

## GUÍA PARA MÉDICOS

La siguiente información de seguridad complementa la información del prospecto de **SPECTRILA®** y tiene como finalidad recordar las principales pautas para el adecuado manejo de la medicación para disminuir los riesgos identificables, potenciales o desconocidos de la L-asparaginasa recombinante. Este medicamento se encuentra bajo un plan de gestión de riesgos.

### 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.

### Vía de administración: intravenosa (IV)

#### Datos preclínicos de seguridad

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

De acuerdo con los datos publicados sobre la asparaginasa, el potencial mutagénico, clastogénico y carcinogénico de la asparaginasa es insignificante.

En algunas especies, como el ratón, la rata y/o el conejo, la asparaginasa causó un incremento de la incidencia de malformaciones (incluidas malformaciones del sistema nervioso central, el corazón y el sistema esquelético) y muerte fetal a dosis similares o superiores a las propuestas a nivel clínico (calculadas en U/m<sup>2</sup>).

### POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

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

#### Adultos y niños mayores de 1 año

La dosis intravenosa (IV) recomendada de asparaginasa es de 5.000 unidades por metro cuadrado (U/m<sup>2</sup>) de superficie corporal cada tres días.

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

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

#### Poblaciones especiales

##### Pacientes con insuficiencia renal

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

##### Pacientes con insuficiencia hepática

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

##### Pacientes de edad avanzada

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

#### Niños de 0 a 12 meses

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

- Menos de 6 meses de edad: 6.700 U/m<sup>2</sup> de superficie corporal
- De 6 a 12 meses de edad: 7.500 U/m<sup>2</sup> de superficie corporal

#### **Forma de administración**

**Spectrila®** se administra exclusivamente en forma de infusión IV.

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

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

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

#### **CONTRAINDICACIONES**

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

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

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

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

#### **Pancreatitis aguda**

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

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

#### **Toxicidad hepática**

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

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

### **Alergia y anafilaxia**

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

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

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

### **Trastornos de la coagulación**

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

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

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

Es importante controlar con frecuencia los parámetros de la coagulación antes y durante el tratamiento con asparaginasa.

En los casos en que se produzca una disminución de la AT III se aconseja consultar con un experto.

### **Hiperglucemia**

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

### **Fármacos antineoplásicos**

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

### **Glucocorticoides**

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

### **Anticonceptivos**

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

### **Pacientes con cromosoma Filadelfia positivo**

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

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

#### Actividad de la asparaginasa

Puede ser recomendable la medición del nivel de actividad de la asparaginasa en suero o plasma para descartar la reducción acelerada de la actividad de la asparaginasa. Preferiblemente, los niveles se deben medir tres días después de la última administración de la asparaginasa, es decir, por lo general justo antes de administrar la siguiente dosis. Niveles bajos de actividad de la asparaginasa suelen ir acompañados de la aparición de anticuerpos anti-asparaginasa. En estos casos, se debe considerar cambiar a un tipo distinto de preparación de asparaginasa. Se recomienda consultar primero con un experto.

#### Hipoalbuminemia

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

#### Hiperamonemia

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

#### Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

El síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) se puede presentar en raras ocasiones durante el tratamiento con cualquier asparaginasa. Este síndrome se caracteriza por la aparición en la resonancia magnética (RM) de lesiones/edema reversibles (de unos días a meses de duración), principalmente en la región posterior del cerebro. Los síntomas del SLPR incluyen esencialmente elevación de la presión arterial, convulsiones, cefaleas, alteraciones del estado mental y pérdida de agudeza visual (principalmente ceguera cortical o hemianopsia homónima). Se desconoce si el SLPR es causado por la asparaginasa, los tratamientos concomitantes o las enfermedades subyacentes.

El SLPR es tratado sintomáticamente, incluyéndose medidas para el tratamiento de las convulsiones. Puede ser necesaria la interrupción o disminución de la dosis de los fármacos inmunosupresores administrados de forma concomitante. Se recomienda consultar con un experto.

#### **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.**

##### General

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

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

##### Fármacos mielosupresores

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

##### Vincristina

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

##### Glucocorticoides y/o anticoagulantes

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

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

#### Metotrexato (MTX)

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

#### Citarabina

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

#### Vacunación

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

#### **Embarazo y lactancia**

##### Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

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

#### Embarazo

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

#### Lactancia

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

#### Fertilidad

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

#### **REACCIONES ADVERSAS**

##### **Resumen del perfil de seguridad**

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

Además, el tratamiento con asparaginasa puede originar alteraciones en los sistemas orgánicos con altos niveles de síntesis proteica. La reducción de la síntesis proteica puede causar predominantemente alteración hepática, pancreatitis aguda, disminución de la producción de insulina acompañada de hiperglucemia, reducción de la producción de factores de coagulación (en especial, fibrinógeno y antitrombina III) que provoca trastornos de la coagulación (trombosis, hemorragias), y disminución de la producción de lipoproteínas que provoca hipertrigliceridemia.

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

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

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

#### Tabla de reacciones adversas

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

Las reacciones adversas enumeradas debajo están clasificadas por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad:

Las frecuencias en esta tabla se definen según la siguiente convención:

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

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

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

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

##### Trastornos del sistema inmunitario

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Inmunogenicidad

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

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

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

#### Hipotiroidismo

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

#### Hipoalbuminemia

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

#### Dislipidemia

Los pacientes tratados con asparaginasa presentan de forma muy frecuente alteraciones de leves a moderadas de las concentraciones de lípidos sanguíneos (p. ej., aumento o disminución del colesterol, aumento de los triglicéridos, aumento de la fracción VLDL y disminución de la fracción LDL, elevación de la actividad de la lipoproteína lipasa) que, en la mayoría de los casos, no se manifiestan con síntomas clínicos. La administración simultánea de glucocorticoides puede contribuir a estas alteraciones. No obstante, en casos raros se ha notificado hipertrigliceridemia grave (triglicéridos >1.000 mg/dl) que

aumenta el riesgo de pancreatitis aguda. La hiperlipidemia asociada con la asparaginasa se debe tratar en función de su gravedad y de los síntomas clínicos.

#### Hiperamoniemia

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

#### Hiperglucemia e hipoglucemia

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

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

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

#### Trastornos del sistema nervioso

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

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

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

#### Trastornos gastrointestinales

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

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

#### Población pediátrica

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

#### Adultos y otras poblaciones especiales

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

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

### **NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS**

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

Bioprofarma Bagó S.A.

(011) 4016-6200

farmacovigilancia@bioprofarma.com

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

ANMAT

0800-333-1234

Manuel Vilanova  
Médico  
Director Médico  
Bioprofarma Bagó S. A.

