



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/m<sup>2</sup> en bolo intravenoso, seguidos de 30,5 mg/m<sup>2</sup>/día durante 48 h (en combinación).

LLA/LMA en recaída:

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

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

- 30 mg/m<sup>2</sup>/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: colestasis, 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.<sup>a</sup> edición. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.
- Drug information handbook for Oncology. 8.<sup>a</sup> 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](http://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](http://www.uptodate.com)

**Fecha de actualización:** diciembre de 2020.