



SPECTRILA[®]
asparaginase
Pó Liofilizado para Solução Injetável
10,000 U por frasco

Laboratórios Bagó do Brasil S.A.

SPECTRILA[®]
asparaginase

APRESENTAÇÕES

SPECTRILA[®] 10,000 U Pó Liofilizado para Solução Injetável: Embalagem contendo 01 e 05 frascos-ampola.

VIA INTRAVENOSA

USO PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco contém:

asparaginase.....10,000 U

Excipientes: sacarose

Cada frasco contém 10,000 unidades de asparaginase*.

Uma unidade (U) é definida como a quantidade de enzima necessária para liberar um μ mol de amônia por minuto a pH 7,3 e 37°C.

Um frasco contém 10,000 unidades de asparaginase. Após a reconstituição, cada ml contém 2.500 unidades de asparaginase. Este medicamento também contém sacarose.

*Produzido em células *Escherichia coli* por tecnologia de DNA recombinante.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

SPECTRILA[®] é indicado como componente de uma terapêutica antineoplásica combinada para o tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA) em doentes pediátricos desde o nascimento até aos 18 anos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia e segurança clínicas.

Estudo em crianças/adolescentes com 1 – 18 anos de idade com LLA de novo.

A eficácia e a segurança de **SPECTRILA[®]** foram comparadas com as de uma *E. coli*-asparaginase natural (medicamento de referência) num ensaio clínico (estudo MC-ASP.5/ALL; com base no protocolo de tratamento da DCOG ALL10) aleatorizado, duplo cego, realizado em 199 crianças/adolescentes com 1 – 18 anos de idade com LLA *de novo*. Os doentes receberam 5.000 U/m² de asparaginase (**SPECTRILA[®]** versus uma *E. coli*-asparaginase de referência) nos dias 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 e 33 do tratamento de indução. Após o tratamento de indução, os doentes continuaram o tratamento com regimes de quimioterapia que incluíram tratamento adicional com asparaginase.

O critério de avaliação primário foi a taxa de doentes com depleção completa de asparagina no soro (definido como níveis séricos de asparagina abaixo do limite inferior de quantificação (< 0,5 μ M) em todos os pontos de tempo, determinados desde o dia 12 até ao dia 33) durante o

tratamento de indução. O objetivo do estudo foi demonstrar a não inferioridade da SPECTRILA® em relação à *E. coli*-asparaginase de referência no que diz respeito ao critério de avaliação primário.

Os resultados deste estudo estão resumidos na tabela 1:

Tabela 1: Resultados de eficácia (conjunto de análise completo) e segurança (conjunto de análise de segurança) (MC-ASP.5/LLA)

Grupo de tratamento	Spectrila	Asparaginase de referência
Número de doentes	98	101
Depleção completa de asparagina do soro		
<i>Sim</i>	93 (94,9 %)	95 (94,1 %)
<i>Não</i>	2 (2,0%)	2 (2,0%)
<i>Não avaliável</i>	3 (3,1%)	4 (4,0%)
<i>Diferença (IC 95 %^a); valor P^b</i>	0,8 % (-6,25 %; 8,04 %); P = 0,0028	
Depleção completa de asparagina do LCR		
<i>Sim^c</i>	82 (83,7 %)	88 (87,1 %)
<i>Não</i>	1 (1,0%)	6 (5,9%)
<i>Não avaliável</i>	15 (15,3 %)	7 (6,9%)
<i>Diferença (IC 95 %^a)</i>	-3,5 %; (-13,67 %; 6,58 %)	
Taxa de remissão completa no fim do tratamento de indução		
<i>Sim</i>	90 (91,8 %)	97 (96,0 %)
<i>Não</i>	2 (2,0%)	2 (2,0%)
<i>Não avaliável / não conhecido</i>	6 (6,1%)	2 (2,0%)
<i>Diferença (IC 95 %^a)</i>	-4,2 % (-11,90 %; 2,81 %)	
Estado de DRM no fim do tratamento de indução		
<i>DRM negativa</i>	29 (29,6 %)	32 (31,7 %)
<i>DRM positiva</i>	63 (64,3 %)	60 (59,4 %)
<i>Não avaliável / não conhecido</i>	6 (6,1%)	9 (8,9%)
<i>Diferença (IC 95 %^a)</i>	-2,1 % (-14,97 %; 10,84 %)	
Situação de DRM no fim do tratamento de indução		
<i>DRM negativa</i>	29 (29,6%)	32(31,7%)
<i>DRM positiva</i>	63 (64,3%)	60 (59,4%)
<i>Não avaliável/desconhecido</i>	6 (6,1%)	9 (8,9%)
<i>Diferença (IC 95%)</i>	-2, 1% (14,97%: 10,84%)	
Frequência de EASs durante o tratamento de indução		
Número de pacientes	97	101
<i>Qualquer evento</i>	28 (28,9%)	35 (34,7%)
<i>Infecções</i>	10 (10,3%)	12 (11,9%)
<i>Qualquer evento vascular</i>	7 (7,2%)	5 (5,0%)
<i>Tromboembolismo</i>	2 (2,1%)	1 (1,0%)
<i>Qualquer evento hepatobiliar</i>	1 (1,0%)	5 (5,0%)
<i>Disfunção hepática</i>	1 (1,0%)	3 (3,0%)
Frequência de RMAss durante o tratamento de indução		

<i>Qualquer evento</i>	17 (17,5%)	15 (14,9%)
<i>Infecções</i>	5 (5,2%)	3 (3,0%)
<i>Qualquer evento vascular</i>	7 (7,2%)	5 (5,0%)
<i>Tromboembolismo</i>	2 (2,1%)	1 (1,0%)
<i>Qualquer evento hepatobiliar</i>	1 (1,0%)	5 (5,0%)
<i>Disfunção hepática</i>	1 (1,0%)	3 (3,0%)

IC= intervalo de confiança; LCR = líquido cefalorraquidiano; DRM = doença residual mínima

^a Intervalo de confiança exato não condicional baseado em Chan e Zhang

^b Teste de não inferioridade exato não condicional para diferenças binomiais baseado em estimativas restritas de probabilidade máxima

^c Os doentes eram considerados como respondedores se os valores da asparagina no LCR no dia 33 do protocolo estivessem abaixo do limite inferior de quantificação.

Durante o tratamento de indução, as reações adversas medicamentosas típicas da asparaginase como elevação das enzimas hepáticas/bilirrubina (CTCAE \geq Grau III: 44,3% vs. 39,6 %), hemorragia ou tromboembolia (CTCAE \geq Grau II: 2,1% vs. 4,0 %) e neurotoxicidade (CTCAE \geq Grau III: 4,1% vs. 5,9 %) foram observadas em frequências comparáveis nos dois grupos (**SPECTRILA**[®] versus referência).

Referência bibliográfica:

Van der Sluis IM et al. Efficacy and safety of recombinant *E. coli* asparaginase in children with previously untreated acute lymphoblastic leukemia: A randomized multicenter study of the Dutch Childhood Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 May 4:e27083. [Epub ahead of print] PMID: 29727043

Estudo em lactentes com LLA *de novo*

Num ensaio clínico não controlado (estudo MC-ASP.6/INF), 12 lactentes (idade mediana [intervalo] na altura da primeira infusão: 6 meses [0,5 – 12,2 meses]) com LLA *de novo* foram tratados com **SPECTRILA**[®] no âmbito do protocolo INTERFANT-06. Os doentes receberam asparaginase numa dose de 10,000 U/m², ajustada à idade atual do doente na altura da administração (< 6 meses: 6.700 U/m²; com 6 – 12 meses de idade: 7.500 U/m²; >12 meses de idade: 10,000 U/m²) nos dias 15, 18, 22, 25, 29 e 33 do tratamento de indução. A depleção de asparagina do soro foi completa em 11 de 12 doentes (92%). Os 12 doentes (100 %) apresentaram remissão completa (RC) após o tratamento de indução.

Referência bibliográfica:

Van der Sluis I et al. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Efficacy and safety of recombinant *E. coli*-asparaginase in infants (less than one year of age) with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2013 Nov; 98(11):1697-701. PMID: 23753025

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos antineoplásicos; outros medicamentos antineoplásicos, Código ATC: L01XX02.

Mecanismo de ação

A asparaginase hidrolisa a asparagina em ácido aspártico e amônia. Em contraste com as células normais, as células tumorais linfoblásticas possuem uma capacidade muito limitada para sintetizar asparagina devido à expressão significativamente reduzida de asparagina sintetase. Por conseguinte, estas necessitam de asparagina que se difunde do ambiente extracelular. Em consequência da depleção de asparagina induzida pela asparaginase no soro, a síntese proteica

nas células tumorais linfoblásticas fica perturbada, poupando ao mesmo tempo a maior parte das células normais. A asparaginase também pode ser tóxica para as células normais que se dividem rapidamente e dependem num certo grau, do fornecimento exógeno de asparagina. Devido ao gradiente das concentrações de asparagina entre os espaços extravascular e intravascular, os níveis de asparagina também diminuem subseqüentemente nos espaços extravasculares, p. ex., líquido cefalorraquidiano.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

A asparaginase não é absorvida pelo trato gastrointestinal, portanto, asparaginase tem de ser administrado por via intravenosa.

Distribuição

Após a infusão intravenosa de 5.000 U/m², a concentração sérica máxima mediana (intervalo) da atividade da asparaginase foi mensurada em 2.324 U/l (1.625 – 4.819 U/l).

O valor máximo (C_{max}) da atividade da asparaginase no soro é atingido com um atraso de aproximadamente 2 horas após o fim da infusão.

A asparaginase não parece penetrar através da barreira hemato-encefálica em quantidades mensuráveis.

Após a administração repetida de asparaginase numa dose de 5.000 U/m² em intervalos de três dias, os níveis mínimos da atividade da asparaginase no soro variaram entre 108 e 510 U/l.

Biotransformação

O metabolismo da asparaginase não é conhecido mas pensa-se que ocorre por degradação no sistema retículo-histiocítico e através das proteases séricas.

Eliminação

A meia-vida terminal (meia-vida de eliminação) da atividade sérica da asparaginase varia entre 14,2 e 44,2 horas (média de 25,8 ± 9,9 horas).

Relação(ções) farmacocinética(s)/farmacodinâmica(s)

Em ensaios clínicos com a asparaginase, foram atingidos níveis mínimos de atividade sérica da asparaginase superiores a 100 U/l na maioria dos doentes, os quais estavam quase sempre correlacionados com uma depleção completa da asparagina do soro e do líquido cefalorraquidiano (LCR). Mesmo os poucos doentes com níveis mínimos de atividade sérica da asparaginase de 10 – 100 U/l apresentaram geralmente uma depleção completa da asparagina do soro e do LCR.

População pediátrica

Os parâmetros farmacocinéticos após a administração de 5.000 U/m² de asparaginase foram determinados em 14 crianças/adolescentes (com 2 – 14 anos de idade) com LLA *de novo* (estudo MC-ASP.4/ALL). Os resultados são apresentados na tabela 2.

Tabela 2: Parâmetros farmacocinéticos de Spectrila em 14 crianças/adolescentes

Parâmetro	Mediana (intervalo)
Área sob a curva (AUC _{0-72h})	60.165 (38.627 – 80.764) U*h/l
Concentração sérica máxima (C _{max})	3.527 (2.231 – 4.526) U/l
Tempo até à C _{max}	0 (0 – 2) h

Semivida	17,33 (12,54 – 22,91) h
Depuração total	0,053 (0,043; 0,178) l/h
Volume de distribuição	0,948 (0,691 – 2,770) l

As atividades mínimas medianas da asparaginase sérica foram determinadas em 81 crianças/adolescentes com LLA *de novo*, três dias após a infusão de asparaginase (imediatamente antes de se administrar a dose seguinte) durante o tratamento de indução e variou entre 168 e 184 U/l (estudo MC-ASP.5/ALL).

Os níveis mínimos da atividade sérica foram determinados em 12 lactentes (idade desde o nascimento até um ano) com LLA de novo (estudo MC-ASP.6/INF). A mediana (intervalo) das atividades mínimas séricas da asparagina nos dias 18, 25 e 33 foram respectivamente de 209 (42 - 330) U/l, 130 (6 – 424) U/l e de 32 (1 – 129) U/l. O nível mediano da atividade mais baixo no dia 33, em comparação com as duas determinações anteriores, foi em parte devido ao fato de que esta última amostra de soro foi colhida 4 dias após a última infusão de asparaginase em vez de três dias, como nas outras ocasiões.

Propriedades Farmacodinâmicas

Num ensaio clínico em crianças com LLA *de novo* (estudo MC-ASP.4/ALL), demonstrou-se que imediatamente após o fim da infusão de asparaginase, as concentrações médias de asparagina no soro diminuíram em relação às concentrações pré-dose de cerca de 40 µM, para valores abaixo do limite inferior de quantificação do método bioanalítico (< 0,5 µM). As concentrações médias de asparagina no soro permaneceram abaixo de 0,5 µM desde imediatamente após o fim da primeira infusão de asparaginase até pelo menos três dias após a última infusão. Em seguida, os níveis séricos da asparagina aumentaram novamente e voltaram aos valores normais ao fim de 1 – 3 semanas.

Além da asparagina, a asparaginase também é capaz de clivar o aminoácido glutamina em ácido glutâmico e amônia, contudo, com muito menos eficiência. Os ensaios clínicos com a asparaginase demonstraram que os níveis de glutamina são afetados apenas moderadamente com uma variabilidade interindividual muito alta. Imediatamente após o fim da infusão de asparaginase, os níveis séricos de glutamina diminuíram num máximo de 50 % em relação aos níveis pré-dose de cerca de 400 µM, mas voltaram rapidamente aos valores normais ao fim de algumas horas.

Dados de segurança pré-clínica

Os estudos não clínicos de toxicidade de dose repetida e de farmacologia de segurança em ratos não revelaram riscos especiais para o ser humano, exceto um efeito salurético ligeiro, embora significativo em doses inferiores à dose recomendada para doentes com LLA/LLB. Além disso, o valor do pH urinário e o peso relativo dos rins estavam aumentados em níveis de exposição considerados suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana, pelo que se revelam pouco pertinentes para a utilização clínica.

A evidência obtida de dados publicados com asparaginase demonstra que o potencial mutagénico, clastogénico e carcinogénico da asparaginase é insignificante.

A asparaginase causou um aumento da incidência de malformações (incluindo malformações do sistema nervoso central, sistema cardíaco e sistema esquelético) e morte fetal em doses que são semelhantes ou superiores às que são propostas clinicamente (numa base de U/m²) em várias espécies incluindo o camundongo, rato e/ou coelho.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade à substância ativa, a qualquer preparação de *E. coli*-asparaginase natural (não peguilada) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na composição.
- Pancreatite.
- Compromisso hepático grave (bilirrubina > 3 vezes o limite superior do intervalo dos valores normais [LSN]; transaminases > 10 vezes o LSN).
- Coagulopatia conhecida pré-existente (p. ex., hemofilia).
- Antecedentes de pancreatite, de hemorragia grave ou de trombose grave com uma terapêutica anterior com asparaginase.

Categoria “D” de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

As seguintes situações potencialmente fatais podem ocorrer durante o tratamento com a asparaginase em doentes de todos os grupos etários:

- pancreatite aguda,
- hepatotoxicidade,
- anafilaxia,
- coagulopatias incluindo trombose sintomática relacionada com a utilização de cateteres venosos centrais,
- situações hiperglicêmicas.

Antes do início do tratamento terapêutico, devem determinar-se a bilirrubina, as transaminases hepáticas e os parâmetros da coagulação (p. ex., tempo de tromboplastina parcial [PTT], tempo de protrombina (TP), antitrombina III e fibrinogênio).

Após a administração de qualquer preparação de asparaginase, recomenda-se a monitorização frequente da bilirrubina, transaminases hepáticas, glicose sanguínea/urinária, parâmetros da coagulação (p. ex., PTT, TP, antitrombina III, fibrinogênio e dímero D), amilase, lipase, triglicerídeos e colesterol.

Pancreatite aguda

O tratamento com asparaginase deverá ser descontinuado em doentes que desenvolvam pancreatite aguda. A pancreatite aguda desenvolveu-se em menos de 10% dos doentes. Em casos raros ocorre pancreatite hemorrágica ou necrosante. Foram notificados casos isolados de desfechos fatais. Os sintomas clínicos incluem dor abdominal, náuseas, vômitos e anorexia. A amilase e a lipase séricas estão geralmente elevadas, embora em alguns doentes possam ter valores normais devido à síntese proteica alterada. Os doentes com hipertrigliceridemia grave estão em maior risco de desenvolverem pancreatite aguda. Estes doentes não devem voltar a ser tratados com uma preparação de asparaginase.

Hepatotoxicidade

Foi descrito, em casos raros, compromisso hepático grave, incluindo colestase, icterícia, necrose hepática e compromisso hepático com desfecho fatal. Os parâmetros hepáticos devem ser rigorosamente monitorizados antes e durante o tratamento com asparaginase.

O tratamento com asparaginase deve ser interrompido se os doentes desenvolverem compromisso hepático grave (bilirrubina > 3 vezes o limite superior dos valores normais [LSN]; transaminases > 10 vezes o LSN), hipertrigliceridemia grave, hiperglicemia ou uma coagulopatia (p. ex., trombose venosa do seio, hemorragia grave).

Alergia e anafilaxia

Devido ao risco de reações anafiláticas graves, a asparaginase não deve ser administrada na forma de uma injeção por bólus intravenoso.

Pode efetuar-se antes um teste intracutâneo ou utilizar-se uma pequena dose de teste por via intravenosa. Contudo, estes dois procedimentos não permitem prever com exatidão quais os doentes que terão uma reação alérgica.

Se ocorrerem sintomas alérgicos, a administração de asparaginase tem de ser imediatamente descontinuada e administrado o tratamento apropriado, que pode incluir anti-histamínicos e corticosteroides.

Coagulopatias

Devido à inibição da síntese proteica (diminuição da síntese dos fatores II, V, VII, VIII e IX, das proteínas C e S, da antitrombina III [AT III]) causada pela asparaginase, podem ocorrer coagulopatias que se podem manifestar na forma de trombose, coagulação intravascular disseminada (CID) ou hemorragia. O risco de trombose parece ser mais elevado do que o risco de hemorragia. Também foram descritas tromboses sintomáticas relacionadas com a utilização de cateteres venosos centrais. Aproximadamente metade dos acontecimentos trombóticos estão localizados nos vasos cerebrais.

Pode ocorrer trombose venosa do seio. Os acidentes vasculares cerebrais são raros.

A diminuição adquirida ou genética de inibidores fisiológicos da coagulação (proteína C, proteína S, antitrombina) também é descrita em relação a complicações vasculares. É importante a avaliação frequente dos parâmetros da coagulação, antes e durante o tratamento com asparaginase. Deverá consultar-se um especialista nos casos em que a AT III está diminuída.

Situações hiperglicêmicas

A asparaginase pode induzir hiperglicemia em consequência de uma diminuição da produção de insulina. Além disso, pode diminuir a secreção de insulina das células β pancreáticas e alterar a função dos receptores de insulina. A síndrome é geralmente autolimitante. Contudo, em casos raros, pode resultar em cetoacidose diabética. O tratamento concomitante com corticosteroides contribui para este efeito. Os níveis da glucose sérica e urinária devem ser monitorizados regularmente e tratados conforme clinicamente indicado

Agentes antineoplásicos

A destruição de células tumorais induzida pela asparaginase pode liberar grandes quantidades de ácido úrico, resultando em hiperuricemia. A coadministração de outros antineoplásicos contribui para este efeito. A alcalinização agressiva da urina e a utilização de alopurinol podem prevenir a nefropatia por uratos.

Glucocorticoides

Observou-se um risco mais elevado de trombose durante a terapêutica de indução com asparaginase e prednisona em crianças com um fator de risco pró-trombótico genético (mutações de G1691A do fator V, variação G20210A da protrombina, genótipo T677T da metilenotetra-hidrofolato redutase [MTHFR], aumento da lipoproteína A, hiperhomocisteminemia).

Contraceptivos

Tem de utilizar-se contracepção eficaz durante o tratamento e durante pelo menos 3 meses após a descontinuação da asparaginase. Dado não poder excluir-se uma interação indireta entre os componentes da contracepção oral e a asparaginase, os contraceptivos orais não são considerados suficientemente seguros nesta situação clínica.

Doentes positivos para o cromossoma de Filadélfia

A eficácia e a segurança de **SPECTRILA**[®] não foram estabelecidas em doentes positivos para o cromossoma de Filadélfia.

Exames de controle recomendados em doentes

Atividade da asparaginase

A determinação do nível de atividade da asparaginase no soro ou no plasma pode ser efetuada a fim de excluir a redução acelerada da atividade da asparaginase.

De preferência, os níveis devem ser determinados três dias após a última administração de asparaginase, ou seja, de um modo geral, imediatamente antes de se administrar a dose seguinte de asparaginase. Níveis de atividade baixa da asparaginase são muitas vezes acompanhados pelo aparecimento de anticorpos anti-asparaginase. Nestes casos, deverá considerar-se a mudança para uma preparação diferente de asparaginase. Primeiro deverá consultar-se um especialista.

Hipoalbuminemia

Em consequência da síntese proteica alterada, o nível das proteínas séricas (especialmente da albumina) diminui muito frequentemente em doentes tratados com asparaginase. Como a proteína sérica é importante para a ligação e função de transporte de algumas substâncias ativas, o nível da proteína sérica deve ser monitorizado regularmente.

Hiperamoniemia

Os níveis plasmáticos de amônia devem ser determinados em todos os doentes com sintomas neurológicos inexplicados ou com vômitos prolongados e graves. No caso de hiperamoniemia com sintomas clínicos graves, devem iniciar-se medidas terapêuticas e farmacológicas que reduzam rapidamente os níveis plasmáticos de amônia (p. ex., restrição de proteínas e hemodiálise), revertam os estados catabólicos e aumentem a remoção de resíduos azotados e deve consultar-se um especialista.

Síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível

A síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível (RPLS) pode ocorrer raramente durante o tratamento com qualquer asparaginase. Esta síndrome é caracterizada em imagiologia por ressonância magnética (IRM) por lesões/edema reversíveis (desde alguns dias a meses), principalmente na região posterior do cérebro. Os sintomas da RPLS incluem essencialmente hipertensão arterial, convulsões, cefaleias, alterações do estado mental e compromisso visual agudo (principalmente cegueira cortical ou hemianopsia homônima). Não é claro se a RPLS é causada pela asparaginase, pelo tratamento concomitante ou por doenças subjacentes.

A RPLS é tratada sintomaticamente, o que inclui medidas para tratar quaisquer convulsões. Poderá ser necessária a descontinuação ou a redução da dose de medicamentos imunossuppressores administrados concomitantemente. Deve consultar-se um especialista.

Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção masculina e feminina

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes e evitar engravidar enquanto estiverem a ser tratadas com quimioterapia contendo asparaginase. Dado não poder excluir-se uma interação indireta entre os componentes da contraceção oral e a asparaginase, os contraceptivos orais não são considerados suficientemente seguros nesta situação clínica. Deve utilizar-se um método que não a contraceção oral em mulheres com potencial para engravidar. Os homens devem utilizar métodos contraceptivos eficazes e devem ser aconselhados a não terem filhos durante o tratamento com asparaginase. Desconhece-se qual o período de tempo após o tratamento com asparaginase em que é seguro engravidar ou ser pai de uma criança. Como medida de precaução, recomenda-se aguardar três meses após terminar o tratamento. Contudo, o tratamento com outros agentes quimioterapêuticos também deve ser considerado.

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização da asparaginase em mulheres grávidas é inexistente. Não foram realizados estudos da reprodução em animais com asparaginase, mas estudos com outras preparações de asparaginase em camundongos, ratos, galinhas e coelhos demonstraram efeitos embriotóxicos e teratogénicos. Com base em resultados de estudos em animais e no seu mecanismo de ação, **SPECTRILA[®]** não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que a situação clínica da mulher requeira tratamento com a asparaginase.

Amamentação

Desconhece-se se a asparaginase é excretada no leite humano. Como podem ocorrer reações adversas potencialmente graves em lactentes que estão a ser amamentados, **SPECTRILA[®]** deve ser descontinuado durante a amamentação.

Fertilidade

Não existem dados no ser humano sobre o efeito da asparaginase na fertilidade.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de **SPECTRILA[®]** sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados, especialmente através dos seus efeitos potenciais nos sistemas nervoso e gastrointestinal.

Categoria “D” de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Gerais

A asparaginase pode aumentar a toxicidade de outros medicamentos através do seu efeito na função hepática, p. ex., aumento da hepatotoxicidade com medicamentos potencialmente hepatotóxicos, aumento da toxicidade de medicamentos metabolizados pelo fígado ou ligados às proteínas plasmáticas e alteração da farmacocinética e farmacodinâmica de medicamentos

ligados às proteínas plasmáticas. Por conseguinte, devem tomar-se precauções em doentes tratados com outros medicamentos metabolizados pelo fígado.

Os parâmetros hepáticos devem ser monitorizados quando medicamentos potencialmente hepatotóxicos são administrados concomitantemente com a asparaginase.

Agentes mielossupressores

Durante o tratamento com regimes contendo asparaginase, podem ocorrer mielossupressão, que afeta potencialmente as três linhas celulares, e infeções. O tratamento concomitante com medicamentos mielossupressores e os medicamentos conhecidos por causarem infeções são fatores contributivos importantes, e os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para detecção de sinais e sintomas de mielossupressão e infeção.

Vincristina

A toxicidade da vincristina pode ser aditiva com a da asparaginase se os dois agentes forem administrados concomitantemente. Por conseguinte, a vincristina deve ser administrada 3 a 24 horas antes da administração da asparaginase para minimizar a toxicidade.

Glucocorticoides e/ou anticoagulantes

A utilização concomitante de glucocorticoides e/ou de anticoagulantes com asparaginase pode aumentar o risco de uma alteração nos parâmetros da coagulação. Isto pode aumentar a propensão para hemorragia (anticoagulantes) ou para trombose (glucocorticoides). Portanto, é necessário tomarem-se precauções quando são administrados, ao mesmo tempo, anticoagulantes (p. ex., cumarina, heparina, dipiridamol, ácido acetilsalicílico ou medicamentos anti-inflamatórios não esteroides) ou glucocorticoides.

Metotrexato (MTX)

Demonstrou-se que a inibição da síntese proteica secundária à depleção de asparagina induzida pela asparaginase atenua o efeito citotóxico do MTX, o qual requer a replicação celular para o seu efeito antineoplásico. Observa-se este antagonismo se a asparaginase for administrada antes ou concomitantemente com o metotrexato. Em contrapartida, os efeitos antitumorais do metotrexato são intensificados quando a asparaginase é administrada 24 horas após o tratamento com metotrexato. Demonstrou-se que este regime diminui os efeitos gastrointestinais e hematológicos do metotrexato.

Citarabina

Dados laboratoriais *in vitro* e *in vivo* indicam uma diminuição da eficácia da citarabina em alta dose com a administração prévia de asparaginase. Contudo, quando a asparaginase foi administrada após a citarabina observou-se um efeito sinérgico. Este efeito foi mais proeminente com um intervalo entre tratamentos de cerca de 120 horas.

Vacinação

A vacinação concomitante com vacinas vivas aumenta o risco de infeções graves. Por conseguinte, a imunização com vacinas vivas deve ser efetuada pelo menos 3 meses após terminar o ciclo de tratamento antileucémico.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 48 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Conservar sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8°C). Proteger da luz.

Uso imediato após a reconstituição e diluição.

Características do medicamento

Pó branco.

A solução reconstituída pode apresentar uma ligeira opalescência.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

SPECTRILA[®] deve ser prescrito e administrado por médicos e pessoal de cuidados de saúde com experiência na utilização de medicamentos antineoplásicos. Deve ser administrado apenas num enquadramento hospitalar no qual está disponível equipamento de reanimação adequado.

Posologia

SPECTRILA[®] é utilizado como parte de protocolos de quimioterapia combinada com outros agentes antineoplásicos.

Crianças com 1 a 18 anos de idade

A dose intravenosa recomendada de asparaginase é de 5.000 unidades por metro quadrado (U/m²) de área de superfície corporal (ASC), administrada em intervalos de três dias.

O tratamento pode ser monitorizado com base na atividade sérica mínima da asparaginase determinada três dias após a administração de **SPECTRILA[®]**. Se os valores da atividade da asparaginase não atingirem os níveis alvo, poderá considerar-se a mudança para uma preparação diferente de asparaginase.

Populações especiais

Compromisso renal:

Não é necessário o ajuste posológico em doentes com compromisso renal leve e moderado.

Compromisso hepático:

Não é necessário o ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. Contudo, **SPECTRILA[®]** não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático grave (ver contra-indicações).

Crianças com 0 -12 meses de idade:

Com base em dados limitados, a dose recomendada em lactentes é a seguinte:

- com menos de 6 meses de idade: 6.700 U/m² de ASC,
- com 6 - 12 meses de idade: 7.500 U/m² de ASC.

Modo de administração

SPECTRILA[®] destina-se apenas a administração por infusão intravenosa.

A quantidade diária de **SPECTRILA**[®] necessária por doente pode ser diluída num volume final de 50 - 250 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). A solução diluída de asparaginase pode ser infundida durante um período de 0,5 a 2 horas.

A asparaginase não pode ser administrada numa dose de bólus.

Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Para dissolver o pó, injete cuidadosamente 3,7 ml de água para preparações injetáveis contra a parede interior do frasco para injetáveis com uma seringa para injeção (não esguiche a água diretamente sobre ou no interior do pó). A dissolução do conteúdo é efetuada rodando lentamente (evita a formação de espuma causada por agitação). A solução reconstituída pode apresentar uma ligeira opalescência.

A quantidade calculada de asparaginase é novamente dissolvida em 50 ml a 250 ml de solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

SPECTRILA[®] é compatível apenas com bolsas de infusão de Polietileno e com soro fisiológico a 0,9 % (por cento).

9. REAÇÕES ADVERSAS

A toxicidade primária da asparaginase resulta de reações imunológicas causadas pela exposição à proteína bacteriana. As reações de hipersensibilidade variam de rubor ou erupção transitória e urticária para broncoespasmo, angioedema e anafilaxia.

Além disso, o tratamento com asparaginase pode resultar em distúrbios em sistemas de órgãos que exibem um alto nível de síntese protéica. A diminuição da síntese protéica pode levar predominantemente compromisso hepático, pancreatite aguda, diminuição da produção de insulina com hiperglicemia, diminuição da produção de fatores de coagulação (especialmente fibrinogênio e antitrombina III) levando a distúrbios de coagulação (trombose, sangramento) e diminuição da produção de lipoproteínas resultando em hipertrigliceridemia.

Os efeitos secundários mais graves de **SPECTRILA**[®] incluem reações de hipersensibilidade graves como choque anafilático (raros), acontecimentos tromboembólicos (frequentemente), pancreatite aguda (frequentemente) e hepatotoxicidade grave, p. ex., icterícia, necrose hepática, compromisso hepático (raros).

Os efeitos secundários de **SPECTRILA**[®] observados mais frequentemente (muito frequentes) incluem reações de hipersensibilidade, hiperglicemia, hipoalbuminemia, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, edema, fadiga e alteração dos parâmetros laboratoriais (p. ex., transaminases, bilirrubina, lípidos sanguíneos, parâmetros da coagulação).

Como **SPECTRILA**[®] é geralmente utilizado em terapêutica combinada com outros agentes antineoplásicos, a demarcação entre outros efeitos indesejáveis causados por outros medicamentos é muitas vezes difícil.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas seguintes, indicadas na tabela 3, foram acumuladas a partir de ensaios clínicos com **SPECTRILA**[®] em 125 crianças com leucemia linfoblástica aguda recentemente

diagnosticada, assim como da experiência pós-comercialização com outras preparações de asparaginase derivadas da *E.coli* em crianças.

As reações adversas são classificadas de acordo com a frequência, a mais frequente primeiro. As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

As frequências nesta tabela são definidas utilizando a seguinte convenção: Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 3:

Classe de sistemas de órgãos	Frequência e sintomas
Infeções e infestações	Desconhecido Infeções
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes Coagulação intravascular disseminada (CID), anemia, leucopenia, trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário	Muito frequentes Hipersensibilidade incluindo rubores, erupção cutânea, hipotensão, edema/angioedema, urticária, dispneia
	Frequentes Hipersensibilidade incluindo broncospasmo
	Raros Choque anafilático
Doenças endócrinas	Muito raros Hipotiroidismo secundário, hipoparatiroidismo
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes Hiperglicemia, hipoalbuminemia
	Frequentes Hipoglicemia, diminuição do apetite, perda de peso
	Pouco frequentes Hiperuricemia, hiperamonemia
	Raros Cetoacidose diabética
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes Depressão, alucinações, confusão

Doenças do sistema nervoso	<p>Frequentes Sinais e sintomas neurológicos incluindo agitação, tonturas e sonolência</p> <p>Pouco frequentes Cefaleias</p> <p>Raros Trombose isquêmica, síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível (RPLS), convulsões, perturbações da consciência incluindo coma.</p> <p>Muito raros Tremores</p>
Vasculopatias	<p>Frequentes Trombose especialmente trombose do seio cavernoso ou trombose venosa profunda, hemorragia</p>
Doenças gastrointestinais	<p>Muito frequentes Diarreia, náuseas, vômitos, dor abdominal</p> <p>Frequentes Pancreatite aguda</p> <p>Raros Pancreatite hemorrágica, pancreatite necrosante, parotidite</p> <p>Muito raros Pancreatite com desfecho fatal, pseudoquisto pancreático</p>
Afeções hepatobiliares	<p>Raros Compromisso hepático com desfecho potencialmente fatal, necrose hepática, colestase, icterícia</p> <p>Desconhecido Esteatose hepática</p>
Perturbações gerais e alterações no local de administração	<p>Muito frequentes Edema, fadiga</p> <p>Frequentes Dores (dores de costas, dor articular)</p>

Exames complementares de diagnóstico	<p>Muito frequentes</p> <p>Aumento das transaminases, bilirrubina sanguínea, fosfatase alcalina sanguínea, colesterol sanguíneo, triglicéridos sanguíneos, lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), atividade da lipoproteína lipase, ureia sanguínea, amônia, desidrogenase láctica sanguínea (LDH), Diminuição da antitrombina III, fibrinogénio sanguíneo, colesterol sanguíneo, lipoproteínas de baixa densidade (LDL), proteínas totais</p>
	<p>Frequentes</p> <p>Aumento da amilase, lipase; eletroencefalograma (EEG) anormal (diminuição da atividade das ondas alfa, aumento da atividade das ondas teta e delta)</p>

Descrição de reações adversas selecionadas

Doenças do sistema imunitário

SPECTRILA[®] pode induzir anticorpos de diferentes classes de imunoglobulinas (IgG, IgM, IgE). Estes anticorpos podem induzir reações alérgicas clínicas, inativar a atividade enzimática ou acelerar a eliminação de asparaginase.

As reações alérgicas podem manifestar-se na forma de rubores, erupção cutânea, dor (dor articular, dores nas costas e dor abdominal), hipotensão, edema/angioedema, urticária, dispneia, broncospasma até choque anafilático.

A probabilidade de ocorrência de reações alérgicas aumenta com o número de doses administradas; contudo, em casos muito raros, as reações podem ocorrer com a primeira dose de asparaginase.

A maioria das reações de hipersensibilidade à asparaginase observaram-se durante as fases subsequentes do tratamento (tratamento de reindução, consolidação tardia).

Num ensaio clínico em crianças com LLA recentemente diagnosticada (estudo MCASP.5/ALL), observaram-se as seguintes frequências de acontecimentos alérgicos (tabela 4)

Tabela 4: Frequência de doentes com reações alérgicas (MC-ASP.5/ALL; conjunto de análise da segurança)

Grupo de tratamento	Spectrila	Asparaginase de referência
Número de doentes	97	101
Reações alérgicas no período de 12 horas após a infusão de asparaginase durante o tratamento de indução	2 (2,1%)	5 (5,0%)
Qualquer acontecimento alérgico* no período de 24 horas após a infusão de asparaginase durante o tratamento de indução	16 (16%)	24 (24%)

**Incluindo todas as reações alérgicas no período de 12 horas após a infusão de asparaginase e todos os acontecimentos adversos utilizando termos dos CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events): síncope (desmaio), hipotensão, erupção cutânea, rubores, prurido, dispneia, reação no local de injeção ou obstrução das vias aéreas no período de 24*

horas após a infusão de asparaginase.

Não se observaram reações alérgicas em nenhum dos 12 lactentes com < 1 ano de idade durante o tratamento com **SPECTRILA**[®] (estudo MC-ASP.6/INF).

No caso de ocorrerem sintomas alérgicos, a administração de **SPECTRILA**[®] tem de ser imediatamente descontinuada.

Imunogenicidade

No estudo em crianças/adolescentes com 1 - 18 anos de idade com LLA *de novo* (estudo MCASP.5/ALL), no dia 33 do tratamento de indução, 10 doentes no grupo de **SPECTRILA**[®] (10,3%) e 9 no grupo de referência (8,9%) eram positivos para anticorpos anti-asparaginase pelo menos num ponto de tempo.

Uma proporção comparável de doentes nos dois grupos desenvolveu anticorpos anti-asparaginase antes do início da fase de tratamento pós-indução (**SPECTRILA**[®] 54,6 % vs. *E. coli*-asparaginase de referência 52,5 %). A maior parte dos anticorpos anti-asparaginase desenvolveram-se no intervalo de tempo entre a última infusão de asparaginase no dia 33 e o início do tratamento pós-indução no dia 79.

Não se detectaram anticorpos anti-asparaginase em nenhum dos 12 lactentes com < 1 ano de idade durante o tratamento com **SPECTRILA**[®] (estudo MC-ASP.6/INF).

Hipotiroidismo

Foram notificados casos de hipotiroidismo secundário transitório, provavelmente causado por uma diminuição da globulina de ligação à tiroxina sérica, devido à inibição da síntese proteica induzida pela asparaginase.

Hipoalbuminemia

Em consequência da síntese proteica alterada, o nível das proteínas séricas (especialmente da albumina) diminui muito frequentemente em doentes tratados com asparaginase por infusão. Pode ocorrer edema como consequência da hypoalbuminemia.

Dislipidemia

Alterações ligeiras a moderadas dos valores dos lípidos sanguíneos (p. ex., aumento ou diminuição do colesterol, aumento dos triglicéridos, aumento da fração das VLDL e diminuição das LDL, aumento da atividade da lipoproteína lipase) são observadas com muita frequência em doentes tratados com asparaginase, os quais, na maioria dos casos, se apresentam sem sintomas. A administração concomitante de glucocorticoides pode ser um fator contributivo. Contudo, em casos raros, foi notificada hipertrigliceridemia grave (triglicéridos > 1.000 mg/dl), a qual aumenta o risco de desenvolvimento de pancreatite aguda. A hiperlipidemia associada à asparaginase deve ser tratada dependendo da sua gravidade e dos sintomas clínicos.

Hiperamoniemia

A hiperamoniemia foi notificada com pouca frequência em doentes tratados com protocolos terapêuticos contendo asparaginase, especialmente se os doentes também tivessem compromisso hepático. Em casos muito raros, foi notificada hiperamoniemia grave que pode induzir perturbações neurológicas como convulsões e coma.

Hiperglicemia e hipoglicemia

São observadas muito frequentemente alterações da função pancreática endócrina durante o tratamento com asparaginase e estas manifestam-se predominantemente como hiperglicemia. Estes acontecimentos são geralmente transitórios.

Foi notificada, em casos raros, cetoacidose diabética.

Foi observada com frequência hipoglicemia, na maior parte dos casos sem sintomas clínicos, em doentes tratados com asparaginase. O mecanismo conducente a esta reação é desconhecido.

Doenças do sistema nervoso

As reações adversas do sistema nervoso central observadas em doentes tratados com protocolos terapêuticos contendo asparaginase incluem alterações do EEG, convulsões, tonturas, sonolência, coma e cefaleias.

As causas destas perturbações do sistema nervoso não são claras. A hiperamoniemia e a trombose do seio cavernoso poderão ter de ser excluídas.

Em casos raros, observou-se síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível (RPLS) durante a terapêutica com regimes contendo asparaginase.

Doenças gastrointestinais

Náuseas e vômitos são observados muito frequentemente em doentes tratados com regimes contendo asparaginase, mas são geralmente ligeiros. Também foram notificadas anorexia, perda de apetite, cólicas abdominais, diarreia e perda de peso.

A pancreatite aguda desenvolveu-se em menos de 10% dos doentes. Em casos raros ocorre pancreatite hemorrágica ou necrosante. Foram notificados casos isolados de desfechos fatais. Foram comunicados na literatura alguns casos de parotidite induzida pela asparaginase.

População pediátrica

Os dados sobre a segurança de SPECTRILA® em lactentes com < 1 ano de idade são limitados.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa." .

10. SUPERDOSE

Não foram notificados casos de sobredosagem com a asparaginase com sintomas clínicos. Não existe um antídoto específico. O tratamento é sintomático e de suporte.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.5626.0031

Farmacêutico Responsável:

Juliana Vescovi de Freitas Aguiar – CRF-ES 5187

Fabricado por:

Rentschler Biopharma SE
Erwin-Rentschler-Straße 21 88471 Laupheim Alemanha

Embalado por:

Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate m.b.H
Theaterstraße 6 22880 Wedel Alemanha

Registrado e Importado por:

Laboratórios Bagó do Brasil S.A.
Rod. ES - 357, KM 66, S/Nº, Baunilha – Colatina/ ES
CNPJ nº 04.748.181/0009-47

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 08/12/2020.

