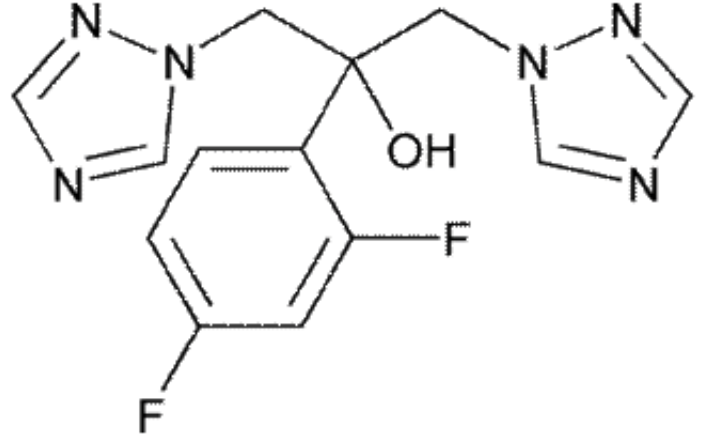


QUÍMICA DEL PRINCIPIO ACTIVO: Fluconazol 150 mg y 200 mg	
NOMBRE QUÍMICO: 1h-1,2,4-triazole-1-ethanol,1-(1,4-difluorophenyl)-1-(1h-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-.	
FÓRMULA: C ₁₃ H ₁₂ F ₂ N ₆ O	PESO MOLECULAR: 306,3 [g/mol]
SINÓNIMOS: Fluconazol	
ASPECTO DE LA SUSTANCIA: Sólido blancocrystalino	
SOLUBILIDAD: Ligeramente soluble en agua, libremente soluble en metanol, soluble en acetona.	



Descripción:

El fluconazol es un agente antifúngico sintético.

Farmacología clínica:

Farmacocinética y metabolismo:

La biodisponibilidad del fluconazol oral es mayor al 90 %. Las concentraciones en plasma son proporcionales a las dosis administradas. Las concentraciones pico (C_{max}) en plasma se alcanzan entre 1 y 2 horas con una vida media de aproximadamente 30 horas. La absorción del fluconazol no se ve afectada por los alimentos. La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 11 %. Las concentraciones de fluconazol en la saliva y el esputo son similares a las del plasma, la concentración en el tejido vaginal respecto al plasma es de 0.94 a 1.14 tras 48 horas de la administración de una dosis de 150 mg.

El fluconazol se excreta fundamentalmente por el riñón, con cerca del 80 % de la dosis sin experimentar cambios y el 11 % en forma de metabolitos. Por tanto, la farmacocinética se ve afectada por la reducción de la función renal.

Microbiología:

Mecanismo de acción:

El fluconazol es un inhibidor altamente selectivo del citocromo fúngico P450 dependiente de la enzima lanosterol 14- α -demetilasa. Esta enzima convierte el lanosterol a ergosterol. La posterior pérdida de los esteroides normales se correlaciona con la acumulación de esteroides 14 alfametil en el hongo y puede ser responsable de la actividad fungistática del fluconazol. La demetilación de las células del ser humano es mucho menos sensible a la inhibición por fluconazol.

Actividad in vitro del fluconazol en infecciones clínicas:

Candida albicans
Candida glabrata (Muchas cepas son medianamente susceptibles)
Candida parapsilosis
Candida tropicalis
Cryptococcus neoformans

Actividad in vitro del fluconazol pero de significado clínico desconocido:

Candida dubliniensis
Candida guilliermondii
Candida kefyr
Candida lusitanae

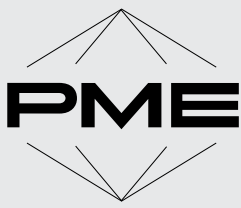
La Candida krusei se debe considerar resistente al fluconazol aparentemente por una sensibilidad reducida a nivel del sitio de acción.

Indicaciones y uso:

-Candidiasis vaginal.
-Candidiasis orofaríngea y esofágica. El fluconazol también ha mostrado efectividad en las infecciones por Candida del tracto urinario, peritonitis, candidemia, candidiasis diseminada y neumonía.
-En la profilaxis de candidiasis en pacientes que van a ser sometidos a trasplante de médula ósea quienes reciben terapia de radiación o citotóxica.

Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad conocida al fluconazol. No hay información de hipersensibilidad cruzada con otros azoles. No obstante, se recomienda precaución al emplear fluconazol en pacientes alérgicos a otros azoles.



El uso de fluconazol con cisaprida, astemizol, pimozida, quinidina y otros fármacos que prolongan el intervalo QT y son metabolizados por la enzima CYP3A4 está contraindicado.

Advertencias:

Trastornos hepáticos: el fluconazol debe usarse con precaución en pacientes con disfunción hepática. El fluconazol se ha asociado a raros casos de toxicidad hepática en pacientes con serias condiciones médicas subyacentes ocurriendo decesos en algunos casos. No se ha observado una relación directa con la dosis de fluconazol, duración del tratamiento, sexo o edad del paciente. La hepatotoxicidad puede ser reversible cuando se suspende el tratamiento. En los pacientes que presenten síntomas y signos clínicos compatibles con patología hepática o que presenten pruebas de función hepáticas alteradas durante el tratamiento con fluconazol el mismo debe suspenderse y monitorizar al paciente por un posible daño hepático mayor.

Anafilaxia: se han reportado casos de anafilaxia.

Dermatológicos: se han reportados casos de trastornos exfoliativos de piel. Los pacientes que desarrollen rash durante el tratamiento con fluconazol deben ser observados y se suspenderá el tratamiento con fluconazol si las lesiones progresan.

Precauciones:

Se ha asociado el uso de algunos azoles como el fluconazol a prolongación del intervalo QT por lo que se recomienda precaución cuando se use en pacientes con condiciones proarrítmicas potenciales como aquellos que están bajo tratamiento con otros fármacos que prolongan el intervalo QT, con anormalidades electrolíticas, con patologías cardíacas y especialmente en síndrome de QT prolongado. Por el mismo motivo debe evitarse la combinación fluconazol/eritromicina.

El fluconazol debe usarse con precaución en pacientes con trastorno renal.

El fluconazol es un potente inhibidor de CYP2C9 y CYP3A4 por lo que se debe tener un monitoreo de los pacientes tratados con fármacos metabolizados por los anteriores citocromos en quienes se les va a indicar fluconazol. El efecto inhibitorio del fluconazol dura hasta 4-5 días después de la suspensión del tratamiento debido a la larga vida media que posee.

Si se va a conducir un automóvil o maquinaria debe tenerse en cuenta que se han reportado mareos y convulsiones.

Interacciones medicamentosas y de otro género del fluconazol:

Anticonceptivos orales: es improbable un efecto del fluconazol sobre la eficacia de los anticonceptivos orales combinados.

Cimetidina: la disponibilidad o farmacocinética del fluconazol no se ve afectada.

Antiácidos: la absorción o eliminación del fluconazol no se ve afectada.

Rifampicina: disminuye el ABC (área bajo la curva) del fluconazol. Se puede considerar aumentar la dosis del fluconazol.

Warfarina: hay un incremento significativo en el tiempo de protombina. Se recomienda monitorizar al paciente con el tiempo de protombina y el INR. Se disminuirá la dosis del anticoagulante tipo cumarínico de ser necesario.

Fenitoína: hay un incremento de magnitud absoluta no conocida en

el ABC de la fenitoína. Se recomienda monitoreo del paciente.

Ciclosporina: hay un incremento significativo en el ABC, Cmax y Cmin de la ciclosporina. Se recomienda monitoreo del paciente y realización de creatinina sérica.

Teofilina: hay un incremento significativo en el ABC, Cmax y tiempo de vida media de la teofilina. Se recomienda monitoreo del paciente.

Hipoglicemiantes orales: pueden ocurrir hipoglicemias con la administración conjunta con fluconazol. Hay aumentos de ABC y Cmax con glipizida y glibenclamida. Se recomienda monitorizar al paciente y disminuir la dosis del hipoglicemiante oral de ser necesario.

Rifabutin: puede haber incrementos de niveles séricos de rifabutin. Se recomienda monitoreo del paciente.

Tacrolimus: puede haber incrementos de niveles séricos de tacrolimus. Se debe considerar disminuir la dosis de tacrolimus.

Cisaprida: hay incrementos del ABC y Cmax con posible prolongación del intervalo QT.

Midazolam y triazolam: hay incrementos del ABC y Cmax con posible aumento en la frecuencia e intensidad de los efectos adversos del midazolam y del triazolam. Ajustes de dosis del midazolam o del triazolam pueden ser necesarios.

Alfentanil: puede haber reducción del aclaramiento, volumen de distribución y aumento del tiempo de vida media del alfentanil. Un ajuste de dosis puede ser necesario.

Amitriptilina, nortriptilina: puede observarse un aumento de los efectos de estos medicamentos por lo que un ajuste de dosis puede ser necesario.

Amfotericin B: el significado clínico de las interacciones clínicas descritas es desconocido.

Carbamazepina: el fluconazol inhibe su metabolismo por lo que un ajuste de dosis de la carbamazepina puede ser necesario.

Azitromicina: no hay interacción significativa entre la azitromicina y el fluconazol.

Bloqueador de los canales de calcio (BCC): el fluconazol puede aumentar los efectos sistémicos de los BCC por lo que se recomienda observación.

Celecoxib: se incrementa el ABC y la Cmax. Se debe considerar administrar la mitad de la dosis de celecoxib.

Ciclofosfamida: puede ocurrir un aumento de la creatinina y bilirrubina séricas.

Fentanil: puede aumentar el riesgo de depresión respiratoria.

Halofantrina: puede ocurrir un aumento en la concentración plasmática de halofantrina.

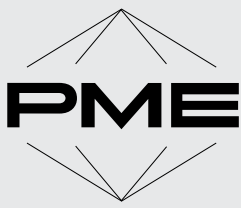
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: aumenta el riesgo de miopatía y rhabdomiólisis.

Losartan: inhibe el metabolismo del losartan a sus metabolitos activos por lo que debe monitorizarse la presión arterial.

Metadona: aumentan las concentraciones séricas de la metadona.

AINEs: puede haber aumento de las concentraciones séricas de diferentes AINEs por lo que un ajuste de dosis puede ser necesario.

Prednisona: los pacientes que se encuentren en tratamiento a largo plazo con fluconazol y prednisona deben ser cuidadosamente monitorizados por la posibilidad de desarrollar insuficiencia adrenal al concluir el tratamiento con fluconazol.



Saquinavir: el fluconazol incrementa el ABC del saquinavir en aproximadamente 50 %. Ajustes de dosis de saquinavir pueden ser necesarios.

Sirolimus: las concentraciones plasmáticas de sirolimus se ven incrementadas por lo que un ajuste de dosis puede ser necesario.

Vincristina y vinblastina: los niveles plasmáticos de estos alcaloides pueden aumentar con el riesgo de aumento en la neurotoxicidad.

Vitamina A: se han reportado efectos indeseados en pacientes en tratamiento con ácido retinoico como pseudotumor cerebral, que desaparecen después de que se suspende el tratamiento con fluconazol.

Zidovudine: se incrementa el ABC y el Cmax por lo que una reducción de la dosis de zidovudine puede ser considerada.

Embarazo y lactancia:

Categoría de embarazo: C. Efectos teratogénicos. En animales de laboratorio se ha observado una disminución en la ganancia de peso maternal, costillas supernumerarias, dilatación de pelvis renal, paladar hendido. Datos de mujeres que recibieron menos de 200 mg/día de fluconazol durante el primer trimestre en dosis únicas o repetidas no han mostrado efectos indeseables en el feto.

El fluconazol debe ser usado en el embarazo solo si el potencial beneficio justifica el potencial riesgo para el feto.

El fluconazol se excreta en la leche materna a concentraciones similares a las del plasma por lo que el uso de fluconazol durante la lactancia no es recomendado.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastorno de la fertilidad:

El fluconazol no ha mostrado evidencia de potencial carcinogénico, mutagénico ni que afecte la fertilidad. Estudios en animales de laboratorio han mostrado una disminución en niveles de estrógenos producidas por el fluconazol durante el parto, dicho cambio no se ha apreciado en mujeres que han sido tratadas con fluconazol.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastorno de la fertilidad:

El fluconazol no ha mostrado evidencia de potencial carcinogénico, mutagénico ni que afecte la fertilidad. Estudios en animales de laboratorio han mostrado una disminución en niveles de estrógenos producidas por el fluconazol durante el parto, dicho cambio no se ha apreciado en mujeres que han sido tratadas con fluconazol.

Reacciones adversas:

En pacientes con VIH y en aquellos con cáncer se han observado cambios en la función hepática así como en los valores hematológicos y renales cuya significancia clínica y relación con el tratamiento es incierta.

En pacientes que reciben una sola dosis de fluconazol para candidiasis vaginal los eventos adversos más frecuentes han sido: cefalea (13%), náusea (7%) y dolor abdominal (6%). Otros efectos adversos reportados han sido: diarrea, dispepsia, mareos y cambios en el gusto.

En pacientes que reciben múltiples dosis para otras infecciones se ha descrito: náuseas, cefalea, rash en la piel, vómitos, dolor abdominal y diarrea.

Otros efectos adversos reportados han sido:

Inmunológicos: en raros casos anafilaxia.

Cuerpo como un todo: astenia, malestar general, fatiga.

Cardiovascular: prolongación del intervalo QT, Torsades de pointes.

Sistema nervioso: mareos, convulsiones, insomnio, parestesias, somnolencia.

Hematopoyético y linfático: leucopenia incluyendo neutropenia y agranulocitosis, trombocitopenia.

Metabólico: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipokalemia.

Gastrointestinal: colestasis, boca seca, daño hepatocelular, dispepsia, vómito.

Otros sentidos: trastorno del gusto.

Musculoesquelético: mialgias.

Piel y apéndices: pustulosis exantemática generalizada aguda, incremento de la sudoración, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson y otros trastornos exfoliativos de la piel.

Sobredosis:

Se han reportado alucinaciones y comportamiento paranoide. Se recomienda tratamiento sintomático que incluye medidas de soporte y lavado gástrico si están indicados. La hemodiálisis ayuda a disminuir los niveles plasmáticos del fluconazol.

Dosis y administración:

Candidiasis vaginal: la dosis recomendada es de 1 cápsula de fluconazol de 150 mg como dosis única.

Candidiasis orofaríngea: se recomiendan 200 mg el primer día seguido de 100 mg una vez al día. Clínicamente la candidiasis orofaríngea resuelve en varios días, pero el tratamiento debe mantenerse al menos por 2 semanas más para disminuir la posibilidad de recurrencia.

Candidiasis esofágica: se recomiendan 200 mg el primer día seguido de 100 mg una vez al día. Dosis de hasta 400 mg pueden ser usadas basado en el juicio médico de la respuesta del paciente a la terapia. Los pacientes con candidiasis esofágica deben ser tratados por un mínimo de 3 semanas y por al menos 2 semanas posterior a la resolución de los síntomas.

Para infecciones sistémicas por Candida como candidemia, candidiasis diseminada y nemonía no se ha establecido la dosis óptima aunque dosis de hasta 400 mg han sido usadas.

Infecciones del tracto urinario y peritonitis: dosis de 50 a 200 mg han sido usadas en estudios no comparativo, abierto de pequeño número de pacientes.

Meningitis por Cryptococcus: se recomiendan 400 mg el primer día seguido de 200 mg una vez al día. Una dosis de 400 mg al día puede ser usada basado en el juicio médico de la respuesta del paciente a la terapia. La duración del tratamiento será de 10 a 12 semanas posterior a que el cultivo del líquido cefalorraquídeo sea negativo.

Profilaxis en pacientes para trasplante de médula ósea: la dosis para la prevención de candidiasis es de 400 mg una vez al día y continuará por 7 días después de que el conteo de neutrófilos sea mayor a 1000/mm².

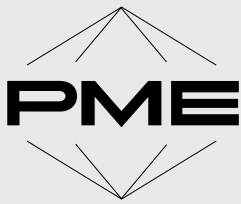
Uso en pediatría:

El fluconazol es usado en pediatría en presentación de suspensión. La presentación en cápsulas está destinada a adultos.

Dosis en pacientes con trastorno de la función renal:

No es necesario hacer ajuste de dosis en el caso de dosis única para la candidiasis vaginal.

En pacientes con una disminución de la función renal que van a recibir múltiples dosis de fluconazol una dosis de carga de 50 a 400 mg debe ser dada para continuar como se sugiere:



Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Por ciento de la dosis recomendada
> 50	100 %
≤ 50 (no diálisis)	50 %
Diálisis regularmente	100 % después de cada diálisis

Presentación:

Dispensador con 15 cápsulas que contienen 150 mg de fluconazol cada una.

Caja con 2 cápsulas que contienen 200 mg de fluconazol cada una.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS: