



mente. Se ha observado con frecuencia la presencia de neuropatía periférica. **Sentidos especiales:** Los trastornos visuales son eventos frecuentemente informados en pacientes tratados con fosfato de fludarabina. En casos raros se ha presentado neuritis óptica neuropatía óptica y ceguera. **Sistema respiratorio:** Se registran con frecuencia casos de neumonía asociados al tratamiento con FORCLINA. Reacciones de hipersensibilidad pulmonar con FORCLINA (infiltrados pulmonares/neumonitis/fibrosis) asociados con disnea y tos son infrecuentes. **Sistema digestivo:** Trastornos gastrointestinales como náusea y vómitos anorexia diarrea y estomatitis son eventos frecuentes. En pacientes tratados con fosfato de fludarabina se ha reportado sangrado gastrointestinal especialmente relacionado con trombocitopenia. **Sistema cardiovascular:** Se ha reportado en casos raros insuficiencia cardíaca y arritmia en pacientes tratados con fosfato de fludarabina. **Sistema genitourinario:** Se han reportado eventos raros de citistitis hemorrágica en pacientes tratados con fosfato de fludarabina. **Piel y anexos:** Se han reportado frecuentemente erupciones cutáneas en pacientes tratados con fosfato de fludarabina. En casos raros puede desarrollarse síndrome de Stevens-Johnson o una necrólisis tóxica epidérmica (síndrome de Lyell).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO: En un estudio clínico publicado, en el cual se empleó fosfato de fludarabina en combinación con pentostatina (dexicoformicina) para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica refractaria (LLC) se registró una incidencia inaceptablemente alta de toxicidad pulmonar fatal. Por ello no se recomienda el uso de FORCLINA en combinación con pentostatina. La eficacia terapéutica de FORCLINA puede ser reducida por dipiridamol y otros inhibidores de la captación de adenosina. En un estudio clínico no se afectaron significativamente los parámetros farmacocinéticos después de la administración oral con la ingestión concomitante de alimentos.

ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO: Ninguna conocida hasta el momento.

PRECAUCIONES EN RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS MUTAGENESIS TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: **Toxicidad sistémica:** En los estudios de toxicidad aguda las dosis únicas de fosfato de fludarabina ocasionaron severos síntomas de intoxicación o muerte a dosis que eran aproximadamente dos órdenes de

magnitud superiores a la dosis terapéutica. Como es de esperar para un compuesto citotóxico se vieron afectados la médula ósea los órganos linfoides la mucosa gastrointestinal los riñones y las gónadas masculinas. En pacientes se observaron severos efectos secundarios en niveles más cercanos a la dosis terapéutica recomendada (factor 3 a 4) los cuales incluyeron neurotoxicidad severa con desenlace fatal en algunas instancias. Los estudios de toxicidad sistémica después de la administración repetida de fosfato de fludarabina mostraron también los efectos esperados sobre los tejidos de rápida proliferación por encima de una dosis límite. La severidad de las manifestaciones morfológicas aumentó con los niveles de dosis y la duración de la dosificación. Los cambios observados se consideraron en general de orden reversible. En principio la experiencia disponible a partir del uso terapéutico de fosfato de fludarabina señala hacia un perfil toxicológico comparable en humanos aunque en los pacientes se observaron efectos indeseables adicionales como neurotoxicidad. **Embriotoxicidad:** Los resultados de los estudios de embriotoxicidad en animales señalaron un potencial teratogénico para el fosfato de fludarabina en vista del pequeño margen de seguridad entre las dosis teratogénicas en animales y las dosis terapéuticas en humanos así como en analogía con otros antimetabólicos que se presume interfieren con el proceso de diferenciación el uso terapéutico de fosfato de fludarabina se asocia con un riesgo importante de efectos teratogénicos en humanos. **Potencial genotóxico tumorigenicidad:** Se ha demostrado que el fosfato de fludarabina ocasiona daños en el ADN en un test de recambio de cromátide hermana aberraciones cromosomales en un ensayo citogenético *in vitro* que aumenta la tasa de micronúcleos en el test *in vivo* de micronúcleos en ratas pero se obtuvieron resultados negativos en las pruebas de mutación genética y en el test letal dominante en ratas macho. Así el potencial mutagénico se demostró en células somáticas pero no en células germinales. La conocida actividad de fosfato de fludarabina en nivel del ADN y los resultados de las pruebas de mutagenicidad conforman la base para la sospecha de un potencial tumorigénico. No se han realizado estudios en animales que directamente estudien el problema de tumorigenicidad ya que la sospecha de un riesgo aumentado de tumores secundarios debido a la terapia con fosfato de fludarabina puede verificarse exclusivamente a partir de datos epidemiológicos. **Tolerancia**

local: La similitud en la naturaleza de las lesiones observadas en el tracto gastrointestinal después de los estudios de dosificación intravenosa o intragástrica en animales apoyan la presunción que la enteritis inducida por fosfato de fludarabina representa un efecto sistémico.

SOBREDOSIS: Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental. Síntomas: Las dosis altas de FORCLINA se han asociado con toxicidad irreversible del sistema nervioso central caracterizada por ceguera tardía coma y muerte. Asimismo las dosis elevadas también se asocian con trombocitopenia severa y neutropenia debido a la supresión de la médula ósea.

Tratamiento: No se conoce un antídoto específico para la sobredosis de FORCLINA. El tratamiento consiste en la suspensión del preparado y terapia de soporte. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología. Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247. Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777. Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica. **CONSERVACION:** Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 30°C. **PRESENTACION:** Contenido de envase 15 comprimidos cubiertos.

Fecha de revisión última Julio 2008

Especialidad Médica autorizada por el Ministerio de Salud. Cert. N° 45.496



Absolutamente Confiable
Laboratorio LKM S.A.
Artilleros 2438 (C1428AUN), C.A.B.A.
www.lkmsa.com
Dir. Téc.: Mario Malaspina, Farmacéutico.
Elab. en: Laprida 43, Avellaneda,
Pcia. de Bs. As.

FORCLINA® 10

FOSFATO DE FLUDARABINA 10 mg

FORMULA: Fosfato de fludarabina 10,00 mg. Excipientes: Croscarmelosa sódica, Celulosa microcristalina, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Opadry II 85F, Óxido de hierro amarillo E-172, Óxido de hierro rojo c.s.

Código ATC: L01BB05

ACCION TERAPEUTICA: Para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica de células B (LLC). **INDICACIONES:** Tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica de células B (LLC) que no hayan respondido o hayan empeorado durante o después de –como mínimo– un tratamiento que contenga un agente alquilante. **Propiedades farmacodinámicas:** Forclina contiene fosfato de fludarabina un nucleótido fluorado análogo del agente antiviral vidarabina 9-β-D-arabinofuranosiladenina (ara-A) que es relativamente resistente a la desaminación por adenosin-desaminasa. Fosfato de fludarabina se defosforila rápidamente a 2F-ara-A que es captado por las células en cuyo interior se fosforila por la acción de la desoxicitidina transformándose en el trifosfato activo 2F-ara-ATP. Se ha comprobado que este metabolito inhibe la ribonucleótido-reductasa la DNA-polimerasa α/d y a la DNA-primerasa y la DNA-ligasa inhibiendo de este modo la síntesis de DNA. Adicionalmente también se produce una inhibición parcial de la RNA-polimerasa II con la consiguiente reducción de la síntesis proteica. Aunque ciertos aspectos del mecanismo de acción de 2F-ara-ATP no están aún completamente aclarados se piensa que los efectos sobre las síntesis de DNA RNA y proteínas contribuyen conjuntamente a la inhibición del crecimiento celular siendo la inhibición de la síntesis de DNA el factor dominante. Además los estudios *in vitro* han demostrado que la exposición de linfocitos de LLC a 2F-ara-A produce una amplia fragmentación del DNA y muerte celular característica de apoptosis.

Propiedades farmacocinéticas: Farmacocinética plasmática y urinaria de fludarabina (2F-ara-A): La farmacocinética de fludarabina (2F-ara-A) se ha estudiado después de la administración intravenosa por inyección rápida en bolo infusión corta y después de infusión continua así como después de dosificación oral de fludarabina fosfato (2F-ara-AMP). 2F-ara-A mostró un perfil farmacocinético similar en pacientes con LLC. No se encontró una clara correlación entre la farmacocinética del 2F-ara-A y la eficacia terapéutica en pacientes con cáncer. Sin embargo la ocurrencia de neutropenia y cambios en el hematocrito indicaron que la citotoxicidad de fosfato de fludarabina inhibe la hematopoyesis de una manera dosis-dependiente. **Distribución y metabolismo:** 2F-ara-AMP es la prodroga hidrosoluble de fludarabina (2F-ara-A) la cual es rápida y cuantitativamente defosforilada en el organismo humano al nucleósido 2F-ara-A. Otro metabolito la 2F-ara-A-hipoxantina la cual representa el principal metabolito en el perro se observó sólo en una pequeña proporción en humanos. Después de la infusión de una dosis única de 25 mg de 2F-ara-AMP por m² durante 30 minutos a pacientes con LLC 2F-ara-A alcanzó concentraciones plasmáticas máximas promedio de 3.5-3.7 μM hacia el final de la infusión. Los correspondientes niveles de 2F-ara-A después de la quinta dosis mostraron una acumulación moderada con niveles máximos promedio de 4.4-4.8 μM hacia el final de la infusión. Durante un esquema de tratamiento de cinco días los niveles plasmáticos de 2F-ara-A aumentaron en un factor aproximadamente de 2. Se puede excluir la acumulación de 2F-ara-A después de varios ciclos de tratamiento. Los niveles posmáximos se redujeron en tres fases de disposición con una vida media inicial de aproximadamente cinco minutos una vida media intermedia de 1-2 horas y una vida media terminal de aproximadamente 20 horas. Una comparación interestudios de la depuración plasmática total promedio de 79 ml/min/m² (2,2 ml/min/kg) y un volumen promedio de distribución (Vss) de 83 l/m² (2,4 l/kg). Los datos muestran una gran variabilidad interindividuo. Después de la adminis-

tración I.V. y oral de fosfato de fludarabina los niveles plasmáticos de 2F-ara-A y las áreas bajo las curvas de tiempo de los niveles plasmáticos aumentaron linealmente con la dosis mientras que las vidas medias de depuración plasmática y los volúmenes de distribución permanecieron constantes independientemente de la dosis lo cual señala un comportamiento dosis lineal. Después de la administración de dosis orales de fosfato de fludarabina los niveles plasmáticos máximos de 2F-ara-A alcanzaron aproximadamente 20-30% de los correspondientes niveles I.V. hacia el final de la infusión y se presentaron 1-2 horas después de la dosis. La disponibilidad sistémica promedio de 2F-ara-A estuvo en el rango de 50-65% después de dosis únicas y repetidas y fue similar después de la ingestión de una solución o una formulación de tabletas de liberación inmediata. Después de la administración de una dosis oral de 2F-ara-AMP con la administración concomitante de alimentos se observó un ligero aumento (< 10%) de la disponibilidad sistémica (AUC) una ligera reducción de los niveles plasmáticos máximos (C_{max}) de 2F-ara-A y un tiempo retardado de ocurrencia de C_{max}; las vidas medias terminales no se vieron afectadas. **Eliminación:** La eliminación de 2F-ara-A ocurre en gran medida por excreción renal. 40 a 60% de la dosis I.V. administrada se excretó en la orina. Estudios de balance de masa en animales de laboratorio con ³H-2F-ara-AMP mostraron una recuperación completa de las sustancias radiomarcadas en la orina.

Características en los pacientes: Los individuos con alteración de la función renal mostraron una depuración corporal total reducida lo cual señaló la necesidad de una reducción en la dosis. Las investigaciones *in vitro* con proteínas plasmáticas humanas no mostraron una tendencia pronunciada a la fijación proteica de 2F-ara-A. **Farmacocinética celular de fludarabina trifosfato:** 2F-ara-A se transporta activamente a las células leucémicas en donde es refosforilada a monofosfato y posteriormente a di y trifosfato. El trifosfato 2F-ara-ATP representa el principal metabolito intracelular y el único conocido con actividad citotóxica. Se observaron nive-



Absolutamente Confiable

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS USO ORAL

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina





les máximos de 2F-ara-ATP en linfocitos leucémicos de pacientes con LLC en una media de 4 horas los cuales exhibieron una variación considerable con una concentración pico media de aproximadamente 20 μM . Los niveles de 2F-ara-ATP en células leucémicas siempre fueron considerablemente más elevados que los niveles máximos de 2F-ara-A en plasma lo cual indica una acumulación en los sitios diana. La incubación in vitro de linfocitos leucémicos mostró una relación lineal entre la exposición extracelular a 2F-ara-A (productos de la concentración de 2F-ara-A y la duración de la incubación) y el aumento de 2F-ara-ATP intracelular. La eliminación de 2F-ara-ATP a partir de las células diana mostró valores promedio de vida media de 15 y 23 horas.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Niños: No se ha establecido la inocuidad y efectividad de FORCLINA en niños. **Reducción de la función renal:** Las dosis se deben ajustar en pacientes con reducción de la función renal. Si la depuración de creatinina estuviera entre 30 y 70 ml/min la dosis debería reducirse hasta en 50% vigilando cuidadosamente los parámetros hematológicos para evaluar la toxicidad. El tratamiento con FORCLINA está contraindicado si la depuración de creatinina es < 30 ml/min. **Adultos:** FORCLINA debe ser prescrito por un médico calificado con experiencia en el tratamiento antineoplásico. La dosis recomendada es de 40 mg de fosfato de fludarabina/m² de superficie corporal administrados por vía oral diariamente durante cinco días consecutivos en cada período de 28 días. Los comprimidos recubiertos de FORCLINA pueden tomarse con el estómago vacío o bien junto con los alimentos. Los comprimidos recubiertos deben tomarse enteros con agua los comprimidos recubiertos no deben ser partidos ni masticados. La duración del tratamiento depende de la respuesta obtenida y la tolerancia al medicamento. Se recomienda administrar FORCLINA hasta que se obtenga la mayor respuesta (remisión parcial o completa generalmente seis ciclos) y después suspender la administración.

CONTRAINDICACIONES: FORCLINA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a este fármaco o alguno de sus componentes en pacientes con función renal reducida con depuración de creatinina < 30 ml/min y en pacientes con anemia hemolítica descompensada.

PRECAUCIONES: Neurotoxicidad: Durante los estudios publicados de dosis/respuesta en pacientes con leucemia aguda la administración de dosis elevada de fosfato de flu-

darabina se acompañó de efectos neurológicos graves que incluyeron ceguera coma y muerte. Estos efectos neurotóxicos graves se observaron en 36% de los pacientes tratados por vía intravenosa con 96 mg/m²/día durante 5-7 días dosis que corresponde aproximadamente a 4 veces la recomendada para el tratamiento de la LLC. En los pacientes tratados con dosis dentro del rango de las recomendadas para LLC estos fenómenos graves de neurotoxicidad ocurrieron en raras ocasiones (como convulsiones y agitación) o con menos frecuencia (confusión). Los pacientes deberán ser estrechamente observados respecto a indicios de efectos secundarios neurológicos. Se desconoce el efecto de la administración crónica de fosfato de fludarabina sobre el sistema nervioso central. Sin embargo los pacientes toleraron la dosis recomendada en algunos estudios durante periodos relativamente prolongados por lo cual se administraron hasta 26 ciclos de terapia.

Alteración del estado de salud: En pacientes con alteración del estado de salud FORCLINA debe administrarse con precaución y después de una cuidadosa evaluación de la relación riesgo/beneficio. Esto es especialmente válido para pacientes con compromiso severo de la función medular ósea (trombocitopenia anemia y/o granulocitopenia) inmunodeficiencia o con antecedentes de infecciones oportunistas. **Alteración de la función hepática:** No existen datos disponibles con respecto al empleo de FORCLINA en pacientes con compromiso hepático. En este grupo de pacientes FORCLINA debe emplearse con precaución y administrarse si el beneficio percibido supera cualquier riesgo potencial. **Mielosupresión:** En los pacientes tratados con fosfato de fludarabina se han informado casos en estudios realizados de mielosupresión grave especialmente con anemia trombocitopenia y neutropenia. En un estudio de fase I en pacientes con tumores sólidos el tiempo medio transcurrido hasta que se produjeron los recuentos globulares mínimos fue de 13 días (rango de 3 a 25 días) para los granulocitos y de 16 días (rango de 2 a 32 días) para las plaquetas. La mayoría de los pacientes ya tenían deterioro hematológico previo al tratamiento debido a la enfermedad o a tratamientos mielosupresores anteriores. Puede observarse mielosupresión acumulativa. A pesar de que la inhibición medular inducida por la quimioterapia sea reversible en muchos casos la administración de FORCLINA requiere una cuidadosa vigilancia hematológica. FORCLINA es un potente agente antineoplásico con efectos

secundarios tóxicos potencialmente significativos. Los pacientes sometidos a tratamiento deben ser observados estrechamente en relación con posibles signos de toxicidad hematológica y no hematológica. Se recomienda evaluar periódicamente los recuentos de sangre periférica para detectar el desarrollo de anemia neutropenia y trombocitopenia. **Progresión de la enfermedad:** En pacientes con LLC se ha reportado frecuentemente progresión y transformación de la enfermedad (por ejemplo síndrome de Richter). **Transfusión de productos sanguíneos:** Se han observado casos de reacción de injerto contra huésped (reacción de los linfocitos inmunocompetentes transfundidos hacia el huésped) después de transfusión de sangre sin irradiar a pacientes tratados con fosfato de fludarabina. Se ha reportado con una elevada frecuencia el desenlace fatal como consecuencia de esta enfermedad. Por lo tanto en pacientes que precisen transfusiones y que estén siendo o hayan sido tratados con fosfato de fludarabina debe tomarse en consideración únicamente el empleo de sangre irradiada. **Lesiones tumorales de piel:** Se ha informado de la aparición en algunos pacientes de empeoramiento reversible o de exacerbaciones en lesiones preexistentes de cáncer de piel durante o después del tratamiento con fosfato de fludarabina. **Síndrome de lisis tumoral:** Se ha informado de la aparición de síndrome de lisis tumoral asociado al tratamiento con fosfato de fludarabina en pacientes con gran carga tumoral. Puesto que FORCLINA puede inducir una respuesta durante la primera semana de tratamiento deben tomarse precauciones en aquellos pacientes que presentan riesgo de desarrollar esta complicación.

Fenómenos autoinmunes: Se ha informado sobre la aparición durante o después del tratamiento con fosfato de fludarabina de fenómenos autoinmunes que han puesto en peligro la vida del paciente y han sido a veces fatales (por ejemplo anemia hemolítica autoinmune trombocitopenia autoinmune púrpura trombocitopénica penfíngido síndrome de Evans) independientemente de la existencia o no de cualquier antecedente de procesos autoinmunes o del resultado de la prueba de Coombs. La mayoría de estos pacientes reexposados al tratamiento con fosfato de fludarabina volvieron a presentar el cuadro hemolítico. Por lo tanto los pacientes en tratamiento con FORCLINA deberán ser monitorizados cuidadosamente en relación a posibles signos de anemia hemolítica autoinmune (descenso de la hemoglobina asociado a hemólisis y resulta-

do positivo de la prueba de Coombs). En caso de hemólisis se recomienda suspender el tratamiento con FORCLINA. En el caso de anemia hemolítica autoinmune las pautas de tratamiento más habituales son transfusión de sangre irradiada (véase transfusión de productos sanguíneos) y la administración de corticoides. **Reducción de la función renal:** La depuración corporal total del principal metabolito plasmático 2F-ara-A muestra correlación con la depuración de creatinina lo que indica la importancia de la vía de excreción renal para la eliminación de esta sustancia. Los pacientes con función renal disminuida mostraron un incremento de la exposición corporal total al fármaco (AUC de 2F-ara-A). La disponibilidad de datos clínicos en pacientes con alteración de la función renal (depuración de creatinina menor de 70 ml/min) es limitada. Por ello en pacientes con sospecha clínica de alteración renal o con edades superiores a 70 años debe determinarse la depuración de creatinina. Si ésta estuviera entre 30 y 70 ml/min debería reducirse la dosis hasta en 50% vigilando cuidadosamente los parámetros hematológicos para evaluar la toxicidad. El tratamiento con FORCLINA está contraindicado si la depuración de creatinina es < 30 ml/min. **Pacientes ancianos:** Puesto que son limitados los datos disponibles acerca del empleo de fosfato de fludarabina en personas de más de 75 años la administración del preparado en este tipo de pacientes se realizará con precaución. **Anticoncepción:** Tanto las mujeres en edad de concebir como los varones en edad fértil deben adoptar medidas anticonceptivas durante el tratamiento con FORCLINA y los 6 meses posteriores como mínimo. **Inmunizaciones:** Durante y después del tratamiento con FORCLINA debe evitarse la vacunación con organismos vivos. Opciones de retratamiento después de un tratamiento inicial con FORCLINA. Los pacientes que presentan respuesta primaria a FORCLINA tienen una buena posibilidad de responder nuevamente a la monoterapia con FORCLINA. Se debe evitar pasar a los pacientes que no han respondido a una terapia inicial con FORCLINA a un tratamiento con clorambucol porque la mayoría de pacientes que han demostrado ser resistentes a FORCLINA han mostrado resistencia al clorambucol. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA: Embarazo:** Los estudios de embriotoxicidad en animales demostraron un potencial embriotóxico y/o teratogénico lo que plantea un importante riesgo para

humanos a las dosis terapéuticas previstas. Los datos preclínicos en ratas demostraron el paso de fosfato de fludarabina y/o sus metabolitos a través de la barrera placentaria. Se ha reportado un caso de malformación esquelética y cardiaca en el recién nacido después del empleo de Fosfato de fludarabina durante el embarazo temprano. FORCLINA no debe emplearse durante el embarazo. Las mujeres con probabilidad de concebir deben ser prevenidas para que eviten el embarazo y para que si esto ocurriera informen inmediatamente de ello al médico tratante. **Lactancia:** Se desconoce si este fármaco se excreta con la leche materna. Sin embargo existe evidencia de datos clínicos en pacientes con alteración de la función renal (depuración de creatinina menor de 70 ml/min) que el fosfato de fludarabina y/o sus metabolitos pasan de la sangre materna a la leche. Por lo tanto deberá interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con FORCLINA. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Con base en la experiencia del uso intravenoso de fosfato de fludarabina los efectos secundarios más comunes incluyen mielosupresión (neutropenia trombocitopenia y anemia) fiebre y escalofríos e infección incluyendo neumonía. Otros efectos referidos frecuentemente son edema malestar fatiga debilidad neuropatía periférica trastornos visuales anorexia náuseas vómitos diarrea estomatitis y rash cutáneos. Se han registrado infecciones oportunistas serias en pacientes tratados con fosfato de fludarabina. Se han comunicado casos de muerte a consecuencia de reacciones adversas graves. Los efectos secundarios referidos con mayor frecuencia y aquellas reacciones más claramente relacionadas con el preparado se enuncian a continuación según los sistemas orgánicos afectados. Sus tasas de presentación (frecuentes³ 1% infrecuentes³ 0.1% y E 1%) se basan en datos provenientes de ensayos clínicos independientemente de la relación causal con fosfato de fludarabina. Los eventos raros (< 0.1%) se identificaron especialmente a partir de la experiencia de posmercadeo. Organismo en su totalidad: Se han informado frecuentemente fiebre escalofríos infección malestar debilidad y fatiga. **Sistema hemático y linfático:** Efectos hematológicos (neutropenia trombocitopenia y anemia) se han reportado en la mayoría de los pacientes tratados con fosfato de fludarabina. La mielosupresión puede ser de carácter severo y acumulativo. El efecto prolongado de FORCLINA sobre la disminución en el número de linfocitos T puede llevar a un riesgo incrementado de infecciones oportunistas incluyendo

aquellas debidas a reactivación viral latente como por ejemplo leucoencefalopatía multifocal progresiva. Fenómenos autoinmunes clínicamente significativos son infrecuentes en pacientes que reciben FORCLINA. **Trastornos metabólicos y nutricionales:** Se han registrado casos infrecuentes de síndrome de lisis tumoral en pacientes tratados con FORCLINA. Esta complicación puede incluir hiperuricemia, hipercalcemia, hipocalcemia, acidosis metabólica, hipercalcemia, hematuria cristaluria debida a uratos e insuficiencia renal. El comienzo de este síndrome puede ser precedido de dolor en el flanco y hematuria. Se ha reportado frecuentemente la presencia de edema. Son infrecuentes los cambios en los niveles de enzimas hepáticas y pancreáticas. **Sistema nervioso:** Como agitación y convulsiones se presentan en raras ocasiones y la confusión infrecuente-mente. Se ha observado con frecuencia la presencia de neuropatía periférica. **Sentidos especiales:** Los trastornos visuales son eventos frecuentemente informados en pacientes tratados con fosfato de fludarabina. En casos raros se ha presentado neuritis óptica neuropatía óptica y ceguera. **Organismo en su totalidad:** Se han informado frecuentemente fiebre escalofríos infección malestar debilidad y fatiga. Sistema hemático y linfático: Efectos hematológicos (neutropenia trombocitopenia y anemia) se han reportado en la mayoría de los pacientes tratados con FORCLINA. La mielosupresión puede ser de carácter severo y acumulativo. El efecto prolongado de FORCLINA sobre la disminución en el número de linfocitos T puede llevar a un riesgo incrementado de infecciones oportunistas incluyendo

