

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Beneflur 50 mg polvo para solución inyectable y para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable y para perfusión.

Liofilizado blanco para reconstitución.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

El tratamiento en primera línea con Beneflur debe instaurarse sólo en pacientes adultos 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

Posología

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 (ver sección 6.6).

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 9 mg/ml (0.9 %). Alternativamente, para la perfusión, la dosis requerida que se aspira en una jeringa puede diluirse en 100 ml de cloruro sódico 9 mg/ml (0.9 %) y se perfundirá durante aproximadamente 30 minutos.

La duración del tratamiento depende del éxito del tratamiento y de la tolerancia al fármaco.

En pacientes de LLC, Beneflur debe administrarse hasta alcanzar una respuesta óptima (remisión completa o parcial, generalmente alcanzada con 6 ciclos) y después se debería suspender la administración del medicamento.

Pacientes con insuficiencia renal

Las dosis deben ajustarse para los pacientes con función renal reducida. 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 (ver sección 4.4).

Beneflur está contraindicado si el aclaramiento de creatinina es < 30 ml/min (ver sección 4.3).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se dispone de datos relativos al uso de Beneflur en pacientes con insuficiencia hepática. En este grupo de pacientes, Beneflur debe utilizarse con cuidado.

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de Beneflur en niños menores de 18 años no han sido establecidas. Por consiguiente, el uso de Beneflur no está recomendado en niños.

Pacientes de edad avanzada

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

En pacientes mayores de 65 años se debe determinar el aclaramiento de creatinina (ver “Pacientes con insuficiencia renal” y la sección 4.4).

Forma de administración

Beneflur 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 inyectable y para perfusión exclusivamente por vía intravenosa. Aunque no se ha informado de ningún caso en el que la administración paravenosa de Beneflur haya dado lugar a reacciones locales adversas graves, debe evitarse la administración paravenosa no intencionada del preparado.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular el medicamento

Para las instrucciones sobre el manejo y la reconstitución del medicamento antes de su administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Alteración de la función renal con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min.
- Anemia hemolítica descompensada.
- Lactancia.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Mielosupresión

En los pacientes tratados con Beneflur 50 mg polvo para solución inyectable y para perfusión se ha informado de casos de mielosupresión grave, especialmente con anemia, trombocitopenia y neutropenia. En un estudio intravenoso de fase I en pacientes adultos 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.

El fosfato de fludarabina 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.

Se ha informado de varios casos de hipoplasia o aplasia de médula ósea trilineal con resultado de pancitopenia, a veces con resultado de muerte, en pacientes adultos. La duración de una citopenia clínicamente significativa en los casos comunicados tiene intervalo de desde aproximadamente 2 meses hasta aproximadamente 1 año. Estos episodios han ocurrido tanto en pacientes previamente tratados o no tratados.

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.

Trastornos autoinmunes

Durante o después del tratamiento con Beneflur, 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 trastornos autoinmunes (ver sección 4.8) 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 50 mg polvo para solución inyectable y para perfusión volvieron a presentar el cuadro hemolítico. En los pacientes tratados con Beneflur 50 mg polvo para solución inyectable y para perfusión se deben vigilar estrechamente los signos y síntomas de hemólisis.

En caso de hemólisis, se recomienda interrumpir el tratamiento con Beneflur. En caso de anemia hemolítica autoinmune, las pautas de tratamiento más habituales son la transfusión de sangre (irradiada, véase más arriba) y la administración de corticoides.

Neurotoxicidad

El efecto de la administración crónica de Beneflur sobre el sistema nervioso central es desconocido. Sin embargo, los pacientes toleraron la dosis recomendada, en algunos estudios durante periodos de tratamiento relativamente prolongados (de hasta 26 ciclos de tratamiento).

Los pacientes deben ser examinados con atención en busca de signos de efectos neurológicos.

Durante los estudios de escalada de dosis en pacientes afectados de leucemia aguda, la administración intravenosa de dosis elevadas de Beneflur intravenoso se acompañó de efectos neurológicos graves que incluyeron ceguera, coma y muerte. Los síntomas aparecieron desde 21 a 60 días desde la última dosis. Esta toxicidad grave sobre el sistema nervioso central se observó en el 36 % de los pacientes tratados vía intravenosa con dosis que corresponden aproximadamente a 4 veces ($96 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ 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) (consulte la sección 4.8).

En la experiencia post-comercialización se ha comunicado aparición de neurotoxicidad antes o después que en estudios clínicos.

La administración de Beneflur se puede asociar con leucoencefalopatía (LE), leucoencefalopatía tóxica aguda (LTA) o síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). Estos pueden ocurrir:

- a la dosis recomendada
 - cuando Beneflur se da después de, o en combinación con, medicamentos conocidos por estar asociados con LE, LTA o SLPR,
 - o cuando Beneflur se da en pacientes con otros factores de riesgo como irradiación craneal o total del cuerpo, trasplante de células hematopoyéticas, enfermedad injerto contra huésped, insuficiencia renal, o encefalopatía hepática.
- a dosis superiores a la dosis recomendada

Los síntomas de LE, LTA o SLPR pueden incluir dolor de cabeza, náuseas y vómitos, convulsiones, alteraciones visuales tales como pérdida de la visión, sensorio alterado, y déficits neurológicos focales.

Efectos adicionales pueden incluir neuritis óptica y papilitis, confusión, somnolencia, agitación, paraparesia / cuadriparesia, espasticidad muscular e incontinencia.

La LE / LTA / SLPR puede ser irreversible, amenazante para la vida o mortal.

Cada vez que se sospecha de LE, ATL o SLPR, el tratamiento con fludarabina debería suspenderse. Los pacientes deben ser monitorizados y deben someterse a imágenes cerebrales, preferentemente utilizando resonancia magnética. Si se confirma el diagnóstico, la terapia con fludarabina debe suspenderse de forma permanente.

Síndrome de lisis tumoral

Se ha comunicado síndrome de lisis tumoral en pacientes con LLC con grandes cargas tumorales. Como Beneflur puede inducir una respuesta ya en la primera semana de tratamiento, se deben tomar precauciones con aquellos pacientes con riesgo de desarrollar esta complicación, y la hospitalización puede recomendarse para estos pacientes durante el primer ciclo del tratamiento.

Enfermedad de injerto contra huésped asociada a la transfusión

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 en pacientes tratados con Beneflur. Dado que con mucha frecuencia se ha informado de casos de desenlace fatal a consecuencia de esta enfermedad, para minimizar el riesgo de enfermedad de injerto contra huésped asociada a la transfusión en aquellos pacientes que precisen transfusiones sanguíneas y que estén siendo o hayan sido tratados con Beneflur, sólo se debe administrar sangre previamente irradiada.

Cáncer de piel

Se ha informado en pacientes del empeoramiento o de la reactivación de lesiones de un cáncer de piel preexistente así como una nueva aparición de cáncer de piel, durante o después del tratamiento con Beneflur.

Deterioro del estado de salud

En pacientes con deterioro del estado de salud se debe administrar Beneflur 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.

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 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.

Beneflur debe ser administrado con prudencia en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con moderada insuficiencia de la función renal (aclaramiento de creatinina entre 30 y 70 ml/min), la dosis debe reducirse en hasta un 50 % y el paciente debe ser vigilado estrechamente (ver sección 4.2). El tratamiento con Beneflur está contraindicado si el aclaramiento de creatinina es < 30 ml/min (ver sección 4.3).

Pacientes de edad avanzada

Puesto que son limitados los datos sobre el empleo de Beneflur en personas de edad avanzada (> 75 años), la administración de Beneflur en este tipo de pacientes se realizará con precaución (ver también sección 4.2).

En pacientes mayores de 65 años, el aclaramiento de creatinina debe medirse antes de comenzar el tratamiento, consulte “Insuficiencia renal” y la sección “4.2”.

Embarazo

Beneflur no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario (por ej.: en situación de peligro para la vida, no existe un tratamiento alternativo más seguro que no comprometa el beneficio terapéutico, el tratamiento no puede evitarse). Tiene el potencial de causar un daño fetal (ver secciones 4.6 y 5.3). Los médicos sólo pueden considerar el uso de Beneflur, si los posibles beneficios justifican los riesgos potenciales para el feto.

Durante el tratamiento con Beneflur las mujeres deben evitar quedarse embarazadas.

Las mujeres en edad fértil deben estar informadas de los posibles riesgos para el feto.

Contracepción

Tanto las mujeres en edad fértil como los varones fértiles, deben adoptar medidas anticonceptivas efectivas durante el tratamiento con Beneflur y durante al menos los 6 meses posteriores a su finalización (ver sección 4.6).

Vacunación

Durante y después del tratamiento con Beneflur debe evitarse la vacunación con microorganismos vivos.

Opciones de re-tratamiento tras el tratamiento inicial con Beneflur

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

Excipientes

Cada vial de Beneflur 50 mg polvo para solución inyectable y para perfusión contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg), es decir, prácticamente no contiene sodio.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se recomienda el empleo intravenoso de Beneflur en combinación con pentostatina (desoxicofomicina), 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.

Dipiridamol y otros inhibidores de la captación de adenosina pueden reducir la eficacia terapéutica de Beneflur.

Estudios clínicos y experimentos *in vitro* mostraron que durante el uso de Beneflur en combinación con citarabina el pico de la concentración intracelular y la exposición intracelular de Ara-CTP (metabolito activo de citarabina) aumentaron en células leucémicas. Las concentraciones plasmáticas de Ara-C y la tasa de eliminación de Ara-CTP no fueron afectadas.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos preclínicos en ratas demostraron el paso de Beneflur y/o de sus metabolitos a través de la placenta. Los resultados de los estudios de embriotoxicidad intravenosa en ratas y conejos a dosis terapéuticas indicaron un potencial embriotóxico y teratogénico (ver sección 5.3).

Los datos sobre el uso de Beneflur en mujeres durante el primer trimestre del embarazo son muy limitados.

Beneflur no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario (por ej.: en situación de peligro para la vida, no existe un tratamiento alternativo más seguro que no comprometa el beneficio terapéutico, el tratamiento no puede evitarse). Beneflur tiene el potencial de causar un daño fetal. Los médicos solo pueden considerar su uso, si los posibles beneficios justifican los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia

Se desconoce si este fármaco o sus metabolitos se excretan 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.

Beneflur está contraindicado en mujeres lactantes debido al potencial de reacciones adversas graves de Beneflur en los niños que reciban la leche materna (ver sección 4.3).

Fertilidad

Las mujeres en edad fértil deben estar informadas de los posibles riesgos para el feto.

Tanto las mujeres en edad fértil como los varones fértiles deben adoptar medidas anticonceptivas efectivas durante el tratamiento con Beneflur y durante al menos los 6 meses posteriores a su finalización (ver sección 4.4).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Beneflur puede reducir la capacidad para conducir o utilizar maquinaria, puesto que se ha observado por ej.: fatiga, debilidad, alteraciones visuales, confusión, agitación y convulsiones.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Basándose en la experiencia con la utilización de Beneflur, las reacciones adversas más frecuentes son: mielosupresión (neutropenia, trombocitopenia y anemia), infecciones inclusive la neumonía, tos, fiebre,

fatiga, debilidad, náuseas, vómitos y diarrea. Otras reacciones frecuentes son: escalofríos, edemas, malestar, neuropatía periférica, alteraciones visuales, anorexia, mucositis, estomatitis y erupciones cutáneas. En pacientes tratados con Beneflur se han producido infecciones oportunistas graves. Se han comunicado casos de muerte como consecuencia de reacciones adversas graves.

Lista tabulada de reacciones adversas

En la tabla a continuación se enumeran las reacciones adversas según la clasificación MedDRA de órganos del sistema (MedDRA SOC). Su frecuencia se basa en datos de ensayos clínicos independientemente de su relación causal con Beneflur. Las reacciones adversas raras han sido identificadas principalmente después de su comercialización.

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Infecciones e infestaciones	Infecciones/ infecciones oportunistas (como reactivaciones virales latentes, p.ej. leucoencefalopatía multifocal progresiva, virus Herpes zóster, virus Epstein-Barr), neumonía			Trastornos linfoproliferativos (asociados al VEB)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)		Síndromes mielodisplásicos y leucemia mieloide aguda (asociada a un tratamiento previo, concomitante o posterior con agentes alquilantes, inhibidores de topoisomerasas o irradiación)		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia, anemia, trombocitopenia	Mielosupresión		

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Trastornos del sistema inmunológico			Trastorno autoinmune (incluyendo anemia hemolítica autoinmune, síndrome de Evan, púrpura trombocitopénica, hemofilia adquirida, pénfigo)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia	Síndrome de lisis tumoral (incluyendo insuficiencia renal, acidosis metabólica, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperuricemia, hematuria, cristaluria de uratos), hiperfosfatemia)	
Trastornos del sistema nervioso		Neuropatía periférica	Confusión	Coma, convulsiones, agitación
Trastornos oculares		Trastornos visuales		Ceguera, neuritis óptica, neuropatía óptica
Trastornos cardíacos				Insuficiencia cardíaca, arritmias
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos		Toxicidad pulmonar (incluyendo fibrosis pulmonar, neumonitis, disnea)	
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, diarrea, náuseas	Estomatitis	Hemorragia gastrointestinal, enzimas pancreáticas anormales	
Trastornos hepato-biliares			Enzimas hepáticas anormales	

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		Erupción		Cáncer de piel, necrolisis epidémica tóxica (tipo Lyell), síndrome Stevens-Johnson
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre, fatiga, debilidad	Edema, mucositis, escalofríos, malestar general		

Se indica el término MedDRA más apropiado para describir una reacción en particular. No se indican sinónimos o enfermedades relacionadas, pero también deben ser tomados en consideración. Los términos de las reacciones adversas se basan en la versión 12.0 del MedDRA.

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Experiencia post-comercialización con frecuencia desconocida

- Trastornos del sistema nervioso
 - Hemorragia cerebral
 - Leucoencefalopatía (ver sección 4.4)
 - Leucoencefalopatía tóxica aguda (ver sección 4.4)
 - Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) (ver sección 4.4)
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
 - Hemorragia pulmonar
- Trastornos renales y urinarios
 - Cistitis hemorrágica

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Las dosis elevadas de Bene-flur se han asociado a leucoencefalopatía, leucoencefalopatía tóxica aguda o síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). Los síntomas pueden incluir dolor de cabeza, náuseas y vómitos, convulsiones, alteraciones visuales tales como pérdida de la visión, sensorio alterado, y déficits neurológicos focales. Efectos adicionales pueden incluir neuritis óptica y papilitis, confusión,

somnolencia, agitación, paraparesia / cuadriparesia, espasticidad muscular, incontinencia, toxicidad irreversible sobre el sistema nervioso central, caracterizada por ceguera tardía, 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. 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, análogos de purina.
Código ATC: L01B B05

Mecanismo de acción

Beneflur 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.

Eficacia clínica y seguridad

En un ensayo de fase III en pacientes con leucemia linfocítica crónica de células B no tratados previamente en el que se comparaba el tratamiento con Beneflur vs clorambucil (40 mg/m² cada 4 semanas) en 195 y 199 pacientes, respectivamente se mostró lo siguiente: una tasa global de respuesta y una tasa de respuestas completas más elevadas tras el tratamiento en primera línea con Beneflur en comparación con clorambucil (61,1% vs 37,6% y 14,9% vs 3,4%, respectivamente); una duración de la respuesta (19 vs 12,2 meses) y el tiempo de progresión (17 vs 13,2 meses) significativamente mayores desde un punto de vista estadístico para los pacientes en el grupo de Beneflur. La mediana de supervivencia en los dos grupos de pacientes fue de 56,1 meses para Beneflur y 55,1 meses para clorambucil, también se mostró una diferencia no significativa para el estado funcional. El porcentaje de pacientes para los que se notificaron toxicidades fue comparable entre los pacientes tratados con Beneflur (89,7%) y los pacientes tratados con clorambucil (89,9%). Mientras que la diferencia en la incidencia global de toxicidades hematológicas no fue

significativa entre los dos grupos de tratamiento, un porcentaje significativamente mayor de pacientes tratados con Beneflur experimentaron toxicidades de leucocitos ($p=0,0054$) y toxicidades de linfocitos ($p=0,0240$) que el grupo de pacientes tratado con clorambucil. El porcentaje de pacientes que experimentó náuseas, vómitos y diarrea fue significativamente más bajo para el grupo de pacientes tratados con Beneflur ($p<0,0001$, $p<0,0001$ y $p=0,0489$, respectivamente) que para el grupo tratado con clorambucil. También fueron notificadas toxicidades en el hígado en proporciones menos significativas ($p=0,0487$) de pacientes en el grupo de Beneflur en comparación con el grupo de clorambucil.

Cabe la posibilidad que los pacientes que responden primariamente a Beneflur respondan de nuevo a la monoterapia con Beneflur.

En un ensayo aleatorizado en el que se comparó Beneflur 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 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 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 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 bolus, en perfusión de corta duración y en perfusión continua y tras la administración oral.

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

Sin embargo, la aparición de neutropenia y cambios en el hematocrito indicaron que la citotoxicidad del fosfato de fludarabina reduce la hematopoyesis de manera dependiente de la dosis.

Distribución y metabolismo

2F-ara AMP es un profármaco hidrosoluble de fludarabina, que rápidamente y cuantitativamente se defosforila en el organismo humano al nucleósido fludarabina (2F-ara-A).

Otro metabolito, 2F-ara-hipoxantina, que representa el principal metabolito en el perro, se observó en seres humanos solamente en un grado de poca importancia.

Tras la perfusión a pacientes con LLC 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/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 del 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 del plasma y los volúmenes de distribución permanecieron constantes e independientes de la dosis, lo que indica un comportamiento dosis lineal.

Eliminación

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.

Características en pacientes

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.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad sistémica

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 sección 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 neurotoxicidad (véase sección 4.8).

Embriotoxicidad

Los resultados de los estudios de embriotoxicidad intravenosa en animales, realizados con ratas y conejos, revelaron un potencial embriotóxico y teratogénico del fosfato de fludarabina, manifestándose con malformaciones del esqueleto, disminución del peso fetal y pérdidas post-implantación. 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 con el proceso de diferenciación, el empleo terapéutico de Beneflur se asocia con un riesgo relevante de efectos teratogénicos en humanos (véase sección 4.6).

Potencial genotóxico, tumorigenicidad

En un ensayo citogenético *in vitro* se ha demostrado que el fosfato de fludarabina causa daños en el ADN en una prueba de intercambio de cromátidas hermanas, induciendo aberraciones cromosómicas, 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 tumorigenicidad, puesto que la sospecha de un mayor riesgo de aparición de segundas neoplasias debidas al tratamiento con Beneflur puede verificarse exclusivamente mediante datos epidemiológicos.

Tolerancia local

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

Manitol.

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

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3. Periodo de validez

Vial sin abrir: 3 años.

Solución reconstituida y diluida

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 °C a 8 °C u 8 horas a temperatura ambiente.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido o diluido, véase el epígrafe 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

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

Tamaño de envase: 5 viales por envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Reconstitución

Beneflur 50 mg polvo para solución inyectable y para perfusión 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 9 mg/ml (0,9 %).

Alternativamente, para la perfusión, la dosis requerida puede diluirse en 100 ml de cloruro sódico 9 mg/ml (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 9 mg/ml (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 inyectable y para perfusión no debe ser utilizado en caso de que el envase esté defectuoso.

Manipulación y eliminación

Beneflur 50 mg polvo para solución inyectable y para perfusión no debe ser manipulado por mujeres embarazadas.

Deben seguirse los procedimientos 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 inyectable y para perfusión. 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. La eliminación de medicamento no utilizado o material de desecho se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

60616

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

Fecha de la primera autorización: Julio 1995

Fecha de la última renovación de la autorización: Agosto 2004

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2015