

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Beneflur® 50 mg polvo para solución para inyectable o perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 50 mg de fosfato de fludarabina (DOE).

1 ml de solución reconstituida contiene 25 mg de fosfato de fludarabina.

Lista de excipientes, véase epígrafe 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para inyección o perfusión.

Liofilizado blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la leucemia linfocítica crónica de células B (LLC-B) en pacientes con suficiente reserva medular.

El tratamiento en primera línea con Beneflur® 50 mg polvo para solución debe instaurarse sólo en pacientes con enfermedad avanzada, estadios de Rai III/IV (estadio de Binet C), o en estadios de Rai I/II (estadio de Binet A/B) si el paciente presenta síntomas relacionados con la enfermedad o evidencia de progresión de la enfermedad.

4.2 Posología y forma de administración

Beneflur® 50 mg polvo para solución debe administrarse bajo la supervisión de un médico cualificado, con experiencia en el tratamiento antineoplásico.

Se recomienda firmemente administrar Beneflur® 50 mg polvo para solución exclusivamente por vía intravenosa. Aunque no se ha informado de ningún caso en el que la administración paravenosa de Beneflur® 50 mg polvo para solución haya dado lugar a reacciones locales adversas graves, debe evitarse la administración paravenosa no intencionada del preparado.

- **Adultos**

La dosis recomendada es 25 mg de fosfato de fludarabina /m² de superficie corporal, administrados por vía intravenosa, diariamente durante 5 días consecutivos cada 28 días. El contenido de un vial se disuelve en 2 ml de agua para inyectables. Cada ml de la solución reconstituida resultante contiene 25 mg de fosfato de fludarabina.

La dosis requerida (calculada sobre la base de la superficie corporal del paciente) de la solución reconstituida se aspira en una jeringa. Para la administración intravenosa en bolus, esta solución se diluye adicionalmente con 10 ml de cloruro sódico 0,9%. Alternativamente, para la perfusión, la dosis requerida puede diluirse en 100 ml de cloruro sódico 0,9% y se profundirá durante aproximadamente 30 minutos (véase epígrafe 6.6).

La duración óptima del tratamiento no ha sido claramente establecida. La duración del tratamiento depende del éxito del tratamiento y de la tolerancia al fármaco.

Se recomienda que Beneflur® 50 mg polvo para solución se administre hasta alcanzar una respuesta (generalmente alcanzada con 6 ciclos) y después se debería suspender la administración del medicamento.

- **Insuficiencia hepática:**

No hay datos disponibles acerca del uso de Beneflur® 50 mg polvo para solución en pacientes con insuficiencia hepática. En este grupo de pacientes, Beneflur® 50 mg polvo para solución debe administrarse con precaución y siempre que el beneficio esperado supere los riesgos potenciales.

- **Insuficiencia renal:**

El aclaramiento corporal total del principal metabolito plasmático, 2-F-ara-A, se correlaciona con el aclaramiento de creatinina, lo que indica la importancia de la vía de excreción renal para la eliminación de esta sustancia. Los pacientes con disminución de la función renal presentaron un aumento de la exposición corporal total al fármaco (área bajo la curva (AUC) de 2F-ara-A). La disponibilidad de datos clínicos en pacientes con alteración de la función renal (aclaramiento de creatinina menor de 70 ml/min) es limitada. Por tanto, ante la sospecha clínica de insuficiencia renal o en pacientes mayores de 70 años, debe determinarse el aclaramiento de creatinina. Si éste estuviera entre 30 y 70 ml/min, debe reducirse la dosis hasta un 50 % vigilando cuidadosamente los parámetros hematológicos para valorar la toxicidad. Beneflur® 50 mg polvo para solución está contraindicado si el aclaramiento de creatinina es < 30 ml/min.

- **Niños**

La seguridad y la eficacia de Beneflur® 50 mg polvo para solución en niños no han sido establecidas.

4.3 Contraindicaciones

Beneflur® 50 mg polvo para solución está contraindicado

- en aquellos pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes,
- en pacientes con alteración de la función renal con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min,
- y en pacientes con anemia hemolítica descompensada.
- durante el embarazo y la lactancia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Durante los estudios de escalada de dosis en pacientes afectos de leucemia aguda, la administración de dosis elevadas de Beneflur® 50 mg polvo para solución se acompañó de efectos neurológicos graves que incluyeron ceguera, coma y muerte. Esta toxicidad grave sobre el sistema nervioso central se observó en el 36 % de los pacientes tratados con dosis que corresponden aproximadamente a 4 veces (96 mg/m²/día durante 5-7 días) la dosis recomendada para el tratamiento de la LLC. En los pacientes tratados en el rango de las dosis recomendadas para la LLC apareció toxicidad grave en el sistema nervioso central en raras ocasiones (coma, convulsiones y agitación) o poco frecuentemente (confusión). Se deberá vigilar estrechamente la aparición de efectos secundarios neurológicos en todos los pacientes.

Se desconoce el efecto de la administración crónica de Beneflur® 50 mg polvo para solución sobre el sistema nervioso central. Sin embargo, en algunos estudios en que el fármaco fue administrado durante

períodos relativamente largos, los pacientes toleraron la dosis recomendada, recibiendo hasta 26 ciclos de tratamiento.

En pacientes con deterioro del estado de salud se debe administrar Beneflur® 50 mg polvo para solución con precaución y tras una cuidadosa consideración del riesgo / beneficio. Esto se debe aplicar especialmente en pacientes con insuficiencia medular severa (trombocitopenia, anemia y/o granulocitopenia), inmunodeficiencia o con antecedentes de infecciones oportunistas

En los pacientes tratados con Beneflur® 50 mg polvo para solución se ha informado de casos de mielosupresión grave, especialmente con anemia, trombocitopenia y neutropenia. En un estudio de fase I en pacientes con tumores sólidos, la mediana del tiempo transcurrido hasta que se produjeron los recuentos celulares 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 un deterioro hematológico previo al tratamiento, debido a la enfermedad o a tratamientos mielosupresores anteriores. Puede observarse una mielosupresión acumulativa. A pesar de que la inhibición medular inducida por la quimioterapia es a menudo reversible en muchos casos, la administración de fosfato de fludarabina requiere una cuidadosa vigilancia hematológica.

Beneflur® 50 mg polvo para solución es un potente agente antineoplásico con efectos secundarios tóxicos potencialmente significativos. Los pacientes sometidos a tratamiento deben ser observados estrechamente para detectar posibles signos de toxicidad hematológica y no hematológica. Se recomienda realizar periódicamente recuentos en sangre periférica para detectar la aparición de anemia, neutropenia y trombocitopenia.

Al igual que con otros fármacos citotóxicos, se debe prestar atención con el fosfato de fludarabina cuando además se haya considerado la obtención de células progenitoras hematopoyéticas.

Se han observado casos de enfermedad injerto contra huésped (reacción causada por los linfocitos inmunocompetentes transfundidos al huésped) asociados a una transfusión de sangre no irradiada a pacientes tratados con Beneflur® 50 mg polvo para solución. Dado que con mucha frecuencia se ha informado de casos de desenlace fatal a consecuencia de esta enfermedad, en aquellos pacientes que precisen transfusiones sanguíneas y que estén siendo o hayan sido tratados con Beneflur® 50 mg polvo para solución, sólo se debe administrar sangre previamente irradiada.

Se ha informado en algunos pacientes del empeoramiento reversible o de la reactivación de lesiones de un cáncer de piel preexistente, durante o después del tratamiento con Beneflur® 50 mg polvo para solución.

Se ha informado de la aparición del síndrome de lisis tumoral asociado al tratamiento con Beneflur en pacientes diagnosticados de LLC con gran carga tumoral. Puesto que Beneflur® 50 mg polvo para solución puede inducir una respuesta ya durante la primera semana de tratamiento, deben tomarse precauciones en aquellos pacientes que presenten riesgo de desarrollar esta complicación.

Durante o después del tratamiento con Beneflur® 50 mg polvo para solución, e independientemente de la existencia o no de antecedentes de procesos autoinmunes o del resultado de la prueba de Coombs, se ha notificado la aparición de fenómenos autoinmunes (p. ej. anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia autoinmune, púrpura trombocitopénica, pénfigo y síndrome de Evans) que han puesto en peligro la vida del paciente y en ocasiones con desenlace fatal. La mayoría de estos pacientes con anemia hemolítica reexpuestos al tratamiento con Beneflur® volvieron a presentar el cuadro hemolítico. En los pacientes tratados con Beneflur® 50 mg polvo para solución se deben vigilar estrechamente los signos y síntomas de hemólisis.

Por lo tanto, los pacientes en tratamiento con Beneflur® 50 mg polvo para solución deberán ser monitorizados cuidadosamente en relación con la posible aparición de signos de anemia hemolítica

autoinmune (descenso de la hemoglobina asociado a hemólisis y prueba de Coombs positiva). En caso de hemólisis, se recomienda interrumpir el tratamiento con Beneflur® 50 mg polvo para solución. En caso de anemia hemolítica autoinmune, las pautas de tratamiento más habituales son la transfusión de sangre (irradiada, véase el párrafo de enfermedad de injerto contra huésped) y la administración de corticoides.

Puesto que son limitados los datos sobre el empleo de Beneflur® 50 mg polvo para solución en ancianos (mayores de 75 años), la administración del preparado en este tipo de pacientes se realizará con precaución.

No se dispone de datos sobre la utilización de Beneflur® 50 mg polvo para solución en niños. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con Beneflur® 50 mg polvo para solución en niños.

Tanto las mujeres en edad fértil como los varones, deben adoptar medidas anticonceptivas durante el tratamiento con Beneflur® 50 mg polvo para solución y durante al menos los 6 meses posteriores a su finalización.

Durante y después del tratamiento con Beneflur® 50 mg polvo para solución debe evitarse la vacunación con microorganismos vivos.

Debe evitarse el cambio desde el tratamiento inicial con Beneflur® a clorambucil en no respondedores a Beneflur® 50 mg polvo para solución, ya que la mayoría de los pacientes que han sido resistentes a Beneflur® 50 mg polvo para solución han mostrado resistencia al clorambucil.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se recomienda el empleo de Beneflur® 50 mg polvo para solución en combinación con pentostatina (desoxicofurcina), debido a que en un ensayo clínico en el que se asociaron estas dos sustancias para el tratamiento de la LLC refractaria, se observó una incidencia de toxicidad pulmonar fatal inaceptablemente elevada.

La eficacia terapéutica de Beneflur® 50 mg polvo para solución puede ser reducida por dipiridamol y otros inhibidores de la captación de adenosina.

En pacientes con leucemia mieloblástica aguda (LMA) y LLC se observó una interacción farmacocinética durante el tratamiento combinado con fosfato de fludarabina y Ara-C. Ensayos clínicos y experimentos *in vitro* con líneas celulares tumorales, demostraron niveles intracelulares elevados de Ara-CTP en las células leucémicas en términos de concentraciones máximas intracelulares así como exposición intracelular (AUC) en el tratamiento combinado de Beneflur® 50 mg polvo para solución y Ara-C. Las concentraciones plasmáticas de Ara-C y la tasa de eliminación de Ara-CTP no fueron afectadas.

4.6 Embarazo y lactancia

- Embarazo

Beneflur® 50 mg polvo para solución está contraindicado en caso de embarazo.

Se debe advertir a las pacientes en edad fértil que eviten quedarse embarazadas y que informen inmediatamente al médico que las está tratando si esto ocurriera.

La experiencia en seres humanos que apoya los hallazgos de los estudios de toxicidad embrionaria en animales es muy limitada, ésta demuestra un potencial embriotóxico y/o teratogénico a la dosis

terapéutica. Los datos preclínicos en ratas demostraron el paso del fosfato de fludarabina y/o de sus metabolitos a través de la barrera feto-placentaria.

- Lactancia

La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con Beneflur® 50 mg polvo para solución.

Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche materna.

Sin embargo, los datos preclínicos ponen de manifiesto que el fosfato de fludarabina y/o sus metabolitos pasan de la sangre materna a la leche materna.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria

No se ha evaluado el efecto del tratamiento con Beneflur® 50 mg polvo para solución sobre la capacidad del paciente para conducir vehículos o utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes son: mielosupresión (neutropenia, trombocitopenia y anemia), infecciones inclusive la neumonía, fiebre, náuseas, vómitos y diarrea. Otras reacciones frecuentes son: fatiga, debilidad, estomatitis, malestar, anorexia, edemas, escalofríos, neuropatía periférica, alteraciones visuales y erupciones cutáneas. En pacientes tratados con Beneflur® 50 mg polvo para solución se han producido infecciones oportunistas graves. Se han comunicado casos de muerte a consecuencia de reacciones adversas graves.

Las reacciones adversas más frecuentes y las reacciones más claramente relacionadas con el medicamento pueden agruparse ordenadas por aparatos y sistemas corporales, independientemente de su gravedad. Su frecuencia (frecuentes: $\geq 1\%$, poco frecuentes: $\geq 0,1\%$ y $< 1\%$) se basa en datos de ensayos clínicos independientemente de su relación causal con Beneflur® 50 mg polvo para solución. Las reacciones raras ($< 0,1\%$) han sido identificadas principalmente después de su comercialización.

Sistémicas

Se han comunicado frecuentemente casos de infección, fiebre, fatiga, debilidad, malestar general y escalofríos.

Sistema hematológico y linfático

En la mayoría de los pacientes tratados con Beneflur® 50 mg polvo para solución se han observado trastornos hematológicos (neutropenia, trombocitopenia y anemia). La mielosupresión puede ser grave y acumulativa. El efecto prolongado de Beneflur® 50 mg polvo para solución sobre la disminución del número de linfocitos T puede producir un incremento del riesgo de infecciones oportunistas, incluyendo aquellas debidas a reactivaciones virales latentes, p. ej., Herpes zóster, virus Epstein-Barr (VEB) o leucoencefalopatía multifocal progresiva (véase el epígrafe 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”). En pacientes inmunocomprometidos se ha observado la evolución de infecciones/reactivaciones del VEB hacia trastornos linfoproliferativos asociados al VEB.

En raros casos se ha descrito la aparición de síndromes mielodisplásicos(SMD) en pacientes tratados con Beneflur® 50 mg polvo para solución. La mayoría de estos pacientes además recibieron tratamiento previo, concomitante o posterior con agentes alquilantes, o irradiación. Beneflur® 50 mg polvo para solución en monoterapia no se ha relacionado con un incremento del riesgo de desarrollar síndromes mielodisplásicos.

Poco frecuentemente se han observado fenómenos autoinmunes clínicamente significativos en pacientes en tratamiento con Beneflur® 50 mg polvo para solución (véase el epígrafe 4.4).

Trastornos metabólicos y nutricionales

En pacientes tratados con Beneflur® 50 mg polvo para solución se ha observado, con poca frecuencia, síndrome de lisis tumoral. Esta complicación puede incluir hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, acidosis metabólica, hiperpotasemia, hematuria, cristaluria (cristales de urato en orina) e insuficiencia renal. La aparición de este síndrome puede ser precedida por dolor en el costado y hematuria.

La aparición de edemas se ha comunicado frecuentemente.

Con poca frecuencia se presentan alteraciones en las concentraciones de las enzimas hepáticas y pancreáticas.

Sistema nervioso

Se ha observado frecuentemente la aparición de neuropatía periférica. La confusión es poco frecuente. En raras ocasiones se producen coma, agitación y convulsiones.

Órganos de los sentidos

Con frecuencia se describen trastornos visuales en los pacientes tratados con Beneflur® 50 mg polvo para solución. En raras ocasiones se ha informado de la aparición de neuritis óptica, neuropatía óptica y ceguera.

Aparato respiratorio

Asociado al tratamiento con Beneflur® 50 mg polvo para solución se ha observado frecuentemente la aparición de neumonía. Se han observado con poca frecuencia reacciones de hipersensibilidad pulmonar a Beneflur® 50 mg polvo para solución (infiltrados pulmonares/ neumonitis/ fibrosis) asociadas con la aparición de disnea y tos.

Aparato digestivo

Son frecuentes los trastornos gastrointestinales tales como náuseas y vómitos, diarrea, estomatitis y anorexia. Se han comunicado con poca frecuencia casos de hemorragia gastrointestinal en pacientes tratados con Beneflur® 50 mg polvo para solución, debidos principalmente a la trombocitopenia.

Aparato cardiovascular

En raras ocasiones se ha descrito la aparición de insuficiencia cardíaca y arritmias en pacientes tratados con Beneflur® 50 mg polvo para solución.

Aparato urogenital

En pacientes tratados con Beneflur® 50 mg polvo para solución en raras ocasiones se ha comunicado cistitis hemorrágica.

Piel y órganos anejos

Se han observado frecuentemente erupciones cutáneas en pacientes tratados con Beneflur® 50 mg polvo para solución.

En raras ocasiones, puede desarrollarse un síndrome de Stevens-Johnson o una necrolisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell).

4.9 Sobredosis

Las dosis elevadas de Beneflur® 50 mg polvo para solución se han asociado con efectos tóxicos irreversibles sobre el sistema nervioso central, caracterizados por ceguera retardada, coma y muerte; asimismo también se han asociado con trombocitopenia y neutropenia graves, debido a la supresión de la médula ósea. No se conoce ningún antídoto específico para la sobredosis con Beneflur® 50 mg polvo para solución. El tratamiento consiste en suspender la administración del fármaco e instaurar un tratamiento de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos.

Código ATC: L01B B05

Beneflur® 50 mg polvo para solución contiene fosfato de fludarabina, un nucleótido fluorado hidrosoluble, análogo del agente antivírico vidarabina, 9-β-D-arabinofuranosiladenina (ara-A), que es relativamente resistente a la desaminación por la adenosín-desaminasa.

El 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 desoxicitidin-kinasa, transformándose en el trifosfato activo, 2F-ara-ATP. Se ha comprobado que este metabolito inhibe la ribonucleótido-reductasa, la DNA-polimerasa α, δ y ε, la DNA-primasa 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 2-F-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 mostrado que la exposición de linfocitos de LLC a 2F-ara-A, desencadena una fragmentación extensa del DNA y la muerte celular característica de la apoptosis.

En un ensayo de fase III comparando Beneflur® 50 mg polvo para solución frente a clorambucil (40 mg/m² cada 4 semanas), en 195 y 199 pacientes con LLC-B sin tratamiento previo respectivamente, se observaron los siguientes resultados: incremento estadísticamente significativo en la tasa global de respuestas y en la tasa de respuestas completas con Beneflur® 50 mg polvo para solución en primera línea frente a clorambucil (61,1 % vs. 37,6 % y 14,9 % vs. 3,4 % respectivamente); prolongación estadísticamente significativa de la duración de la respuesta (19 vs. 12,2 meses) y del tiempo hasta progresión (17 vs. 13,2 meses) en el grupo tratado con Beneflur® 50 mg polvo para solución. La mediana de supervivencia fue de 56,1 meses en el grupo tratado con Beneflur® 50 mg polvo para solución y de 55,1 meses en el grupo tratado con clorambucil, sin demostrarse una diferencia estadísticamente significativa en el estado general. La proporción de pacientes que desarrollaron toxicidad fue similar en el grupo de Beneflur® 50 mg polvo para solución (89,7%) frente al grupo de clorambucil (89,9%). Aunque la diferencia en la incidencia global de toxicidad hematológica entre los

dos grupos de tratamiento no resultó estadísticamente significativa, una proporción de pacientes del grupo tratado con Beneflur® 50 mg polvo para solución presentó una toxicidad leucocitaria ($p=0,0054$) y linfocitaria ($p=0,0240$) significativamente mayor que del grupo tratado con clorambucil. La proporción de pacientes que presentaron náuseas, vómitos y diarrea en el grupo de Beneflur® 50 mg polvo para solución fue significativamente menor ($p<0,0001$, $p<0,0001$ y $p=0,0489$ respectivamente) respecto al grupo tratado con clorambucil. También el grupo tratado con Beneflur® 50 mg polvo para solución presentó una proporción significativamente menor de pacientes con toxicidad hepática ($p=0,0487$) frente al grupo tratado con clorambucil.

Los pacientes que responden primariamente a Beneflur® 50 mg polvo para solución es probable que respondan de nuevo a la monoterapia con Beneflur® 50 mg polvo para solución.

En un ensayo aleatorizado en el que se comparó Beneflur® 50 mg polvo para solución frente al esquema de ciclofosfamida, adriamicina y prednisona (CAP), en 208 pacientes con LLC en estadio B o C de Binet, se observaron los siguientes resultados en el subgrupo de 103 pacientes que habían sido tratados previamente: la tasa global de respuestas y la tasa completa de respuestas fueron más altas en el grupo tratado con Beneflur® 50 mg polvo para solución en comparación con las observadas en el grupo tratado con CAP (45 % vs. 26 % y 13 % vs. 6 %, respectivamente); la duración de la respuesta y la supervivencia global fueron similares en ambos grupos de tratamiento. Durante el período de tratamiento establecido de 6 meses, el número de fallecimientos en el grupo de Beneflur® 50 mg polvo para solución fue de 9 frente a 4 en el grupo de CAP.

Los análisis realizados posteriormente utilizando solamente datos relativos a un período de seguimiento de hasta seis meses después del inicio del tratamiento, revelaron una diferencia en las curvas de supervivencia entre los pacientes tratados con Beneflur® 50 mg polvo para solución y con CAP, a favor de CAP en el subgrupo de pacientes tratados previamente con estadio C de Binet.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

- Farmacocinética de fludarabina (2F-ara-A) en plasma y orina

La farmacocinética de fludarabina (2F-ara-A) ha sido estudiada tras la administración intravenosa de fosfato de fludarabina (Beneflur®, 2F-ara-AMP) en inyección rápida en bolus, en perfusión de corta duración y en perfusión continua.

2F-ara AMP es un profármaco hidrosoluble, que se defosforila rápida y completamente en el organismo humano al nucleósido fludarabina (2F-ara-A). Tras la perfusión a pacientes con cáncer de una dosis única de 25 mg de 2F-ara-AMP por m^2 durante 30 minutos, el 2F-ara-A alcanzó unas concentraciones plasmáticas máximas medias de 3,5-3,7 μM , al final de la perfusión. Las concentraciones correspondientes de 2F-ara-A tras la quinta dosis mostraron una acumulación moderada, con concentraciones máximas medias de 4,4-4,8 μM al final de la perfusión. Durante un régimen de tratamiento de 5 días, las concentraciones plasmáticas mínimas de 2F-ara-A aumentaron en un factor de aproximadamente 2. Por lo tanto, tras varios ciclos de tratamiento, puede excluirse una acumulación de 2F-ara-A. Las concentraciones plasmáticas post-máximas disminuyeron siguiendo una cinética de disposición trifásica con una semivida inicial de aproximadamente 5 minutos, una semivida intermedia de 1-2 horas y una semivida terminal de aproximadamente 20 horas.

Una comparación entre estudios de los resultados farmacocinéticos de 2F-ara-A mostró un aclaramiento plasmático total medio (CL) de 79 ± 40 ml/min/ m^2 ($2,2 \pm 1,2$ ml/min/kg) y un volumen de distribución medio (V_{ss}) de 83 ± 55 l/ m^2 ($2,4 \pm 1,6$ l/kg). Los datos mostraron una variabilidad interindividual alta. Las concentraciones plasmáticas de 2F-ara-A y las áreas bajo la curva de concentración plasmática-tiempo aumentaron linealmente con las dosis; mientras que las semividas, el

aclaramiento del plasma y los volúmenes de distribución permanecieron constantes e independientes de la dosis, lo que indica un comportamiento dosis lineal.

La aparición de neutropenia y cambios en el hematocrito indican que la citotoxicidad del fosfato de fludarabina deprime la hematopoyesis de un modo dosis dependiente .

La eliminación de 2F-ara-A se produce principalmente por excreción renal. Del 40 % al 60 % de la dosis administrada por vía i.v. fue excretada en la orina. Estudios de equilibrio de masas en animales de laboratorio con ³H-2F-ara-AMP mostraron una recuperación completa en la orina de las sustancias marcadas radiactivamente. Otro metabolito, 2F-ara-hipoxantina, que representa el metabolito mayoritario en el perro, fue detectado sólo en humanos en pequeñas cantidades. Los pacientes con alteración de la función renal mostraron una reducción del aclaramiento corporal total, lo que indica la necesidad de reducir la dosis en tales casos. Las investigaciones *in vitro* con proteínas plasmáticas humanas no han mostrado que el 2F-ara-A tenga una tendencia pronunciada a unirse a proteínas.

- Farmacocinética celular del trifosfato de fludarabina

2F-ara-A es transportado de forma activa al interior de las células leucémicas donde es refosforilado formando el monofosfato y, subsiguientemente, el difosfato y el trifosfato. El trifosfato, 2F-ara-ATP, es el principal metabolito intracelular y el único conocido con actividad citotóxica. Se observaron concentraciones máximas de 2F-ara-ATP en los linfocitos leucémicos de los pacientes con LLC, con una mediana de tiempo de 4 horas y mostraron una variación considerable, siendo la mediana de la concentración máxima (pico) de aproximadamente 20 µM. Las concentraciones de 2F-ara-ATP en células leucémicas fueron siempre considerablemente superiores a las concentraciones máximas de 2F-ara-A en el plasma, lo que indica una acumulación en los lugares diana. La incubación *in-vitro* de linfocitos leucémicos puso de manifiesto una relación lineal entre la exposición extracelular de 2F-ara-A (producto de la concentración de 2F-ara-A y duración de la incubación) y el enriquecimiento intracelular de 2F-ara-ATP. La mediana de la semivida de eliminación de 2F-ara-ATP de las células diana presentó unos valores comprendidos entre 15 y 23 horas.

No se encontró una correlación clara entre la farmacocinética de 2F-ara-A y la eficacia del tratamiento en los pacientes con cáncer.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad aguda, dosis únicas de fosfato de fludarabina produjeron síntomas graves de intoxicación o muerte con dosis superiores en aproximadamente dos órdenes de magnitud a la dosis terapéutica. Como era de esperar para un compuesto citotóxico, se afectaron la médula ósea, los órganos linfoides, la mucosa gastrointestinal, los riñones y las gónadas masculinas. En los pacientes se observaron efectos secundarios graves con dosis más cercanas a la dosis terapéutica recomendada (factor 3 a 4) e incluyeron neurotoxicidad grave en ocasiones con resultado letal (véase el epígrafe 4.9).

Estudios de toxicidad sistémica después de la administración repetida de fosfato de fludarabina mostraron también los efectos previstos sobre los tejidos de proliferación rápida, por encima de una dosis umbral. La gravedad de las manifestaciones morfológicas aumentó con los niveles de dosis y con la duración del tratamiento y los cambios observados fueron generalmente considerados reversibles. En principio, la experiencia disponible del empleo terapéutico de Beneflur® 50 mg polvo para solución indica un perfil toxicológico comparable en humanos, aunque se han observado en pacientes efectos adversos adicionales tales como neurotoxicidad (véase el epígrafe 4.8).

Los resultados de los estudios de embriotoxicidad en animales revelaron un potencial teratogénico del fosfato de fludarabina. En vista del escaso margen de seguridad entre la dosis teratogénica en animales

y la dosis terapéutica en humanos, así como por analogía con otros antimetabolitos que presuntamente interfieren con el proceso de diferenciación, el empleo terapéutico de Beneflur® 50 mg polvo para solución se asocia con un riesgo relevante de efectos teratogénicos en humanos (véase el epígrafe 4.6).

En un ensayo citogenético *in vitro* se ha observado que el fosfato de fludarabina induce aberraciones cromosómicas, causando daños en el ADN en una prueba de intercambio de cromátidas hermanas y un aumento de la tasa de micronúcleos en la prueba *in vivo* de micronúcleos de ratón, pero las pruebas de mutaciones genéticas y el test de dominancia letal en ratones machos dieron resultados negativos. Así, el potencial mutagénico se demostró en células somáticas pero no pudo ser demostrado en células germinales.

La conocida actividad del fosfato de fludarabina sobre el ADN y los resultados del test de mutagénesis forman la base para la sospecha de un potencial carcinogénico. No se ha realizado ningún estudio en animales que investigue directamente la cuestión de la carcinogenicidad, puesto que la sospecha de un mayor riesgo de aparición de segundas neoplasias debidas al tratamiento con Beneflur® 50 mg polvo para solución puede verificarse exclusivamente mediante datos epidemiológicos.

De acuerdo con los resultados de los experimentos en animales, no cabe esperar irritación local importante en el lugar de la inyección tras la administración intravenosa de fosfato de fludarabina. Incluso en casos de inyecciones mal administradas, no se observó irritación local relevante tras la administración paravenosa, intraarterial e intramuscular de una solución acuosa de 7,5 mg de fosfato de fludarabina / ml.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Relación de excipientes

Manitol.
Hidróxido sódico (para ajustar el pH a 7,7).

6.2 Incompatibilidades

No debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Período de validez

Cuando se presenta en su envase para comercialización: 3 años.

La estabilidad física y química para su uso tras su reconstitución ha sido demostrada durante 7 días a 4 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe ser utilizado inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos y las condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario y no deberían exceder las 24 horas a 2 a 8 °C u 8 horas a temperatura ambiente.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Para su conservación después de la reconstitución o dilución, véase el epígrafe 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Viales de 10 ml de vidrio tipo I, incoloro, que contienen 50 mg de fosfato de fludarabina.

Cada envase contiene 5 viales.

6.6 Instrucciones de uso, manipulación y eliminación

• Reconstitución

Beneflur® 50 mg polvo para solución debe prepararse para inyección parenteral añadiendo, en condiciones asépticas, agua estéril para inyectables. Al reconstituirse con 2 ml de agua estéril para inyectables, el polvo debe disolverse totalmente en 15 segundos como máximo. Cada ml de la solución resultante contiene 25 mg de fosfato de fludarabina, 25 mg de manitol, e hidróxido sódico para ajustar el pH a 7,7. El rango de pH del producto final es de 7,2 - 8,2.

• Dilución

La dosis requerida (calculada en base a la superficie corporal del paciente) se extrae a la jeringa.

Para la inyección intravenosa en bolus, esta dosis se diluye adicionalmente con 10 ml de cloruro sódico al 0,9 %.

Alternativamente, para la perfusión, la dosis requerida puede diluirse en 100 ml de cloruro sódico al 0,9 % y perfundirse durante aproximadamente 30 minutos.

En estudios clínicos el producto se ha diluido en 100 ó 125 ml de solución de dextrosa al 5 % para inyección o de cloruro sódico al 0,9 %.

• Inspección antes de su utilización

La solución reconstituida debe ser clara e incolora. Debe ser inspeccionada visualmente antes de ser utilizada.

Únicamente las soluciones claras e incoloras, sin partículas, deben ser utilizadas. Beneflur® 50 mg polvo para solución no debe ser utilizado en caso de que el envase esté defectuoso.

• Manipulación y eliminación

Beneflur® 50 mg polvo para solución no debe ser manipulado por mujeres embarazadas.

Deben seguirse los procedimientos y medidas pertinentes para el adecuado manejo, que se efectuará de acuerdo con los requerimientos locales para los medicamentos citotóxicos.

Debe tenerse precaución en el manejo y preparación de la solución de Beneflur® 50 mg polvo para solución. Se recomienda el empleo de guantes de látex y gafas de seguridad, para evitar el riesgo de contacto en el caso de rotura del vial o de derramamiento accidental. Si la solución entrara en contacto con la piel o las mucosas, se lavará a fondo el área afectada, con agua y jabón. En el caso de contacto con los ojos, se lavarán con abundante cantidad de agua. Debe evitarse también su inhalación.

Este medicamento es de una sola utilización. Cualquier solución sobrante o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requerimientos locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Química Farmacéutica Bayer, S.A.
Pau Claris, 196
08037 Barcelona

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Procedimiento antiguo de concertación nº 55

Autorización nacional nº Reg. 60.616

**9. FECHA DE PRIMERA AUTORIZACIÓN/REVALIDACIÓN DE LA
AUTORIZACIÓN**

17 Julio 1995.

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2006.