



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-7495-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 19 de Septiembre de 2022

Referencia: 1-47-2002-000906-21-1

VISTO el expediente 1-47-2002-000906-21-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOPROFARMA BAGÓ S.A. solicita la autorización de nueva vida útil, elaborador alternativo, rótulo, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada SPECTRILA / L-ASPARAGINASA RECOMBINANTE, Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 59.250.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463 y Decreto N° 150/92.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

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:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma BIOPROFARMA BAGÓ S.A. la nueva vida útil para la Especialidad Medicinal denominada SPECTRILA / L-ASPARAGINASA RECOMBINANTE, Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 59.250: “48 (cuarenta y ocho) meses”.

ARTICULO 2°.- Autorízase a la firma BIOPROFARMA BAGÓ S.A. el nuevo elaborador alternativo para la Especialidad Medicinal denominada SPECTRILA / L-ASPARAGINASA RECOMBINANTE, Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 59.250: “Lyocontract GmbH - Pulverwiese 1 38871 Ilsenburg, Alemania. (Envase primario y control de calidad)”; además de lo ya aprobado a la fecha de la presente Disposición.

ARTICULO 3°.- Autorízase a la firma BIOPROFARMA BAGÓ S.A. los nuevos rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada SPECTRILA / L-ASPARAGINASA RECOMBINANTE, Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 59.250, que constan en IF-2022-88470189-APN-DECBR#ANMAT, IF-2022-88470041-APN-DECBR#ANMAT e IF-2022-88469925-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 4°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 59.250 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 5°.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, rótulo, prospecto e información para el paciente; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-2002-000906-21-1

mdg

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.09.19 14:22:20 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.09.19 14:22:30 -03:00

PROYECTO DE ENVASE PRIMARIO

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°: 59250

Dirección Técnica: Pablo Gustavo Contino, Farmacéutico.

Lote:

Vencimiento:

Importado y comercializado por BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Representante en Argentina de Medac GmbH, Alemania

PROYECTO DE ENVASE SECUNDARIO

SPECTRILA ®

L-ASPARAGINASA RECOMBINANTE 10.000 unidades
Polvo liofilizado para inyectable

Administración intravenosa
Producto Biotecnológico
Industria Alemana

Condición de expendio: Venta bajo receta archivada
Contenido por unidad de venta: 1 frasco 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°: 59250

Elaborado por Lyocontract GmbH, Pulverwiese 1, 38871 Ilsenburg, Alemania.
Acondicionamiento secundario y representación en Alemania por Medac GmbH.
Representado en Argentina por:

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Rotulo SPECTRILA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.24 12:51:17 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.24 12:51:17 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

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

Producto Biotecnológico
Vía de administración: IV

Industria Alemana
Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:
L-Asparaginasa recombinante*..... 10.000 unidades.
Sacarosa..... 360 mg

Una vez reconstituido, cada mililitro de solución contiene 2.500 unidades de asparaginasa.

Una unidad (U) se define como la cantidad de enzima necesaria para liberar un μmol de amoníaco por minuto a un pH de 7,3 y a una temperatura de 37 °C.

*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 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 por ejemplo 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 μM). La concentración media de asparagina en el 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, con mucha menos eficiencia. 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 50 % como máximo, 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 5.000 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_{dee}) fue de 2,47 l (0,45 l).

La asparaginasa no parece atravesar 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 ($C_{\text{máx}}$) 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 los ensayos clínicos realizados con asparaginasa, se alcanzaron niveles mínimos de actividad sérica de asparaginasa superiores a 100 U/l en la mayoría de los pacientes, lo cual se relacionó 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 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 los niveles mínimos de 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 se debió en parte al hecho de que esta última muestra de suero se tomó 4 días después de la última perfusión 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 en seres humanos, 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.</i>		
<i>a Intervalo de confianza exacto incondicional de acuerdo con Chan y Zhang.</i>		
<i>b Prueba de no inferioridad exacta incondicional para diferencias binomiales de acuerdo con las estimaciones de máxima probabilidad restringida.</i>		
<i>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 prescripto y administrado por médicos experimentados en el uso de medicamentos antineoplásicos. Únicamente se debe administrar en un entorno hospitalario que disponga de un equipo de reanimación apropiado.

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 administrada cada tres días.

El tratamiento se debe controlar según la actividad mínima de la asparaginasa en suero medida tres días después de la administración de Spectrila. Si los valores de la actividad de asparaginasa no logran alcanzar los niveles objetivo, se podría considerar cambiar a un tipo distinto de preparación de asparaginasa.

Niños de 0 a 12 meses

Basándose en datos limitados, 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

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

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

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.

Forma de administración

Spectrila® se administra exclusivamente mediante perfusión intravenosa. Para disolver el polvo, verter 3,7 ml de agua para inyectables con suavidad sobre la pared interna del vial con una jeringa hipodérmica (no verter directamente en o sobre el polvo). Disolver el contenido con giros suaves (no agitar para evitar la formación 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 de 9 mg/ml (0,9 %). La solución diluida de asparaginasa se puede perfundir 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 (LSN); transaminasas >10 veces el LSN).
- Coagulopatía preexistente conocida (p. ej., hemofilia).
- Antecedentes de pancreatitis, hemorragia grave o trombosis grave con tratamiento previo con asparaginasa.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Información general y monitorización

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,
- Anafilaxia,

- 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 dímero 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 incluyen dolor abdominal, náuseas, vómitos y anorexia. Las concentraciones séricas de amilasa y lipasa 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.

Estos pacientes no deben seguir siendo tratados con ninguna 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 LSN; transaminasas >10 veces el LSN), 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 esté clínicamente indicado.

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 suficientemente seguros en dicha 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 realizarse 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 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 consecuencia de la reducción de la síntesis proteica, la concentración de proteínas séricas (especialmente de 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 causa aparente o vómitos prolongados e 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 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 se maneja sintomáticamente, incluyéndose medidas para el tratamiento de las convulsiones. Puede ser necesaria la interrupción o disminución de la dosis de los medicamentos 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 medicamentos 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 incluyen asparaginasa, se puede producir mielosupresión, que afecten potencialmente a los tres linajes celulares mieloides (eritrocitos, leucocitos, trombocitos), e infecciones. El tratamiento concomitante con fármacos mielosupresores y aquellos conocidos por causar infecciones es 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 suficientemente seguros en dicha 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. 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 la 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 relativos a los efectos de asparaginasa sobre la fertilidad en seres 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 anafilaxia.

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 (rara).

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 no deseados de los de otros medicamentos.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas, que aparecen en la siguiente tabla, se han reunido 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 reacción adversa
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

	<p>Poco frecuentes Hiperuricemia, hiperamoniemia</p> <p>Raros Cetoacidosis diabética</p>
Trastornos psiquiátricos	<p>Frecuentes Depresión, alucinaciones, confusión</p>
Trastornos del sistema nervioso	<p>Frecuentes Signos y síntomas neurológicos incluyendo agitación, mareo y somnolencia</p> <p>Poco frecuentes Cefaleas</p> <p>Raros Ictus isquémico, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), convulsiones, alteraciones del estado de consciencia, incluido el coma</p> <p>Muy raros Temblor</p>
Trastornos vasculares	<p>Frecuentes Trombosis (especialmente trombosis del seno cavernoso y trombosis venosa profunda), hemorragia</p>
Trastornos gastrointestinales	<p>Muy frecuentes Diarreas, náuseas, vómitos, dolor abdominal</p> <p>Frecuentes Pancreatitis aguda</p> <p>Raros Pancreatitis hemorrágica, pancreatitis necrotizante, parotiditis</p> <p>Muy raros Pancreatitis con desenlace mortal, pseudoquiste pancreático</p>
Trastornos hepatobiliares	<p>Raros Insuficiencia hepática con desenlace potencialmente mortal, necrosis hepática, colestasis, ictericia</p> <p>Frecuencia no conocida Esteatosis hepática</p>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<p>Muy frecuentes Edema, fatiga</p> <p>Frecuentes Dolor (dolor de espalda, dolor articular)</p>
Exploraciones complementarias	<p>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</p> <p>Frecuentes Aumento de la amilasa y la lipasa; anomalías en el electroencefalograma (EEG) (reducción de la actividad de</p>

	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 inducir 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 perfusión de asparaginasa durante el tratamiento de inducción	2 (2,1 %)	5 (5,0 %)
Cualquier reacción alérgica* en las 24 horas siguientes a la perfusión de asparaginasa durante el tratamiento de inducción	16 (16 %)	24 (24 %)

**Se incluyen todas las reacciones alérgicas en las 12 horas siguientes a la perfusión 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 perfusión 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 MC-ASP.5/ALL), 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 de 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.

Hiperamonemia

Aunque con poca frecuencia, se ha notificado también la aparición de hiperamonemia en pacientes que reciben protocolos terapéuticos que contienen asparaginasa, especialmente si presentan además insuficiencia

hepática. En casos muy raros, se ha notificado hiperamonemia 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 puede ser necesario descartar la hiperamonemia y la trombosis del seno venoso.

En casos raros, se ha descrito SLPR durante el tratamiento con pautas posológicas con asparaginasa.

Trastornos gastrointestinales

Las náuseas y los vómitos son muy frecuentes en los pacientes tratados con pautas posológicas 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 apareció 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 publicaciones médicas se han descrito algunos casos de parotiditis inducida por asparaginasa.

Población pediátrica

Se dispone de datos limitados 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 química y física en uso 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 y normalmente no deberían superar las 24 horas entre 2°C y 8°C a menos que la reconstitución/dilución se haya efectuado en condiciones de asepsia.

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: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> 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: Lyocontract GmbH, Pulverwiese 1, 38871 Ilsenburg, 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°: 59.250

Prospecto Aprobado por la ANMAT Disp. N°

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Tel: (54-11) 4016-6200

www.bioprofarma-bago.com.ar

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Fecha última revisión:

Código:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto SPECTRILA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.24 12:51:07 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.24 12:51:08 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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.

Contenido del prospecto

- 1. ¿Qué es Spectrila® y para qué se utiliza?**
- 2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a recibir SPECTRILA®?**
- 3. ¿Cómo se administra SPECTRILA®?**
- 4. Posibles efectos adversos**
- 5. Condiciones de conservación y almacenamiento**
- 6. Contenido del envase e información adicional**

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

Spectrila® contiene asparaginasa, que es una enzima que interfiere con unas sustancias naturales necesarias para el crecimiento de las células cancerosas. Todas las células necesitan un aminoácido llamado asparagina para sobrevivir. Las células normales pueden sintetizar 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.

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir

SPECTRILA®? Spectrila® no debe ser administrado si:

- es alérgico a la asparaginasa o al otro componente de este medicamento (sacarosa),
- sufre o ha sufrido inflamación del páncreas (pancreatitis),
- tiene problemas graves de la función hepática,
- tiene un trastorno de la coagulación de la sangre (como la hemofilia),
- ha tenido sangrado importante (hemorragia) o un coágulo sanguíneo grave (trombosis) durante un tratamiento anterior con asparaginasa.

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),
- Niveles altos 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).

Los niveles altos de azúcar en 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.

Otros medicamentos y Spectrila®

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 deprimen 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 (por ej. paracetamol, ácido acetilsalicílico, tetraciclina) 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 medicamentos, el efecto de estos se puede potenciar.
 - si la asparaginasa se administra antes de estos medicamentos, el efecto de estos puede disminuir.
- Medicamentos que puedan tener un efecto negativo sobre la función hepática (por ej. paracetamol, ácido acetilsalicílico, tetraciclina), ya que el tratamiento simultáneo con asparaginasa puede agravar tales efectos.
- Medicamentos que puedan suprimir la función de la médula ósea (por ej. ciclofosfamida, doxorubicina, metotrexato), ya que el uso simultáneo con asparaginasa puede potenciar tales efectos. Es posible que esté más susceptible a las 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 y lactancia

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 una interacción indirecta entre los componentes de los anticonceptivos orales y la asparaginasa, los anticonceptivos orales no se pueden considerar 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 ni use máquinas mientras tome este medicamento porque puede causar somnolencia, cansancio o confusión.

3. ¿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 específica que se utilice para tratar su enfermedad.

Uso en adultos

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

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.

Hasta la fecha no se ha descrito que la sobredosis por asparaginasa haya causado algún signo de sobredosis. En caso necesario, su 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

4. Posibles efectos adversos

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

Informe 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 de la 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 una lista de los demás efectos adversos, ordenados por 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 todas las 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 no controlados),
- 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

5. 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. El almacenamiento no será generalmente más de 24 horas entre 2 °C a 8 °C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Cada frasco ampolla contiene: L-asparaginasa recombinante 10.000 unidades. Excipiente: Sacarosa.

Una vez reconstituido, un mililitro de la solución contiene 2.500 unidades de asparaginasa.

Presentaciones

Envases conteniendo 1 ó 5 frascos ampolla.

RECORDATORIO

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

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

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 Bagó 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: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> 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 Lyocontract GmbH, Pulverwiese 1, 38871 Ilsenburg, 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°: 59.250

Prospecto Aprobado por ANMAT Disp. N°

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Tel: (54-11) 4016-6200

www.bioprofarma-bago.com.ar

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Fecha de última revisión:

Código:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Info paciente SPECTRILA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.24 12:50:58 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.24 12:50:59 -03:00