



Antifúngico. Triazol de segunda generación, con formulación exclusivamente oral. Espectro antifúngico que incluye *Aspergillus*, *Candida* spp., *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* y especies de *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* and *Rhizopus*. Está en desarrollo una formulación parenteral.

USO CLÍNICO

En niños mayores de 13 años (**E: off-label**):

- Aspergilosis invasiva: pacientes con enfermedad refractaria a anfotericina B o itraconazol o intolerante a estos productos.
- Fusariosis: en enfermedad refractaria a anfotericina B o en pacientes intolerantes a la misma (EMA).
- Cromoblastomycosis y micetoma: en pacientes con enfermedad refractaria a itraconazol o intolerantes (EMA).
- Coccidiomycosis: en enfermedad refractaria a anfotericina B, itraconazol o fluconazol o en pacientes intolerantes a dichos productos.
- Candidiasis orofaríngea: tratamiento de primera línea en pacientes con enfermedad severa o inmunodeprimidos.
- Profilaxis de la infección fúngica invasiva en:
 - Pacientes en tratamiento con quimioterapia de inducción por leucemia mieloide aguda o síndrome mielodisplásico.
 - Trasplantes de médula ósea que estén recibiendo altas dosis de inmunosupresores para el tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped y con alto riesgo de desarrollar infección fúngica invasora.
- Enfermedad refractaria: progresión de la infección o ausencia de mejoría tras 7 días de tratamiento antifúngico efectivo.

Poca experiencia en pediatría. Existen casos descritos en la literatura sobre su uso como tratamiento de rescate. La seguridad y eficacia en menores de 18 años no está establecida. Aunque parece que su perfil de seguridad y farmacocinética (no datos en menores de 8 años) es similar al de los mayores de 18 años.

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

El comprimido y la suspensión oral no se deben usar indistintamente, debido a las diferencias existentes entre estas dos formulaciones en cuanto a la frecuencia de dosificación, la administración con la comida y la concentración plasmática alcanzada del medicamento. Por tanto, seguir las recomendaciones de dosificación específicas para cada formulación.

Dosis en mayores de 13 años (igual a las autorizadas en adultos):

- Infección fúngica invasora:
 - Solución oral: 200 mg 4 veces al día. En pacientes que toleran alimentación o suplementos nutricionales 400 mg 2 veces al día.
 - Comprimidos: dosis de carga de 300 mg 2 veces al día. Seguido de 300 mg una vez al día.
- Candidiasis orofaríngea:
 - Solución oral: 200 mg en una única dosis el primer día, seguido de 100 mg/24 horas durante 13 días.
- Profilaxis de la infección fúngica:
 - Solución oral: 200 mg 3 veces al día (la duración dependerá de la de la neutropenia o de la inmunodepresión). En pacientes con leucemia mieloide aguda o síndrome mielodisplásico se debe iniciar antes del comienzo de la neutropenia y mantener 7 días más, después de que los neutrófilos asciendan por encima de 500 por mm³.
 - Comprimidos: dosis de carga de 300 mg (tres comprimidos de 100 mg) dos veces al día el primer día y posteriormente 300 mg (tres comprimidos de 100 mg) una vez al día. Cada dosis se puede tomar con independencia de la ingesta de alimentos. La duración del tratamiento se basa en la recuperación de la neutropenia o de la inmunosupresión. En pacientes con leucemia mielógena aguda o síndromes mielodisplásicos, la profilaxis se debe empezar varios días antes de la fecha prevista de la aparición de la neutropenia y continuar durante 7 días después de que el recuento de neutrófilos supere 500 células por mm³.

La solución oral se debe tomar durante o inmediatamente después de las comidas (en los 20 minutos posteriores) o de la administración de un suplemento nutricional.

Menores de 13 años: no existen recomendaciones específicas.

Recientemente se ha publicado un estudio en 12 niños con enfermedad granulomatosa crónica, entre 2-16 años, en los que se administra posaconazol durante 30 días. Con el tratamiento se alcanzaron adecuados niveles plasmáticos; fue seguro, bien tolerado y no se produjeron infecciones de brecha durante el periodo de estudio. Se utilizó una pauta de dos veces al día, con las siguientes dosis: entre 10-14 kg: 120 mg/12 horas, 15-19 kg: 160 mg/12 horas, 20-24 kg: 200 mg/12 horas, 25-29 kg: 220 mg/12 horas, 30-34 kg: 260 mg/12 horas, 35-39 kg: 280 mg/12 horas y ≥ 40 kg: 300 mg/12 horas.

Insuficiencia renal: no requiere ajuste de dosis.

Insuficiencia hepática: no hay necesidad de modificar la dosis. Se debe utilizar con precaución ya que en estos pacientes se pueden elevar sus niveles plasmáticos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a posaconazol o alguno de los excipientes.

PRECAUCIONES

Administrar con precaución en pacientes con hipersensibilidad a otros azoles, aunque no hay datos sobre la sensibilidad cruzada con otros azoles.

Monitorización de la función hepática: se debe realizar en pacientes que desarrollan alteraciones de la función hepática durante el tratamiento. Controlar transaminasas y bilirrubina. Se debe considerar interrumpir el tratamiento en caso de que presenten síntomas o signos de enfermedad hepática.

Se debe administrar con precaución en pacientes con condiciones proarritmogénicas: prolongación congénita o adquirida del QT, micocardiopatía especialmente si está asociada con insuficiencia cardíaca, bradicardia sinusal, arritmias sintomáticas, uso concomitante de fármacos que prolongan el QT.

Contiene 1,75 g de glucosa por 5 ml. No deben tomar este producto los pacientes con malabsorción de glucosa-galactosa.

En un estudio no clínico en el que se administró posaconazol por vía intravenosa a perros muy jóvenes (de 2 a 8 semanas de edad) se observó un aumento de la incidencia de la dilatación de los ventrículos cerebrales en los animales tratados en comparación con los animales control utilizados en paralelo. No se produjeron anomalías neurológicas, del comportamiento o del desarrollo en los perros que presentaban este efecto, y tampoco se detectó un efecto cerebral similar relacionado con la administración de posaconazol oral a perros jóvenes (de 4 días a 9 meses de edad). Se desconoce el significado clínico de este dato, no obstante, no se recomienda el uso de posaconazol concentrado para solución para perfusión en pacientes menores de 18 años.

EFFECTOS SECUNDARIOS

No hay datos específicos en niños. Se describen solo los frecuentes (1-10%), muy frecuentes (> 10%) o de relevancia clínica, para el resto, consultar ficha técnica.

Sus efectos adversos más frecuentes son náuseas, vómitos, diarrea, fiebre y aumento de la bilirrubina.

- Trastornos hematológicos: neutropenia.
- Alteraciones metabólicas y nutricionales: frecuentes: alteraciones electrolíticas y anorexia. Alteraciones neurológicas: frecuentes: parestesias, mareo, somnolencia y cefalea.
- Alteraciones gastrointestinales: frecuentes: vómitos, náuseas, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, foga seca y flatulencia.
- Alteraciones hepato biliares: frecuentes: elevación de la bilirrubina y las enzimas hepáticas. Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo: frecuente: *rash*.
- Alteraciones cardiovasculares: poco frecuentes: alargamiento del intervalo QT.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Aumenta los niveles de terfenadina, astemizol, cisapride, pimozone, halofantrina y dinidina. Está contraindicada su coadministración ya que pueden prolongar el QT o producir en casos raros *torsades de pointes*.
- Aumenta los niveles de sinvastatina, lovastatina, atorvastatina (inhibidores de la HMG-Co reductasa). Se deben suspender durante el tratamiento con posaconazol.
- Aumenta los niveles de alcaloides de la vinca: vincristina, vinblastina y rifabutin: aumenta su toxicidad, neurotoxicidad en caso de los alcaloides de la vinca. Debe evitarse su coadministración a menos que el beneficio supere los riesgos.

- Aumenta los niveles de sirolimus, ciclosporina y tacrolimus: se debe evitar su coadministración en caso de que no se pueda evitar se deben disminuir las dosis al inicio del tratamiento con posaconazol y monitorizar estrechamente sus niveles durante y después del tratamiento y ajustar las dosis en función de estos.
- Aumenta los niveles de inhibidores de las proteasas, especialmente atazanavir.
- Aumenta los niveles de los bloqueantes de los canales del calcio (diltiacen, verapamil, nifedipino y nisoldipino). En caso de que se coadministren, pueden aparecer efectos secundarios o tóxicos, por lo que puede ser necesario ajustar sus dosis.
- Aumenta los niveles de digoxina, se debe monitorizar.
- Puede disminuir la glucemia en paciente en tratamiento con sulfonilureas: en caso de coadministración se debe monitorizar la glucemia.
- Disminuyen los niveles de posaconazol: rifabutina, rifampicina, efavirenz, fenitoína, carbamacepina, fenobarbital, primidona, antagonistas de los receptores H2, inhibidores de la bomba de protones, cimetidina.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes: polisorbato 80, simeticona, benzoato sódico (E211), citrato de sodio dihidrato, ácido cítrico monohidrato, glicerol, goma xanthan, glucosa líquida, dióxido de titanio (E171), sabor artificial a cereza que contiene alcohol benzil y propilenglicol, agua purificada.

Una vez abierto el bote, se debe desechar a las 4 semanas. No se puede congelar. Sin abrir puede durar hasta 3 años

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>.

BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnicas del Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) [consultado el 31/03/2021]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
- AEMPS. Posaconazol (noxafil®): comprimidos y suspensión oral no son intercambiables sin ajustar la dosis. Disponible en: www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NIMUH_FV_13-posaconazol.htm
- American Pharmacists Association (ed.). Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 18.^a edición. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.
- Groll AH, Lehrnecher T. Posaconazole for paediatric patients: status of development and future perspectives. Mycoses. 2008;51(suppl. 2):5-11.
- Krishna G, Sansone-Parsons A, Martinho M, et al. Posaconazol plasma concentration in juvenile patients for invasive fungal infection. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51:812-8.
- Lehrnecher T, Attarbaschi A, Duerken M, et al. Posaconazole salvage treatment in paediatric patients: a multicentre survey. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010;29:1043-5.
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2021 [consultado el 31/03/2021]. Disponible

en: www.uptodate.com

- US Food & Drug Administration. Disponible en: www.fda.gov
- Welzen M, Brüggemann R, Van Den Berg JM, Voogt, *et al.* A twice Daily Posaconazole Dosing Algorithm for Children With Chronic Granulomatous Disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2011 Sep;30(9):794-7.

Fecha de actualización: marzo de 2021.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).