

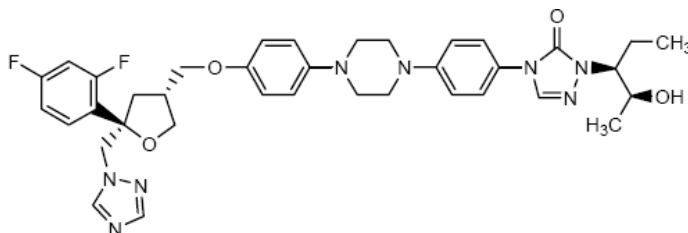
POSACONAZOL

en profilaxis y tratamiento de infecciones fúngicas

Informe para el Comité de Actualización de la
Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía
Abril/2007. Revisado en Junio 2008.

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: POSACONAZOL (4-[4-[4-[4-[[[5S]-5-(2,4-difluorofenil)-5-(1,2,4-triazol-1-ylmetil)oxolan-3-yl] metoxi] fenil]piperazin-1-yl] fenil]-2-[[[2S,3S]-2-hidroxi-pentan-3-yl]-1,2,4-triazol-3-one) C37H42F2N8O4



Indicación clínica solicitada: todas las que se especifican en ficha técnica

Autores / Revisores: M^ª Eugenia Rodríguez Mateos. Rocío Bulo Concellón. Hospital Puerta del Mar (Cádiz). Con la colaboración del CADIME para la búsqueda bibliográfica. Revisado por el Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía en Abril de 2007. Revisado de nuevo en Junio de 2008 por el Comité, con la colaboración de un representante de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas.

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ninguno.

2.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: POSACONAZOL

Nombre comercial: NOXAFIL®

Laboratorio: SHERING-PLOUGH

Grupo terapéutico. Denominación: ANTIMICÓTICOS USO SISTÉMICO-DERIVADOS DE TRIAZOL. Código ATC: J02AC04

Vía de administración: ORAL

Tipo de dispensación: USO HOSPITALARIO

Vía de registro: PROCEDIMIENTO CENTRALIZADO

Presentaciones y precio				
	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA (1)	Coste por unidad PVL con IVA
NOXAFIL 40MG/ML SUSPENSION ORAL 105 ML	1	652433.6	700,95 €	629,09 €

3.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

3.1 Mecanismo de acción.

El posaconazol inhibe el enzima 14-lanosterol desmetilasa y, con ello, un paso importante de la biosíntesis del ergosterol. La enzima pertenece a los citocromos (CYP51) y es codificado por el gen ERG11. Como consecuencia se producen alteraciones en la construcción y el funcionamiento de la membrana celular micótica y la posterior destrucción del germen.

3.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS, EMEA:

- Aspergilosis invasiva en pacientes con enfermedad resistente a anfotericina B o itraconazol, o en pacientes que son intolerantes a estos medicamentos.
- Fusariosis en pacientes con enfermedad resistente a anfotericina B, o en pacientes que son intolerantes a anfotericina B.
- Cromoblastomicosis y micetoma en pacientes con enfermedad resistente a itraconazol, o en pacientes que son intolerantes a itraconazol.
- Coccidioidomicosis en pacientes con enfermedad resistente a anfotericina B, itraconazol o fluconazol, o en pacientes que son intolerantes a estos medicamentos.
- Candidiasis orofaríngea: como terapia de primera línea en pacientes que presentan enfermedad grave o que están inmunodeprimidos, en los que se espera que la respuesta a la terapia tópica sea insuficiente. La resistencia se define como la progresión de la infección o la ausencia de mejoría después de un mínimo de 7 días de dosis terapéuticas previas de terapia antifúngica eficaz.
- Profilaxis de infecciones fúngicas invasivas en los siguientes pacientes:
 - Pacientes que estén recibiendo quimioterapia de remisión-inducción para leucemia mieloide aguda (LMA) o síndromes mielodisplásicos (SMD), que se espera desarrollen neutropenia prolongada y que presentan alto riesgo de desarrollar infecciones fúngicas invasivas;
 - Receptores de trasplante progenitor hematopoyético (TPH) que están recibiendo dosis altas de terapia inmunosupresora para la enfermedad injerto contra huésped, y que presentan alto riesgo de desarrollar infecciones fúngicas invasivas (extensión de la autorización de las dos últimas indicaciones (30/10/06).

FDA:

Posaconazol está indicado para la profilaxis de infección invasiva por *Aspergillus* y *Candida* en pacientes de 13 años de edad y mayores, con alto riesgo de desarrollar estas infecciones debido a que están severamente inmunocomprometidos, tales como aquellos receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos, con enfermedad de injerto contra el huésped o aquellos con enfermedades hematológicas con neutropenia prolongada a consecuencia de la quimioterapia.

Posaconazol está indicado para el tratamiento de la candidiasis orofaríngea, incluyendo candidiasis orofaríngea refractaria a itraconazol y/o fluconazol (19-Oct-2006).

3.3 Posología, forma de preparación y administración.

EMEA:

INDICACIÓN	DOSIS Y DURACIÓN DE LA TERAPIA
Profilaxis de infección fúngica invasiva	200 mg /5ml tres veces al día. La duración de la terapia está basada en la recuperación de la neutropenia o inmunosupresión. En pacientes con leucemia mieloide aguda o síndromes mielodisplásicos, la profilaxis debe empezar varios días antes de la fecha prevista para la aparición de la neutropenia y continuar durante 7 días después de que el recuento de neutrófilos supere 500 células por mm ³
Candidiasis orofaríngea	Dosis de carga: 200 mg (5 ml) una vez al día el primer día, después 100 mg (2,5 ml) una vez al día durante 13 días
Infecciones fúngicas invasivas (IFI) refractarias/Pacientes con IFI intolerantes a otros tratamientos	400 mg (10 ml) dos veces al día. En pacientes que no pueden tolerar una comida debe administrarse una dosis de 200 mg (5ml) cuatro veces al día. La duración de la terapia debería estar basada en la gravedad de la enfermedad subyacente, la recuperación de la inmunosupresión y la respuesta clínica.
Cada dosis de posaconazol debe ser administrada con comida o suplemento nutricional en pacientes que no puedan tomar una comida completa para aumentar la absorción oral y para garantizar una exposición adecuada	

FDA:

INDICACIÓN	DOSIS Y DURACIÓN DE LA TERAPIA
Profilaxis de infección fúngica invasiva	200 mg /5ml tres veces al día. La duración de la terapia está basada en la recuperación de la neutropenia o inmunosupresión.
Candidiasis orofaríngea	Dosis de carga: 200 mg (5ml) una vez al día el primer día, después 100 mg (2,5 ml) una vez al día durante 13 días
Candidiasis orofaríngea resistente a itraconazol y/o fluconazol	400 mg (10 ml) dos veces al día. La duración de la terapia debería estar basada en la severidad de la infección y la respuesta clínica.
Cada dosis de posaconazol debe ser administrada con comida o suplemento nutricional en pacientes que no puedan tomar una comida completa.	

3.4 Farmacocinética.

Absorción

Posaconazol se absorbe con una mediana de t_{máx} de 3 horas (pacientes que no están en ayunas). La farmacocinética de posaconazol es lineal tras la administración de dosis únicas y múltiples de hasta 800 mg cuando se toma con una comida rica en grasas. No se observaron aumentos adicionales en la exposición cuando se administraron dosis mayores de 800 mg al día a pacientes y voluntarios sanos.

En estado de ayuno, el AUC aumentó proporcionalmente menos que con una dosis superior a 200 mg.

En voluntarios sanos en ayunas se demostró que dividiendo la dosis diaria total (800 mg) en 200 mg cuatro veces al día, aumentaba la exposición a posaconazol en un 58 % en 48 horas en comparación con 400 mg dos veces al día.

Efecto de los alimentos sobre la absorción oral en voluntarios sanos:

El AUC de posaconazol es aproximadamente 2,6 veces mayor cuando se administra con una comida no grasa o un suplemento alimenticio (14 gramos de grasa) y 4 veces mayor cuando se administra con una comida rica en grasas (~ 50 gramos de grasa) con respecto al estado de ayuno. Posaconazol debería administrarse con alimentos o con un suplemento alimenticio

Distribución

Posaconazol se absorbe lentamente y se elimina lentamente, con un gran volumen de distribución aparente (1.774 litros) y se une altamente a proteínas (> 98 %), predominantemente a albúmina sérica.

Metabolismo

Posaconazol no tiene ningún metabolito principal circulante, y sus concentraciones no parece que se vean alteradas por los inhibidores de las enzimas CYP450. De entre los metabolitos circulantes, la mayoría son conjugados glucurónicos de posaconazol, observándose únicamente unas cantidades menores de metabolitos oxidativos (mediados por CYP450). Los metabolitos excretados en orina y heces suponen aproximadamente el 17 % de la dosis radiomarcada administrada.

Excreción

Posaconazol se elimina lentamente, con un semivida media ($t_{1/2}$) de 35 horas (intervalo de 20 a 66 horas). Tras la administración de ¹⁴C-posaconazol, la radioactividad se recuperó predominantemente en las heces (77 % de la dosis radiomarcada), siendo el componente principal el compuesto parental (66 % de la dosis radiomarcada). El aclaramiento renal es una vía de eliminación menor, con un 14 % de la dosis radiomarcada excretada en la orina (< 0,2 % de la dosis radiomarcada es compuesto parental). El estado de equilibrio se alcanza después de 7 a 10 días de administración de dosis múltiples.

3.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación.

Características comparadas con otros medicamentos similares			
Nombre	FLUCONAZOL	ITRACONAZOL	VORICONAZOL
Presentación	<ul style="list-style-type: none"> • 100MG CAPSULAS • 150 MG CAPSULAS • 200 MG CAPSULAS • 50 MG CAPSULAS • 2MG/ML PERFUSION IV • 50MG/ML POLVO PARA SUSP. • 200MG/5ML POLVO PARA SUSP. 	<ul style="list-style-type: none"> • SOLUCIÓN ORAL, 150 ML • 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión; ampolla 25ml+bolsa de 50ml+vía extensión • 100 mg CÁPSULAS 	<ul style="list-style-type: none"> • 200MG 1VIAL POLVO SOL PERF • 200MG COMP CON CUB PELICULAR • 40MG/ML 45G 1 FRA POLV SUSP ORAL • 50MG COMP CUB PELICULAR
Posología	<ul style="list-style-type: none"> • Candidiasis orofaríngea: 50-100 mg/día 7-14 días • otras candidiasis de las mucosas: 50-100 mg 14-30 días • profilaxis candidiasis en inmunodeprimidos: 150 mg dosis única semanal • candidiasis sistémicas: carga 400mg seguidos de 200 mg/día 	<ul style="list-style-type: none"> • Candidiasis orofaríngea: 100-200 mg 7-15 días • aspergillus: 200 mg/24h 2-5 meses • candidiasis: 100-200 mg/24h 3semanas-7 meses • Se puede aumentar la dosis hasta 200 mg/12h en caso de enfermedad invasiva o diseminada • Profilaxis de infecciones fúngicas: 5mg/kg/día en dos tomas 	<p>Vía iv:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis de carga: 6mg/kg/12h las primeras 24h • Dosis mantenimiento: 4mg/kg/12h <p>Vía oral:</p> <p><u>Paciente >40 kg:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis de carga:400mg/12h (las primeras 24h) • Dosis mantenimiento: 200mg/12h • Respuesta insuficiente: 300mg/12h <p><u>Paciente < 40kg:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis de carga:200mg/12h (las primeras 24h) • Dosis mantenimiento: 100mg/12h • Respuesta insuficiente: 150mg/12h
Características diferenciales	Vía oral e intravenosa	Vía oral e intravenosa	Dosificación estándar Vía oral e intravenosa

Características comparadas con otros medicamentos similares			
Nombre	ANFOTERICINA B LIPOSOMAL	ANFOTERICINA B LIPÍDICA	CASPOFUNGINA
Presentación	<ul style="list-style-type: none"> VIAL 50 MG encapsulada en liposomas 	<ul style="list-style-type: none"> VIAL 100 MG 	<ul style="list-style-type: none"> 70MG 1VIAL 10ML SOL PERF 50MG 1VIAL 10ML SOL PERF
Posología	<ul style="list-style-type: none"> Micosis sistémicas y tratamiento empírico: 1-3mg/kg/día 	<ul style="list-style-type: none"> Candidiasis grave y micosis sistémicas: 5mg/kg/día 	<ul style="list-style-type: none"> Dosis de carga: 70mg/día (primer día) Dosis mantenimiento: 50mg/día
Características diferenciales	Dosificación estándar Solo vía intravenosa	Dosificación estándar Solo vía intravenosa	Dosificación estándar Solo vía intravenosa

4.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

4.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

- INFECCIONES FÚNGICAS INVASIVAS:**

- ASPERGILOSIS INVASIVA:

1. Thomas J. Walsh et al. 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 Jan 1;44. Epub 2006 nov 28

- FUSARIOSIS

2. Isaam I Raad et al. Posaconazole as salvage treatment for invasive fusariosis in patients with underlying hematologic malignancy and other conditions. Clin Infect Dis 2006;42:1398-403

- CANDIDIASIS OROFARINGEA:**

1. Vazquez Ja et al. A multicenter randomized trial evaluating posaconazole versus fluconazole for the treatment of orofaryngeal candidiasis in subjects with AIDS. Clin Infect Dis 2006 Apr 15;42(8):1179-86 Epub 2006 Mar 14
2. Skiest DJ et al. Posaconazole for the treatment ofazole-refractory oropharyngeal and esophageal candidiasis in subjects with HIV infection. Clin Infect Dis 2007 Feb 15;44(4).Epub 2007 Jan 17

- PROFILAXIS DE INFECCIONES FÚNGICAS**

1. Oliver A et al. Posaconazole vs fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N Engl J Med. 2007 Jan 25;356(4):348-59.
2. Ullman AJ et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. N Engl J Med. 2007 Jan 25;356(4):335-47.
3. Ullman AJ et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of posaconazole in patients with persistent febrile neutropenia or refractory invasive fungal infection. Antimicrob Agents Chemother. 2006 Feb;50(2):658-66.

4.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Se han evaluado los ensayos correspondientes a cada indicación ya que el fármaco con el que se compara varía dependiendo del tipo de infección fúngica.

ASPERGILOSIS INVASIVA

Tabla 1. Thomas J. Walsh et al. 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 Jan 1;44. Epub 2006 nov 28

Breve descripción del ensayo, haciendo constar los aspectos más relevantes sobre:
 -Nº de pacientes: 330 en el grupo activo, de los cuales 141 padecían aspergilosis invasiva (se analizaron 107 en el análisis por intención de tratar modificado y 279 en el grupo control, 97 con aspergilosis invasiva (se evaluaron 86).
 -Diseño: Ensayo clínico en fase III, abierto, multicéntrico e internacional.
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: grupo a: posaconazol 800mg/24h (200mg/6h durante la hospitalización y 400mg/12h tras el alta) durante 12 meses. Grupo b: control externo obtenido a través de la revisión de 279 historias clínicas de pacientes con probada o probable aspergilosis invasiva refractarios o intolerantes a la terapia estándar.
 -Criterios de inclusión: pacientes mayores de 13 años infección fúngica invasiva probada o probable, que presentaban enfermedad refractaria (ausencia de mejoría o progresión de la enfermedad tras al menos 7 días de tratamiento) o intolerancia al tratamiento convencional (insuficiencia renal clínicamente relevante, toxicidad grave relacionada con la infusión, otra disfunción orgánica o alto riesgo de desarrollar toxicidad por fármaco enfermedad subyacente o fármacos nefrotóxicos concomitantes.
 -Criterios de exclusión: No se incluyeron las infecciones consideradas "posibles" por el Comité de Revisión de los datos o que a su juicio no cumplían los criterios de refractarios o intolerantes. Tampoco se incluyeron los pacientes con resultados significativamente anormales en las pruebas de función hepática y la presencia de enfermedad pulmonar que pudiera interferir los resultados en el momento basal. En el grupo control se excluyeron los pacientes fallecidos en las 72 horas tras el inicio del tratamiento de rescate o estaban recibiendo respiración mecánica.
 -Tipo de análisis: análisis por intención de tratar modificado, se evaluaron aquellos pacientes que cumplían los criterios de la European Organisation for Research and Treatment-Mycoses Study Group (EORTC-MSG) para la infección fúngica invasiva probable o confirmada.
-Variable principal de eficacia: tasa de respuesta global al final del tratamiento, el éxito se definió como respuesta completa (resolución completa o curación) o parcial (mejoría significativa de la infección-signos, síntomas y hallazgos radiográficos). La medición se realizó a los siete días tras la última dosis.
 -Criterios de fracaso: Enfermedad estable sin progresión, fracaso del tratamiento y situación indeterminada.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Posaconazol N=107	Control Externo N=86	OR (IC 95%)	p	NNT
Respuesta global:	45 (42,1%)	22 (25,6%)	4,06 (1,50 a 11,4)	0,018	7 (4 a 31)
- Resolución completa	7 (6,5%)	8 (9,3%)	0,68 (0,24 a 1,96)		-37 (21 a -10)
- Resolución parcial	38 (35,5%)	14 (16,3%)	2,83 (1,41 a 5,68)		6 (4 a 14)
No respondedores:					
- Enfermedad estable	10 (9%)	7 (8%)			
- Fallo	39 (36%)	52 (60%)			
- No determinado	13 (12%)	5 (6%)			

Resultados secundarios de interés

	Posaconazol	Control externo		POsaconazol	Control
Según la terapia de rescate utilizada			Respuesta en función de la especie de Aspergillus:	34/76 (45%)	19/74 (26%)
- Posaconazol	45/107 (42%)	16/80 (20%)	- A. fumigatus	12/29 (41%)	12/34 (35%)
- Anfotericina B			10/19 (53%)	3/16 (19%)	
- Itraconazol			4/14 (29%)	2/13 (15%)	
- Anf. B + Itraconazol			3/5 (60%)	2/7 (29%)	
- Otras					
Respuesta en función del lugar de infección:			Respuesta frente a otros patógenos:		
- Pulmonar	31/79 (39%)	17/67 (25%)	- Fusarium	11/24(46%)	
- Extrapulmonar	10/19 (53%)	5/11 (45%)	- Cromoblastomicosis	9/11(82%)	
- Diseminada	4/9 (44%)	0/8 (0%)	- Coccidioides	11/16(69%)	
- SNC	2/4 (50%)	0/2 (0%)			

FUSARIOSIS

Tabla 2. Isaam I Raad et al. Posaconazole as salvage treatment for invasive fusariosis in patients with underlying hematologic malignancy and other conditions. Clin Infect Dis 2006;42:1398-403

-Nº de pacientes:21
 -Diseño: estudio retrospectivo. (3 ensayos independientes, multicéntricos y abiertos)
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: posaconazol 800 mg/día en 2-4 tomas
 -Criterios de inclusión: pacientes con fusariosis invasiva probada o probable y refractarios o intolerantes a la terapia antifúngica convencional (anfotericina B). Todos los casos precisaron cumplir el criterio de "European organization for Reserch and treatment of Cancer/national institute of allergy and infectious diseases mycoses study group" para infección invasiva probada o probable. Los pacientes con enfermedad refractaria tenían que haber recibido terapia antifúngica convencional al menos 7 días. La intolerancia al tratamiento antifúngico fue definida como toxicidad relativa a la infusión, nefrotoxicidad (creatinina >2 veces valores normales), o alteración de otro órgano, alto riesgo de toxicidad por la enfermedad de base o medicación concomitante.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Respuesta
<p>Resultado principal Respuesta global (RG):RC+RP (respuesta completa + respuesta parcial) RC: resolución de la infección RP: mejora de los síntomas, signos radiográficos o broncoscópicos asociados a fusariosis, y cultivos negativos NR: (ausencia de respuesta): enfermedad estable, deterioro de los síntomas, signos de infección radiográficos y broncoscópicos, positivo persistente en los cultivos o incapacidad para determinar la respuesta.</p>	<p>Todos los pacientes: 48% (10 de 21 pacientes) Con infección probada: 39% (7 de 18 pacientes) Con infección probable: 100% (3 de 3 pacientes)</p>
<p>Resultados secundarios de interés</p> <ul style="list-style-type: none"> - Respuesta global en infección diseminada - Respuesta global en infección localizada <p>Resultados por subgrupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacientes con enfermedad hematológica - pacientes con cáncer mama - pacientes con trasplante alogénico - pacientes con trasplante autólogo - pacientes con trasplante de órgano sólido - diabetes 	<p>RG: 30% (3 de 10 pacientes) RG: 57-75%</p> <p>RG: 44% (7 de 16) RG: 0% (2 pacientes) RG: 17% (1 de 6 pacientes) RG: 0% (2 pacientes) RG: 100% (2 de 2 pacientes) RG: 50% (3 de 6 pacientes)</p>

CANDIDIASIS OROFARÍNGEA

Tabla 3. Skies DJ, et al. *Posaconazole for the treatment ofazole-refractory oropharyngeal and esophageal candidiasis in subjects withVIH infection Clin Infect Dis 2007 Feb 15;44 (4).Epub 2007 Jan 17*

-Nº de pacientes: 355 pacientes randomizados de los que se evaluaron 329.
 -Diseño: multicéntrico, internacional, en fase 3, abierto
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: grupo a: posaconazol 400mg/12h 3 días seguido de 400mg/24h 25 días. Grupo b: posaconazol 400mg/12h 28 días.
 -Criterios de inclusión: pacientes VIH con candidiasis oro faríngea confirmada o que no mejoran tras tratamiento con fluconazol o itraconazol
 -Criterios de exclusión: mejoría con otra terapia sistémica dentro de los 7 días antes del estudio o 2 días tras el enrolamiento en el mismo. Evidencia de infección sistémica, embarazo o lactancia. Haber iniciado terapia con un IP durante los 30 días previos al estudio. Tener alguno de estos parámetros de laboratorio alterado: ASAT, ALAT, PA, >5 veces niveles normales, nivel de creatinina serica>3 veces, bilirrubina total>2,5 veces (para sujetos con indinavir), recuento plaquetario<75.000 plaquetas/mm³, tiempo de protrombina>5 veces la ratio internacional normalizada y EKG con hallazgos de intervalo QT prolongado (>10% valor normal).
 -Tipo de análisis: análisis por intención de tratar modificado

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Global	Trat Grupo A N (169)	Trat Grupo B N (160)
Resultado principal Respuesta clínica global: ausencia de placas o úlceras o mínimos síntomas a los 28 días de tratamiento.	75%	75,3 %	74,7%
Resultados secundarios de interés Respuesta micológica: mediante cultivo laboratorio a la 4ª semana	N=126 36,5%	35,4%	37,7%
Curación total: seguimiento tras 4 semanas post tratamiento en 40 respondedores de cada grupo	74% (59 de 80)	80%	68%
Eficacia en pacientes con resistencia a azoles en c. esofágica :	74,4% (32 de 43) 20 (91%) respuesta endoscópica probada: - 68% resistentes a fluconazol - 78%resistentes a itraconazol - 71% a ambos	73%	75%

Tabla 4. Vazquez JA et al. *A multicenter randomized trial evaluating posaconazole versus fluconazole for the treatment of orofaryngeal candiasis in subjects with AIDS. Clin Infect Dis 2006 Apr 15;42(8):1179-86 Epub 2006 Mar 14*

-Nº de pacientes: 350
 -Diseño: Multicéntrico, randomizado, doble ciego, grupos paralelos
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: posaconazol/fluconazol
 -Criterios de inclusión: infección por VIH. Evidencia clínica de candidiasis orofaríngea. Evidencia microbiológica de candidiasis confirmada, supervivencia esperada>2 meses. Índice de Karnofski >60
 -Criterios de exclusión: haber recibido algún antifúngico sistémico antes del ensayo o terapia antifúngica tópica dos días antes del enrolamiento. Haber recibo otros agentes en investigación en el mes previo, ser intolerante a los azoles, o tomar IP 30 días antes del estudio. Estar recibiendo quimioterapia, historia de mucositis, recuento de plaquetas<75.000/mm³, intervalo QT prolongado >10% de lo normal, fallo anterior a fluconazol, ASAT/ALAT o PA 5 veces superior a lo normal; valores de bilirrubina>2,5 veces sobre el límite normal, tiempo de protrombina >5 veces a l la ratio internacional normalizada y concentración de creatinina sérica >3 veces el límite normal de concentración.
 -Tipo de análisis: por intención de tratar modificado

Resultados

Variable evaluada en el estudio	posaconazol N= 169	fluconazol N =160	Diferencia : IC95%	P
Resultado principal Proporción de pacientes clínicamente curados o con mejoría tras 14 días de tratamiento	155 (91,7%)	148 (92,5%)	-6,61% a 5,04%	-
Resultados secundarios de interés -éxito microbiológico: evaluado cuantitativamente mediante cultivo día 14 y 42 = 20 cul/ml - recaída a los 42 días: definida como<20 cul/ml el día 14 y >20 cul/ml día 42	Día 14: 68% Día 42: 40,6% 45 de 143 (31,5%)	Día 14: 68% Día 42: 26,4% 52 de 136 (38,2%)		- P=0,038 P=0,24
Resultados por subgrupos - respuesta clínica del grupo de protocolo	139 de 143 (97,2%)	130 de 135 (96,3%)	-3,27 a 5,08	

PROFILAXIS DE INFECCIÓN FÚNGICA INVASIVA (IFI):

Tabla 5. Ullman AJ et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host.disease. N Engl J Med. 2007 Jan 25;356(4):335-47.

-Nº de pacientes: 600 pacientes
 -Diseño: Estudio internacional, comparativo, aleatorizado , doble ciego y grupos paralelos
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: posaconazol 200mg/8h + placebo una caps/24h vs fluconazol 400mg caps/24h + placebo suspensión oral/8h
 -Criterios de inclusión: hombres y mujeres de más de 13 años y 45 Kg de peso, sometidos a trasplante de células hematopoyéticas, con enfermedad de injerto contra el huesped agudo, grado II o IV o crónico, o si habían sido tratados con inmunosupresores (dosis altas de corticoesteroides, inmunoglobulina antitímocítica o combinación de 2 o más agentes inmunosupresores).
 -Criterios de exclusión: sospecha de infección fúngica invasiva , disfunción hepática o renal y medicación con interacción con azoles.
 -Pérdidas:
 -Tipo de análisis: análisis por intención de tratar

Resultados					
Variable evaluada en el estudio	Posaconazol N (301)	Fluconazol N (299)	OR	IC	P
Resultado principal - incidencia de IFI probadas desde la aleatorización hasta el día 112 del periodo de tratamiento	5,3 %	9,0%	0,56	95% (0,30-1,07)	0,07
Resultados secundarios de interés					
- Prevención de aspergilosis invasiva probada o probable	2,3%	7,0%	0,31	95% (0,13-0,75)	0,006
- Infecciones fúngicas recurrentes	2,4%	7,6%	0,30	95%(0,12-0,71)	0,004
- Mortalidad por infección fúngica	1%	4%			0,0046

Tabla 6. Oliver A et al. Posaconazole vs fluconazole or itraconazole prophylaxis inpatients with neutropenia. N Engl J Med. 2007 Jan 25;356(4):348-59.

-Nº de pacientes: 602
 -Diseño: Estudio multicéntrico, comparativo, aleatorizado , prospectivo.
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: 200 mg posaconazol/8h o fluconazol 400mg/día o 200 mg/12h de itraconazol.
 -Criterios de inclusión: sujetos mayores de 13 años de cualquier sexo o raza. Neutropenia anticipada o documentada de base o proxima a desarrollo en 3.5 días y de duración estimada de 7 días debido a: inducción-remisión de quimioterapia por leucemia linfática aguda que reciben un régimen basado en antraciclinas; reinducción de leucemia linfática aguda tras primera recaída; síndrome mielodisplásico que requiere quimioterapia. ECOG>3;
 -Criterios de exclusión: pacientes embarazadas, sujetos previamente tratados con anfotericina B, fluconazol o itraconazol por probable o probada infección fúngica en los 30 días de enrolamiento. Pacientes en tratamiento con: medicamentos de conocida interacción con azoles que provoquen efectos adversos a tratar de por vida (terferadina, cisaprida, ebastina, astemizol), con aquellos que disminuyen las concentraciones plasmáticas de azoles(cimetidina, rifampicina, carbamazepina, fenitoina, rifabutina barbitúricos e isoniazida), los que reciban alcaloides de la vinca, antraciclinas con evidencia de cardiotoxicidad. Pacientes que estén tratados con otros medicamentos en ensayo, o de otros en sayos con posaconazol. Pacientes con sospecha de infección fúngica invasiva, insuficiencia renal, electrocardiograma con segmento QT prolongado y disfunción hepática moderada o severa.
 -Tipo de análisis: por intención de tratar

Resultados						
Variable evaluada en el estudio	Posaconazol N (304)	Fluconazol/itraconazol N (240/58)	RAR	IC	P	NNT
Resultado principal - incidencia de infecciones fúngicas invasivas probadas al principio y al final de la profilaxis (30 días tras última dosis y 100 tras aleatorización)	7 pacientes (2%) a 100 días:14 pacientes (5%)	25 pacientes(8%) a 100 días 33 pacientes (11%)	-6% -6,5%	95% (-9,7 a -2,5) 95% (-10,7 a -2,2)	<0,001 <0,003	17 16
Resultados secundarios de interés						
- Casos de aspergilosis invasiva probada o probable	2 (1%)	20(7%)	-5,4	11,6 a 0,9	<0,001	19
- Infecciones fúngicas recurrentes	81(27%)	112(38%)	-10,9	-18,4 a -3,5	0,02	10
- Mortalidad por infección fúngica	49(16%)	67 (22%)	-6,4	-12,7 a -0,1	0,048	16

4.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

- Validez interna:

- Aspergilosis invasivas: Se trata de un ensayo retrospectivo no comparativo, emplea un control externo que no incluye voriconazol o caspofungina.
- Fusariosis: Es un estudio retrospectivo, no comparativo. Tal como comenta el autor está justificado, porque el reclutamiento de pacientes para un ensayo prospectivo con fusariosis es complicado por dos motivos, el primero, es que la infección es relativamente rara y en segundo lugar que los pacientes deben ser tratados lo antes posible.
- Candidiasis orofaríngea: Ensayo multicéntrico, randomizado, que compara Posaconazol frente a Fluconazol. En este ensayo se demuestra la no inferioridad de Posaconazol.
- Profilaxis de IFI: Estudios prospectivos, randomizados que comparan eficacia y seguridad frente a Fluconazol y/o Itraconazol, Excepto en la profilaxis de aspergilosis en los que Posaconazol aparece como ligeramente superior a los anteriores, en la profilaxis del resto de IFI se ha mostrado similar.

La falta de enmascaramiento de los estudios, no justificada, es un defecto importante que cuestiona la validez interna a los resultados.

En este último punto, referimos un fragmento del informe Génesis de Margarita Beltrán García (Hospital Virgen Macarena, Sevilla; disponible en genesis.sefh.es), correspondiente al análisis de validez interna del estudio de Oliver et al.:

El estudio que valoramos engloba 2 ensayos randomizados comparativos separados: uno que compara posaconazol (n=239) con fluconazol (n=240) en un centro y en otro centro donde se compara posaconazol (n=65) e itraconazol (n=58). Esto nos hace estar de acuerdo con los propios autores del estudio en que no se pueden extraer conclusiones respecto a la comparación de posaconazol vs. itraconazol debido a la falta de potencia estadística del estudio. Según los autores del estudio POS vs ITR no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de IFI durante el periodo de estudio (POS 3/65 vs ITR 6/58, p=0,22) ni a los 100 días del inicio del tratamiento (POS 6/65 vs ITR 7/58, p=0,61). Por el contrario si se observó diferencia significativa en el estudio que comparó POS vs FLU, incidencia durante la infección (POS 4/239 vs ITR19/240, p=0,001) y a los 100 días, (POS 8/239 vs ITR 26/240, p=0,001).

Los datos reseñados fueron adjuntados como documentación complementaria en la versión online publicada en la web del NEJM.

- Relevancia clínica de los resultados:

A la vista de los estudios presentados, posaconazol es al menos tan efectivo como fluconazol o itraconazol en las indicaciones en que estos son terapia de referencia como candidiasis orofaríngea y en aquellos casos de resistencia a los mismos. Ha mostrado ser efectivo en profilaxis y tratamiento IFI (más que fluconazol pero no más que itraconazol).

4.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

- POSACONAZOLE August 2006. London New Drugs Group. APC/DTC Briefing Document (evidencia disponible en la fecha de publicación)
- Posaconazol no está aprobado para su uso en primera línea de terapia antifúngica. No hay datos que comparen posaconazol con otros antifúngicos, y los datos en pacientes refractarios a voriconazol son limitados. Debido a la ausencia de datos es difícil establecer si posaconazol debería ser utilizado en segunda, tercera o cuarta línea en el tratamiento de la aspergilosis invasiva, en relación a la eficacia clínica y seguridad.

- No hay datos comparativos con otros agentes antifúngicos en las indicaciones aprobadas (*entre estas indicaciones no se encuentran la candidiasis orofaríngea ni la profilaxis de IFI*) El estudio P0041 fue iniciado antes de que saliera la luz “*puntos a considerar para los nuevos agentes para infecciones fúngicas*” del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP siglas en inglés). Considera que es necesario al menos un ensayo randomizado y doble ciego comparando el agente nuevo con un antifúngico ya aprobado, como prueba de relación satisfactoria beneficio/riesgo del nuevo antifúngico en una indicación en concreto. El estudio debe tener el suficiente poder como para por lo menos demostrar la no inferioridad. Shering and Plough ha estado de acuerdo en llevar a cabo un estudio prospectivo, controlado y randomizado frente a caspofungina en aspergilosis refractaria a anfotericina B o itraconazol, y en pacientes intolerantes a estos agentes. Aunque está clara la ventaja de posaconazol frente a caspofungina (posaconazol se administra vía oral y caspofungina vía intravenosa) y los costes asociados, hasta que los datos de eficacia y seguridad no estén disponibles no se podrán comparar estos dos productos.
- Infecciones fúngicas como fusariosis , cromoblastomycosis, mycetoma, coccidioidomycosis son difíciles de tratar. Aunque los datos son limitados se consideran suficientes por CHMP para aprobar esta indicación.
- En un pequeño grupo de pacientes posaconazol ha mostrado efectividad frente a zygomycosis . Se ha comparado frente a fluconazol demostrando no ser inferior en el tratamiento de la candidiasis orofaríngea, sin embargo la EMEA no aprobó posaconazol para esta indicación por carecer de datos suficientes.
- Posaconazol debe administrarse de forma oral junto con comida. Esto limita su uso en pacientes sometidos a ventilación mecánica y en otros pacientes críticos.
- Posaconazol interactúa con un elevado número de medicamentos. Puede incluso prolongar el intervalo QT. No debe ser administrado junto a sustratos del citocromo CYP3A4 y otros que se conozca que prolonguen el intervalo QT .

4.4 Evaluación de fuentes secundarias

- Guías de Práctica clínica:

Guía de la Infectious Disease Society of America (IDSA, 2008) sobre aspergilosis. Señala posaconazol, junto con anfotericina B, caspofungina, micafungina e itraconazol, como alternativas a voriconazol, en el tratamiento de aspergilosis invasiva. Lo refiere también, junto con voriconazol, como alternativas a itraconazol, en el tratamiento de aspergilosis broncopulmonar alérgica. Finalmente, lo señala también en primera línea para profilaxis de aspergilosis (itraconazol y micafungina en segunda línea).

- Evaluaciones previas por organismos independientes:

A nivel nacional: no se dispone

Otros países: REINO UNIDO: *Posaconazole for the treatment of invasive fungal infections. Concise evaluated information to support the manage entry of new medicines in the NHS. Nov 2006*

Lugar en la terapia: En el Reino Unido posaconazol ha sido autorizado para el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas en pacientes adultos que son intolerantes o refractarios a anfotericina B o itraconazol. Solo 16 niños fueron enrolados en el estudio pivotal P0041, demasiado pocos para establecer su seguridad y eficacia. No hay datos comparativos con otros antifúngicos y la experiencia de uso en pacientes refractarios a voriconazol , otro antifúngico azólico de segunda generación, es limitada. El BNF recomienda anfotericina o voriconazol como primera línea de tratamiento para aspergilosis, con itraconazol o caspofungina si el tratamiento falla. Se sugiere que posaconazol podría usarse en tercera o cuarta línea de tratamiento. Fusariosis, chomoblastomycosis y micetoma son difíciles de tratar con las terapias estandar, pero los datos de uso de posaconazol son todavía limitados.

-Opiniones de expertos: *Andreas H, Walsh T. Posaconazole: clinical pharmacology and potential for management of fungal infections. Expert review of anti-infective therapy. 3(4), 467-487 (2005)*

Los autores le auguran un importante papel al posaconazol en el futuro como tratamiento y prevención de las infecciones fúngicas. Este triazol presenta un amplio espectro y ha demostrado eficacia en modelos animales semejante a anfotericina B. Debido a la diferente estructura molecular de posaconazol presenta un ligero riesgo de resistencias cruzadas con fluconazol y voriconazol y ninguna con el resto de antifúngicos. No hay evidencias en los estudios in vivo o in vitro de antagonismo con otros compuestos antifúngicos, lo que hace de este fármaco un candidato para terapias combinadas de antifúngicos.

En humanos la forma en que se absorbe mejor la suspensión es dividiendo la dosis en 2 o 3 tomas administrado junto con comida o algún suplemento nutricional. Este medicamento no sufre metabolismo oxidativo y se excreta principalmente por las heces de forma inalterada.

La inhibición del citocromo CYP450 parece estar restringido a la isoforma 3A4 y las interacciones a ese nivel son predecibles. No requiere ajuste de dosis en función de la edad, género, o raza o función renal. Aunque la ausencia de formulación intravenosa no ha sido un factor relevante en los pacientes neutropénicos tratados, y aunque la mayoría de antifúngicos se administran por vía oral, sería aconsejable el desarrollo de una formulación intravenosa para que este tratamiento esté disponible en aquellos pacientes en los que no se dispone de esta vía.

Basándonos en los datos en voluntarios sanos y pacientes, posaconazol es tan bien tolerado como fluconazol y que incluso equinocandinas. Esto es además una ventaja frente a otros antifúngicos como anfotericina B y al menos en parte voriconazol.

Dejando a parte los ensayos en fase II y III en los que posaconazol se uso en primera y segunda línea de terapia en candidiasis orofaríngea y esofágica a asociada a VIH, se han presentado resultados de un ensayo pivotal en fase II como terapia de rescate en pacientes con probada o probada infección fúngica refractarios o intolerantes a las terapias estándar.

Posaconazol se ha mostrado efectivo en primera línea en el tratamiento de candidiasis orofaríngea y en segunda línea en el tratamiento de candidiasis esofágica. Como terapia de rescate en pacientes refractarios o intolerantes a la terapia autorizada, el rango de respuesta fue 43-71% para aspergilosis invasiva, fusariosis, zygomycosis, candidiasis y cryptococcosis y fue al menos equivalente a los rangos de respuesta observado en una cohorte control.

Mientras que se estudia su aprobación como tratamiento de rescate para micosis invasivas, el claro potencial del posaconazol nos reserva estudios comparativos en fase II para indicaciones en primera línea, que incluyen pero no se limitan a aspergilosis invasiva, zygomycosis y micosis endémicas. Los estudios de profilaxis en fase II en pacientes de alto riesgo con trasplante de precursores hematopoyéticos y leucemias agudas ya se han completado y el estudio en fase II en pacientes con coccidiomicosis no meníngea también.

Con el desarrollo de una formulación intravenosa y la realización de más ensayos clínicos los pacientes podrán beneficiarse de este triazol de amplio espectro.

5. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

5.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes son náuseas (6%) y cefaleas (8%).

Los más graves se han descrito a nivel cardiaco, neurológico o hepático o en las interacciones con fármacos a nivel del citocromo CYP3A4.

Las reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento observados en 428 pacientes con infecciones fúngicas invasivas (1 % cada uno) incluyeron concentraciones alteradas de otros medicamentos, enzimas hepáticas aumentadas, náuseas, rash y vómitos. Las reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento, observadas en 605 pacientes tratados con posaconazol en profilaxis (1 % cada uno) incluyeron bilirrubinemia, enzimas hepáticas aumentadas, daño hepatocelular, náuseas y vómitos. Durante el desarrollo clínico se produjo un único caso de "torsade de pointes" en un paciente que tomaba posaconazol. Este caso se trataba de un paciente gravemente enfermo con múltiples factores de riesgo y que podrían haber contribuido a su aparición, tales como historia previa de palpitaciones, quimioterapia cardiotoxica reciente, hipopotasemia e hipomagnesemia. Además se han notificado casos raros de síndrome urémico hemolítico y púrpura trombótica trombocitopénica, principalmente entre pacientes que habían estado recibiendo ciclosporina o tacrolimus concomitantemente para el tratamiento del rechazo de trasplantes o la enfermedad injerto contra huésped.

Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento observadas en sujetos tratados con posaconazol por sistema corporal y frecuencia n=2.400. Incluye todas las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento con incidencia del 1 % o superior y todas las reacciones adversas médicamente significativas con independencia de la incidencia. Frecuentes (=1/100, <1/10); poco frecuentes (=1/1.000, <1/100); raras (=1/10.000, <1/1.000)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Frecuentes: Poco frecuentes: Raras:	Neutropenia trombocitopenia, leucopenia, anemia, eosinofilia, linfadenopatía síndrome urémico hemolítico, púrpura trombótica trombocitopénica, pancitopenia, trastornos de la coagulación, hemorragia no especificada
Trastornos del sistema inmunológico Poco frecuentes: Raras:	reacción alérgica síndrome de Stevens Johnson, reacción de hipersensibilidad
Trastornos endocrinos Raras:	insuficiencia adrenal, disminución de gonadotropinas
Trastornos del metabolismo y la nutrición Frecuentes: Poco frecuentes: Raras:	desequilibrio electrolítico, anorexia hiperglucemia acidosis tubular renal
Trastornos psiquiátricos Raras:	psicosis, depresión
Trastornos del sistema nervioso Frecuentes: Poco frecuentes: Raras:	parestesias, mareo, somnolencia, cefalea convulsiones, neuropatía, hipoestesia, temblores síncope, encefalopatía, neuropatía periférica
Trastornos oculares Poco frecuentes: Raras:	visión borrosa diplopía, escotoma
Trastornos del oído y del laberinto Raras:	pérdida de audición
Trastornos cardíacos Poco frecuentes: Raras:	prolongación del intervalo QTc/QT, ECG anormal, palpitaciones "torsades de pointes", muerte súbita, taquicardia ventricular, parada cardiorespiratoria, fallo cardíaco, infarto de miocardio
Trastornos vasculares Poco frecuentes: Raras:	hipertensión, hipotensión accidente cerebrovascular, embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda no especificada
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Raras:	hipertensión pulmonar, neumonía intersticial, neumonitis
Trastornos gastrointestinales Frecuentes: Poco frecuentes: Raras:	vómitos, náuseas, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, sequedad de boca, flatulencia pancreatitis hemorragia del tracto gastrointestinal, íleo
Trastornos hepatobiliares Frecuentes: Poco frecuentes: Raras:	pruebas de función hepática elevadas (incluyendo ALT, AST, bilirrubina, fosfatasa alcalina, GGT) daño hepatocelular, hepatitis, ictericia, hepatomegalia fallo hepático, hepatitis colestásica, colestasis, hepatoesplenomegalia, dolor hepático a la palpación, asterixis
Trastornos de piel y tejido subcutáneo Frecuentes: Poco frecuentes: Raras:	rash llagas bucales, alopecia rash vesicular
Trastornos musculoesqueléticos Poco frecuentes:	Dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios Poco frecuentes: Raras:	fallo renal agudo, fallo renal, aumento de la creatininasanguínea nefritis intersticial
Trastornos de ap. reproductor y mama Poco frecuentes: Raras:	trastorno menstrual mastalgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Frecuentes: Poco frecuentes: Raras:	pirexia (fiebre), astenia, fatiga edema, debilidad, dolor, escalofríos, malestar general edema lingual, edema facial
Exploraciones complementarias Poco frecuentes:	alteración en los niveles de medicamentos

5.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

Tabla 1. Raad et al. Safety long-term oral posaconazole use in the treatment of refractory invasive fungal infections. Clin Infect Dis. 2006, 42:1726-1734

Breve descripción del ensayo, haciendo constar los aspectos más relevantes sobre:

- Nº de pacientes: 428
- Diseño: 2 ensayos abiertos fase II y III . El primer ensayo en fase II, randomizado y el segundo fue un estudio pivotal , no randomizado.
- Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: la población total de 428 pacientes incluyó 428 tratados con posaconazol 800 mg/día y 31 pacientes asignados a recibir 1200 mg/día tras una dosis inicial de 1600 mg/día. Se administró en dosis divididas.
- Tipo de análisis: estudio comparativo que analizó un primer grupo de 319 pacientes que recibió todas las dosis de posaconazol en <6 meses y un segundo grupo de 109 pacientes que recibió posaconazol durante >6 meses.

Resultados

<i>Variable evaluada en el estudio</i>	<i>Posaconazol <6 meses N= 319</i>	<i>Posaconazol > 6 meses N =109</i>	<i>global</i>
Resultado principal <i>Nº efectos adversos: definido como cualquier cambio físico o clínico experimentado durante el tratamiento por el paciente incluyendo establecimiento de una nueva enfermedad o exacerbación de los síntomas preexistentes que se estiman son debidos a posaconazol.</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Nauseas 27 (8%) - Vómitos 21 (7%) - Jaqueca 10 (3%) - Dolor abdominal 13 (4%) - Rash 9 (3%) 	<ul style="list-style-type: none"> - Nauseas 8 (7%) - Vómitos 4 (4%) - Jaqueca 10 (9%) - Dolor abdominal 5 (5%) - Rash 1(1%) 	<ul style="list-style-type: none"> - Nauseas: 35 (8%) - Vómitos 25 (6%) - Jaqueca 20 (5%) - Dolor abdominal 18 (4%) - Rash 10 (2%)
	Nº de efectos adversos notificados: 164 (38%)		
Resultados secundarios de interés			
- discontinuación del tratamiento por efectos adversos	25 (6%) 8 pacientes por eventos gastro-intestinales		
-efectos adversos serios: definidos como fatales, que requieran tratamiento de por vida, hospitalización o considerados médicamente significativos por el investigador	total: 35 (8%) que engloban efectos cardíacos, neurológicos, hepáticos o interacciones potenciales con digilital, ciclosporina o tacrolimus en <1% de los pacientes. En >1%: alteraciones de niveles de fármacos (n=4), incremento en nivel de enzimas pancreáticas (n=4), náuseas (n=3), rash (n=3), vómitos (n=3). Convulsiones en pacientes concomitantemente con ciclosporina y tacrolimus. 4 pacientes tuvieron eventos renales /urinarios que incluyeron fallo renal y nefrotoxicidad.		
- Muertes	157 pacientes (37%) - 77: atribuible a progresión de la enfermedad del paciente - 75: debido a efectos adversos que se consideraron no declarables - 2: posiblemente debidos a posaconazol por la relación temporal entre la administración del fármaco y el efecto adverso que condujo a la muerte.		
- seguridad cardíaca	265 pacientes obtuvieron un EKG de base y al menos otro durante el estudio. El tratamiento produjo incremento del intervalo QT y fibrilación auricular fue generalmente de leve a moderado. El incremento del intervalo QT tras 28-64 días de tratamiento condujo a la retirada del tratamiento en tan solo 2 pacientes. No hubo incremento del riesgo durante > 6 mese de terapia		

5.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

No se dispone.

5.4. Precauciones de empleo en casos especiales

-Precauciones:

Niños (< 18 años)

Tras la administración de 800 mg al día de posaconazol en dosis fraccionadas para el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas, las concentraciones mínimas plasmáticas medias de 12 pacientes de 8 - 17 años de edad (776 ng/ml) fueron similares a las concentraciones de 194 pacientes de 18 - 64 años de edad (817 ng/ml). *No hay datos farmacocinéticos disponibles de pacientes pediátricos menores de 8 años de edad.* Del mismo modo, en los estudios en profilaxis, la concentración media (C_m) de posaconazol en el estado de equilibrio fue comparable en diez adolescentes (13-17 años de edad) a la C_m alcanzada en adultos (= 18 años de edad).

Género

La farmacocinética de posaconazol es comparable en hombres y mujeres.

Ancianos (= 65 años)

Se observó un aumento en la C_{máx} (26 %) y en el AUC (29 %) en sujetos ancianos (24 sujetos = 65 años de edad) con respecto a sujetos más jóvenes (24 sujetos de 18 - 45 años de edad). Sin embargo, en ensayos clínicos de eficacia, el perfil de seguridad de posaconazol fue similar entre los pacientes jóvenes y ancianos.

Raza

Se produjo una leve disminución (16 %) en el AUC y C_{máx} de posaconazol en sujetos de raza negra con respecto a sujetos de raza blanca. Sin embargo, el perfil de seguridad de posaconazol fue similar entre los sujetos de raza negra y de raza blanca

Disfunción renal

Tras la administración de una dosis única, no se produjo ningún efecto sobre la farmacocinética de posaconazol por disfunción renal leve y moderada (n=18, Cl cr = 20 ml/min/1,73 m²); por lo tanto, no se requiere ajuste de la dosis. En sujetos con disfunción renal grave (n=6, Cl cr < 20 ml/min/1,73 m²), el AUC de posaconazol fue altamente variable [> 96 % CV (coeficiente de variación)] en comparación con otros grupos renales [< 40 % CV]. Sin embargo, dado que posaconazol no se elimina significativamente por vía renal, no se espera un efecto por disfunción renal grave sobre la farmacocinética de posaconazol y *no se recomienda un ajuste de la dosis.* Posaconazol no se elimina mediante hemodiálisis.

Disfunción hepática

En un estudio con un pequeño número de sujetos (n=12) con disfunción hepática, se produjo un aumento de la exposición relacionado con la prolongación de la semivida en pacientes con disfunción hepática (26,6; 35,3; y 46,1 horas para los grupos leves, moderados y graves, comparado respectivamente con las 22,1 horas en sujetos con función hepática normal). Se estima un aumento de aproximadamente 2 veces en el AUC del estado de equilibrio en pacientes con disfunción hepática grave.

Debido a los limitados datos farmacocinéticos en pacientes con disfunción hepática, posaconazol debería usarse con precaución en pacientes con disfunción hepática grave, debido a que la prolongación de la semivida que puede producirse puede dar lugar a un aumento en la exposición.

- Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a posaconazol.
- Administración simultánea con alcaloides del ergot.
- Administración simultánea con los sustratos del CYP3A4: terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, halofantrina o quinidina, dado que esto puede dar como resultado un aumento en las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos, dando lugar a una prolongación del intervalo QTc y raros casos de torsades de pointes.
- Administración simultánea con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa simvastatina, lovastatina y atorvastatina.

- Interacciones:

- A nivel del CYP3A4:

Ciclosporina: Disminuye su aclaramiento. Se requiere monitorización de niveles sanguíneos, al comienzo, durante la administración simultánea y al suspender el tratamiento con Posaconazol, ajustando la dosis según se precise.

Tacrólimus: Aumenta significativamente su Cmax y AUC Al iniciar tratamiento con Posaconazol en un paciente que recibe Tacrólimus la dosis de este ha de reducirse aproximadamente un tercio. Se requiere monitorización de niveles sanguíneos durante la administración simultánea y al suspender el tratamiento con Posaconazol, ajustando la dosis.

Alprazolam, midazolam y triazolam: Ajuste de dosis de Benzodiazepinas.

Rifabutina: No se recomienda su uso concomitante con Posaconazol ya que aumenta la exposición a fenitoína.

Fenitoína: No se recomienda su uso junto con Posaconazol ya que aumenta el aclaramiento de este casi al doble, disminuyendo su Cmax y AUC.

- A nivel de absorción:

Cimetidina: No se recomienda su uso concomitante con Posaconazol ya que disminuye la absorción de este por la disminución de la producción de ácido gástrico.

Antagonistas de los receptores H1 e inhibidores de la bomba de protones: No se recomienda su uso conjunto, aunque no existen estudios del efecto sobre la biodisponibilidad de la supresión de la acidez gástrica.

5.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

- Es necesario ajustar la posología en función del tipo de infección fúngica a tratar.
- La biodisponibilidad varía en función de la ingesta de grasas, por lo que es aconsejable administrarlo con las comidas o suplementos.
- Como el resto de derivados azólicos presenta múltiples interacciones, especialmente importantes a nivel del CYP3A4, por lo que es importante vigilar el resto de medicación que recibe el paciente, especialmente en pacientes ingresados polimedicados.

6. AREA ECONÓMICA

6.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo.

Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otras alternativa/s en el tratamiento de la aspergilosis e IFI (fusariosis, candidiasis, etc.)

Medicamento	Coste/unidad en euros	Dosis	Coste/día para un paciente de 70 kg en euros
Posaconazol Susp. Oral 40mg/ml	629,09	800mg/día	119,83
Anfotericina B liposomal Vial de 50 mg perfusión iv	130,61	Entre 1 y 5 mg/kg/día	Entre 182,85 y 914,17
Anfotericina B lipídica Vial de 100 mg perfusión iv	91,552	5 mg/kg/día	320,432
Voriconazol Comp. 50 mg v.o. Comp. 200 mg v.o. Susp. Oral 40ml/ml Vial 200 mg perf. iv	7,51 35,67 563,50 133,32	Vía oral: Dosis de carga 400mg X 2 Mantenimiento: 200mg c/12 Vía IV: Dosis de carga 6mg/kg X 2 Mantenimiento: 4mg/kg c/12	Dosis de carga: 182,85 Mantenimiento: 142,68 Dosis de carga: 559,94 Mantenimiento: 336
Caspofungina Vial 70 mg perf. iv Vial 50 mg perf. iv	593,64 466,71	Dosis de carga: 70 mg c/24 Mantenimiento: 50mg c/24	Dosis de carga: 593,64 Mantenimiento: 466,71
Itraconazol Cap. 100 mg v.o. Solución 10 mg/ml v.o. Vial	1,23 34,91 92,74	Vía oral o IV: 200mg c/24h, pudiendo incrementarse la dosis hasta 200mg c/12h	Caps: Entre 2,46 y 4,93 Sol. oral: Entre 4,65 y 9,3 Vía IV: 74
Fluconazol Cap. 100 mg v.o. Susp. 50 mg/5ml v.o. 35 ml Susp. 200 mg/5ml v.o. 35 ml Vial 200 mg iv	0,645 10,34 39,58 1,95	Dosis de carga: 400mg (día 1) Mantenimiento: 200-400mg/día	Caps.: D. carga: 2,58 Mantenim.: 1,29-2,58/día Susp.: D.carga: 5,65 Mantenim.: 2,82-5,65/día IV: D.carga: 3,9 Mantenimiento: 1,95-3,9

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otras alternativa/s en el tratamiento de la candidiasis orofaríngea

Medicamento	Coste/unidad en euros	Dosis	Coste/día para un paciente de 70 kg en euros
Posaconazol Susp. Oral 40mg/ml	629,09	Dosis de carga: 200mg/día Mantenimiento:100mg/día (13 días)	Dosis de carga: 29,95/día Mantenimiento: 14,97/día Tto completo: 224,56
Itraconazol Cap. 100 mg v.o. Solución 10 mg/ml v.o. 150 ml	1,23 34,91	Vía oral: 100-200mg (7-15 días)	Caps: Entre 1,23 y 2,46/día 7d: 8,61-17,22 14d: 17,22-34,44 Sol. oral: Entre 2,325 y 4,65/día 7d: 16,275-32,55 14d: 32,55-65,1
Fluconazol Cap. 100 mg v.o. Susp. 50 mg/5ml v.o. 35 ml Susp. 200 mg/5ml v.o. 35 ml	0,645 10,34 39,58	50-100 mg c/24h (7-14 días)	Caps: Entre 0,322 y 0,645/día 7d: 2,25-4,51 14d: 4,51-9,02 Susp. oral: Entre 1,41 y 2,82/día 7d: 9,89-19,79 14d: 19,79-39,58

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otras alternativa/s en la profilaxis de la infección fúngica

Medicamento	Coste/unidad en euros	Dosis	Coste/día para un paciente de 70 kg en euros																
Posaconazol Susp. Oral 40mg/ml	629,09	200mg c/8h	89,87																
Itraconazol Solución 10 mg/ml v.o. 150ml	34,91	Vía oral: 2,5mg/kg c/12h	Sol. oral: 8,145																
Fluconazol Cap. 100 mg v.o. Susp. 50 mg/5ml v.o. 35 ml Susp. 200 mg/5ml v.o. 35 ml Vial 200 mg iv	0,645 10,34 39,58 1,95	50-200mg c/24h, en riesgo elevado de infección sistémica hasta 400mg/día	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>cáps</th> <th>susp</th> <th>IV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>50mg</td> <td>0,322</td> <td>1,41</td> <td>0,48</td> </tr> <tr> <td>200 mg</td> <td>1,29</td> <td>2,82</td> <td>1,95</td> </tr> <tr> <td>400 mg</td> <td>2,58</td> <td>5,65</td> <td>3,9</td> </tr> </tbody> </table>		cáps	susp	IV	50mg	0,322	1,41	0,48	200 mg	1,29	2,82	1,95	400 mg	2,58	5,65	3,9
	cáps	susp	IV																
50mg	0,322	1,41	0,48																
200 mg	1,29	2,82	1,95																
400 mg	2,58	5,65	3,9																
Anfotericina B liposomal (profilaxis secundaria tras azol) Vial de 50 mg perfusión iv	130,61	Entre 1 y 3 mg/kg/día	Entre 182,85 y 548,56																

6.2.-Coste eficacia incremental estudios publicados

No se dispone de estudios farmacoeconómicos.

7.- AREA DE CONCLUSIONES.

7.1 Resumen de los aspectos más significativos.

- 1) En el tratamiento de aspergilosis invasiva, no existen estudios comparativos de eficacia frente a Voriconazol y Caspofungina, antifúngicos también de los llamados de nueva generación, y de eficacia y seguridad ya demostrada en este tipo de infecciones. Podría hipotéticamente ser útil en pacientes con aspergilosis invasiva en los que hayan fallado todas las demás opciones (anfotericina B, caspofungina, itraconazol y voriconazol), aunque la falta de disponibilidad de vía parenteral sería una limitación importante.
- 2) Presenta utilidad en fusariosis (en pacientes que presentan resistencia o intolerancia a anfotericina B), en cromoblastomicosis y micetoma (en pacientes que presentan resistencia o intolerancia a itraconazol), y en coccidiomicosis (en pacientes que presentan resistencia o intolerancia a anfotericina B, itraconazol y fluconazol).
- 3) En candidiasis orofaríngea, Posaconazol ha mostrado eficacia comparable a Fluconazol, pero con un importante incremento del coste.
- 4) En profilaxis de infección fúngica invasiva, ha mostrado ser superior a fluconazol, pero no a itraconazol. Su coste es muy superior al de éste y por tanto no debería sustituirlo.

- El hecho de existir sólo la formulación oral, así como la necesidad de ingesta de alimentos para obtener una biodisponibilidad adecuada, limita el tratamiento a aquellos pacientes que tienen la vía oral accesible y dificulta el tratamiento en aquellos pacientes en cuidados críticos o con bajo nivel de consciencia.
- Los efectos adversos de Posaconazol son comparables a los del resto de azoles. En general es bien tolerado, presentando una baja incidencia de efectos adversos graves (ver punto 6: Evaluación de la seguridad).
- Nos parece importante el compromiso del laboratorio fabricante para realizar estudios comparativos en aspergilosis invasiva que nos ayuden a conocer cuál es el lugar del Posaconazol frente a la terapia de referencia¹⁰.

En general, Posaconazol no supone una mejora frente a los antifúngicos ya existentes, sino que constituye una alternativa más en el tratamiento y profilaxis de infecciones fúngicas. Su utilidad en situaciones excepcionales (aspergilosis y otras IFI refractarias a los tratamientos referidos) no justifica su inclusión en la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Fecha de evaluación: Mayo/2007

Revisión: Junio/2008 (mantiene la calificación)

Decisión adoptada por el Comité : **C.1 El medicamento es de una eficacia y seguridad comparable a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además, no aporta ninguna mejora en el perfil de coste-efectividad, ni en la organización ni gestión de los servicios. Por tanto, NO SE INCLUYE EN LA GFT.**

8.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Thomas J. Walsh et al. 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 Jan 1;44. Epub 2006 Nov 28
2. Isaam I Raad et al. Posaconazole as salvage treatment for invasive fusariosis in patients with underlying hematologic malignancy and other conditions. Clin Infect Dis 2006;42:1398-403.
3. Vazquez JA et al. A multicenter randomized trial evaluating posaconazole versus fluconazole for the treatment of orofaryngeal candidiasis in subjects with AIDS. Clin Infect Dis 2006 Apr 15;42(8):1179-86 Epub 2006 Mar 14
4. Skiest DJ et al. Posaconazole for the treatment of azole-refractory oropharyngeal and esophageal candidiasis in subjects with HIV infection. Clin Infect Dis 2007 Feb 15;44(4).Epub 2007 Jan 17
5. Oliver A et al. Posaconazole vs fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N Engl J Med. 2007 Jan 25;356(4):348-59.
6. Ullman AJ et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. N Engl J Med. 2007 Jan 25;356(4):335-47.
7. Ullman AJ et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of posaconazole in patients with persistent febrile neutropenia or refractory invasive fungal infection. Antimicrob Agents Chemother. 2006 Feb;50(2):658-66.
8. Raad et al. Safety long-term oral posaconazole use in the treatment of refractory invasive fungal infections. Clin Infect Dis. 2006, 42:1726-173
9. Posaconazole (Drug Evaluations). In: Klasko RK, editor. Drugdex® System. Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Vol. 131. Edition expires [03/2007]).
10. London New Drugs Group. Posaconazole. APC/DTC Brief Doc 2006; (Aug).
11. Comité de Medicamentos de Uso Humano. Informe Europeo Público de Evaluación (EPAR). Noxafil. DCI: posaconazole. EMEA H/C/610; (Rev. 1), 2007. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu> [consultado el 21/02/2007].
12. Greenberg RN et al. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. Antimicrob

13. Agents Chemother 2006; 50(1): 126-33. (552.878)
14. Andreas H, Walsh T. Expert Rev. Anti-infect ther. 3(4), 467-487 (2005)
15. Shering-Plough. Monografía del producto Enero 2007
16. NOXAFIL (Posaconazole) oral suspension 1.5.2 labeling. Final oct-2006. PRODUCT INFORMATION. (FDA/CEDER).
17. Beltrán García, M. Posaconazol. Informe Génesis. Disponible en: <http://genesis.sefh.es> [consultado el 12.07.2008].
18. Supplement to: Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis. Disponible en: <http://content.nejm.org/cgi/content/full/356/4/348/DC1> [consultado el 12.07.2008].
19. in patients with neutropenia. N Engl J Med 2007;356:348-59.
20. Walsh TJ., et al. Treatment of aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008;46:327-60.

ANEXO

APARTADO 1 del informe modelo simplificado

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe, María Eugenia Rodríguez Mateos y Rocío Buló Concellon declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento
