



Nucleótido fluorado análogo de las purinas (análogo de la deoxiadenosina). Funciona como antimetabolito, al unirse a la ribonucleótido-reductasa, la DNA-polimerasa y la DNA-primasa y la DNA-ligasa, inhibiendo de este modo la síntesis de DNA. Adicionalmente también produce una inhibición parcial de la RNA- polimerasa II, con la consiguiente reducción de la síntesis proteica.

USO CLÍNICO

En cualquiera de las indicaciones, no se encuentra autorizado su uso en niños. Sin embargo, existe bibliografía que avala su uso en los siguientes casos:

- Tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC) de células B en pacientes con suficiente reserva medular (**E: off-label**).
- Inmunosupresor en protocolos de acondicionamiento de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de intensidad reducida (**E: off-label**).
- Tratamiento de rescate en tratamiento de leucemias agudas refractarias o en fases avanzadas (IDA-FLAG) (**E: off-label**).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Referida a protocolos individuales.

Dosis recomendada:

LMA:

- 10,5 mg/m² en bolo intravenoso, seguidos de 30,5 mg/m²/día durante 48 h (en combinación).

LLA/LMA en recaída:

- Opción 1: 10,5 mg/m² en bolo IV, seguidos de 30,5 mg/m²/día durante 48 h (en combinación).
- Opción 2: 25 mg/m²/día durante 5 días (en combinación).

Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (en régimen de intensidad reducida):

- 30 mg/m²/día, durante 6 dosis, empezando entre 7 y 10 días antes del trasplante (en combinación).

Insuficiencia hepática: no existen datos.

Insuficiencia renal:

- Aclaramiento de creatina entre 30-50 ml/min: administrar el 80% de la dosis.
- Aclaramiento de creatinina <30 ml/min: uso no recomendado.

- Hemodiálisis: administrar el 25% de la dosis.
- Diálisis peritoneal continua ambulatoria: uso no recomendado.
- Técnicas de reemplazo renal continuo: administrar el 80% de la dosis.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes con insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina <30 ml/min.
- Anemia hemolítica descompensada.

PRECAUCIONES

- Debe vigilarse estrechamente la aparición de efectos adversos neurológicos en todos los pacientes.
- Puede causar el síndrome de lisis tumoral, caracterizado por hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperkaliemia, acidosis metabólica y fallo renal.
- Los pacientes tratados con fludarabina deben ser monitorizados estrechamente para detectar la aparición de signos de hemólisis y se recomienda interrumpir el tratamiento en caso de presentarse.
- Aquellos pacientes que necesiten transfusiones sanguíneas y que estén siendo, o hayan sido tratados con Fludarabina, sólo deben recibir sangre previamente irradiada.
- Se deben evitar las vacunas de virus vivos o atenuados mientras dure el tratamiento.

EFECTOS SECUNDARIOS

- Alteraciones hematológicas: mielosupresión (neutropenia, trombocitopenia y anemia), es la toxicidad limitante de la dosis.
- Sistema nervioso central: efectos graves (coma, convulsiones y agitación) son raros, siendo más frecuente la neuropatía periférica.
- Gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis y anorexia.
- Trastornos generales: fiebre, fatiga, debilidad, malestar general y escalofríos.
- Trastornos genitourinarios: disuria o infecciones del tracto urinario.
- Cardiovasculares: aneurisma, angina, arritmia, auscultación cardiovascular, trombosis venosa profunda.
- Otros: alteraciones de la visión o pérdida de oído.
- Autoinmunes: anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia autoinmune, púrpura trombocitopénica, pénfigo, síndrome de Evans.
- Tiene un efecto inmunosupresor importante con disminución de los CD4 lo que da lugar a infecciones por gérmenes oportunistas.
- Dermatológicos: alopecia, prurito, *rash*, seborrea.
- Endocrinos: deshidratación, hiperglucemia.
- Hepáticos: coledoclitiasis, fallo hepático, alteración de pruebas de función hepática.
- Renales: hematuria, proteinuria, fallo renal, alteraciones de función renal.
- Respiratorios: neumonitis alérgica, bronquitis, tos, disnea.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Por su efecto inmunosupresor, puede disminuir el efecto de la vacuna bacilo de Calmette-Guérin.

Debe evitarse la combinación.

El imatinib puede disminuir las concentraciones séricas de fludarabina. Debe evitarse su asociación.

Por su efecto mielosupresor, puede potenciar la toxicidad hematológica de clozapina y leflunomida. Debe evitarse la combinación.

Por su efecto sobre la inmunidad, puede aumentar el riesgo de infecciones graves asociado al uso de anticuerpos como Denosumab o natalizumab. Es necesario monitorizar estrechamente la terapia. Además, no se deben emplear vacunas de virus vivos o atenuados.

Pimecrolimus y roflumilast pueden realzar el efecto adverso/tóxico de fluorouracilo. Evite la combinación.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes:

- Presentación parenteral: manitol, hidróxido de sodio ajuste de pH.
- Presentación oral: celulosa microcristalina, lactosa, sílice coloidal anhidra, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hipromelosa, talco, dióxido de titanio, pigmento amarillo de óxido férrico (E 172).

Conservación: por debajo de 25 °C.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse en línea en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima> y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

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 en diciembre de 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima>
- American Pharmacists Association (ed.). Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 18.^a edición. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.
- Drug information handbook for Oncology. 8.^a ed. Lexi-Comp's Drug Reference Handbooks; 2012.
- Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex® System. 1974-2012. Disponible en: www.thomsonhc.com/home/dispatch
- Palle J, Britt-Marie F, Göran G, et al. Etoposide pharmacokinetics in children treated for acute myeloid leukemia. *Anticancer Drugs*. 2006;17(9):1087-94.
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2021 [consultado en diciembre de 2020]. Disponible en: www.uptodate.com

Fecha de actualización: diciembre de 2020.