

PROYECTO DE FICHA TECNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Spectrila® 10,000 U
polvo para concentrado para solución para perfusión
Asparaginasa

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de polvo contiene 10,000 unidades de Asparaginasa*.
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 una temperatura de 37 °C.

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

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

4.2 Posología y forma de administración

Spectrila® debe ser prescrito y administrado por médicos y personal sanitario con experiencia en el uso de tratamientos antineoplásicos. Únicamente se debe administrar en un entorno hospitalario que disponga de un equipo de reanimación apropiado.

Posología

Spectrila® se suele utilizar en diversos protocolos de quimioterapia combinado con otros fármacos antineoplásicos (ver también la sección 4.5).

Adultos y niños mayores de 1 año

La dosis intravenosa recomendada de asparaginasa es de 5.000 unidades por metro cuadrado (U/m^2) 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 (ver sección 4.4).

Niños de 0 a 12 meses

Basándose en datos limitados, la dosis recomendada en lactantes es la siguiente:

- Menos de 6 meses de edad: $6.700 \text{ U}/\text{m}^2$ de superficie corporal
- De 6 a 12 meses de edad: $7.500 \text{ U}/\text{m}^2$ de superficie corporal

Se dispone de datos limitados acerca de la eficacia y la seguridad de Spectrila® en adultos.

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 (ver sección 4.3).

Pacientes de edad avanzada

Se dispone de datos limitados para el tratamiento de pacientes mayores de 65 años.

Forma de administración

Spectrila® se administra exclusivamente mediante perfusión intravenosa.

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 intravenosa rápida.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a cualquier preparación de asparaginasa procedente de *E. coli* nativa (no pegilada) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pancreatitis.
- Insuficiencia hepática grave (bilirrubina >3 veces el límite superior de la normalidad [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.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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,
- hepatotoxicidad,
- 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 (ver también las secciones 4.3 y 4.8).

Hepatotoxicidad

En casos raros se ha descrito insuficiencia hepática grave con colestasis, ictericia, necrosis hepática y fallo hepático con desenlace mortal (ver las secciones 4.8 y 4.5). 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 de la normalidad [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 intravenosa 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

Las mujeres en edad fértil deberían utilizar medidas anticonceptivas eficaces mientras estén en tratamiento con asparaginasa y durante 7 meses después de completar el 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 suficientemente seguros en dicha situación clínica (ver sección 4.6).

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 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. Unos 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.

Hiperamoniemia

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 hiperamoniemia 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 (ver sección 4.8). 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 son 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 con tratamiento sintomático, incluidas las 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.

4.5 Interacción 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 (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Fármacos mielosupresores

Durante el tratamiento con pautas que incluyen asparaginasa, se pueden producir mielosupresión, que podría afectar a los tres linajes celulares mieloides (eritrocitos, leucocitos, trombocitos), e infecciones. El tratamiento concomitante con fármacos mielosupresores o que se sabe que causan 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 (ver sección 4.8).

Vincristina

La toxicidad de la vincristina se puede sumar a la de la asparaginasa si ambos fármacos se administran de forma concomitante. Por 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 (ver sección 4.4).

Esto puede favorecer la tendencia a la hemorragia (anticoagulantes) o la trombosis (glucocorticoides). Es preciso pues actuar con precaución cuando se administren 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 hemáticos 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 el ciclo de tratamiento antileucémico.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos y evitar quedarse embarazadas mientras estén recibiendo una pauta de quimioterapia que contenga asparaginasa y durante 7 meses después de completar el 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 suficientemente seguros en dicha situación clínica. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo que no sean anticonceptivos orales (ver sección 4.4).

Los hombres deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces y se les debe recomendar que no intenten engendrar un hijo mientras están recibiendo tratamiento con asparaginasa y durante 4 meses después de completar el tratamiento.

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 (ver sección 5.3). 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.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar 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 (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La toxicidad primaria de la asparaginasa deriva de las reacciones inmunitarias causadas por la exposición a las proteínas bacterianas. Las reacciones de hipersensibilidad van desde el rubor transitorio o el exantema y la urticaria, hasta el broncoespasmo, el angioedema y la 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 la 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 siguientes reacciones adversas, que aparecen en la tabla 1, 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 poscomercialización con otras preparaciones de asparaginasa procedente de *E. coli* tanto en niños como en adultos.

A continuación se enumeran las reacciones adversas 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).

Tabla 1

Clasificación por órganos y sistemas	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	<p>Muy frecuentes Hipersensibilidad, incluido rubor, exantema, hipotensión, edema/angioedema, urticaria, disnea</p> <p>Frecuentes Hipersensibilidad, incluido broncoespasmo</p> <p>Raros Shock anafiláctico</p>
Trastornos endocrinos	Muy raros Hipotiroidismo secundario, hipoparatiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<p>Muy frecuentes Hiperglucemia, hipoalbuminemia</p> <p>Frecuentes Hipoglucemia, disminución del apetito, pérdida de peso</p> <p>Poco frecuentes Hiperuricemia, hiperamonemia</p> <p>Raros Cetoacidosis diabética</p>
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes Depresión, alucinaciones, confusión
Trastornos del sistema nervioso	<p>Frecuentes Signos y síntomas neurológicos, incluido 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	Frecuentes Trombosis (especialmente trombosis del seno cavernoso y trombosis venosa profunda), hemorragia

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 las ondas alfa, aumento de la actividad de las ondas theta y delta)</p>

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 (tabla 2).

Tabla 2: 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® (ver sección 4.4).

Immunogenicidad

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 % con asparaginasa 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 (ver sección 4.4). 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 >1000 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 acostumbran a ser 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 mayor frecuencia de enfermedades concurrentes, como insuficiencia hepática y/o renal, los pacientes >55 años de edad suelen tolerar peor el tratamiento con asparaginasa que los pacientes pediátricos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de la DIGEMID, también puede comunicarse al Telf.: **984122067** o escribanos a farmacovigilancia@quimfa.com.pe.

4.9 Sobredosis

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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármacos antineoplásicos, otros fármacos antineoplásicos, código ATC:L01XX02

Mecanismo de acción

La asparaginasa hidroliza la asparagina en 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 asparaginasa. Por esta razón, estas requieren de asparagina que se difunda del 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 intravascular y extravascular, 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, que era de 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 como mínimo 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, y que existe 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 que eran de unos 400 µM, pero regresan rápidamente a sus valores normales en pocas horas.

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 y 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 procedente de *E. coli* de referencia) 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 más tratamiento con asparaginasa.

La variable primaria 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 temporales en que se midió 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 a la variable primaria.

Los resultados de este estudio se resumen en la tabla 3:

Tabla 3: 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 asparagina en suero		
Sí	93 (94,9 %)	95 (94,1 %)
No	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)
No evaluable	3 (3,1 %)	4 (4,0 %)
Diferencia (IC ^a del 95 %); valor p ^b	0,8 % (-6,25 %; 8,04 %); p = 0,0028	
Agotamiento completo de la asparagina en el LCR		
Sí ^c	82 (83,7 %)	88 (87,1 %)
No	1 (1,0 %)	6 (5,9 %)
No evaluable	15 (15,3 %)	7 (6,9 %)
Diferencia (IC ^a del 95 %)	-3,5 % (-13,67 %; 6,58 %)	
Tasa de remisión completa al final del tratamiento de inducción		
Sí	90 (91,8 %)	97 (96,0 %)
No	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)
No evaluable / Desconocida	6 (6,1 %)	2 (2,0 %)
Diferencia (IC ^a del 95 %)	-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 evaluable / Desconocida	6 (6,1 %)	9 (8,9 %)
Diferencia (IC ^a del 95 %)	-2,1 % (-14,97 %; 10,84 %)	

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.

Durante el tratamiento de inducción, las reacciones adversas farmacológicas típicas de la asparaginasa, como la elevación de las enzimas hepáticas/la bilirrubina (gravedad \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: 7500 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.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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, DE) del volumen de distribución en el estado estacionario (V_{de}) 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 2324 U/l (1625-4819 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 mínimos de actividad sérica de la asparaginasa fueron de entre 108 y 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 DE (semivida de eliminación) de la actividad sérica de la asparagina fue de $25,8 \pm 9,9$ h, con un intervalo de entre 14,2 y 44,2 h.

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 mínimos 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 tabla 4.

Tabla 4: Parámetros farmacocinéticos de Spectrila® en 14 niños/adolescentes.

Parámetro	Mediana (intervalo)
Área bajo la curva (AUC _{0-72h})	60 165 (38 627-80 764) U*h/l
Concentración sérica máxima (C _{máx})	3527 (2231-4526) U/l
Tiempo hasta la C _{máx}	0 (0-2) h
Semivida	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 mediana de los niveles mínimos de actividad sérica 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 mínimos 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 mediana (intervalo) de la actividad mínima 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 mediana 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.

5.3 Datos preclínicos sobre 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. 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).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sucrosa

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir
4 años

Solución reconstituida y solución diluida

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 2 días a 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 a entre 2 °C y 8 °C a menos que la reconstitución/dilución se haya efectuado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Caja de cartulina tríplex impresa que contiene 1 vial de vidrio tipo I incoloro con tapón de goma de butilo gris, precinto de aluminio con tapa de apertura/cierre de polipropileno rojo.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para disolver el polvo, verter 3,7 ml de agua para preparaciones inyectables con suavidad sobre la pared interna del vial con una jeringuilla 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 calculada de asparaginasa se disuelve en 50 a 250 ml de solución para perfusión de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

01/2025