



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 (**E: off-label**). 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 IV, seguidos de 30,5 mg/m<sup>2</sup>/día durante 48h (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 48h (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)

### **Ajustes de dosis**

**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 < 30ml/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.

## **EFFECTOS 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.

Genitourinarios: disuria o infecciones del tracto urinario.

Cardiovasculares: Aneurisma, angina, arritmia, ACV, 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: Colelitiasis, 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 BCG. Debe evitarse la combinación.
- 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 online 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) - [fecha de acceso 1 Abril 2013]. Disponible en:

<https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

-**Micromedex Healthcare® Series** [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson MICROMEDEX DRUGDEX® System. 1974-2012. Disponible en:

<http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>

-Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. **Pediatric and Neonatal Dosage Handbook**. 18th ed. American Pharmacists Association, editor. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.

-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.

-Drug information handbook for Oncology. Lexi-Comp's drug reference handbooks. 8<sup>th</sup> Ed. 2012

-**UpToDate (Pediatric drug information)**. [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2012 (fecha de acceso Marzo 2013). Disponible en:

[www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

**Fecha de actualización: Junio 2016.**

**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).**