

FIDAXOMICINA

Bustos Morel C, Sánchez Ruiz-Gordoa M*, Fernández-Corada Sánchez A
Servicio de Farmacia del Hospital Virgen de Salud de Toledo

***Servicio de Farmacia del Hospital La Mancha Centro de Alcázar de San Juan**

Fidaxomicina es el primero de una nueva clase de antibióticos macrólidos, autorizado para el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile*. Se diferencia de otros antibióticos utilizados en esta patología por su poder bactericida, su baja absorción y su actividad reducida frente a la flora intestinal. Sin embargo, su elevado coste y la falta de datos de eficacia y seguridad en determinados subgrupos de población o frente a otros antibióticos hacen que su uso deba reservarse para el tratamiento de las recurrencias de infección por *C. difficile* en pacientes seleccionados.

INDICACIONES

La fidaxomicina es un antibiótico indicado en el tratamiento de las diarreas producidas por la infección por *Clostridium difficile* (ICD) en pacientes adultos.¹

POSOLÓGIA

La posología recomendada es un comprimido de 200 mg, administrado cada 12 horas por vía oral durante 10 días, que puede tomarse con o sin alimentos.

No requiere ajuste de dosis en ancianos, insuficiencia renal o hepática aunque, debido a que los datos clínicos son limitados en este tipo de pacientes, se aconseja su utilización con precaución.¹

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

La fidaxomicina es un antibiótico macrólido con acción bactericida, que inhibe la síntesis de ARN mediante la inhibición específica de la ARN polimerasa. Esta inhibición se produce en *C. difficile* a una concentración 20 veces inferior a la que inhibiría la enzima de *E. Coli*, lo que explica parcialmente su elevada especificidad.

Aunque con la administración de fidaxomicina se pretende una acción local se han detectado, tras su administración oral, niveles en sangre de fidaxomicina o su principal metabolito. Sin embargo, se desconoce su biodisponibilidad, volumen de distribución o sistema por el que se metaboliza.

Tras administración de una dosis única de fidaxomicina el 92% se recoge en heces en forma de fidaxomicina o su metabolito activo.¹

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia clínica de fidaxomicina se basa en dos ensayos pivotaes, multicéntricos, en fase III, doble ciego y aleatorizados de grupos paralelos: estudio OPT-80-003² y OPT-80-004³

Son estudios de **no inferioridad** que comparan la eficacia y seguridad de 200 mg fidaxomicina cada 12 horas frente a vancomicina oral 125 mg cada 6 horas durante 10 días en el tratamiento de las ICD en pacientes ≥ 16 años.

Los pacientes con múltiples episodios de ICD en los 3 meses previos al inicio del estudio fueron excluidos de los mismos.

La variable principal para evaluar la eficacia en ambos estudios fue la tasa de curación clínica, definida como tres o menos deposiciones diarreas durante dos días consecutivos. Como va-

riables secundarias se seleccionaron: la tasa de recurrencia de la infección hasta 28 días tras la finalización del tratamiento y la tasa de curación global, definida como la resolución de la infección sin recurrencia.

En ambos estudios se realizó un análisis de resultados por protocolo y por intención de tratar.

- En el estudio OPT-80-003 (n=629) se demostró la no inferioridad de fidaxomicina frente a vancomicina con tasas de curación de 88.2 % vs a 85.8 % respectivamente. Así mismo, el porcentaje de recurrencias fue significativamente menor con fidaxomicina (15,4 % vs 25,3% respectivamente, $p= 0,005$)²

- Los resultados del estudio OPT-80-004 (n=535), que incluye pacientes europeos, confirman la no inferioridad de fidaxomicina frente a vancomicina, con un porcentaje de curación del 87.7% vs al 86.8%, respectivamente. En este estudio la tasa de recurrencias también es significativamente menor en el grupo de fidaxomicina, 12,7% respecto a vancomicina: 26,9 % ($p < 0,001$)³

La tasa de curación global fue mayor para fidaxomicina en ambos estudios (OPT-80-003: 74,6% vs 64,1% ($p=0,006$) y OPT-80-004: 76,6% vs 63,4% ($p=0,001$)^{2,3}

En el análisis por subgrupos, se observó una menor tasa de curación, para ambos tratamientos, en pacientes con enfermedad más grave y peor pronóstico y en aquellos en los que se aisló la cepa de *C. difficile* más virulenta (NAP1/BI/027). Sin embargo, los resultados fueron favorables para fidaxomicina, respecto a la tasa de recurrencia y curación global, en pacientes con ICD previa y en aquellos con terapia antibiótica concomitante.⁴

No se ha publicado hasta el momento ningún ensayo que compare fidaxomicina con metronidazol sólo o asociado a vancomicina.

SEGURIDAD

La seguridad de fidaxomicina se ha evaluado en 3 estudios en fase I, un estudio en fase II y los 2 ensayos pivotaes. Los efectos adversos recogidos en los ensayos clínicos mostraron una tolerancia similar para ambos tratamientos.

El tratamiento con fidaxomicina es, en general, bien tolerado y los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas, vómitos, hipopotasemia, cefalea, dolor abdominal y estreñimiento.⁴

La incidencia de efectos adversos graves también fue parecida en ambos grupos. En los ensayos pivotaes se produjeron un total de 74 muertes, 36 en el grupo de fidaxomicina y 38 en el grupo de vancomicina, aunque ninguna de las muertes se relacionó con la medicación.^{2,3}

Debido a que la población estudiada en los ensayos clínicos excluía a los pacientes con colitis fulminante o con riesgo vital, colon megatóxico, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, fidaxomicina debe usarse con precaución en este tipo de pacientes, ya que además existe riesgo de mayor absorción y por tanto potenciales reacciones adversas a nivel sistémico.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema grave. Algunos de los pacientes que presentaron esta reacción tenían antecedentes de alergia a macrólidos por lo que se debe administrar con precaución en estos casos.

Fidaxomicina es un sustrato de la glicoproteína P intestinal, por lo que no se recomienda la administración concomitante con inhibidores de esta enzima como ciclosporina, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, verapamilo, dronedarona y amiodarona. Ello podría producir un aumento de los niveles de fidaxomicina en sangre cuya relevancia clínica es desconocida.^{1,4}

LUGAR EN TERAPÉUTICA

La infección por *C. difficile* se asocia a una elevada morbimortalidad, pudiendo causar desde diarrea a colitis grave y muerte en los casos más graves. Esta infección suele ocurrir tras la exposición a antibióticos de amplio espectro, por lo que siempre que sea posible se deben suspender antes de iniciar el tratamiento.^{5,6}

A pesar de que los pacientes responden a los tratamientos de elección: metronidazol o vancomicina, las tasa de recurrencia es elevada.^{5,6}

No existen datos sobre eficacia y seguridad de fidaxomicina comparada con metronidazol y/o vancomicina a dosis mayores, que se utiliza en los casos más graves, ni datos sobre tasa de recu-

rrencias después de 28 días tras finalizar el tratamiento.

En las últimas guías clínicas publicadas por las Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ES-CIMD)⁷ se recomienda el uso de fidaxomicina como alternativa a vancomicina, con el mismo nivel de evidencia, en caso de recurrencias, excepto en aquellos casos de enfermedad severa o complicada donde la vancomicina oral sigue recomendándose como tratamiento de elección.

CONCLUSIONES

1. Fidaxomicina ha demostrado ser no inferior a vancomicina en el tratamiento de diarrea asociada a *C. difficile*. Los índices de curación son similares para ambos antibióticos, siendo la tasa de recurrencia menor en aquellos pacientes tratados con fidaxomicina.
2. Es un antibiótico bien tolerado y con un perfil de seguridad similar a vancomicina. Sus efectos adversos más frecuentes aparecen a nivel gastrointestinal.
3. Fidaxomicina presenta un coste muy superior a vancomicina o metronidazol, frente a los que se necesitan más estudios comparativos, así como seguimiento a largo plazo de la tasa de recurrencia y de posibles efectos adversos.
4. Todo esto, asociado a la exclusión de los estudios de determinados subgrupos de pacientes hace que aún no esté claro su posicionamiento terapéutico, debiendo reservarse para aquellos pacientes con mayor riesgo de recurrencia de infección por *C. difficile* o con terapia antibiótica concomitante.

Presentaciones: Dificlir® 200 mg 20 comprimidos recubiertos con película (1618.15 €)

Grupo terapéutico: A07AA. Antiinfecciosos intestinales: Antibióticos

Condiciones de dispensación: Medicamento de uso hospitalario.

COSTE TRATAMIENTO

Fidaxomicina 200 mg/12 h. 10 días	1.618,15 €
Metronidazol 500 mg/8 h. 10 días	5,00 €
Vancomicina 125 mg/6 h. 10 días	53,90 €

Fuente: Nomenclátor de Facturación octubre 2014.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Dificlir®. Laboratorio Astellas Pharma Europe B.V. i. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002087/WC500119705.pdf
2. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Gorbach S, Sears P, Shue YK; OPT-80-003 Clinical Study Group. Fidaxomicina vs vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2011; 364(5):422-31.
3. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K, Sears P, Gorbach S; OPT-80-004 Clinical Study Group. Fidaxomicina versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2012; 12 (4):281-9.
4. Agencia Europea del medicamento. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (European Public Assessment Report,EPAR). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002087/WC500119707.pdf
5. Fidaxomicina: Tratamiento de la infección por *Clostridium difficile* y prevención de recaídas. Informe GENESIS-SEFH. Enero 2014. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/GENESIS_SEFH/Fidaxomicina_Clostridium_difficile_DEF_GENESIS_SEFH_01_2014.doc.
6. Fidaxomicin (Dificlir TM). London New Drugs Group. Junio 2012. Disponible en: <http://www.medicinesresources.nhs.uk/upload/documents/Evidence/Drug%20Specific%20Reviews/fidaxomcin.pdf>

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Alonso Moreno FJ, Flor García A, Lara García-Escribano S, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo. SESCOAM.



Edita SESCOAM - Área de Farmacia

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia. SESCOAM

Avenida Río Guadiana 4. Toledo 45071. Teléfono:925/27.41.00. FAX:925/27.41.44. E-mail:burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.:1576-2408

D.L.: TO-602-2012