



FLUDARABINA

Versión: 0

Fecha: 21/03/21

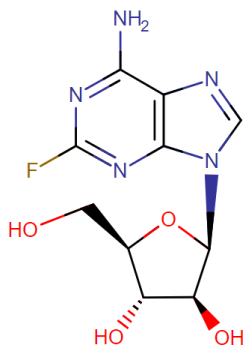
GENERALIDADES

Denominación común internacional: Fosfato de fludarabina.

Sinonimias: No tiene

Nomenclatura IUPAC: (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-2- (6-amino-2-fluoro-9H-purin-9-il) -5- (hidroximetil) oxolano-3,4-diol.

Estructura química:



FAMILIA: Antimetabolitos. Análogos de la purina

MECANISMO DE ACCIÓN:

La fludarabina es un nucleótido fluorado y un análogo del agente antiviral vidarabina, que se desfosforila activamente a 2-fluoro-ara-A y se fosforila en la célula tumoral por la desoxicitidina quinasa a 2-fluoro-ara-ATP, que luego actúa inhibiendo la ADN polimerasa alfa, ribonucleótido reductasa y ADN primasa, lo que da como resultado la inhibición de la síntesis de ADN.

FARMACOCINÉTICA:

Vía oral:

Biodisponibilidad 50-65%. Pico de concentración 1-2 h.

Vía endovenosa:

Distribución: Volumen de distribución es de 98 litros/m², se une a proteínas plasmáticas de 19-29%.

Metabolismo: Hepático. Es un profármaco del cual se generan metabolitos activos, 2-fluoro-ara-A y 2-fluoro-ara-ATP.

Eliminación: 40-60% por vía renal.

Vida media: 20 horas.

Presentación:

- Frasco ampolla 50 mg. Polvo liofilizado.
- Comprimidos recubiertos 10 mg.

Clasificación de riesgo NIOSH: Grupo 1.

PREPARACIÓN

Reconstitución

Solvente	Volumen MI	CC final mg/ml	Agitación	Generación de espuma	Aspecto final	Estabilidad	Conservación
AD	2	25	No require	NO	Sc. Transparente	16 días ⁶	HEL/T.AMB PL

Dilución

Solvente	CC final mg/ml	Compatible con PVC	Filtro	Estabilidad	Conservación
SF	0,04-1	SI	NO	21 días ⁷	HEL PL / T.AMB PL o no
DX5%	0,04-1	SI	NO	48 h ⁷	T.AMB

ADMINISTRACIÓN

Poder emetógeno: IV mínimo, oral bajo (10-30%).

Vía de administración: IV, oral.

Clasificación para Algoritmo de Extravasaciones: No agresivo

Premedicación /medicación concomitante recomendada: N/A

Tiempo de infusión:

Administrar IV durante 30 minutos.

Orden de infusión según esquemas combinados: No tiene

POSOLOGIA Y USOS FRECUENTES

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA: VÍA ORAL

40 mg/m²/día por 5 días consecutivos cada 28 días.

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA y LEUCEMIA PROLINFOCÍTICA B: IV

Esquema FCR: 25 mg/m²/día durante 3 días cada 28 días durante 6 ciclos (en combinación con ciclofosfamida y rituximab).

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA y LEUCEMIA LINFOCITICA AGUDA REFRACTARIA: IV

Esquema FLAG-IDA: 30 mg/m²/día durante 4 días (en combinación con citarabina, filgrastim e idarrubicina)

LINFOMA NO HODGKIN: IV

Difuso de células grandes B (DCGB) Refractario primera línea y Linfoma folicular refractario a varias líneas de tratamiento

Esquema R-FND: 25 mg/m²/día durante 3 días (en combinación con dexametasona, mitoxantrona y rituximab).

USOS EN TRASPLANTE DE MEDULA OSEA

Régimen de acondicionamiento pre trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas:

La fludarabina juega un rol inmunosupresor combinado con irradiación corporal total o alquilantes que son mieloablativos (ciclofosfamida, tiotepa, busulfan, melfalan).

Aplasia medular severa: Fludarabina en combinación de ciclofosfamida

Anemia de Fanconi: Fludarabina y ciclofosfamida

Leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico:

- Fludarabina y busulfan
- Fludarabina, busulfan y tiotepa
- Fludarabina, busulfan y melfalan

Leucemia linfocítica B: Fludarabina e irradiación corporal total (TBI)

Linfomas: Fludarabina, ciclofosfamida y TBI

TOXICIDAD

AJUSTES DE DOSIS

Ajuste de dosis por disfunción renal:

- CrCl ≥ 80 ml/minuto: No es necesario ajustar la dosis (administrar la dosis habitual de 25 mg/m²).
- CrCl 50 a 79 ml/minuto: Reducir la dosis a 20 mg/m².
- CrCl 30 a 49 ml/minuto: Reducir la dosis a 15 mg/m².
- CrCl < 30 ml/minuto: Uso contraindicado.
- Hemodiálisis: Reducir la dosis al 50% de la dosis habitual; administrar después de la diálisis.
- Diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD): Reducir la dosis al 50% de la dosis habitual.
- Terapia de reemplazo renal continua (CRRT): Reducir la dosis al 75% de la dosis habitual.

Ajuste de dosis por disfunción renal para vía oral:

- CrCl 30 a 70 ml/minuto: Reducir dosis al 50%.

Ajuste de dosis por disfunción hepática: No requiere ajuste de dosis

Otros ajustes:

Toxicidad hematológica o no hematológica (que no sea neurotoxicidad): Considerar postergar

tratamiento o reducción de dosis.

Hemolisis: Discontinuar tratamiento.

Neurotoxicidad: Considerar retrasar o discontinuar el tratamiento

EFFECTOS ADVERSOS

	Efectos adversos > 10 %	Efectos adversos 1- 10%
Cardiovascular	Edema (8-19%)	Angina de pecho ($\leq 6\%$), arritmia cardíaca ($\leq 3\%$), insuficiencia cardíaca ($\leq 3\%$), accidente cerebrovascular ($\leq 3\%$), infarto de miocardio ($\leq 3\%$), taquicardia supraventricular ($\leq 3\%$), trombosis venosa profunda (1% a 3%), flebitis (1% a 3%), aneurisma ($\leq 1\%$), ataques isquémicos transitorios ($\leq 1\%$)
SNC	Fatiga (10% a 38%), signos y síntomas neurológicos (dosis > 96 mg / m ² / día durante 5 a 7 días: 36%; dosis < 125 mg / m ² / ciclo: < 1%; caracterizado por ceguera cortical, coma y parálisis; el inicio de los síntomas puede demorarse de 3 a 4 semanas), dolor (20% a 22%), escalofríos (11-19%), parestesia (4 a 12%)	Malestar (6% a 8%), dolor de cabeza ($\leq 3\%$), trastorno del sueño (1% a 3%), síndrome cerebeloso ($\leq 1\%$), depresión ($\leq 1\%$), dificultad para pensar ($\leq 1\%$)

Dermatológico	Erupción cutánea (15%), diaforesis (1% a 13%)	Alopecia ($\leq 3\%$), prurito (1% a 3%), seborrea ($\leq 1\%$)
Endocrino y metabólico		Hiper glucemia (1% a 6%), deshidratación ($\leq 1\%$)
Genitourinario	Infección del tracto urinario (2% a 15%)	Disuria (3% a 4%), vacilación urinaria ($\leq 3\%$), hematuria (2% a 3%), proteinuria ($\leq 1\%$)
Gastrointestinal	Náuseas y vómitos (31% a 36%), anorexia (7% a 34%), diarrea (13% a 15%), hemorragia gastrointestinal (3% a 13%)	Estomatitis ($\leq 9\%$), colelitiasis ($\leq 3\%$), esofagitis ($\leq 3\%$), estreñimiento (1% a 3%), mucositis ($\leq 2\%$), disfagia ($\leq 1\%$)
Infecciones	Infección (33% a 44%)	
Neuromuscular y esquelético	Astenia (9% a 65%), mialgia (4% a 16%)	Osteoporosis ($\leq 2\%$), artralgia ($\leq 1\%$)
Hematológico y oncológico	Anemia (60%), neutropenia (grado 4: 59%; nadir: 13 días), trombocitopenia (55%; nadir: 16 días), depresión de la médula ósea (nadir: 10 a 14 días; recuperación: 5 a 7 semanas; toxicidad limitante de la dosis)	Hemorragia ($\leq 1\%$), síndrome de lisis tumoral ($\leq 1\%$)
Hepático		Pruebas de función hepática anormales (1% a 3%), insuficiencia hepática ($\leq 1\%$)
Hipersensibilidad		Anafilaxia ($\leq 1\%$)

Respiratorio	Tos (10% a 44%), neumonía (16% a 22%), disnea (9% a 22%), infección del tracto respiratorio superior (2% a 16%)	Faringitis ($\leq 9\%$), neumonitis por hipersensibilidad ($\leq 6\%$), hemoptisis (1% a 6%), sinusitis ($\leq 5\%$), bronquitis ($\leq 1\%$), epistaxis ($\leq 1\%$), hipoxia ($\leq 1\%$)
Oftálmico	Alteración visual (3% a 15%)	
Ótico		Pérdida de audición (2% a 6%)
Renal		Insuficiencia renal ($\leq 1\%$), anomalía en las pruebas de función renal ($\leq 1\%$)
Otros	Fiebre (60% a 69%)	

BIBLIOGRAFIA

1. Drugbank. Disponible en <https://go.drugbank.com/drugs/DB01073>. Último acceso 21/03/2021.
2. Micromedex. Disponible en <https://www.micromedexsolutions.com/> Último acceso 01/02/2020.
3. UpToDate. Disponible en <https://www.uptodate.com> Último acceso 01/02/2020.
4. Guía de la Sociedad Argentina de Hematología. Disponible en <http://www.sah.org.ar/> . Último acceso 01/02/2021
5. Prospecto Fludarabina Kemex. Disponible en <https://irp-cdn.multiscreensite.com/ea3d5a9b/files/uploaded/Fludarabina%20Prospecto%2050%20mg.pdf> Último acceso 21/03/2021.
6. Drug information handbook for oncology by Lexicomp 7° Ed. 2008.
7. Stabilis. Disponible en <https://www.stabilis.org/Monographie.php?IdMolecule=77> Último acceso 21/03/2021
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. Version 1.2019. Disponible en https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Último acceso 21/03/2021

9. Conde-Estévez, D; Mateu-de Antonio, J. Actualización del manejo de extravasaciones de agentes citostáticos. Farm Hosp. 2012; 36(1):34-42

Versión	Fecha	Descripción	Responsables
0	21/03/2021	Versión original	Coord: Farm. Andrea Massa Farm. Maria Elisabet Fuentes Farm. Larrarte Yanina Farm. Villalba Cecilia