



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-2002-244-19-8

VISTO el Expediente 1-47-2002-244-19-8 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma BIOPROFARMA BAGÓ S.A., en representación de Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH -Theaterstraße 6- Wedel-Estado Federado de Schleswig-Holstein-Alemania solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será comercializada en la República Argentina.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley N° 16.463 y en los Decretos Nros. 9763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que por las características que presenta el producto SPECTRILA / L ASPARAGINASA RECOMBINANTE la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por la Disposiciones ANMAT Nros. 7075/11.

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, concluyéndose que la nueva especialidad medicinal cuya inscripción en el REM se solicita, presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la inscripción del producto SPECTRILA para la indicación solicitada.

Que asimismo, el área interviniente, sugiere las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea BAJO RECETA ARCHIVADA; 2) que en atención a que se trata de una entidad terapéutica de origen biotecnológico deberá contar con la correspondiente autorización del Plan de Gestión de Riesgos presentado ante esta Administración a los fines de que pueda realizarse un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento, debiendo cumplir con el mismo y presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones correspondientes ante el INAME; 3) incluir el

producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos; 4) presentar informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante el INAME; 5) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto. 6) con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá solicitar la autorización efectiva de comercialización del producto notificando a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica correspondiente, 7) a los fines de la presentación de la solicitud de autorización efectiva de comercialización citada en el apartado precedente, BIOPROFARMA BAGÓ S.A., en representación de MEDAC GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE SPEZIALPRÄPARATE MBH -THEATERSTRABE 6- WEDEL-ESTADO FEDERADO DE SCHLESWIG-HOLSTEIN-ALEMANIA deberá contar con la correspondiente autorización del Plan de Gestión de Riesgos presentado ante el INAME.

Que cabe destacar que la Resolución el Ministerio de Salud N° 435/11 estableció un Sistema de Trazabilidad que permitiera asegurar el control y seguimiento de las especialidades medicinales, desde la producción o importación del producto hasta su adquisición por parte del usuario o paciente, y que además permitiera brindar toda otra información suministrada en la actualidad por el sistema de troquel para que en forma inmediata asegure su reemplazo, disponiendo asimismo que esta ANMAT sería la autoridad de aplicación de la norma.

Que siguiendo estos lineamientos, se dictó la Disposición ANMAT N° 3683/11 la cual implementó el Sistema de Trazabilidad de Medicamentos para todas aquellas personas físicas o jurídicas que intervengan en la cadena de comercialización, distribución y dispensación de especialidades medicinales incluidas en el Registro de Especialidades Médicas (REM) de esta Administración Nacional que contengan algunas de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA`s) incluidas en el Anexo I de la mencionada Disposición, en los términos y condiciones allí establecidas.

Que en atención a lo sugerido en el informe técnico y teniendo en cuenta lo dispuesto por la normativa transcripta, corresponde incluir el producto SPECTRILA / L ASPARAGINASA RECOMBINANTE dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad de la Disposición ANMAT N° 3683/11 y complementarias.

Que finalmente, cabe destacar que los datos identificatorios característicos del producto a ser transcriptos en el Certificado correspondiente, han sido convalidados por el área técnica precedentemente citada.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de los rótulos y prospectos correspondientes.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos ha tomado la intervención de su competencia.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma BIOPROFARMA BAGÓ S.A., en representación de MEDAC GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE SPEZIALPRÄPARATE MBH -THEATERSTRABE 6- WEDEL-ESTADO FEDERADO DE SCHLESWIG-HOLSTEIN-ALEMANIA, la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial SPECTRILA y nombre genérico L ASPARAGINASA RECOMBINANTE, la que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2. BIOL, será comercializada en la República Argentina por BIOPROFARMA BAGÓ S.A., en representación de MEDAC GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE SPEZIALPRÄPARATE MBH -THEATERSTRABE 6- WEDEL-ESTADO FEDERADO DE SCHLESWIG-HOLSTEIN-ALEMANIA de acuerdo con los datos identificatorios característicos del producto incluidos en el Certificado de inscripción.

ARTÍCULO 2º.- La vigencia del Certificado será de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3º.- Autorizanse los textos de los proyectos rótulos que constan como IF-2020-39659375-APN-DECBR#ANMAT

ARTÍCULO 4º.- Autorizase el texto del proyecto de prospecto que consta como IF-2020-39660019-APN-DECBR#ANMAT

ARTÍCULO 5º.- Autorizase el texto del proyecto de información para el paciente que consta como IF-2020-39660680-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 6º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 7º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá solicitar a esta Administración Nacional la autorización efectiva de comercialización notificando fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica correspondiente.

ARTÍCULO 8º.- A los fines de la presentación de la solicitud de autorización efectiva de comercialización citada en el artículo precedente, BIOPROFARMA BAGÓ S.A., en representación de MEDAC GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE SPEZIALPRÄPARATE MBH -THEATERSTRABE 6- WEDEL-ESTADO FEDERADO DE SCHLESWIG-HOLSTEIN-ALEMANIA deberá contar con la correspondiente autorización del Plan de Gestión de Riesgos presentado ante el INAME

ARTÍCULO 9º.- Establécese que la firma BIOPROFARMA BAGÓ S.A., en representación de MEDAC GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE SPEZIALPRÄPARATE MBH -THEATERSTRABE 6- WEDEL-

ESTADO FEDERADO DE SCHLESWIG-HOLSTEIN-ALEMANIA deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 10°.- Hágase saber a la firma BIOPROFARMA BAGÓ S.A., en representación de MEDAC GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE SPEZIALPRÄPARATE MBH -THEATERSTRABE 6- WEDEL-ESTADO FEDERADO DE SCHLESWIG-HOLSTEIN-ALEMANIA que deberá presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del Plan de Gestión de Riesgo ante el INAME.

ARTÍCULO 11°.- Hágase saber a la BIOPROFARMA BAGÓ S.A., en representación de MEDAC GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE SPEZIALPRÄPARATE MBH -THEATERSTRABE 6- WEDEL-ESTADO FEDERADO DE SCHLESWIG-HOLSTEIN-ALEMANIA que deberá presentar los informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante el INAME.

ARTÍCULO 12°.- Hágase saber a la firma BIOPROFARMA BAGÓ S.A., en representación de MEDAC GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE SPEZIALPRÄPARATE MBH -THEATERSTRABE 6- WEDEL-ESTADO FEDERADO DE SCHLESWIG-HOLSTEIN-ALEMANIA que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

ARTÍCULO 13°.- Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la disposición ANMAT N° 3683/11.

ARTÍCULO 14°.- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 15°.- Regístrese. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la presente disposición, los Anexos y el Certificado. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-2002-244-19-8

1.7 Rótulos

Rótulo del envase primario

PROYECTO ENVASE PRIMARIO PARA EL POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

SPECTRILA ®

L-Asparaginasa recombinante 10.000 unidades
Polvo liofilizado para inyectable Administración
intravenosa.

Conservar a temperatura entre 2 °C y 8 °C. Mantener en su envase original protegido de la luz. Mantener fuera del alcance de los niños.

Certificado N°

Dirección Técnica: Pablo Gustavo Contino, Farmacéutico.

Lote:

Vencimiento:

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Representante en Argentina de Medac GmbH, Alemania

Rótulo del envase secundario

PROYECTO DE ENVASE SECUNDARIO PARA EL POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

SPECTRILA ®

L-Asparaginasa recombinante 10.000 unidades
Polvo liofilizado para inyectable
Administración intravenosa
Producto Biológico
Industria Alemana

Condición de expendio: Venta bajo receta archivada

Contenido por unidad de venta: 1 ó 5 frascos-ampolla con polvo liofilizado para inyectable

Composición del polvo liofilizado por frasco-ampolla:

L-Asparaginasa recombinante 10.000 unidades; Excipientes: Sacarosa 360 mg.

Lote:

Vencimiento

Condiciones de conservación y almacenamiento: Conservar a temperatura entre 2 °C y 8 °C. Mantener en su envase original protegido de la luz.

Posología y Administración: Ver prospecto adjunto

MANTENGASE ESTE Y OTROS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Dirección Técnica: Pablo G. Contino, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado
N°:

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Representante en Argentina de Medac GmbH, Alemania.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROYECTO DE ROTULOS SPECTRILA EX 1-47-2002-244-19-8.pdf

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.22 10:50:05 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.22 10:50:06 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

SPECTRILA® L-ASPARAGINASA recombinante 10.000 U Polvo liofilizado para inyectable

Vía de administración: IV

Industria Alemana

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:

L-Asparaginasa recombinante*..... 10.000 unidades.

Sacarosa..... 360 mg

*Producido en células de *Escherichia coli* utilizando tecnología del ADN recombinante.

ACCION TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: agente antineoplásico.

Código ATC: L01XX02

INDICACIONES

Spectrila® está indicado como componente de una terapia antineoplásica combinada para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta los 18 años y en adultos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES Mecanismo de acción

La asparaginasa hidroliza la asparagina a ácido aspártico y amoníaco. A diferencia de lo que ocurre en las células normales, las células de los tumores linfoblásticos poseen una capacidad muy limitada para sintetizar la asparagina porque presentan una expresión significativamente reducida de la asparagina sintetasa. Por esta razón, requieren de asparagina que se difunde desde el medio extracelular. Como consecuencia de la disminución de la concentración sérica de la asparagina inducida por la asparaginasa, la síntesis proteica de las células del tumor linfoblástico se ve alterada sin que afecte a la mayoría de las células normales. La asparaginasa puede también ser tóxica para las células normales que se dividen con rapidez y dependen en cierta medida del aporte exógeno de asparagina.

Debido al gradiente de concentración de asparagina existente entre los espacios intra y extravasculares, la concentración de asparagina disminuye también posteriormente en los espacios extravasculares, como el líquido cefalorraquídeo.

Efectos farmacodinámicos

En un ensayo clínico en niños con LLA de nuevo diagnóstico (estudio MC-ASP.4/ALL), se observó que inmediatamente después de finalizar la perfusión de asparaginasa, la concentración media de asparagina en suero disminuía del valor inicial previo a la administración del fármaco (alrededor de 40 μM) hasta situarse por debajo del límite inferior de cuantificación del método bioanalítico ($<0,5 \mu\text{M}$). La concentración media de asparagina en suero se mantenía por debajo de 0,5 μM desde el momento inmediatamente posterior al final de la primera perfusión de asparaginasa hasta por lo menos tres días después de la última perfusión. A continuación, los niveles séricos de asparagina aumentaban de nuevo y volvían a los valores normales en el plazo de 1-3 semanas.

Además de la asparagina, la asparaginasa puede escindir también el aminoácido glutamina en ácido glutámico y amoníaco; sin embargo, esta reacción es mucho menos eficiente. En los ensayos clínicos con asparaginasa, se ha observado que las concentraciones de glutamina se ven afectadas solo de manera moderada con una variabilidad interindividual muy elevada. Inmediatamente después del final de la perfusión de asparaginasa, la concentración sérica de glutamina disminuye hasta un máximo del 50 % con respecto a los niveles previos a la perfusión de alrededor de 400 μM , pero regresan rápidamente a sus valores normales en pocas horas.

Farmacocinética

Se determinaron los parámetros farmacocinéticos de **Spectrila®** en 7 pacientes adultos tras la perfusión intravenosa de 5000 U/m².

Absorción

La asparaginasa no se absorbe en el tracto gastrointestinal, por lo que **Spectrila®** se debe administrar por vía intravenosa.

Distribución

La asparaginasa se distribuye principalmente en el espacio intravascular. La media (desviación estándar, SD) del volumen de distribución en el estado estacionario (V_{deq}) fue de 2,47 l (0,45 l).

La asparaginasa no parece traspasar la barrera hematoencefálica en cantidades cuantificables.

La mediana (intervalo) de las concentraciones séricas máximas de la actividad de la asparaginasa fue de 2.324 U/l (1.625 – 4.819 U/l). La actividad máxima (C_{máx}) de la asparaginasa en suero se alcanzó aproximadamente 2 horas después del final de la perfusión.

Tras la administración repetida de asparaginasa a una dosis de 5.000 U/m² cada tres días, los niveles de la actividad de asparaginasa en suero variaron de 108 a 510 U/l.

Biotransformación

El metabolismo de la asparaginasa se desconoce, pero se cree que se produce a través de la degradación en el interior del sistema reticulohistiocítico y por la acción de proteasas séricas.

Eliminación

La media de la semivida de eliminación terminal \pm SD (semivida de eliminación) de la actividad sérica de la asparagina fue de 25,8 \pm 9,9 hs, con un intervalo de entre 14,2 y 44,2 hs.

Relación(es) farmacocinéticas/farmacodinámica(s)

En ensayos clínicos realizados con asparaginasa, se alcanzaron niveles de actividad sérica de la asparaginasa superiores a 100 U/l en la mayoría de los pacientes, lo cual se correlacionó casi siempre con un agotamiento completo de la asparagina en suero y en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

Incluso en los pocos pacientes con niveles de actividad sérica de la asparaginasa de 10 – 100 U/l, normalmente se alcanzó un agotamiento completo de la asparagina en suero y en el LCR.

Población pediátrica

Los parámetros farmacocinéticos tras la administración de 5.000 U/m² de **Spectrila®** se determinaron en 14 niños/adolescentes (edad 2 – 14 años) con LLA de nuevo diagnóstico (estudio MC-ASP.4/ALL). Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Parámetro	Media (intervalo)
Área bajo la curva (ABC _{0-72 h})	60.165 (38.627 – 80.764) U*h/l
Concentración sérica máxima (C _{max})	3.527 (2.231 – 4.526) U/l
Tiempo hasta alcanzar la C _{max}	0 (0 – 2) h
Vida media	17,33 (12,54 – 22,91) h
Aclaramiento total	0,053 (0,043 – 0,178) l/h
Volumen de distribución	0,948 (0,691 – 2,770) l

Se midió la media de la actividad sérica de asparaginasa en 81 niños/adolescentes con LLA de nuevo diagnóstico tres días después de la perfusión de asparaginasa (justo antes de tener que administrar la siguiente dosis) durante el tratamiento de inducción y el valor osciló entre 168 y 184 U/l (estudio MC-ASP.5/ALL).

Se determinaron los niveles de actividad sérica en 12 lactantes (edades comprendidas entre el nacimiento y 1 año) con LLA de nuevo diagnóstico (estudio MC-ASP.6/INF). La media (intervalo) de la actividad de la asparaginasa en suero en los días 18, 25 y 33 fue de 209 (42 – 330) U/l, 130 (6 – 424) U/l, y 32 (1 – 129) U/l, respectivamente. La media más baja del nivel de actividad del día 33 en comparación con las dos determinaciones precedentes fue en parte debida al

hecho de que esta última muestra de suero se tomó 4 días después de la última infusión de asparaginasa, en lugar de los 3 días transcurridos en las otras ocasiones.

Datos preclínicos de seguridad

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas y de farmacología de seguridad preclínicos en ratas no mostraron riesgos especiales para los seres humanos, excepto un ligero pero significativo efecto salurético con dosis inferiores a la recomendada para los pacientes con LLA/LLB. Además, el pH urinario y el peso relativo de los riñones aumentaron con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico. De acuerdo con los datos publicados sobre la asparaginasa, el potencial mutagénico, clastogénico y carcinogénico de la asparaginasa es insignificante.

En algunas especies, como el ratón, la rata y/o el conejo, la asparaginasa causó un incremento de la incidencia de malformaciones (incluidas malformaciones del sistema nervioso central, el corazón y el sistema esquelético) y muerte fetal a dosis similares o superiores a las propuestas a nivel clínico (calculadas en U/m²).

Eficacia clínica y seguridad

Estudio en niños y adolescentes de entre 1 y 18 años con LLA de nuevo diagnóstico

En un ensayo clínico aleatorizado y con doble enmascaramiento (estudio MC-ASP.5/ALL; basado en el protocolo de tratamiento de LLA DCOG ALL10) con 199 niños y adolescentes de entre 1 y 18 años con LLA de nuevo diagnóstico, se compararon los perfiles de eficacia y seguridad de **Spectrila®** con los de una asparaginasa procedente de *E. coli* natural (fármaco de referencia). Los pacientes recibieron una dosis de asparaginasa de 5.000 U/m² (**Spectrila®** frente a la asparaginasa de referencia procedente de *E. coli*) los días 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 y 33 del tratamiento de inducción. Tras el tratamiento de inducción, los pacientes continuaron el tratamiento con regímenes de quimioterapia que incluían el tratamiento adicional con asparaginasa.

El criterio de evaluación principal fue la tasa de pacientes que durante el tratamiento de inducción presentaron un agotamiento completo de la asparagina en suero (definido como una concentración sérica de asparagina por debajo del límite inferior de cuantificación (<0,5 µM) en todos los puntos medidos desde el día 12 hasta el día 33). El objetivo del estudio era demostrar la no inferioridad de **Spectrila®** en comparación con la asparaginasa procedente de *E. coli* respecto al criterio de evaluación principal.

Los resultados de este estudio se resumen en la siguiente tabla.

Resultados de la eficacia (MC-ASP.5/ALL; conjunto de análisis completo)

Grupo de tratamiento	Spectrila®	Asparaginasa de referencia
Número de pacientes	98	101
Agotamiento completo de la asparaginasa en suero		
Si	93 (94,9 %)	95 (94,1 %)
No	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)
No sujeto a evaluación	3 (3,1 %)	4 (4,0 %)
Diferencia (95% IC ^a); valor P ^b	0,8 % (-6,25 %; 8,04 %); P = 0,0028	
Agotamiento completo de la asparaginasa en LCR		
Si ^c	82 (83,7 %)	88 (87,1 %)
No	1 (1,0 %)	6 (5,9 %)
No sujeto a evaluación	15 (15,3 %)	7 (6,9 %)
Diferencia (95% IC ^a)	-3,5 % (-13,67 %; 6,58 %)	
Tasa de remisión completa al final del tratamiento de inducción		
Si	90 (91,8 %)	97 (96,0 %)
No	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)
No sujeto a evaluación / No se conoce	6 (6,1 %)	2 (2,0 %)
Diferencia (95% IC ^a)	-4,2 % (-11,90 %; 2,81 %)	
EMR al final del tratamiento de inducción		
EMR negativa	29 (29,6 %)	32 (31,7 %)
EMR positiva	63 (64,3 %)	60 (59,4 %)

No sujeto a evaluación / No se conoce	6 (6,1 %)	9 (8,9 %)
Diferencia (95% IC ^a)	-2,1 % (-14,97 %; 10,84 %)	
<i>IC=intervalo de confianza; LCR=líquido cefalorraquídeo; EMR=enfermedad mínima residual. a Intervalo de confianza exacto incondicional de acuerdo con Chan y Zhang. b Prueba de no inferioridad exacta incondicional para diferencias binomiales de acuerdo con las estimaciones de máxima probabilidad restringida. c Se consideraba que los pacientes respondían si los valores de asparagina en el LCR en el día 33 del protocolo se encontraban por debajo del límite inferior de cuantificación.</i>		

Durante el tratamiento de inducción, las reacciones adversas farmacológicas típicas de la asparaginasa, como la elevación de las enzimas hepáticas/bilirrubina (\geq grado 3 según CTCAE: 44,3 % frente a 39,6 %), hemorragia o tromboembolismo (\geq grado 2 según CTCAE: 2,1 % frente a 4,0 %) y neurotoxicidad (\geq grado 3 según CTCAE: 4,1 % frente a 5,9 %), se observaron en frecuencias comparables en ambos grupos (**Spectrila®** frente a asparaginasa de referencia).

Estudio en lactantes con LLA de nuevo diagnóstico

En un ensayo clínico sin grupo de referencia (estudio MC-ASP.6/INF), se trataron 12 lactantes con LLA de nuevo diagnóstico (mediana de edad [intervalo] en el momento de la primera perfusión: 6 meses [0,5 – 12,2 meses]) con **Spectrila®** siguiendo el protocolo INTERFANT-06. Los pacientes recibieron asparaginasa en una dosis de 10.000 U/m², ajustada a la edad que tenía cada paciente en el momento de la administración (< 6 meses: 6700 U/m²; 6 – 12 meses: 7.500 U/m²; >12 meses: 10.000 U/m²) en los días 15, 18, 22, 25, 29 y 33 del tratamiento de inducción. El agotamiento de la asparagina en suero fue completo en 11 de los 12 pacientes (92 %). La totalidad de los 12 pacientes (100 %) alcanzaron la remisión total con el tratamiento de inducción.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Spectrila® debe ser prescrito y administrado por médicos experimentados en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Spectrila® se suele utilizar como parte de protocolos de quimioterapia combinado con otros fármacos antineoplásicos.

Adultos y niños mayores de 1 año

La dosis intravenosa (IV) recomendada de asparaginasa es de 5.000 unidades por metro cuadrado (U/m²) de superficie corporal cada tres días.

Los datos acerca de la eficacia y seguridad de **Spectrila®** en adultos son limitados.

Se dispone de muy pocos datos acerca de la eficacia y la seguridad de **Spectrila®** en las fases de tratamiento posteriores a la inducción.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No obstante, no se debe utilizar **Spectrila®** en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes de edad avanzada

Los datos disponibles sobre el tratamiento de pacientes mayores de 65 años son limitados.

Niños de 0 a 12 meses

Según los pocos datos disponibles, la dosis recomendada en lactantes es la siguiente:

- Menos de 6 meses de edad: 6.700 U/m² de superficie corporal
- De 6 a 12 meses de edad: 7.500 U/m² de superficie corporal

Forma de administración

Spectrila® se administra exclusivamente en forma de infusión IV.

Para disolver el polvo, verter 3,7 ml de agua para inyectables con suavidad sobre la pared interna del vial con una jeringa para inyección (no verter directamente o sobre el polvo). Disolver el contenido con inversiones suaves (no agitar para evitar la aparición de espuma). La solución reconstituida puede mostrar una ligera opalescencia.

La cantidad diaria de **Spectrila®** necesaria por paciente se puede diluir en un volumen final de 50 a 250 ml de solución para perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %). La solución diluida de asparaginasa se puede infundir durante 0,5 a 2 horas.

La asparaginasa **no se debe administrar** mediante inyección IV rápida.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo, a cualquier preparación de asparaginasa procedente de *E. coli* nativa (no pegilada) o a alguno de los excipientes.
- Pancreatitis.
- Insuficiencia hepática grave (bilirrubina >3 veces el límite superior normal; transaminasas >10 veces el límite superior normal).
- Coagulopatía preexistente conocida (p. ej., hemofilia). ○ Antecedentes de pancreatitis, hemorragia grave o trombosis grave con tratamiento previo con asparaginasa.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Durante el tratamiento con asparaginasa se pueden presentar las siguientes situaciones potencialmente mortales en pacientes de todos los grupos de edad:

- Pancreatitis aguda,
- Toxicidad hepática,
- Anafilaxis,
- Trastornos de la coagulación, incluida la trombosis sintomática relacionada con el uso de catéteres venosos centrales,
- Alteraciones hiperglucémicas.

Antes de iniciar el tratamiento, se deben determinar las concentraciones de bilirrubina y transaminasas hepáticas, así como los parámetros de la coagulación (p. ej., tiempo de tromboplastina parcial [TTP], tiempo de protrombina [TP], antitrombina III y fibrinógeno).

Tras la administración de cualquier preparación con asparaginasa, se recomienda realizar un control riguroso de las concentraciones de bilirrubina y transaminasas hepáticas, glucosa en sangre y orina, parámetros de la coagulación (p. ej., TTP, TP, antitrombina III, fibrinógeno y dímeros-D), amilasa, lipasa, triglicéridos y colesterol.

Pancreatitis aguda

El tratamiento con asparaginasa se debe suspender si el paciente desarrolla una pancreatitis aguda, lo que ha ocurrido en menos del 10 % de los pacientes. En casos raros, se produce una pancreatitis hemorrágica o necrotizante. Se han notificado casos aislados de desenlace mortal. Los síntomas clínicos son dolor abdominal, náuseas, vómitos y anorexia. Las concentraciones de amilasa y lipasa séricas suelen ser elevadas, si bien en algunos pacientes pueden ser normales debido a la alteración de la síntesis proteica. El riesgo de desarrollar pancreatitis aguda es mayor en los pacientes con hipertrigliceridemia grave.

En estos pacientes se debe interrumpir el tratamiento con cualquier tipo de preparación con asparaginasa.

Toxicidad hepática

En casos raros, se ha descrito insuficiencia hepática grave con colestasis, ictericia, necrosis hepática y falla hepática con desenlace mortal. Antes y durante el tratamiento con asparaginasa, se deben monitorizar minuciosamente los parámetros hepáticos.

El tratamiento con asparaginasa se debe interrumpir si el paciente desarrolla insuficiencia hepática grave (bilirrubina >3 veces el límite superior normal; transaminasas >10 veces el límite superior normal), hipertrigliceridemia grave, hiperglucemia o trastorno de la coagulación (p. ej., trombosis del seno venoso, hemorragia intensa).

Alergia y anafilaxia

Debido al riesgo de reacciones anafilácticas graves, la asparaginasa no se debe administrar mediante inyección intravenosa rápida.

Antes del tratamiento, se puede llevar a cabo un test intracutáneo o administrarse una pequeña dosis IV de prueba. Sin embargo, ninguno de los dos procedimientos permite predecir exactamente qué pacientes pueden experimentar una reacción alérgica.

Si aparecen síntomas de alergia, la administración de asparaginasa se debe suspender inmediatamente y administrarse el tratamiento adecuado, que puede consistir en antihistamínicos y corticoesteroides.

Trastornos de la coagulación

Debido a la inhibición de la síntesis proteica (disminución de la síntesis de los factores II, V, VII, VIII y IX, proteínas C y S, antitrombina III [AT III]) causada por la asparaginasa, pueden aparecer trastornos de la coagulación que se pueden manifestar en forma de trombosis, coagulación intravascular diseminada (CID) o hemorragias. El riesgo de trombosis parece ser más elevado que el de hemorragia. También se han descrito trombosis sintomáticas relacionadas con el uso de catéteres venosos centrales.

Aproximadamente la mitad de los acontecimientos trombóticos se localizan en los vasos cerebrales. Se puede producir trombosis del seno venoso. Los ictus isquémicos son raros.

La disminución genética o adquirida de los inhibidores fisiológicos de la coagulación (proteína C, proteína S, antitrombina) se ha descrito también en relación con la aparición de complicaciones vasculares.

Es importante controlar con frecuencia los parámetros de la coagulación antes y durante el tratamiento con asparaginasa. En los casos en que se produzca una disminución de la AT III se aconseja consultar con un experto.

Hiperglucemia

La asparaginasa puede provocar hiperglucemia como consecuencia de la disminución de la producción de insulina.

Puede, además, reducir la secreción de insulina en las células β pancreáticas y alterar la función del receptor de insulina. El síndrome es por lo general autolimitante. No obstante, en casos raros, puede causar una cetoacidosis diabética. El tratamiento concomitante con corticoesteroides contribuye a este efecto. Se deben controlar regularmente las concentraciones de glucosa en sangre y orina y tratarse según indicación clínica.

Fármacos antineoplásicos

La destrucción de las células tumorales inducida por la asparaginasa puede liberar grandes cantidades de ácido úrico, lo que provoca hiperuricemia. La administración simultánea de otros fármacos antineoplásicos potencia ese efecto. La alcalinización intensiva de la orina y la administración de alopurinol pueden prevenir la nefropatía por uratos.

Glucocorticoides

Se ha observado un mayor riesgo de trombosis durante el tratamiento de inducción con asparaginasa y prednisona en niños con un factor genético de riesgo protrombótico (mutaciones del factor V G1691A, variación G20210A de la protrombina, genotipo T677T de la metilentetrahidrofolato-reductasa [MTHFR], aumento de lipoproteína A, hiperhomocisteinemia).

Anticonceptivos

Se deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta por lo menos 3 meses después de finalizar el tratamiento con asparaginasa. Dado que no se puede descartar la interacción indirecta entre los componentes de los anticonceptivos orales y la asparaginasa, los anticonceptivos orales no se pueden considerar como suficientemente seguros en tal situación clínica.

Pacientes con cromosoma Filadelfia positivo

No se ha establecido la eficacia y seguridad de **Spectrila®** en pacientes con cromosoma Filadelfia positivo.

Exámenes de control recomendados para pacientes de todos los grupos de edad

Actividad de la asparaginasa

Puede ser recomendable la medición del nivel de actividad de la asparaginasa en suero o plasma para descartar la reducción acelerada de la actividad de la asparaginasa. Preferiblemente, los niveles se deben medir tres días después de la última administración de la asparaginasa, es decir, por lo general justo antes de administrar la siguiente dosis. Niveles

bajos de actividad de la asparaginasa suelen ir acompañados de la aparición de anticuerpos anti-asparaginasa. En estos casos, se debe considerar cambiar a un tipo distinto de preparación de asparaginasa. Se recomienda consultar primero con un experto.

Hipoalbuminemia

Como resultado de la reducción de la síntesis proteica, la concentración de proteínas séricas (especialmente la albúmina) disminuye de forma muy frecuente en los pacientes tratados con asparaginasa. Puesto que la proteína sérica es importante para la función de fijación y transporte de algunas sustancias activas, se debe controlar regularmente el nivel de albúmina sérica.

Hiperamonemia

Se debe medir la concentración plasmática de amoníaco de todos los pacientes con síntomas neurológicos sin explicación o vómitos prolongados o intensos. En caso de hiperamonemia con síntomas clínicos graves, se deben instaurar medidas terapéuticas y farmacológicas que reduzcan rápidamente la concentración plasmática de amoníaco (p. ej., restricción proteica y hemodiálisis), inviertan el estado catabólico y aumenten la eliminación de desechos nitrogenados, y consultar con un especialista.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

El síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) se puede presentar en raras ocasiones durante el tratamiento con cualquier asparaginasa. Este síndrome se caracteriza por la aparición en la resonancia magnética (RM) de lesiones/edema reversibles (de unos días a meses de duración), principalmente en la región posterior del cerebro. Los síntomas del SLPR incluyen esencialmente elevación de la presión arterial, convulsiones, cefaleas, alteraciones del estado mental y pérdida de agudeza visual (principalmente ceguera cortical o hemianopsia homónima). Se desconoce si el SLPR es causado por la asparaginasa, los tratamientos concomitantes o las enfermedades subyacentes. El SLPR es tratado sintomáticamente, incluyéndose medidas para el tratamiento de las convulsiones. Puede ser necesaria la interrupción o disminución de la dosis de los fármacos inmunosupresores administrados de forma concomitante. Se recomienda consultar con un experto.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción. General

La asparaginasa puede aumentar la toxicidad de otros medicamentos debido a su efecto sobre la función hepática, por ejemplo, aumento de la hepatotoxicidad con fármacos potencialmente hepatotóxicos, aumento de la toxicidad con medicamentos que se metabolizan en el hígado o que se fijan a las proteínas plasmáticas, y alteración de la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos que se fijan a las proteínas plasmáticas. Por esta razón, se recomienda precaución en pacientes que reciben otros medicamentos que se metabolizan en el hígado.

Los parámetros hepáticos se deben monitorizar siempre que se administren medicamentos potencialmente hepatotóxicos al mismo tiempo que la asparaginasa.

Fármacos mielosupresores

Durante el tratamiento con regímenes que incluyan asparaginasa, se puede producir mielosupresión, que afectan potencialmente a las tres líneas celulares, e infecciones. El tratamiento concomitante con fármacos mielosupresores y aquellos conocidos por causar infecciones son el principal factor que contribuye a estos procesos y se debe realizar un seguimiento estricto de los pacientes para detectar signos y síntomas de mielosupresión e infección.

Vincristina

La toxicidad de la vincristina se puede sumar a la de la asparaginasa si ambos fármacos se administran de forma concomitante. Por lo tanto, para minimizar la toxicidad se debe administrar la vincristina de 3 a 24 horas antes de la administración de la asparaginasa.

Glucocorticoides y/o anticoagulantes

El uso concomitante de glucocorticoides y/o anticoagulantes con asparaginasa puede aumentar el riesgo de alteraciones de los parámetros de la coagulación.

Esto puede favorecer la tendencia a hemorragia (anticoagulantes) o trombosis (glucocorticoides). Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administran simultáneamente glucocorticoides o anticoagulantes (p. ej., cumarina, heparina, dipiridamol, ácido acetilsalicílico o antiinflamatorios no esteroideos).

Metotrexato (MTX)

Se ha observado que la inhibición de la síntesis proteica secundaria a la disminución de la concentración de asparagina inducida por la asparaginasa atenúa el efecto citotóxico del MTX, ya que la replicación celular es necesaria para la actividad antineoplásica de este fármaco. Este antagonismo tiene lugar si la asparaginasa se administra antes o conjuntamente con el metotrexato. Por el contrario, los efectos antitumorales del metotrexato aumentan cuando la asparaginasa se administra 24 horas después del tratamiento con metotrexato. Se ha observado que esta pauta terapéutica reduce los efectos gastrointestinales y hematológicos del metotrexato.

Citarabina

Los datos obtenidos *in vitro* e *in vivo* en el laboratorio indican que la eficacia de la citarabina a dosis altas disminuye cuando se administra antes la asparaginasa. Sin embargo, cuando la asparaginasa se administró después de la citarabina se observó un efecto sinérgico, que fue más notable con un intervalo de unas 120 horas entre ambos tratamientos.

Vacunación

La vacunación simultánea con vacunas atenuadas aumenta el riesgo de infección grave. Por tanto, la inmunización con vacunas atenuadas se debe realizar por lo menos 3 meses después de finalizar un curso de tratamiento antileucémico.

Embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos y evitar quedar embarazadas mientras estén recibiendo un tratamiento de quimioterapia que contenga asparaginasa. Dado que no se puede descartar la interacción indirecta entre los componentes de los anticonceptivos orales y la asparaginasa, los anticonceptivos orales no se pueden considerar como suficientemente seguros en tal situación clínica. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo que no sean anticonceptivos orales. Los hombres deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces y se les debe recomendar que no intenten engendrar un hijo mientras están recibiendo tratamiento con asparaginasa. Se desconoce cuál es el período de tiempo que debe transcurrir tras el tratamiento con asparaginasa para que el embarazo o concebir un hijo sea seguro. Como medida de precaución se recomienda esperar tres meses tras la finalización del tratamiento. No obstante, se debe considerar también el tratamiento con otros fármacos quimioterápicos.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de la asparaginasa en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de reproducción en animales con asparaginasa, pero en los estudios realizados con otras preparaciones de asparaginasa en ratones, ratas, pollos y conejos, se observaron efectos embriotóxicos y teratogénicos. No obstante, de acuerdo con los resultados obtenidos en los estudios con animales y teniendo en cuenta su mecanismo de acción, **Spectrila®** no se debe utilizar durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera el tratamiento con asparaginasa.

Lactancia

Se desconoce si asparaginasa se excreta en la leche materna. No obstante, dado que en los lactantes se pueden manifestar posibles reacciones adversas graves, el tratamiento con **Spectrila®** se debe interrumpir durante la lactancia.

Fertilidad

No se dispone de datos acerca de los efectos de asparaginasa sobre la fertilidad en humanos.

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar máquinas.

La influencia de **Spectrila®** sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada, especialmente por sus posibles efectos sobre los sistemas nervioso y gastrointestinal.

REACCIONES ADVERSAS Resumen del perfil de seguridad

La toxicidad primaria de la asparaginasa deriva de las reacciones inmunológicas causadas por la exposición a las proteínas bacterianas. Las reacciones de hipersensibilidad varían desde rubor transitorio o exantema y urticaria, a broncoespasmo, angioedema y anafilaxis.

Además, el tratamiento con asparaginasa puede originar alteraciones en los sistemas orgánicos con altos niveles de síntesis proteica. La reducción de la síntesis proteica puede causar predominantemente alteración hepática, pancreatitis

aguda, disminución de la producción de insulina acompañada de hiperglucemia, reducción de la producción de factores de coagulación (en especial, fibrinógeno y antitrombina III) que provoca trastornos de la coagulación (trombosis, hemorragias), y disminución de la producción de lipoproteínas que provoca hipertrigliceridemia.

Las reacciones adversas más graves de **Spectrila®** incluyen reacciones graves de hipersensibilidad como el shock anafiláctico (raro), acontecimientos tromboembólicos (frecuentes), pancreatitis aguda (frecuente) y hepatotoxicidad grave, p. ej., ictericia, necrosis hepática e insuficiencia hepática (raro).

Las reacciones adversas de **Spectrila®** observadas con mayor frecuencia (muy frecuentes) incluyen reacciones de hipersensibilidad, hiperglucemia, hipoalbuminemia, náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal, edema, fatiga y cambios en los parámetros de laboratorio (p. ej., transaminasas, bilirrubina, lípidos sanguíneos y parámetros de la coagulación).

Dado que **Spectrila®** se suele utilizar en tratamientos de combinación con otros fármacos antineoplásicos, resulta a menudo difícil diferenciar sus propios efectos indeseables de los de otros medicamentos.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas, que aparecen en la siguiente tabla, se han compilado a partir de ensayos clínicos realizados con **Spectrila®** en 125 niños con leucemia linfoblástica aguda de nuevo diagnóstico, así como a partir de la experiencia postcomercialización con otras preparaciones de asparaginasa procedente de *E. coli* tanto en niños como en adultos.

Las reacciones adversas enumeradas debajo están clasificadas por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad: Las frecuencias en esta tabla se definen según la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia y síntoma
Infecciones e infestaciones	Frecuencia no conocida Infecciones
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes Coagulación intravascular diseminada (CID), anemia, leucopenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuentes Hipersensibilidad, incluido rubor, exantema, hipotensión, edema/angioedema, urticaria, disnea Frecuentes Hipersensibilidad, incluido broncoespasmo Raros Shock anafiláctico
Trastornos endocrinos	Muy raros Hipotiroidismo secundario, hipoparatiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes Hiperglucemia, hipoalbuminemia Frecuentes Hipoglucemia, disminución del apetito, pérdida de peso Poco frecuentes Hiperuricemia, hiperamonemia Raros Cetoacidosis diabética
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes Depresión, alucinaciones, confusión

Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes Signos y síntomas neurológicos incluyendo agitación, mareo y somnolencia Poco frecuentes Cefaleas Raros Ictus isquémico, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), convulsiones, alteraciones del estado de consciencia, incluido el coma Muy raros Temblor
Trastornos vasculares	Frecuentes Trombosis (especialmente trombosis del seno cavernoso y trombosis venosa profunda), hemorragia
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Diarreas, náuseas, vómitos, dolor abdominal Frecuentes Pancreatitis aguda Raros Pancreatitis hemorrágica, pancreatitis necrotizante, parotiditis Muy raros Pancreatitis con desenlace mortal, pseudoquiste pancreático
Trastornos hepatobiliares	Raros Insuficiencia hepática con desenlace potencialmente mortal, necrosis hepática, colestasis, ictericia Frecuencia no conocida Esteatosis hepática
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Edema, fatiga Frecuentes Dolor (dolor de espalda, dolor articular)
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes Aumento de las transaminasas, bilirrubina en sangre, fosfatasa alcalina en sangre, colesterol en sangre, triglicéridos en sangre, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), actividad de la lipoproteína lipasa, urea en sangre, amoníaco, lactato deshidrogenasa (LDH) en sangre. Disminución de las concentraciones sanguíneas de antitrombina III, fibrinógeno, colesterol, lipoproteínas de baja densidad (LDL), proteínas totales Frecuentes Aumento de la amilasa y la lipasa; anomalías en el electroencefalograma (EEG) (reducción de la actividad de las ondas alfa, aumento de la actividad de las ondas theta y delta)

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Trastornos del sistema inmunitario

Spectrila® puede inducir la formación de anticuerpos de distintas clases de inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgE). Estos anticuerpos pueden generar reacciones alérgicas clínicas, inactivar la actividad enzimática o acelerar la eliminación de la asparaginasa.

Las reacciones alérgicas se pueden manifestar en forma de rubor, exantema, dolor (dolor articular, dolor de espalda y dolor abdominal), hipotensión, edema/angioedema, urticaria, disnea, broncoespasmo e incluso shock anafiláctico.

La probabilidad de que se produzcan reacciones alérgicas aumenta con el número de dosis administradas; sin embargo, en casos muy raros, las reacciones se pueden producir con la primera dosis de asparaginasa. La mayoría de las reacciones

de hipersensibilidad a la asparaginasa tuvieron lugar durante las fases posteriores del tratamiento (tratamiento de reinducción, intensificación diferida).

En un ensayo clínico en niños con LLA de nuevo diagnóstico (estudio MC-ASP.5/ALL) se observaron las siguientes frecuencias de reacciones alérgicas.

Frecuencia de pacientes con reacciones alérgicas
(MC-ASP.5/ALL; conjunto de análisis de seguridad)

Grupo de tratamiento	Spectrila®	Asparaginasa de referencia
Número de pacientes	97	101
Reacciones alérgicas en las 12 horas siguientes a la infusión de asparaginasa durante el tratamiento de inducción	2 (2,1 %)	5 (5,0 %)
Cualquier reacción alérgica* en las 24 horas siguientes a la infusión de asparaginasa durante el tratamiento de inducción	16 (16 %)	24 (24 %)
*Se incluyen todas las reacciones alérgicas en las 12 horas siguientes a la infusión de asparaginasa y todas las reacciones adversas según los términos del CTCAE para síncope (desmayo), hipotensión, erupción, rubor, prurito, disnea, reacción en el lugar de la inyección u obstrucción de las vías respiratorias en las 24 horas siguientes a la infusión de asparaginasa.		

No se observó ninguna reacción alérgica en ninguno de los 12 lactantes menores de 1 año de edad durante el tratamiento con **Spectrila®** (estudio MC-ASP.6/INF).

En caso de aparición de síntomas alérgicos, se debe interrumpir inmediatamente la administración de **Spectrila®**.

Inmunogenicidad

En un estudio con niños y adolescentes de entre 1 y 18 años con LLA de nuevo diagnóstico (estudio MCASP.5/ALL), hasta el día 33 del tratamiento de inducción, 10 pacientes en el grupo de **Spectrila®** (10,3 %) y 9 en el grupo de referencia (8,9 %) presentaron un resultado positivo para anticuerpos anti-asparaginasa al menos en uno de los puntos temporales.

Un porcentaje comparable de pacientes de ambos grupos desarrolló anticuerpos anti-asparaginasa antes del inicio de la fase de tratamiento posterior a la inducción (**Spectrila®** 54,6 % frente al 52,5 % con asparaginasa procedente de *E. coli* de referencia). La mayoría de los anticuerpos anti-asparaginasa se desarrollaron en el lapso de tiempo entre la última perfusión de asparaginasa del día 33 y el inicio del tratamiento posterior a la inducción del día 79.

No se detectaron anticuerpos anti-asparaginasa en ninguno de los 12 lactantes menores de 1 año de edad durante el tratamiento con **Spectrila®** (estudio MC-ASP.6/INF).

Hipotiroidismo

Se han notificado casos de hipotiroidismo secundario transitorio, probablemente debido a una reducción de la concentración sérica de globulina fijadora de tiroxina causada por la inhibición de la síntesis proteica inducida por la asparaginasa.

Hipoalbuminemia

Como resultado de la reducción de la síntesis proteica, la concentración de proteínas séricas (especialmente la albúmina) disminuye de forma muy frecuente en los pacientes tratados con asparaginasa. Como consecuencia de la hipoalbuminemia se pueden formar edemas.

Dislipidemia

Los pacientes tratados con asparaginasa presentan de forma muy frecuente alteraciones de leves a moderadas de las concentraciones de lípidos sanguíneos (p. ej., aumento o disminución del colesterol, aumento de los triglicéridos, aumento de la fracción VLDL y disminución de la fracción LDL, elevación de la actividad de la lipoproteína lipasa) que, en la mayoría de los casos, no se manifiestan con síntomas clínicos. La administración simultánea de glucocorticoides puede contribuir a estas alteraciones. No obstante, en casos raros se ha notificado hipertrigliceridemia

grave (triglicéridos >1.000 mg/dl) que aumenta el riesgo de pancreatitis aguda. La hiperlipidemia asociada con la asparaginasa se debe tratar en función de su gravedad y de los síntomas clínicos.

Hiperamoniemia

Aunque con poca frecuencia, se ha notificado también la aparición de hiperamoniemia en pacientes que reciben protocolos terapéuticos que contienen asparaginasa, especialmente si presentan además insuficiencia hepática. En casos muy raros, se ha notificado hiperamoniemia grave que puede inducir alteraciones neurológicas, como convulsiones y coma.

Hiperglucemia e hipoglucemia

Durante el tratamiento con asparaginasa, las alteraciones de la función pancreática endocrina son muy frecuentes y se manifiestan predominantemente como hiperglucemia. Estos episodios suelen ser transitorios.

En casos raros, se han notificado cuadros de cetoacidosis diabética.

Se ha observado frecuentemente hipoglucemia, generalmente sin síntomas clínicos, en pacientes tratados con asparaginasa. Se desconoce el mecanismo que conduce a esta reacción.

Trastornos del sistema nervioso

Entre las reacciones adversas relacionadas con el sistema nervioso central que se han observado en pacientes tratados con protocolos terapéuticos que contienen asparaginasa se incluyen alteraciones en el EEG, convulsiones, mareo, somnolencia, coma y cefaleas.

Se desconocen las causas exactas de estos trastornos del sistema nervioso, si bien se pueden descartar la hiperamoniemia y la trombosis del seno venoso.

En casos raros, se ha notificado síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) durante el tratamiento con pautas terapéuticas con asparaginasa.

Trastornos gastrointestinales

Las náuseas y los vómitos son muy frecuentes en los pacientes tratados con pautas terapéuticas que contienen asparaginasa, pero usualmente son de intensidad leve. También se ha notificado la aparición de anorexia, pérdida del apetito, calambres abdominales, diarrea y pérdida de peso.

La pancreatitis aguda aparece en menos del 10 % de los pacientes. En casos raros, se produce pancreatitis hemorrágica o necrotizante. Se han notificado casos aislados de desenlace mortal. En determinadas publicaciones médicas se han notificado algunos casos de parotiditis inducida por la asparaginasa.

Población pediátrica

Se dispone de pocos datos acerca de la seguridad de **Spectrila®** en lactantes menores de 1 año de edad.

Adultos y otras poblaciones especiales

Desde un punto de vista cualitativo, se observan las mismas reacciones adversas inducidas por la asparaginasa en adultos y en niños; no obstante, se sabe que algunos de estos efectos adversos (p. ej., los acontecimientos tromboembólicos) ocurren con mayor frecuencia en los pacientes adultos que en la población pediátrica.

Debido a una frecuencia mayor de comorbilidades como deficiencia hepática y/o renal, los pacientes > 55 años de edad generalmente toleran menos el tratamiento de asparaginasa que los pacientes pediátricos.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se ha notificado ningún caso de sobredosis de asparaginasa con síntomas clínicos. No hay ningún antídoto específico. El tratamiento debe ser sintomático y complementario.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

0800-444-8694

(011) 4962-6666 / 2247

Centro Nacional de Intoxicaciones Hospital

A. Posadas:

0800-333-0160

(011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 1 ó 5 frascos ampolla.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Consérvese en heladera entre 2°C y 8°C. Mantener en su envase original protegido de la luz.

Solución reconstituida y solución diluida

Se ha demostrado la estabilidad en uso química y física durante 2 días entre 2°C y 8°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debe ser utilizado inmediatamente. Si no se usa de inmediato, el tiempo de conservación y las condiciones antes de su uso son responsabilidad del usuario.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a:

Bioprofarma Bagó S.A. (011) 4016-6200

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llamar o completar la ficha que se encuentra en la web de:

ANMAT

0800-333-1234

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Elaborado por: Rentschler Biopharma SE, Erwin-Rentschler-Str 21, 88471 Laupheim, Alemania. Acondicionamiento secundario y representación en Alemania por Medac GmbH.

Representación en Argentina por Bioprofarma Bagó S.A., Terrada 1270, C1416ARD, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°:

Prospecto Aprobado por la ANMAT Disp. N°

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Tel: (54-11) 4016-6200 Fax:

(54-11) 4016-6222

www.bioprofarma-bago.com.ar

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Fecha última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROYECTO DE PROSPECTOS SPECTRILA 1-47-2002-244-19-8.pdf

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.22 10:52:32 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.22 10:52:31 -03:00

SPECTRILA® L-ASPARAGINASA RECOMBINANTE 10.000 U Polvo liofilizado para inyectable

Vía de administración: IV

Industria Alemana

Venta bajo receta archivada

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico. Guarde esta información, puede necesitar leerla nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.
Este producto se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas que tengan los mismos síntomas ya que puede perjudicarles.
Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si este no se encuentra mencionado en este folleto, informe a su médico.

¿Qué es SPECTRILA® (asparaginasa) y para que se utiliza?

Spectrila® contiene asparaginasa, que es una enzima que interfiere con sustancias naturales necesarias para el crecimiento de las células cancerosas. Todas las células necesitan un aminoácido llamado asparagina para sobrevivir. Las células normales pueden fabricar la asparagina por sí mismas, pero algunas células cancerosas carecen de esa capacidad. La asparaginasa reduce la cantidad de asparagina presente en las células leucémicas y frena el crecimiento del cáncer.

Spectrila® se usa para tratar a niños y adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA), que es un tipo de cáncer en la sangre. **Spectrila®** se usa como parte de un tratamiento de combinación.

ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO

Spectrila® no debe ser administrado si:

- es alérgico a la asparaginasa o a alguno de los demás componentes de este medicamento, ○ sufre o ha sufrido inflamación del páncreas (pancreatitis), ○ tiene problemas de función hepática graves,
- tiene un trastorno de la coagulación de la sangre (como la hemofilia),

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Consulte a su médico o personal de salud antes de empezar a recibir **Spectrila®**.

Durante el tratamiento con **Spectrila®** pueden surgir las siguientes situaciones potencialmente mortales:

- Inflamación grave del páncreas (pancreatitis aguda),
- Problemas hepáticos,
- Reacción alérgica grave que causa respiración dificultosa o mareo,
- Trastornos de la coagulación de la sangre (hemorragias o formación de coágulos sanguíneos),
- Aumento de los valores de azúcar en la sangre.

Antes y durante el tratamiento con **Spectrila®** su médico efectuará análisis de sangre.

Si surgen problemas hepáticos graves, el tratamiento con **Spectrila®** se debe interrumpir inmediatamente.

Si aparecen síntomas de alergia, la perfusión intravenosa de **Spectrila®** se debe suspender inmediatamente. Es posible que le administren medicamentos antialérgicos y, si es necesario, medicamentos para estabilizar la circulación. En la mayoría de los casos, su tratamiento podrá continuar con otros medicamentos que contienen formas diferentes de asparaginasa.

Los trastornos de la coagulación de la sangre pueden requerir que reciba plasma fresco o un tipo de proteína (antitrombina III) con el fin de reducir el riesgo de hemorragias o de formación de coágulos sanguíneos (trombosis). El aumento de los valores de azúcar en la sangre puede requerir el tratamiento con líquidos intravenosos y/o insulina.

El síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (caracterizado por dolor de cabeza, confusión, convulsiones y pérdida de la visión) puede requerir medicamentos que reduzcan la presión arterial y en caso de convulsiones, un tratamiento antiepiléptico.

Uso de SPECTRILA® con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento. Es importante que lo haga porque **Spectrila®** puede aumentar los efectos adversos de otros medicamentos por su efecto sobre el hígado, órgano que desempeña un papel esencial en la eliminación de los medicamentos del cuerpo.

Además, es muy importante que informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos: • Vincristina (usada para tratar ciertos tipos de cáncer) dado que el uso simultáneo de vincristina y asparaginasa puede aumentar el riesgo de ciertos efectos adversos. Para evitarlo, la vincristina se suele administrar entre 3 y 24 horas antes que la asparaginasa.

- Glucocorticoides (antiinflamatorios que debilitan el sistema inmunitario) dado que el uso simultáneo de glucocorticoides y asparaginasa puede aumentar la formación de coágulos sanguíneos (trombosis).
- Medicamentos que reducen la capacidad de coagulación de la sangre, tales como los anticoagulantes (p. ej., warfarina y heparina), dipiridamol, ácido acetilsalicílico o medicamentos para tratar el dolor y la inflamación, dado que el uso de estos medicamentos con asparaginasa puede aumentar el riesgo de hemorragias.
- Medicamentos que son metabolizados en el hígado, porque pueden aumentar el riesgo de efectos adversos.
- La asparaginasa puede alterar la eficacia de metotrexato o citarabina (usados para tratar ciertos tipos de cáncer): - si la asparaginasa se administra después de estos fármacos, su efecto se puede potenciar. - si la asparaginasa se administra antes de estos fármacos, su efecto puede disminuir.
- Medicamentos que puedan tener un efecto negativo sobre la función hepática, ya que el tratamiento simultáneo con asparaginasa puede agravar tales efectos.
- Medicamentos que puedan suprimir la función de la médula ósea, ya que el uso simultáneo con asparaginasa puede potenciar tales efectos. Es posible que esté más susceptible a contraer infecciones.
- Otros medicamentos contra el cáncer, ya que podrían contribuir a liberar una cantidad excesiva de ácido úrico cuando las células tumorales sean destruidas por la asparaginasa.

Vacunación

La vacunación simultánea con vacunas atenuadas (elaboradas con microorganismos vivos) puede aumentar el riesgo de infección grave. Por lo tanto, no debe recibir ninguna vacuna atenuada hasta por lo menos 3 meses después del final del tratamiento con **Spectrila®**.

Embarazo, lactancia y fertilidad

No hay datos relativos al uso de asparaginasa en mujeres embarazadas. **Spectrila®** no se debe utilizar durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera el tratamiento con asparaginasa.

Se desconoce si la asparaginasa está presente en la leche materna. Por lo tanto, **Spectrila®** no se debe utilizar durante la lactancia.

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces o practicar la abstinencia sexual durante la quimioterapia y hasta 3 meses después del final del tratamiento. Dado que no se puede descartar la interacción indirecta entre los componentes de los anticonceptivos orales y la asparaginasa, los anticonceptivos orales no se pueden considerar como suficientemente seguros. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo que no sean anticonceptivos orales.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria

No conduzca mientras tome este medicamento porque puede causar somnolencia, cansancio o confusión.

USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO ¿Cómo se administra SPECTRILA®?

La preparación y la dispensación de **Spectrila®** la realiza el personal sanitario. Su médico decidirá la dosis que recibirá. La dosis depende de la superficie corporal, que se calcula a partir de la estatura y el peso.

Spectrila® se administra a través de una vena. Normalmente junto con otros medicamentos contra el cáncer. La duración del tratamiento depende del protocolo de quimioterapia que le haya sido indicado para tratar su enfermedad. La dosis recomendada de **Spectrila®** para los adultos es de 5.000 U por m² de superficie corporal cada tres días.

Uso en niños y adolescentes

A semejanza de los adultos, la dosis recomendada en niños y adolescentes de 1 a 18 años de edad es de 5.000 U por m² de superficie corporal cada tres días.

Las dosis recomendadas para los lactantes de 0 a 12 meses son las siguientes:

- Menos de 6 meses de edad: 6.700 U/m² de superficie corporal
- 6 a 12 meses de edad: 7.500 U/m² de superficie corporal

¿Qué sucede si se le administra más SPECTRILA® del que debe?

Si cree que ha recibido demasiado **Spectrila®**, avise a su médico o enfermero lo antes posible.

No se conoce ningún caso de sobredosis por asparaginasa en que los pacientes manifestaran algún signo de sobredosis. En caso necesario, el médico le administrará un tratamiento sintomático y le brindará atención de apoyo.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o personal de salud.

Ante la eventualidad de haber recibido una dosis mayor a la que debiera de **Spectrila®**, consulte a su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese con un centro de Toxicología, en especial: **Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:**

0800-444-8694

(011) 4962-6666/2247

Centro Nacional de Intoxicaciones:

Hospital A. Posadas:

0-800-333-0160

(011) 4654-6648/4658-7777

EFFECTOS INDESEABLES

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Avise inmediatamente a su médico y deje de tomar SPECTRILA® si experimenta:

- Inflamación del páncreas, que causa un fuerte dolor en el abdomen y la espalda,
- Anomalías graves en las pruebas de función hepática (determinadas con pruebas de laboratorio),
- Reacciones alérgicas, incluida una reacción alérgica grave (shock anafiláctico), rubor, erupciones cutáneas, descenso de la presión arterial, hinchazón de la cara y la garganta, urticaria, respiración dificultosa,
- Trastornos de la coagulación de la sangre como hemorragias, coagulación intravascular diseminada (CID) o formación de coágulos sanguíneos (trombosis),
- Alto nivel de azúcar en la sangre (hiperglucemia).

A continuación se incluye un listado de los demás efectos adversos, ordenados por su frecuencia:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Náuseas, vómitos, dolor de estómago o diarrea,
- Acumulación de líquido (edema),
- Sensación de cansancio,
- Análisis de laboratorio anormales, como cambios en los niveles de proteínas sanguíneas, en los lípidos sanguíneos o en los valores de las enzimas hepáticas, o niveles elevados de urea en la sangre.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Reducción leve o moderada del número de células sanguíneas,
- Reacciones alérgicas, como sibilancias (broncoespasmo) o dificultad para respirar,
- Bajo nivel de azúcar en la sangre (hipoglucemia),

- Pérdida de apetito o de peso,
- Depresión, alucinaciones o confusión,
- Nerviosismo (agitación) o somnolencia,
- Cambios en el electroencefalograma (un registro de la actividad eléctrica del cerebro),
- niveles elevados de amilasas y lipasas en sangre,
- Dolor (dolor de espalda, dolor articular, dolor de estómago).

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Altos niveles de ácido úrico en sangre (hiperuricemia),
- Altos niveles de amoníaco en sangre (hiperamoniemia),
- Dolor de cabeza.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Cetoacidosis diabética (complicación por niveles de azúcar en sangre descontrolados),
- Convulsiones, afectación grave del estado de conciencia que puede incluir coma e ictus,
- Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (trastorno caracterizado por dolor de cabeza, confusión, convulsiones y pérdida de la visión),
- Inflamación de las glándulas salivales (parotiditis),
- Colestasis (obstrucción del flujo de bilis desde el hígado),
- Ictericia,
- Destrucción de las células del hígado (necrosis hepática),
- Insuficiencia hepática que puede causar la muerte.

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- Disminución de la función de la glándula tiroides o de las glándulas paratiroides,
- Temblor leve de los dedos de la mano,
- Seudoquistes en el páncreas (acumulaciones de líquido como consecuencia de la inflamación aguda del páncreas).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Infecciones,
- Hígado graso

RECORDATORIO

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 1 ó 5 frascos ampolla.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Almacénese en heladera (entre 2 °C a 8 °C).

Mantener en el envase original protegido de la luz.

La solución reconstituida es estable durante 2 días cuando se almacena entre 2°C a 8 °C. Si el medicamento no se usa inmediatamente, el usuario que lo prepara es responsable de las horas y las condiciones de almacenamiento para asegurar la esterilidad del producto.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si observara cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico; o al laboratorio Bioprofarma Bago S.A., al teléfono (011) 4016-6200; o vía correo electrónico a farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico

Elaborado por Rentschler Biopharma SE, Erwin-Rentschler-Str 21, 88471 Laupheim, Alemania. Acondicionamiento secundario y representación en Alemania por Medac GmbH.

Representación en Argentina por Bioprofarma Bagó S.A., Terrada 1270, C1416ARD, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:

Prospecto Aprobado por ANMAT Disp. N°

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Tel: (54-11) 4016-6200 Fax: (54-11)

4016-6222 www.bioprofarma-

bago.com.ar

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Fecha de última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROYECTO INFORMACION PARA EL PACIENTE SPECTRILA 1-47-2002-244-19-8.pdf

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.22 10:52:50 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.22 10:53:59 -03:00

Buenos Aires, 21 DE JULIO DE 2020.-

DISPOSICIÓN N° 5244

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE
ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 59250

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), certifica que se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstraße 6- Wedel-Estado federado de Schleswig-Holstein-Alemania,
representada en la República Argentina por BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: SPECTRILA

Nombre Genérico (IFA/s): L ASPARAGINASA RECOMBINANTE

Concentración: 10.000 Unidades de L-asparaginasa recombinante /
frascoampolla

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para inyectable

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
COTE CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Composición completa por dosis, unidad farmacéutica o porcentual incluyendo excipientes:

Principio activo/ Nombre común	Contenido	Unidad de medida
L-Asparaginasa recombinante	10.000	unidades

Excipiente	Contenido	Unidad de medida
Sacarosa	360	mg

Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s Activos/s:

Biotechnológico

Envase Primario: frasco ampolla de vidrio incoloro y cerrados con tapones de goma butilo y precintos tipo flip-off.

Presentaciones: Envase conteniendo 1 ó 5 frascos-ampolla de 10.000 unidades de polvo liofilizado para inyectable

Período de vida útil: 36 (TREINTA Y SEIS) meses

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
COTE CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

Forma de conservación: Conservar a temperatura entre 2 – 8 °C. Mantener dentro de su envase original protegido de la luz.

Condiciones de conservación del reconstituido y diluido: Se ha demostrado la estabilidad química y física durante 2 días entre 2°C y 8°C. Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debe ser utilizado inmediatamente. Si no se usa de inmediato, el tiempo de conservación y las condiciones antes de su uso son responsabilidad del usuario.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Vía de administración: intravenosa

Indicación/es terapéutica/s autorizada/s:

Spectrila® está indicado como componente de una terapia antineoplásica combinada para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta los 18 años y en adultos.

3. DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO

Fabricación del principio activo

- Wacker Biotech GmbH- Hans-Knöll-Straße 3, 07745 Jena, Alemania

Fabricación del Producto terminado

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central

Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina

Alsina 665/671, CABA

Sede INAME

Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL

Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos

Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza

Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba

Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres

Ruta Nacional 117, km.10,
COTE CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas

Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé

Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

- Rentschler Biopharma SE- Erwin-Rentschler-Str 21, 88471 Laupheim, Alemania (responsable del control de calidad en Alemania y empaque primario)
- medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH- Theaterstraße 6, D22880 Wedel, Alemania (empaque secundario y responsable de la liberación de los lotes en Alemania)

3.1 NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION, IMPORTACION EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.

Bioprofarma Bagó S.A. - Terrada 1270 -CABA-Argentina-Control de Calidad local, liberación y almacenamiento de producto terminado en Argentina, en representación de Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH - Theaterstraße 6- Wedel-Estado federado de Schleswig-Holstein-Alemania.

Expediente N° 1-47-2002-244-19-8

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central

Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina

Alsina 665/671, CABA

Sede INAME

Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL

Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos

Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza

Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba

Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres

Ruta Nacional 117, km.10,
COTE CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas

Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé

Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

El presente certificado tendrá una validez de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la disposición autorizante.

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central

Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina

Alsina 665/671, CABA

Sede INAME

Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL

Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos

Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza

Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba

Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres

Ruta Nacional 117, km.10,
COTE CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas

Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé

Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé



Ministerio de Salud
Argentina



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: certific. expte 2002-244-19-8

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.25 14:41:29 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.25 14:41:30 -03:00