

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Beneflur 10 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 10 mg de fosfato de fludarabina.

Excipientes: Monohidrato de lactosa 74,75 mg

Para la lista completa de excipientes, ver sección 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 adultos con suficiente reserva medular.

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 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)

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

Durante el primer ciclo de tratamiento (inicio del tratamiento con Beneflur 10 mg comprimidos) no se recomiendan ajustes de dosis (excepto en pacientes con alteración de la función renal, ver sección “Pacientes con insuficiencia renal”).

En los pacientes sometidos a tratamiento con Beneflur se debe vigilar estrechamente la respuesta y la toxicidad.

La dosis debe ajustarse individualmente de forma cuidadosa de acuerdo con la toxicidad hematológica observada.

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 [$10^9/L$]	/o Plaquetas	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 insuficiencia 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 (ver sección 4.4).

El tratamiento con Beneflur está contraindicado cuando 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 de 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 fosfato de fludarabina 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 ser prescrito por un médico cualificado, con experiencia en el tratamiento antineoplásico.

Beneflur 10 mg comprimidos recubiertos con película puede tomarse con el estómago vacío o junto con alimentos. Los comprimidos deben ser tragados enteros con agua, no deben ser masticados ni rotos.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular el medicamento

Para obtener instrucciones sobre el manejo del medicamento, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia 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 10 mg comprimidos recubiertos con película 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 un 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 fenómenos 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 volvieron a presentar el cuadro hemolítico. En los pacientes tratados con Beneflur 10 mg comprimidos recubiertos con película 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 abajo) 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 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 por vía intravenosa con dosis que corresponden aproximadamente a 4 veces (96 mg/m²/día durante 5 - 7 días) la dosis recomendada. En los pacientes tratados en el rango de las dosis recomendadas para la leucemia linfocítica crónica, apareció toxicidad grave en el sistema nervioso central en raras ocasiones (coma, convulsiones y agitación) o poco frecuentes (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, LTA o SLPR, el tratamiento con fludarabina debe 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 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 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 una alteración de la función 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.

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.

Cambio a Beneflur 50 mg

La frecuencia de náuseas/vómito comunicada fue mayor con la formulación oral que con la i.v. Si esto presenta un problema clínico persistente se recomienda cambiar a la formulación i.v.

Excipientes

Cada comprimido recubierto de Beneflur 10 mg contiene 74,75 mg de monohidrato de lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, déficit de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deberían tomar este fármaco.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se recomienda el empleo de Beneflur 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.

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.

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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 y al menos los 6 meses posteriores a su finalización (ver sección 4.4).

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 amenaza 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 daño fetal. Los médicos sólo pueden considerar el uso de Beneflur, 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 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).

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 incluyendo 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 observado 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 a partir de la experiencia post-comercialización.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100)	Raros (≥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			Trastorno linfoproliferativo (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		
Trastornos del sistema inmunológico			Trastorno autoinmune (incluyendo anemia hemolítica autoinmune, Síndrome de Evan, púrpura trombocitopénica, hemofilia adquirida, pénfigo)	

Clasificación de órganos sistema MedDRA	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100)	Raros (≥1/10.000 a <1/1.000)
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, nauseas	Estomatitis	Hemorragia gastrointestinal, enzimas pancreáticas anormales	
Trastornos hepatobiliares			Enzimas hepáticas anormales	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción		Cáncer de piel, necrólisis 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 adversa 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 Beneflur administrado por vía intravenosa 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 a trombocitopenia y neutropenia graves, debido a 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: fármacos 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 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. 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.

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 de respuestas completas fueron más altas en el grupo tratado con Beneflur 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 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 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.

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 (2F-ara-A), que rápidamente y completamente se desfosforila en el organismo humano al nucleósido de 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 infusión de una dosis única de 25 mg de 2F-ara-AMP por m^2 a pacientes con LLC durante 30 minutos, el 2F-ara-A 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/ 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. 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 media de 2F-ara-A estuvo en el intervalo de 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.

Eliminación

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.

Características en pacientes

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.

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), como neurotoxicidad grave en ocasiones con resultado mortal (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 la neurotoxicidad (véase sección 4.8).

Embriotoxicidad

Los resultados de 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 en 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 mutación genética y el test de dominante letal en ratones macho 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

Núcleo del 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 para proteger de la humedad.
Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

Presentación: 20 comprimidos recubiertos en un frasco para comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Manipulación y eliminación

Beneflur no debe ser manipulado por mujeres embarazadas.

Los procedimientos para el manejo adecuado se deben seguir de acuerdo a los requisitos locales para medicamentos citotóxicos. El material de desecho debe eliminarse mediante incineración.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10, 1411 DD
Naarden – HOLANDA

8. NÚMERO (S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Reg.: 64900

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

Fecha de la primera autorización: Julio 2002

Fecha de la última renovación de la autorización: Octubre 2005

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2015