

Las reacciones adrsivas 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 diagnóístico, 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 (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia y síntoma
Infecciones e infestaciones	Frecuencia no conocida Infecciones
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes Coagulación intravascular diseminada (CID), anemia, leucopenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuentes Hipersensibilidad, incluido rubor, exantema, hipotensión, edema/ angioedema, urticaria, disnea Frecuentes Hipersensibilidad, incluido broncoespasmo Raros Shock anafiláctico
Trastornos endocrinos	Muy raros Hipotiroidismo secundario, hipoparatiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes Hiperglucemia, hipoalbuminemia Frecuentes Hipoglucemia, disminución del apetito, pérdida de peso Poco frecuentes Hiperuricemia, hiperamoníemia Raros Cetoacidosis diabética
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes Depresión, alucinaciones, confusión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes Signos y síntomas neurológicos incluyendo agitación, mareo y somnolencia Poco frecuentes Cefaleas Raros Ictus isquémico, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), convulsiones, alteraciones del estado de consciencia, incluido el coma Muy raros Temblor
Trastornos vasculares	Frecuentes Trombosis (especialmente trombosis del seno cavernoso y trombosis venosa profunda), hemorragia
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Diarreas, náuseas, vómitos, dolor abdominal Frecuentes Pancreatitis aguda Raros Pancreatitis hemorrágica, pancreatitis necrotizante, parotiditis Muy raros Pancreatitis con desenlace mortal, seudoquist e pancreático

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia y síntoma
Trastornos hepatobiliares	Raros Insuficiencia hepática con desenlace potencialmente mortal, necrosis hepática, colestasis, ictericia Frecuencia no conocida Esteatosis hepática
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Edema, fatiga Frecuentes Dolor (dolor de espalda, dolor articular)
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes Aumento de las transaminasas, bilirrubina en sangre, fosfatasa alcalina en sangre, colesterol en sangre, triglicéridos en sangre, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), actividad de la lipoproteína lipasa, urea en sangre, amoniaco, lactato deshidrogenasa (LDH) en sangre. Disminución de las concentraciones sanguíneas de antitrombina III, fibrinógeno, colesterol, lipoproteínas de baja densidad (LDL), proteínas totales Frecuentes Aumento de la amilasa y la lipasa; anomalías en el electroencefalograma (EEG) (reducción de la actividad de las ondas alfa, aumento de la actividad de las ondas theta y delta)

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas
Trastornos del sistema inmunitario

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

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

La probabilidad de que se produzcan reacciones alérgicas aumenta con el número de dosis administradas; sin embargo, en casos muy raros, las reacciones se pueden producir con la primera dosis de asparaginasa. La mayoría de las reacciones de hipersensibilidad a la asparaginasa tuvieron lugar durante las fases posteriores del tratamiento (tratamiento de reinducción, intensificación diferida). En un ensayo clínico en niños con LLA de nuevo diagnóístico (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 %)
* <i>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.</i>		

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.

Hiperamoníemia

Aunque con poca frecuencia, se ha notificado también la aparición de hiperamoníemia en pacientes que reciben protocolos terapéuticos que contienen asparaginasa, especialmente si presentan además insuficiencia hepática. En casos muy raros, se ha notificado hiperamoníemia 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 hiperamoníemia y la trombosis del seno venoso. En casos raros, se ha notificado síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) durante el tratamiento con pautas terapéuticas con asparaginasa.

Trastornos gastrointestinales

Las náuseas y los vómitos son muy frecuentes en los pacientes tratados con pautas terapéuticas que contienen asparaginasa, pero usualmente son de intensidad leve. También se ha notificado la aparición de anorexia, pérdida del apetito, calambres abdominales, diarrea y pérdida de peso. La pancreatitis aguda aparece en menos del 10 % de los pacientes. En casos raros, se produce pancreatitis hemorrágica o necrotizante. Se han notificado casos aislados de desenlace mortal. En determinadas publicaciones médicas se han notificado algunos casos de parotiditis inducida por la asparaginasa.

Población pediátrica

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

Adultos y otras poblaciones especiales

Desde un punto de vista cualitativo, se observan las mismas reacciones adversas inducidas por la asparaginasa en adultos y en niños; no obstante, se sabe que algunos de estos efectos adversos (p. ej., los acontecimientos tromboembólicos) ocurren con mayor frecuencia en los pacientes adultos que en la población pediátrica. Debido a una frecuencia mayor de comorbilidades como deficiencia hepática y/o renal, los pacientes > 55 años

de edad generalmente toleran menos el tratamiento de asparaginasa que los pacientes pediátricos.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: 0800-444-8694 (011) 4962-6666 / 2247 Centro Nacional de Intoxicaciones Hospital A. Posadas: 0800-333-0160 (011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 1 ó 5 frascos ampolla.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

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

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o no esta mencionado en este prospecto, informe a: Bioprofarma Bagó S.A. (011) 4016-6200 farmacovigilancia@bioprofarma.com Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llamar o completar la ficha que se encuentra en la web de: ANMAT 0800-333-1234

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

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

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

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Elaborado por: Rentschler Biopharma SE, Erwin-Rentschler-Str 21, 88471 Laupheim, Alemania. Acondicionamiento secundario y representación en Alemania por Medac GmbH. Representación en Argentina por Bioprofarma Bagó S.A., Terrada 1270, C1416ARD, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 59250

Prospecto Aprobado por la ANMAT Disp. N°: 5244/20

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina Tel: (54-11) 4016-6200 Fax: (54-11) 4016-6222 www.bioprofarma-bago.com.ar

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Fecha última revisión: Marzo 2021