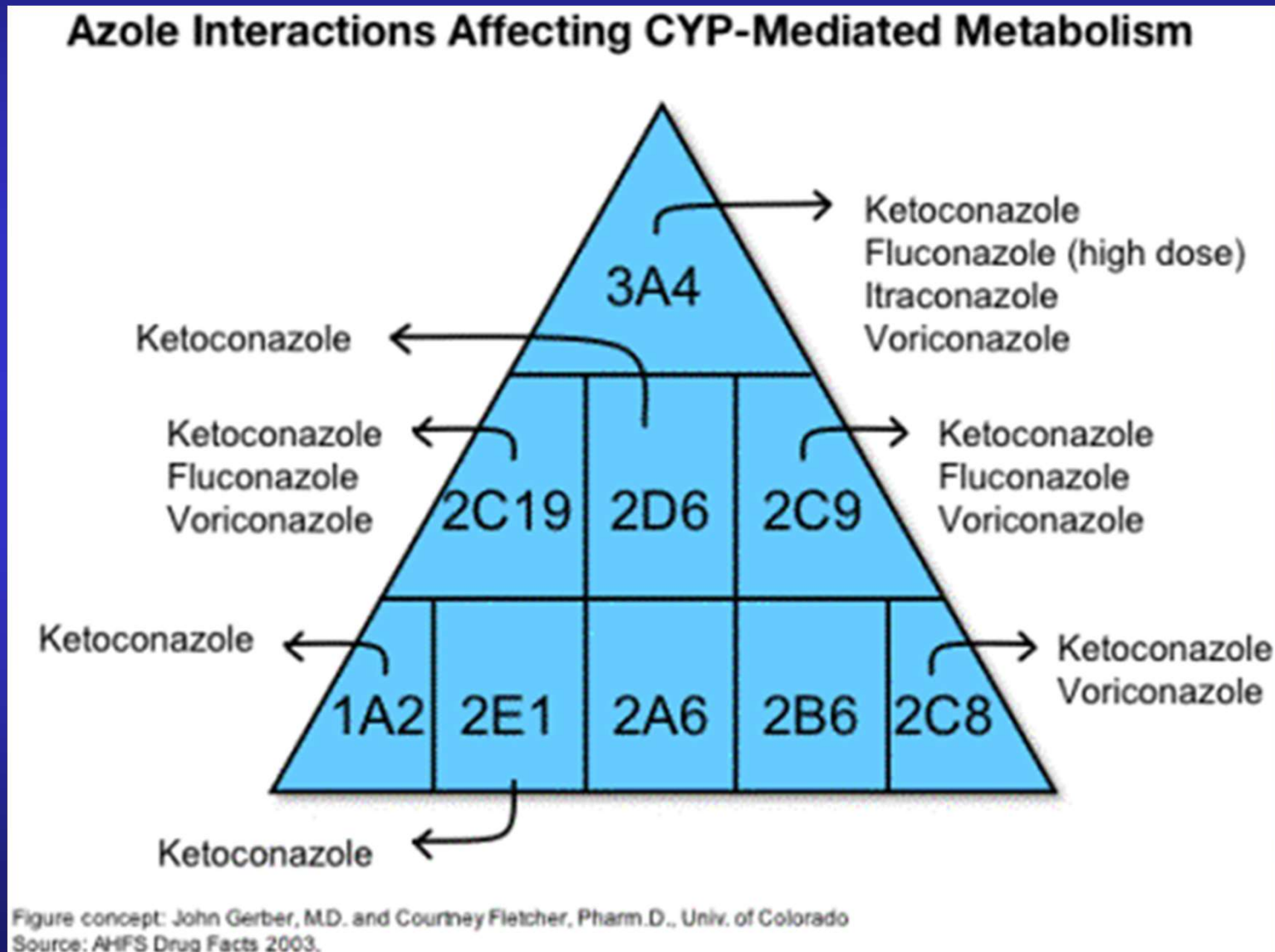


# Meccanismo d'azione



L'inibizione della 14  $\alpha$ -demetilasi impedisce la conversione del lanosterolo in ergosterolo (essenziale per la membrana citoplasmatica) con conseguente accumulo di 14  $\alpha$ -metil steroli (*Toxic sterols*).

# Interazioni con altri farmaci: a livello dei sistemi CYP epatici (substrati e inibizione)



## Overview of Common Drug Interactions with Antifungal Therapy

Effect	Mechanism	Antifungals Involved
<p>Decreased serum concentration of azole</p> <p>Antacids H<sub>2</sub> Receptor antagonism Proton Pump Inhibitors Sulcrafate Didanosine (oral) ↓[A]<sub>p</sub></p>	<p>Decreased dissolution/absorption of solid dosage form</p> <p style="text-align: center;">!</p>	<p>Ketoconazole, itraconazole (capsules),</p>
<p>Increased metabolism of azole</p> <p>Isoniazid ↑ met. A Rifampin Phenytoin Carbamazepine Phenobarbital Ritonavir (voriconazole)</p>	<p>Induction of mammalian cytochrome-P450 mediated metabolism of azole</p> <p style="text-align: center;"><b>Induzione enzimatica</b></p>	<p>Ketoconazole, itraconazole, fluconazole, voriconazole, posaconazole</p>
<p>Increased serum concentration of co-administered drug or metabolite</p> <p>Oral hypoglycemics S-warfarin R-Wafarin Cyclosporin Tacrolimus Phenytoin Carbamezepine Triazolam, alprazolam, midazolam Diltiazem Lovastatin Isoniazid Rifampin Rifabutin Quinidine Protease inhibitors (saquinavir, ritonavir) Busulfan Vincristine Cyclophosphamide Digoxin Loratidine</p> <p style="text-align: center;">↑[F]<sub>p</sub></p>	<p>Inhibition of cytochrome P450, P-gp, or both</p> <p style="text-align: center;"><b>Inibizione enzimatica</b></p>	<p>Ketoconazole, itraconazole, voriconazole &gt; fluconazole (usual doses)</p>
<p>Increased accumulation of renally-cleared drugs and/or drug vehicles</p> <p>Flucytosine Fluconazole Beta-lactams and many others...</p>	<p>Decrease in glomerular filtration</p>	<p>Amphotericin B</p>
<p>Enhanced nephrotoxicity</p> <p>Aminoglycosides Cyclosporine Intravenous Contrast Dye Foscarnet and others...</p>	<p>Enhanced glomerular and tubular toxicity in the kidney</p>	<p>Amphotericin B</p>

# KETOCONAZOLO

Disponibile solo come crema allo 0.5%

- ~~Somministrabile per via orale, meno tossico ma meno efficace della amfotericina B~~
- ~~Dosi: 400 mg/24 ore (600-800 mg per micosi sistemiche profonde)~~
- ~~Effetti indesiderati: anoressia, vomito, nausea, tossicità epatica (lieve).~~

Inibizione steroidogenesi (→ off-label nel Cushing)

Il ketoconazolo è scarsamente assorbito in assenza di acidità gastrica (evitare antiacidi, anti H2, inhibit. pompa protonica).

## **Ketoconazole in Cushing's Disease: Is It Worth a Try?**

Frederic Castinetti, Laurence Guignat, Pauline Giraud, Marie Muller, Peter Kamenicky, Delphine Drui, Philippe Caron, Fiorina Luca, Bruno Donadille, Marie Christine Vantyghem, Helene Bihan, Brigitte Delemer, Gerald Raverot, Emmanuelle Motte, Melanie Philippon, Isabelle Morange, Bernard Conte-Devolx, Laurent Quinquis, Monique Martinie, Delphine Vezzosi, Maelle Le Bras, Camille Baudry, Sophie Christin-Maitre, Bernard Goichot, Philippe Chanson, Jacques Young, Olivier Chabre, Antoine Tabarin, Jerome Bertherat, and Thierry Brue

**Conclusions:** Ketoconazole is an effective drug with acceptable side effects. It should be used under close liver enzyme monitoring. Hepatotoxicity is usually mild and resolves after drug withdrawal. (*J Clin Endocrinol Metab* 99: 1623–1630, 2014)

ACCEPTED MANUSCRIPT

# Levoketoconazole, the 2S,4R Enantiomer of Ketoconazole, a New Steroidogenesis Inhibitor for Cushing's Syndrome Treatment

Sara G Creemers, Richard A Feelders, Frank H de Jong, Gaston J H Franssen, Yolanda B de Rijke, Peter M van Koetsveld, Leo J Hofland ✉

*The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, dgaa989, <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa989>

**Published:** 05 January 2021

**Article history** ▼

**JCEM** THE JOURNAL  
OF CLINICAL  
ENDOCRINOLOGY  
& METABOLISM



# Itraconazolo

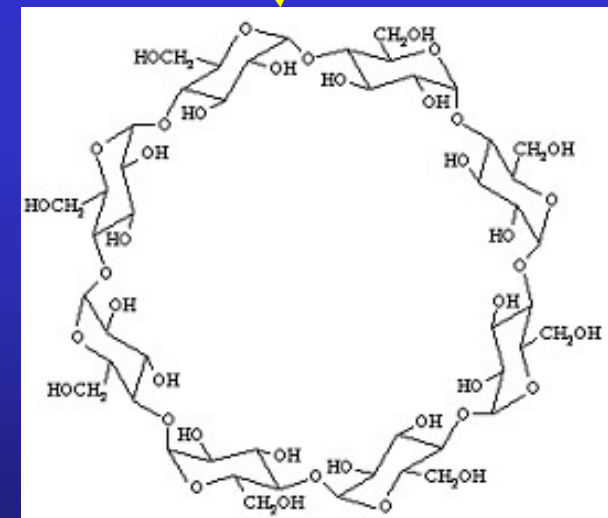
- Strutturalmente simile al ketoconazolo.
- Inibizione sintesi ergosterolo.
- Attivo su un'ampia gamma di dermatofiti.
- Somm. iv o orale (capsule e soluzione orale), **(indispensabile un'adeguata acidità gastrica)**.
- Utilizzato nella profilassi della aspergillosi invasiva nel pz. leucemico o trapianto midollo osseo.
- Micosi profonde: dose carico 200 mg ogni 8 ore → 100 mg ogni 12 ore. Altre: 100 – 200 mg ogni 6 o 12 ore.
- L'itraconazolo è stato associato a danno epatico. Sconsigliato se anamnesi indicativa di patologia epatica.
- Potente inibitore CYP3A4 (<2C9 e 2C19)

# Fluconazolo

- Ben assorbito dopo somm. orale, disponibile iv.
- Inibisce 14- $\alpha$ -demetilasi.
- Concentrazioni significative nel **liquor** → **meningite micotica**.
- Inibizione CYP3A4 e 2C9.
- 100-200 mg ogni 6 ore
  
- Nausea, malessere addominale, cefalea; rash cutanei (segnalate inoltre reazioni cutanee gravi in pazienti con AIDS); raramente iperlipidemia, leucopenia, trombocitopenia e ipopotassiemia.
- NO gravidanza.

# Voriconazolo

- Analogo del fluconazolo, spettro più ampio.
- Inibizione sintesi ergosterolo
- Via orale (96% a digiuno, picco a 1-2 ore) e endovenosa (complesso con ciclodestrine).
- Eliminazione dose-dipendente.
- Modesta eliminazione renale.



# Voriconazolo

- Infezioni sistemiche.
- 6 mg/kg (po, iv) ogni 12 ore (1° giornata) → 4mg/kg ogni 12 ore.
- Potente inibitore CYP2C9 e 3A4 (<2C19).
- Cinetica non lineare (dose dipendente).
- **Transitorie alterazioni visive** (30-45%) per interazione a livello retinico (nella I sett.). Aum. transaminasi e fosfatasi alcalina. Cefalea, nausea, vomito, brividi e rash cutanei. Ipokalemia, ipomagnesiemia, tachicardia e ipertensione.
- Potenzialmente teratogeno.

# Posaconazolo

- Analogo itraconazolo (stesso spettro e meccanismo azione) ma con attività 4 volte maggiore.
- Eliminazione feci (77%) immodificato (66%) → utile in pazienti con epatopatie o in politerapia.
- Indicazioni terapeutiche: aspergillosi invasiva, fusariosi, cromoblastomicosi, coccidioidomicosi prevalentemente in pazienti con malattia refrattaria ad amfotericina B o ad itraconazolo.



# Posaconazolo

- Effetti collaterali: nausea, vomito, diarrea, dolore addominale, cefalea.
- NO gravidanza.

# Isavuconazolo

- Indicato nell'adulto con infezioni rare e gravi caratterizzate da episodi invasivi di aspergillosi e di mucormicosi.
- Profarmaco. Meccanismo d'azione: blocco 14  $\alpha$  demetilasi.
- Posologia: carico 200 mg ogni 8 ore  $\rightarrow$  200 mg al giorno per infusione. Preparazioni orali con elevata (98%) biodisponibilità e similitudini FK con i.v.
- **Non necessari aggiustamenti posologici in pazienti con compromissione epatica o renale.**
- Dati clinici ancora limitati. Accorcia intervallo QT. Altro: disturbi gastrointestinali.

## Isavuconazole: A Review in Invasive Aspergillosis and Mucormycosis

Matt Shirley<sup>1</sup> · Lesley J. Scott<sup>1</sup>

### Isavuconazole: clinical considerations in invasive aspergillosis and mucormycosis

Exhibits in vitro antifungal activity against a broad spectrum of clinically important fungi, including *Aspergillus* spp. and several species of Mucorales

Non-inferior to voriconazole (in terms of all-cause mortality) for the primary treatment of suspected invasive aspergillosis

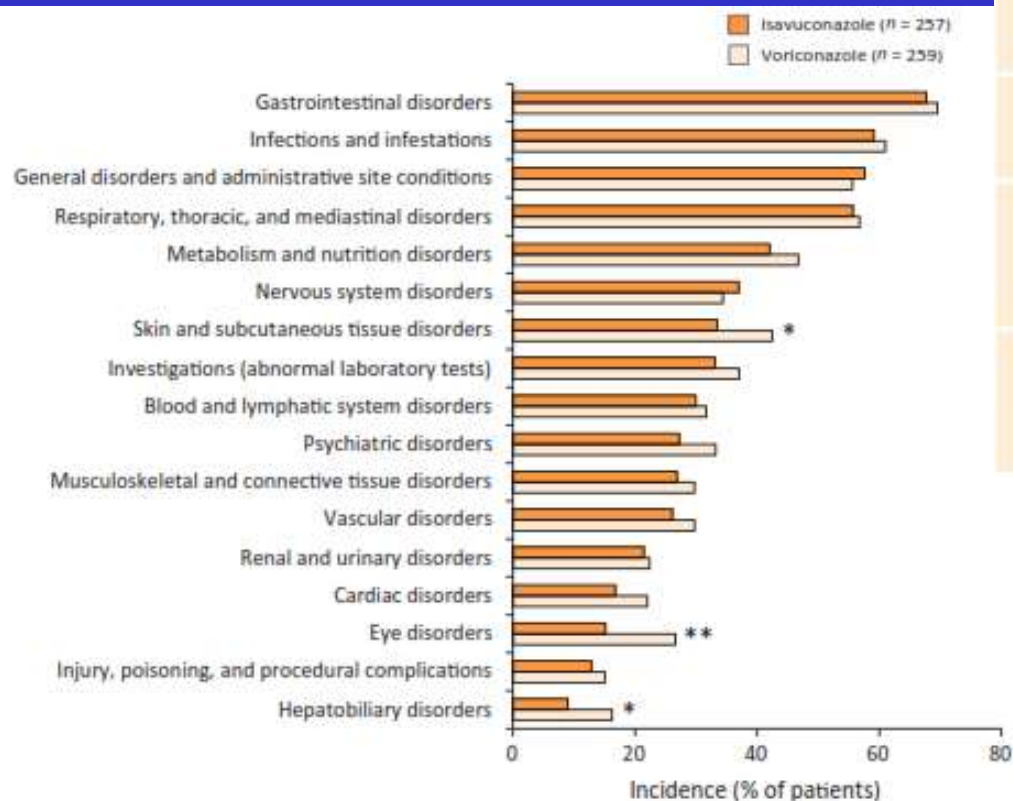
Efficacious in the treatment of invasive mucormycosis, based on available evidence

Available in interchangeable oral and cyclodextrin-free intravenous formulations, with a once-daily maintenance regimen

Predictable pharmacokinetics, with excellent bioavailability and no food effect

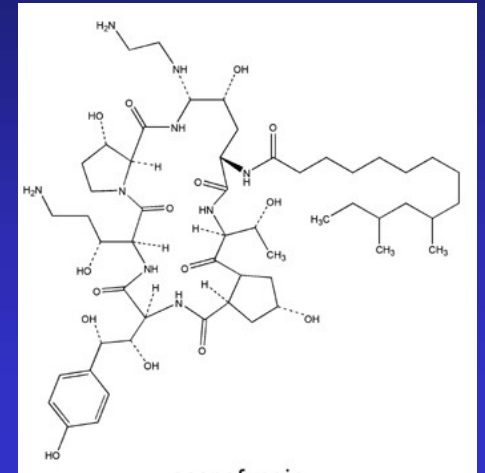
No dosage adjustment required based on elderly age or renal impairment (including end-stage renal disease) or for mild or moderate hepatic impairment

Generally well tolerated; associated with fewer skin, eye and hepatobiliary adverse events than voriconazole



**Fig. 1** Treatment-emergent adverse events in the phase III SECURE trial, grouped by system organ class [40]. Adverse events shown are those occurring in  $\geq 15\%$  of patients in either treatment group. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$

# Echinocandine - CASPOFUNGINA

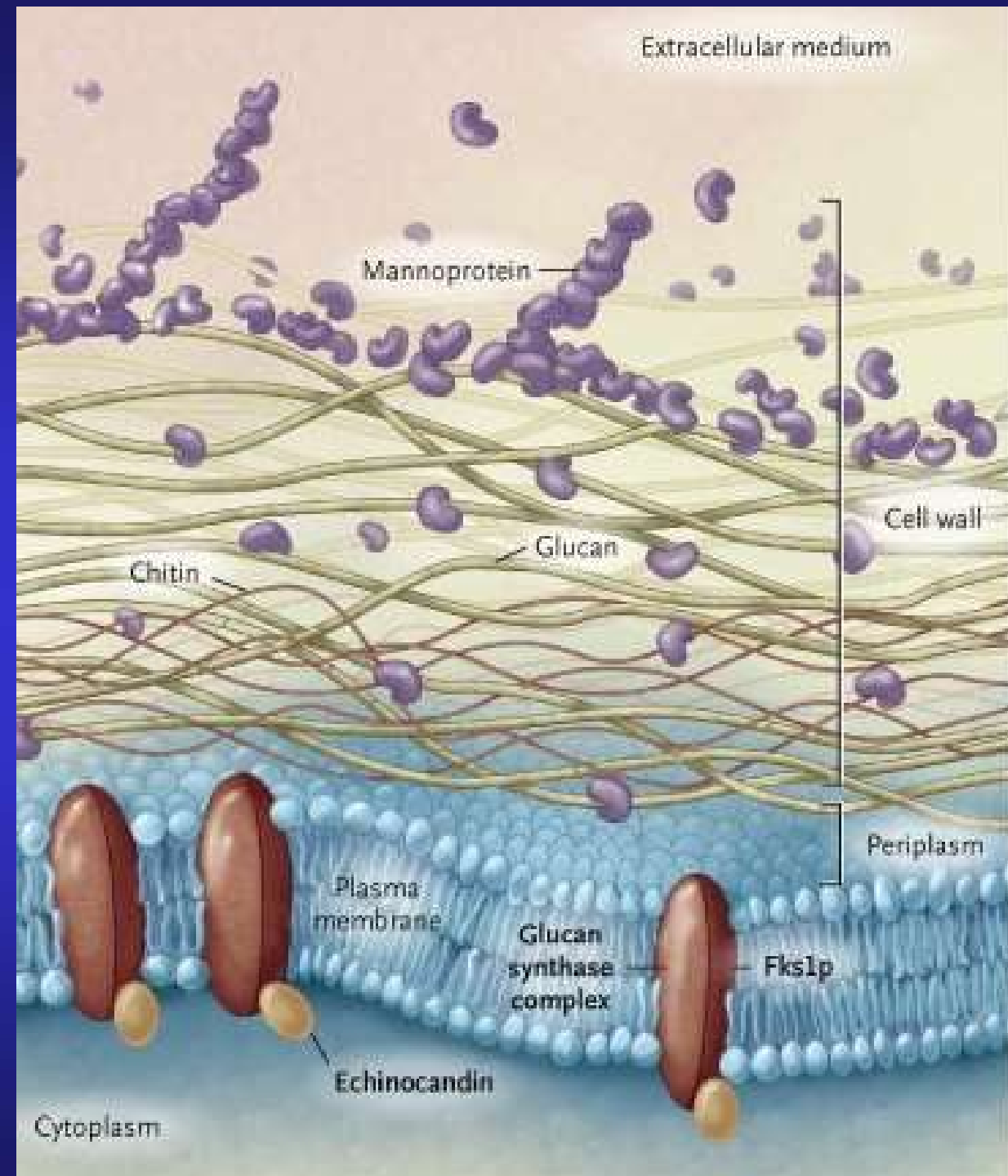


- Esapeptide (PM > 1200 D).
- Spettro: *candida*, *aspergillus* e *pneumocystis carinii*.
- Scarsa biodisponibilità dopo somm. orale, **solo iv.**  
L'elevato PM ne determina il Vd (es. CSF).
- Cinetica tricompartmentale (t/2 beta: 9-11h, gamma 40-50h per accumulo tissutale)
- Eliminazione renale e biliare.

# Echinocandine

meccanismo d'azione

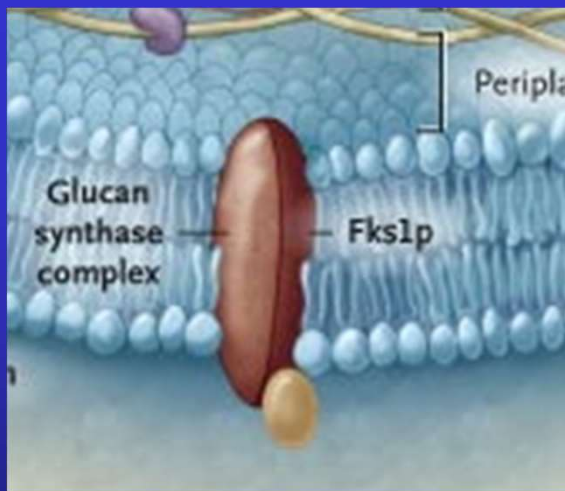
Le echinocandine inibiscono l'attività del complesso glucan sintasi, con conseguente perdita dell'integrità strutturale della parete cellulare.



Original Article

# Role of *FKS* Gene in the Susceptibility of Pathogenic Fungi to Echinocandins

Yasuhiro Hori and Kazutoshi Shibuya



Il meccanismo di resistenza all'echinocandine coinvolge le sostituzioni di amminoacidi nelle regioni del prodotto del gene *FKS*, che è la subunità catalitica dell'1,3- $\beta$ -D-glucano sintasi. Antimicogramma.



# CASPOFUNGINA

## Indicazioni terapeutiche

Candidiasi invasiva, aspergillosi invasiva in pazienti refrattari o intolleranti alla terapia con amfotericina B o altri antifungini.

- Basso potenziale di inibizione CYPs.
- Reazioni avverse (modesta entità): febbre, cefalea, nausea e vomito, flebite e brividi.
- Dosaggio: dose di carico: 70 mg I giorno → 50 mg/giorno. Infusione endovenosa lenta (60 min).
- I dati sull'uso di caspofungin nelle donne in gravidanza non sono disponibili o sono limitati. Caspofungin non deve essere usato durante la gravidanza a meno che non sia chiaramente necessario.

# Altre echinocandine

## Pharmacokinetics of Echinocandins in Humans

DRUG	DOSE (mg)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (mg·h/L)	t <sub>1/2</sub> (h)	Cl (mL/min/kg)	V <sub>d</sub> (L)
Caspofungin	70	12	93.5	10	0.15	9.5
Micafungin	75	7.1	59.9	13	0.16	14
Anidulafungin	200	7.5	104.5	25.6	0.16	33.4

### **Micafungin:**

*Negli adulti, negli adolescenti e nei bambini a partire dall'età neonatale:*

- trattamento della candidosi invasiva;
- profilassi delle infezioni da Candida in pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche o in pazienti che si prevede possano manifestare neutropenia (conta assoluta dei neutrofili < 500 cellule/mcl) per 10 o più giorni.

*Negli adulti e negli adolescenti a partire dai 16 anni di età:*

- trattamento della candidosi esofagea in pazienti per i quali sia appropriata una terapia endovenosa

La decisione di utilizzare micafungin deve tenere conto del rischio potenziale di sviluppare tumori epatici. Micafungin deve perciò essere usata solo se l'utilizzo di altri antifungini non è appropriato.

### **Anidulafungin:**

*Negli adulti non neutropenici*

- trattamento delle candidiasi invasive.

Anidulafungin è stato studiato principalmente in pazienti con candidemia e solo in un numero limitato di pazienti con infezioni da Candida profonde dei tessuti o associate alla formazione di ascessi.

# Farmaci antifungini topici

(considerazioni generali I)

- Infezioni limitate allo strato corneo, mucosa squamosa o alla cornea.
- **Non** sono normalmente efficaci nelle micosi delle unghie (onicomicosi) e dei capelli (tinea capitis).
- Efficacia dipende da: tipo di lesione, mecc. d'azione, viscosità, idrofobicità e acidità della preparazione.

# Farmaci antifungini topici

(considerazioni generali II)

- Penetrazione del farmaco nelle lesioni ipercheratotiche BASSA. Rimozione strato cheratina infetta! Unguento di Whitfield acido benzoico (azione fungistatica) e acido salicilico (azione cheratolitica) nella tinea pedis (settimane-mesi).

# Farmaci antifungini topici

## (considerazioni generali III)

- Raggruppabili per struttura e per meccanismo d'azione. Attualmente i due principali gruppi farmacologici sono gli **azoli** e le **allilamine**.
- Gli azolici interferiscono con la sintesi dell'ergosterolo a partire dal lanosterolo.
- Principali azolici:

Bifonazolo	Miconazolo
Clotrimazolo	Oxiconazolo
Econazolo	Sulconazolo
Fenticonazolo	Sertaconazolo
Ketoconazolo	Tioconazolo
- Le **allilamine** utilizzate sono la **naftifina** e la **terbinafina**. Agiscono impedendo il passaggio da squalene a ossisqualene, precursore del lanosterolo.



# Farmaci antifungini topici

## CLOTRIMAZOLO

- Assorbimento cute intatta: 0.5%, vagina 3-10%.
- Agisce provocando un aumento della permeabilità della parete cellulare dell'agente infettivo e, successivamente, inducendo la lisi completa della cellula fungina.
- Attivo contro: *Tricophyton*, *Ephydermophyton*, *Candida*, *Microsporum*, *Coccidioides Immitis*, *Histoplasma Capsulatum*, *Aspergillus*, *Malassezia furfur*.
- Recidive (assai comuni nelle micosi). IGIENE.

# Farmaci antifungini topici

## MICONAZOLO

- Rapidamente assorbito dallo strato corneo dove permane per 4 gg. [p]<1%.
- Disponibile anche per somministrazione sistemica, e, somministrato per questa via, può far aumentare l'effetto anticoagulante dei farmaci cumarinici.

# Farmaci antifungini topici

## NAFTIFINA

- Primo efficace antimicotico della classe delle **ammine alliliche** approvato per uso topico.
- Più efficace dell'econazolo in varie dermatomicosi e del clotrimazolo contro la Tinea pedis e con più lunga durata d'azione.
- Inibizione squalene 2-epossidasi.

# Farmaci antifungini topici

## TERBINAFINA

- **Derivato allilaminico** di nuova generazione.
- Attivo contro dermatofiti.
- Inibizione biosintesi dell'ergosterolo (squalene 2-epossidasi).
- Molto lipofilo, ben assorbito per os, si concentra nel sebo, nello strato corneo dei capelli e nelle unghie.
- Infezioni micotiche cutanee, delle unghie e del cuoio capelluto.

# Farmaci antifungini topici

## TERBINAFINA

- 250 mg/giorno po. Uso topico: crema 1%.
- Generalmente ben tollerato.
- Controindicato in gravidanza e durante l'allattamento
- Riscontrata insufficienza epatica (**dopo somm. orale**) che ha richiesto trapianti di fegato dopo l'uso del farmaco per il trattamento dell'onimicosi in soggetti con o senza malattia epatica.

# Long-term Effectiveness of Treatment With Terbinafine vs Itraconazole in Onychomycosis

## A 5-Year Blinded Prospective Follow-up Study

Bárður Sigurgeirsson, MD, PhD; Jón H. Ólafsson, MD, PhD; Jón Þ. Steinsson, MD  
Carle Paul, MD; Stephan Billstein, MD; E. Glyn V. Evans, PhD

**Objective:** To examine long-term cure and relapse rates after treatment with continuous terbinafine and intermittent itraconazole in onychomycosis.

**Design:** Long-term prospective follow-up study.

**Setting:** Three centers in Iceland.

**Subjects:** The study population comprised 151 patients aged 18 to 75 years with a clinical and mycological diagnosis of dermatophyte toenail onychomycosis.

**Interventions:** In a double-blind, double-dummy study, patients were randomized to receive either terbinafine (250 mg/d) for 12 or 16 weeks or itraconazole (400 mg/d) for 1 week in every 4 for 12 or 16 weeks (first intervention). Patients who did not achieve clinical cure at month 18 or experienced relapse or reinfection were offered an additional course of terbinafine (second intervention).

**Main Outcome Measures:** The primary efficacy criterion was mycological cure, defined as negative results on

microscopy and culture at the end of follow-up and no requirement of second intervention treatment. Secondary efficacy criteria included clinical cure without second intervention treatment and mycological and clinical relapse rates.

**Results:** Median duration of follow-up was 54 months. At the end of the study, mycological cure without second intervention treatment was found in 34 (46%) of the 74 terbinafine-treated subjects and 10 (13%) of the 77 itraconazole-treated subjects ( $P < .001$ ). Mycological and clinical relapse rates were significantly higher in itraconazole- vs terbinafine-treated patients (53% vs 23% and 48% vs 21%, respectively). Of the 72 patients who received subsequent terbinafine treatment, 63 (88%) achieved mycological cure and 55 (76%) achieved clinical cure.

**Conclusion:** In the treatment of onychomycosis, continuous terbinafine provided superior long-term mycological and clinical efficacy and lower rates of mycological and clinical relapse compared with intermittent itraconazole.

*Arch Dermatol.* 2002;138:353-357



---

Supplement Article

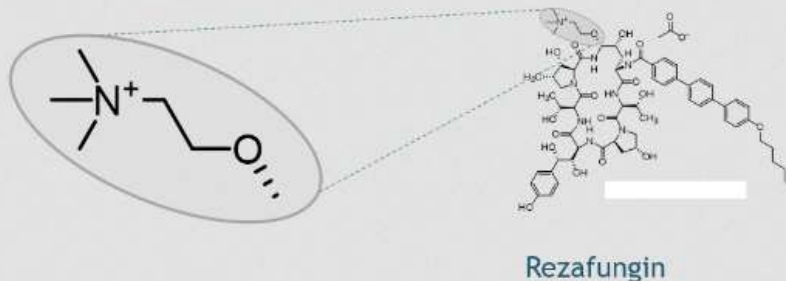
**Antifungal drugs: What brings the future?**

**Ruth Van Daele<sup>1,2,\*</sup>, Isabel Spriet<sup>1,2</sup>, Joost Wauters<sup>3,4</sup>, Johan Maertens<sup>3,5</sup>,  
Toine Mercier<sup>3,5</sup>, Sam Van Hecke<sup>5</sup> and Roger Brüggemann<sup>6</sup>**

This review focuses on the antifungal drugs in the pipeline undergoing clinical evaluation. First, the newest azole, **isavuconazole**, with its improved safety profile and reduction in drug-drug interactions, will be discussed.

*Inoltre, ci sono due inibitori della glucano sintasi (GSI) nella pipeline antifungina: rezafungin (CD101), un'echinocandina a lunga durata d'azione con una stabilità migliorata che consente la somministrazione una volta alla settimana, e SCY-078, un GSI orale con efficacia contro azolo- ed echinocandina resistenti.*

# Rezafungin: a novel echinocandin *designed for next-generation properties*



*“... confers much greater stability, leading to an exceptionally longer half-life and an improved safety profile”*

- Broad spectrum of activity

- Novel PK/PD

- Prolonged  $t_{1/2}$  (~130 h)

- High drug exposure

- Maximized pharmacometric drivers of efficacy



- Improved safety

- Increased solubility and stability

Meeting

August 4, 2020

Page 1

UNITED STATES

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION

---

PUBLIC WORKSHOP

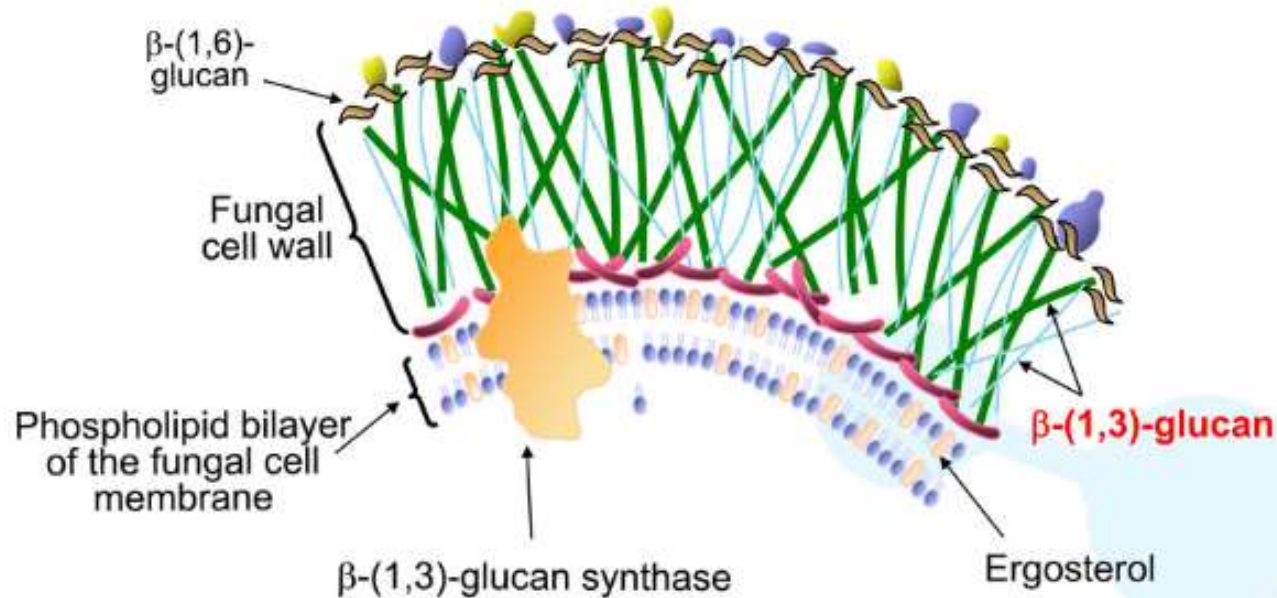
DEVELOPMENT CONSIDERATIONS OF ANTIFUNGAL DRUGS TO

ADDRESS UNMET MEDICAL NEED

# SCY-078 Mechanism of Action



SCY-078 targets synthesis of  $\beta$ -(1,3)-glucan in fungal cell wall;  
Target validated by echinocandins



Karlsonis et al. *Drug Resistance Update*, 2003

Oral and IV formulation. Activity against resistant strains



# Ibrexafungerp (SCY-078): Novel Triterpenoid Antifungal

## Broad Spectrum

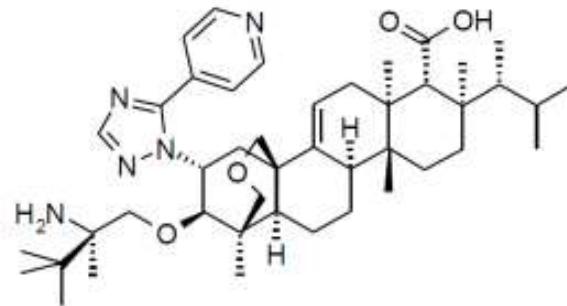
*Candida*, *Aspergillus* and  
*Pneumocystis*  
2000+ strains tested

## Activity vs. Resistant Strains

MDR strains, including *C. auris*

## Oral Formulation in Phase 3

IV in pre-clinical development



## Fungicidal vs. *Candida*

Benefits over fungistatic agents

## Safe and Well-Tolerated

500+ subjects exposed

20-hour Half-Life  
High Tissue Penetration  
Low Risk of DDIs

Worldwide Rights with Patent protection for composition of matter up to 2035  
10 to 12 years of Regulatory Exclusivity in the U.S.  
QIDP + Fast Track designations for Invasive Candidiasis, Aspergillosis and VVC

# Ibrexafungerp Overview

Ibrexafungerp (formerly SCY-078) is the first representative of a novel class of structurally-distinct glucan synthase inhibitors, triterpenoids. It has shown activity against *Aspergillus* and *Candida*, including against multidrug-resistant (MDR) species *Candida auris* as well as *Pneumocystis*.

Ibrexafungerp combines the well-established activity of glucan synthase inhibitors with the flexibility of oral and IV formulations, offering a broad use across different settings (in-patient and out-patient).



Ibrexafangerp è stato approvato dalla  
FDA con il nome di Brexafemme nel  
giugno 2021

