

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Beneflur 10 mg comprimidos recubiertos.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 10 mg de fosfato de fludarabina.

Para los excipientes véase el apartado 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto.

Comprimidos oblongos de color salmón marcados por una cara con “LN” en un hexágono regular.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

Tratamiento en primera línea con Beneflur 10 mg comprimidos recubiertos, 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 10 mg comprimidos recubiertos debe ser prescrito por un médico cualificado, con experiencia en el tratamiento antineoplásico.

- **Adultos**

La dosis recomendada es de 40 mg de fosfato de fludarabina/m² de superficie corporal administrados por vía oral diariamente durante 5 días consecutivos cada 28 días. Esta dosis equivale a 1,6 veces la dosis intravenosa recomendada de fosfato de fludarabina (25 mg/m² de superficie corporal al día).

La siguiente tabla proporciona una orientación para determinar el número de comprimidos recubiertos de Beneflur 10 mg que se deben administrar:

Área de superficie corporal (ASC) [m ²]	Dosis diaria total calculada en base al ASC (redondeada al alza o a la baja al número entero más cercano) [mg/día]	Número de comprimidos diario (dosis total diaria)
0,75 – 0,88	30 – 35	3 (30 mg)
0,89 – 1,13	36 – 45	4 (40 mg)
1,14 – 1,38	46 – 55	5 (50 mg)
1,39 – 1,63	56 – 65	6 (60 mg)
1,64 – 1,88	66 – 75	7 (70 mg)
1,89 – 2,13	76 – 85	8 (80 mg)
2,14 – 2,38	86 – 95	9 (90 mg)
2,39 – 2,50	96 – 100	10 (100 mg)

Beneflur 10 mg comprimidos recubiertos puede administrarse en ayunas o con alimentos. Los comprimidos se deben tragar enteros con un poco de agua, sin masticarlos ni romperlos.

La duración del tratamiento depende del éxito del tratamiento y de la tolerancia al fármaco. Se debe administrar Beneflur 10 mg comprimidos recubiertos hasta conseguir la mejor respuesta (remisión completa o parcial, generalmente 6 ciclos), suspendiendo después la administración del fármaco.

En los pacientes sometidos a tratamiento con Beneflur 10 mg comprimidos recubiertos se debe vigilar estrechamente la respuesta y la toxicidad. La dosis debe ajustarse individualmente de forma cuidadosa de acuerdo con la toxicidad hematológica observada.

Durante el primer ciclo de tratamiento (inicio del tratamiento con Beneflur 10 mg comprimidos recubiertos) no se recomiendan ajustes de dosis (excepto en pacientes con alteración de la función renal, véase el apartado 4.2).

Si al inicio del siguiente ciclo los recuentos celulares son demasiado bajos para administrar la dosis recomendada, y existen evidencias de que el tratamiento se asocia a mielosupresión, el ciclo de tratamiento planificado debe posponerse hasta que el recuento de granulocitos sea superior a $1,0 \times 10^9/l$ y el de plaquetas superior a $100 \times 10^9/l$. El tratamiento sólo debe posponerse hasta un máximo de dos semanas. Si los recuentos de granulocitos y de plaquetas no se han recuperado tras las dos semanas de retraso, la dosis debe reducirse en función de los ajustes de dosis sugeridos en la tabla que se muestra a continuación.

Granulocitos y /o Plaquetas [10 ⁹ /l]		Dosis de fosfato de fludarabina
0,5 – 1,0	50 – 100	30 mg/m ² /día
< 0,5	< 50	20 mg/m ² /día

La dosis no debe reducirse si la trombocitopenia está relacionada con la enfermedad.

Si un paciente no responde al tratamiento después de dos ciclos, y muestra una toxicidad hematológica escasa o nula, se debe considerar un ajuste de dosis cuidadoso en los ciclos posteriores de tratamiento con dosis mayores de fosfato de fludarabina.

- **Pacientes con disminución de la función hepática o renal**

En los pacientes con la función renal disminuida se debe ajustar la dosis. Se reducirá hasta en un 50 % cuando el aclaramiento de creatinina esté entre 30 y 70 ml/min, controlando cuidadosamente los parámetros hematológicos para evaluar la toxicidad. Para más información, véase el apartado 4.4. El

tratamiento con Beneflur 10 mg comprimidos recubiertos está contraindicado cuando el aclaramiento de creatinina es < 30 ml/min. (véase el apartado 4.3).

No hay datos disponibles acerca del uso de Beneflur 10 mg comprimidos recubiertos en pacientes con insuficiencia hepática. En este grupo de pacientes, Beneflur 10 mg comprimidos recubiertos debe administrarse con precaución y siempre que el beneficio esperado supere los riesgos potenciales (véase el apartado 4.4).

- **Niños**

La seguridad y la eficacia de Beneflur 10 mg comprimidos recubiertos en niños no han sido establecidas.

- **Pacientes de edad avanzada**

Dado que los datos sobre la utilización de fosfato de fludarabina en pacientes de edad avanzada (>75 años) son limitados, se debe tener precaución con la administración de Beneflur 10 mg comprimidos recubiertos en estos pacientes.

En pacientes mayores de 70 años se debe determinar el aclaramiento de creatinina. Si el aclaramiento de creatinina se encuentra entre 30 y 70 ml/min, la dosis se debe reducir hasta en un 50%, realizando una vigilancia minuciosa de los parámetros hematológicos para valorar la toxicidad (véase el apartado 4.4).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al fosfato de fludarabina o a cualquiera de los excipientes.

Insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina <30 ml/min.

Anemia hemolítica descompensada.

Embarazo y lactancia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Durante los estudios de escalada de dosis en pacientes afectados de leucemia aguda, la administración de dosis elevadas de fosfato de fludarabina intravenoso 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 por vía intravenosa con dosis que corresponden a 4 veces (96 mg/m²/día durante 5 - 7 días) las recomendadas 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 frecuentes (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 10 mg comprimidos recubiertos 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 10 mg comprimidos recubiertos 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 10 mg comprimidos recubiertos se ha informado de casos de mielosupresión grave, especialmente con anemia, trombocitopenia y neutropenia. En un estudio de fase I, tras administración intravenosa 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.

No hay datos disponibles acerca del uso de Beneflur 10 mg comprimidos recubiertos en pacientes con insuficiencia hepática. En este grupo de pacientes, Beneflur 10 mg comprimidos recubiertos debe administrarse con precaución y siempre que el beneficio esperado supere los riesgos potenciales

Puede observarse una mielosupresión acumulativa. A pesar de que la inhibición medular inducida por la quimioterapia es a menudo reversible, la administración de fosfato de fludarabina requiere una cuidadosa vigilancia hematológica.

Beneflur 10 mg comprimidos recubiertos 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 una cuidadosa atención con el fosfato de fludarabina cuando además se haya considerado la obtención de células progenitoras hematopoyéticas.

Se han observado casos de enfermedad de injerto contra huésped (reacción causada por los linfocitos inmunocompetentes transfundidos al huésped) asociados a una transfusión de sangre no irradiada en pacientes tratados con fosfato de fludarabina intravenoso. Dado que con mucha frecuencia se ha informado de casos de desenlace fatal a consecuencia de esta enfermedad, en aquellos pacientes que precisen una transfusiones sanguíneas y que estén siendo o hayan sido tratados con fosfato de fludarabina, 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 intravenoso con fosfato de fludarabina.

Se ha informado de la aparición del síndrome de lisis tumoral asociado al tratamiento intravenoso con fosfato de fludarabina en pacientes con una gran carga tumoral. Puesto que Beneflur 10 mg comprimidos recubiertos puede inducir una respuesta ya durante la primera semana de tratamiento, deben tomarse precauciones en los pacientes que presenten riesgo de desarrollar esta complicación, y se puede recomendar la hospitalización de estos pacientes durante el primer ciclo de tratamiento.

Durante o después del tratamiento con fosfato de fludarabina intravenoso, e independientemente de la existencia o no de antecedentes de procesos autoinmunes o del resultado de la prueba de Coombs, se ha descrito 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 a Beneflur 10 mg comprimidos recubiertos volvieron a presentar el cuadro hemolítico.

Por lo tanto, los pacientes en tratamiento con Beneflur 10 mg comprimidos recubiertos deberán ser monitorizados cuidadosamente en relación con la 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 10 mg comprimidos recubiertos. 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.

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 2-F-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 (véase el apartado 4.2).

Puesto que son limitados los datos sobre el empleo de Beneflur 10 mg comprimidos recubiertos en personas 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 10 mg comprimidos recubiertos en niños. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con Beneflur 10 mg comprimidos recubiertos en niños.

Tanto las mujeres en edad fértil como los varones deben adoptar medidas anticonceptivas durante el tratamiento con Beneflur 10 mg comprimidos recubiertos y durante al menos los 6 meses posteriores a su finalización.

Durante y después del tratamiento con Beneflur 10 mg comprimidos recubiertos debe evitarse la vacunación con microorganismos vivos.

La incidencia observada de náuseas/vómitos fue superior con la formulación oral que con la intravenosa. Si esto supone un problema clínico persistente, se recomienda cambiar a la formulación intravenosa.

Debe evitarse el cambio desde el tratamiento inicial con Beneflur a clorambucil en no respondedores a Beneflur 10 mg comprimidos recubiertos, ya que la mayoría de los pacientes que han sido resistentes a Beneflur 10 mg comprimidos recubiertos 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 (desoxicoformicina), 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.

En una investigación clínica, la ingesta concomitante de alimentos no modificó de forma significativa los parámetros farmacocinéticos tras la administración oral del fármaco (véase el apartado 5.2).

4.6 Embarazo y lactancia

- Embarazo

Beneflur 10 mg comprimidos recubiertos 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 muy limitada experiencia en seres humanos corrobora los hallazgos de los estudios de toxicidad embrionaria en animales demostrando 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 10 mg comprimidos recubiertos.

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 a la leche materna.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria.

No obstante, el tratamiento con Beneflur 10 mg comprimidos recubiertos puede asociarse a fatiga o a alteraciones visuales. Los pacientes que sufran dichas reacciones adversas deben evitar conducir vehículos o utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

En base a la experiencia en la utilización del fosfato de fludarabina intravenoso, las reacciones adversas más frecuentes son: mielosupresión (neutropenia, trombocitopenia y anemia), infecciones incluyendo la neumonía, fiebre, náuseas, vómitos y diarrea. Otras reacciones frecuentes son: fatiga, debilidad, estomatitis, malestar, anorexia, edema, escalofríos, neuropatía periférica, alteraciones visuales y erupciones cutáneas. En pacientes tratados con Beneflur 10 mg comprimidos recubiertos se

han observado 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 intravenoso. Las reacciones raras ($< 0,1\%$) han sido identificadas principalmente a partir de la experiencia posterior a 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 fosfato de fludarabina se han observado trastornos hematológicos (neutropenia, trombocitopenia, y anemia). La mielosupresión puede ser grave y acumulativa. El efecto prolongado del fosfato de fludarabina sobre la disminución del número de linfocitos T pueden 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 apartado 4.4) 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 10 mg comprimidos recubiertos. La mayoría de estos pacientes además recibieron tratamiento previo, concomitante o posterior con agentes alquilantes, o irradiación. Beneflur 10 mg comprimidos recubiertos 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 fosfato de fludarabina (véase el apartado 4.4).

- **Trastornos metabólicos y nutricionales**

En pacientes tratados con Beneflur 10 mg comprimidos recubiertos 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 estar 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 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 10 mg comprimidos recubiertos. En raras ocasiones se ha informado de la aparición de neuritis óptica, neuropatía óptica y ceguera.

- **Aparato cardiovascular**

En raras ocasiones se ha descrito la aparición de insuficiencia cardíaca y arritmias en pacientes tratados con Beneflur 10 mg comprimidos recubiertos.

- **Aparato respiratorio**

Asociado al tratamiento con Beneflur 10 mg comprimidos recubiertos se ha observado frecuentemente la aparición de neumonía. Se han observado con poca frecuencia reacciones de hipersensibilidad pulmonar a Beneflur 10 mg comprimidos recubiertos (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 10 mg comprimidos recubiertos, debidos principalmente a la trombocitopenia.

- **Piel y anejos**

Se han observado frecuentemente erupciones cutáneas en pacientes tratados con Beneflur 10 mg comprimidos recubiertos.

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

- **Aparato urogenital**

En pacientes tratados con Beneflur 10 mg comprimidos recubiertos en raras ocasiones se ha comunicado cistitis hemorrágica.

4.9 Sobredosis

Las dosis elevadas de fosfato de fludarabina administrado por vía intravenosa se han asociado a una toxicidad irreversible sobre el sistema nervioso central, caracterizada por ceguera tardía, coma y muerte; asimismo también se han asociado a trombocitopenia y neutropenia graves, debido a supresión de la médula ósea. No se conoce ningún antídoto específico para la sobredosis con Beneflur 10 mg comprimidos recubiertos. El tratamiento consiste en suspender la administración del fármaco e instaurar un tratamiento de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármacos antineoplásicos e inmunomoduladores.

Código ATC: L01B B05.

Beneflur 10 mg comprimidos recubiertos contiene fosfato de fludarabina, un nucleótido fluorado hidrosoluble relativamente resistente a la desaminación por la adenosin-desaminasa.

El fosfato de fludarabina se desfosforila 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. Este metabolito es un potente inhibidor de la síntesis de ADN y también disminuye la síntesis de ARN y de proteínas.

La inhibición de la síntesis de ADN origina una disminución de la división celular e induce la apoptosis. Se cree que éste es el principal mecanismo de acción de este compuesto.

En un estudio aleatorizado en el que se comparó fosfato de fludarabina intravenoso 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 de respuestas completas fueron más altas en el grupo tratado con fosfato de fludarabina intravenoso en comparación con las observadas en el grupo tratado con CAP (45 % frente al 26 % y 13 % frente al 6 %, respectivamente); la duración de la respuesta y la supervivencia global fueron similares en ambos grupos de tratamiento. Durante el periodo de tratamiento establecido de 6 meses, el número de fallecimientos en el grupo del fosfato de fludarabina intravenoso 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 y con CAP, a favor de CAP en el subgrupo de pacientes tratados previamente con estadio C de Binet.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

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 bolo, en infusión de corta duración, en infusión continua y tras la administración oral.

2F-ara-AMP es un profármaco hidrosoluble que rápida y completamente se desfosforila en el organismo humano al nucleósido de fludarabina (2F-ara-A). Tras la infusión de una dosis única de 25 mg de 2F-ara-AMP por m^2 a pacientes con cáncer durante 30 minutos, el 2F-ara-AMP alcanzó unas concentraciones plasmáticas máximas medias de 3,5-3,7 μM , al final de la infusión. 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 infusión. 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. A continuación disminuyeron las concentraciones plasmáticas post-

máximas 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/m² ($2,2 \pm 1,2$ ml/min/kg) y un volumen de distribución medio (V_{ss}) de 83 ± 55 l/m² ($2,4 \pm 1,6$ l/kg). Los datos mostraron una variabilidad interindividual alta. Después de la administración intravenosa y de la administración oral de fosfato de fludarabina, 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 plasmático y el volumen de distribución permanecieron constantes e independientes de la dosis, lo que implica un comportamiento de la dosis lineal.

Las concentraciones plasmáticas máximas de 2F-ara-A tras la administración oral del fosfato de fludarabina fueron aproximadamente el 20 % - 30 % de las que se observaron al final de la infusión intravenosa y se produjeron de 1 - 2 horas después de la administración. La disponibilidad sistémica de 2F-ara-A fue del 50 % - 65 % después de una única dosis y de dosis repetidas y, fue similar tras la ingestión de una solución o de un comprimido de liberación inmediata. Después de la administración oral de 2F-ara-AMP junto con alimentos se observó un leve aumento (< 10 %) de la disponibilidad sistémica (AUC), un leve descenso de la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de 2F-ara-A y un retraso en la aparición de esta $C_{m\acute{a}x}$; la semivida final no se afectó.

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

La eliminación de 2F-ara-A se produce predominantemente 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 radioactivamente. Otro metabolito, 2F-ara-hipoxantina, que representa el metabolito mayoritario en el perro, fue detectado en humanos sólo en pequeñas cantidades. Los pacientes con una función renal alterada 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 revelado 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. Las concentraciones máximas de 2F-ara-ATP en los linfocitos leucémicos de los pacientes con LLC se observaron 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 a 2F-ara-A (producto de la concentración de 2F-ara-A y la 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 osciló 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 en 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), como neurotoxicidad grave en ocasiones con resultado mortal (véase apartado 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 indica un perfil toxicológico comparable en humanos, aunque se han observado en pacientes efectos adversos adicionales tales como la neurotoxicidad (véase apartado 4.8).

Los resultados de 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 terapéutica en humanos, así como por analogía con otros antimetabolitos que presuntamente interfieren en el proceso de diferenciación, el empleo terapéutico de fosfato de fludarabina se asocia con un riesgo relevante de efectos teratogénicos en humanos (véase apartado 4.6).

En un ensayo citogenético *in vitro* se ha demostrado 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 mutación genética y el test de dominante letal en ratones macho dieron resultados negativos. Así, el potencial mutagénico se demostró un 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 fosfato de fludarabina 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. La semejanza de la naturaleza de las lesiones observadas en el tracto gastrointestinal tras la administración intravenosa o intragástrica en animales de experimentación apoya la asunción de que la enteritis inducida por fosfato de fludarabina es un efecto sistémico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Comprimido: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, sílice coloidal anhidra, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio.

Recubrimiento: hipromelosa, talco, dióxido de titanio (E 171), pigmento amarillo de óxido férrico (E 172), pigmento rojo de óxido férrico (E 172)

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Consérvese en el envase original.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Se suministra en blísters de 5 comprimidos cada uno, compuestos por una base de poliamida/aluminio/polipropileno termomoldeable con una lámina superior de aluminio. Los blíster se incluyen en un contenedor para comprimidos de polietileno con tapón roscado de polipropileno a prueba de niños.

Presentaciones: envases de 20 comprimidos recubiertos en contenedor para comprimidos.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

Beneflur 10 mg comprimidos recubiertos no debe ser manipulado por mujeres embarazadas.

Deben observarse los procedimientos y medidas pertinentes para el adecuado manejo y eliminación, que se efectuará de acuerdo con las pautas empleadas para los medicamentos citotóxicos. El material de desecho debe eliminarse mediante incineración.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO DEL REGISTRO COMUNITARIO DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Reg. AEMPS: 64.900

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Octubre 00

Fecha de la renovación de la autorización: Octubre 05

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2006