

1. NOME DO MEDICAMENTO

Spectrila 10.000 U pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco de pó para injetáveis contém 10.000 unidades de asparaginase*. Após reconstituição, cada ml de solução contém 2500 unidades de asparaginase.

Uma unidade (U) é definida como a quantidade de enzima necessária para libertar um μmol de amónia por minuto a um pH de 7,3 e a 37 °C.

*Produzida em células de *Escherichia coli* por tecnologia do ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão.

Pó branco.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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, e em adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

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 esteja disponível equipamento de reanimação adequado.

Posologia

Spectrila é geralmente utilizado como parte de protocolos de quimioterapia combinada com outros agentes antineoplásicos (ver também secção 4.5).

Adultos e crianças com mais de 1 ano de idade

A dose intravenosa recomendada de asparaginase é de 5000 unidades por metro quadrado (U/m^2) 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 (ver também secção 4.4).

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: 6700 U/m^2 de ASC,
- com 6–12 meses de idade: 7500 U/m^2 de ASC.

Os dados sobre a eficácia e segurança de Spectrila em adultos são limitados.

Os dados sobre a eficácia e segurança de Spectrila nas fases de pós-indução do tratamento são muito limitados.

Populações especiais

Compromisso renal

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

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 secção 4.3).

Idosos

Estão disponíveis dados limitados para o tratamento de doentes com mais de 65 anos de idade.

Modo de administração

Spectrila destina-se apenas a administração por perfusão intravenosa.

A quantidade diária de Spectrila necessária por doente pode ser diluída num volume final de 50–250 ml de solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). A solução diluída de asparaginase pode ser perfundida durante um período de 0,5 a 2 horas.

A asparaginase não pode ser administrada numa dose de bólus.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa, a qualquer preparação de asparaginase natural derivada da *E. coli* (não-peguilada) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- 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.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Informações gerais e monitorização

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 hiperglicémicas.

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

Após a administração de qualquer preparação de asparaginase, recomenda-se a monitorização frequente da bilirrubina, transaminases hepáticas, glucose sanguínea/urinária, parâmetros da coagulação (p. ex., TTP, TP, antitrombina III, fibrinogénio e dímero D), amilase, lipase, triglicéridos 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 (ver também secções 4.3 e 4.8).

Hepatotoxicidade

Em casos raros, descreveu-se compromisso hepático grave, incluindo colestase, icterícia, necrose hepática e compromisso hepático com desfecho fatal (ver secções 4.8 e 4.5). 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 adequado, 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. Deve consultar-se um especialista nos casos em que a AT III está diminuída.

Situações hiperglicémicas

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 recetores 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 libertar grandes quantidades de ácido úrico, resultando em hiperuricemia. A coadministração de outros medicamentos 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, hiper-homocisteinemia).

Contraceptivos

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar medidas de contraceção eficazes durante o tratamento com asparaginase e durante 7 meses depois da conclusão do tratamento. 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 (ver secção 4.6).

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 controlo recomendados em doentes de todos os grupos etários

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 ser administrada a dose seguinte de asparaginase. Níveis baixos de atividade 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 deve 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 (ver secção 4.8). 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 comprometimento 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, incluindo medidas para tratar convulsões. Pode ser necessária a descontinuação ou a redução da dose de medicamentos imunossupressores administrados concomitantemente. Deve consultar-se um especialista.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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 (ver secções 4.4 e 4.8).

Agentes mielossupressores

Durante o tratamento com regimes contendo asparaginase, pode ocorrer mielossupressão, que afeta potencialmente as três linhagens de células mieloides (eritrócitos, leucócitos, trombócitos), 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 deteção de sinais e sintomas de mielossupressão e infeção (ver secção 4.8).

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 (ver secção 4.4). 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.

4.6 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 e durante 7 meses depois da conclusão do tratamento. 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 (ver secção 4.4).

Os homens devem utilizar métodos contraceptivos eficazes e devem ser aconselhados a não terem filhos durante o tratamento com asparaginase e durante 4 meses depois da conclusão do tratamento.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização da asparaginase em mulheres grávidas. Não foram realizados estudos da reprodução em animais com asparaginase, mas estudos com outras preparações de asparaginase em ratinhos, ratos, galinhas e coelhos demonstraram efeitos embriotóxicos e teratogênicos (ver secção 5.3). 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 estejam a ser amamentados, Spectrila deve ser descontinuado durante a amamentação.

Fertilidade

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

4.7 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 (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A toxicidade principal da asparaginase resulta das reações imunológicas causadas pela exposição à proteína bacteriana. As reações de hipersensibilidade variam desde rubores ou erupção cutânea e urticária transitórios até broncospasmo, angioedema e anafilaxia.

Além disso, o tratamento com a asparaginase pode resultar em perturbações em sistemas orgânicos que apresentem um nível elevado de síntese proteica. A diminuição da síntese proteica pode causar predominantemente compromisso hepático, pancreatite aguda, diminuição da produção de insulina com hiperglicemia, diminuição da produção de fatores de coagulação (especialmente de fibrinogénio e antitrombina III) conduzindo a coagulopatias (trombose, hemorragia) e diminuição da produção de lipoproteínas, o que resulta em hipertrigliceridemia.

As reações adversas mais graves de Spectrila incluem reações de hipersensibilidade graves, como choque anafilático (raros), acontecimentos tromboembólicos (frequentes), pancreatite aguda (frequentes) e hepatotoxicidade grave, p. ex., icterícia, necrose hepática, compromisso hepático (raros).

As reações adversas de Spectrila observadas 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 dos efeitos indesejáveis causados por outros medicamentos é muitas vezes difícil.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas seguintes, indicadas na tabela 1, 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 e adultos.

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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1

| Classe de sistemas de órgãos | Frequência e reação adversa |
|--|---|
| 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 Hipotireoidismo secundário, hipoparatiroidismo |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | Muito frequentes Hiperglicemia, hipoalbuminemia Frequentes Hipoglicemia, diminuição do apetite, perda de peso Pouco frequentes Hiperuricemia, hiperamoníemia Raros Cetoacidose diabética |
| Perturbações do foro psiquiátrico | Frequentes Depressão, alucinações, confusão |
| Doenças do sistema nervoso | Frequentes Sinais e sintomas neurológicos incluindo agitação, tonturas e sonolência Pouco frequentes Cefaleias |

| | |
|--|---|
| | <p>Raros Trombose isquémica, 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 Aumento das transaminases, bilirrubina sanguínea, fosfatase alcalina sanguínea, colesterol sanguíneo, triglicéridos sanguíneos, lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), atividade da lipoproteína lipase, ureia sanguínea, amónia, desidrogenase láctica sanguínea (LDH), Diminuição da antitrombina III, fibrinogénio sanguíneo, colesterol sanguíneo, lipoproteínas de baixa densidade (LDL), proteínas totais</p> <p>Frequentes 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, broncospasmo 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 MC-ASP.5/ALL), observaram-se as seguintes frequências de acontecimentos alérgicos (tabela 2).

Tabela 2: 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 perfusão de asparaginase durante o tratamento de indução | 2 (2,1%) | 5 (5,0%) |
| Qualquer acontecimento alérgico* no período de 24 horas após a perfusão de asparaginase durante o tratamento de indução | 16 (16%) | 24 (24%) |
| *Incluindo todas as reações alérgicas no período de 12 horas após a perfusão 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 perfusão 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 (ver secção 4.4).

Imunogenicidade

No estudo em crianças/adolescentes com 1–18 anos de idade com LLA *de novo* (estudo MC-ASP.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 antiasparaginase, pelo menos, num ponto de tempo.

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

Não se detetaram anticorpos antiasparaginase 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 (ver secção 4.4). Pode ocorrer edema como consequência da hipoalbuminemia.

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 clínicos. A administração concomitante de glucocorticoides pode ser um fator contributivo. Contudo, em casos raros, foi notificada hipertrigliceridemia grave (triglicéridos > 1000 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 venosa do seio poderão ter de ser excluídas.

Em casos raros, observou-se 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.

Adultos e outras populações especiais

As mesmas reações adversas medicamentosas induzidas pela asparaginase são observadas, qualitativamente, em adultos e em crianças; contudo, sabe-se que alguns destes efeitos indesejáveis (p. ex., acontecimentos tromboembólicos) ocorrem com uma frequência mais elevada em doentes adultos do que na população pediátrica.

Devido a uma frequência mais elevada de comorbilidades como, por exemplo, compromisso hepático e/ou renal, os doentes com mais de 55 anos de idade geralmente toleram pior o tratamento com asparaginase do que a população pediátrica.

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 através (ver detalhes abaixo).

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, outros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XX02

Mecanismo de ação

A asparaginase hidrolisa a asparagina em ácido aspártico e amónia. 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 no soro induzida pela asparaginase, 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 subsequentemente nos espaços extravasculares, p. ex., líquido cefalorraquidiano.

Efeitos farmacodinâmicos

Num ensaio clínico em crianças com LLA *de novo* (estudo MC-ASP.4/ALL), demonstrou-se que, imediatamente após o fim da perfusão 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 perfusão de asparaginase até, pelo menos, três dias após a última perfusão. 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 perfusão 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.

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 asparaginase natural derivada da *E. coli* (medicamento de referência) num ensaio clínico (estudo MC-ASP.5/ALL; com base no protocolo de tratamento da LLA DCOG ALL10) aleatorizado, em dupla ocultação, realizado em 199 crianças/adolescentes com 1–18 anos de idade com LLA *de novo*. Os doentes receberam 5000 U/m² de asparaginase (Spectrila versus uma asparaginase de referência derivada da *E. coli*) 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 asparaginases.

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 µM) 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 asparaginase de referência derivada da *E. coli* no que respeita ao critério de avaliação primário.

Os resultados deste estudo estão resumidos na tabela 3:

Tabela 3: Resultados da eficácia (MC-ASP.5/ALL; conjunto completo de análise)

| Grupo de tratamento | Spectrila | Asparaginase de referência |
|--|----------------------------------|----------------------------|
| Número de doentes | 98 | 101 |
| Depleção completa de asparagina no 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 no 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%) | |

| Grupo de tratamento | Spectrila | Asparaginase de referência |
|--|-----------|----------------------------|
| <p><i>IC = intervalo de confiança; LCR = líquido cefalorraquidiano; DRM = doença residual mínima</i></p> <p>^a <i>Intervalo de confiança exato não-condicional baseado em Chan e Zhang</i></p> <p>^b <i>Teste de não-inferioridade exato não-condicional para diferenças binomiais baseado em estimativas restritas de máxima verosimilhança</i></p> <p>^c <i>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.</i></p> | | |

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 (\geq CTCAE Grau II: 2,1% vs. 4,0%), e neurotoxicidade (\geq CTCAE Grau III: 4,1% vs. 5,9%) foram observadas em frequências comparáveis nos dois grupos (Spectrila *versus* referência).

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 perfusão: 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: 6700 U/m²; 6–12 meses: 7500 U/m²; > 12 meses: 10.000 U/m²) nos dias 15, 18, 22, 25, 29 e 33 do tratamento de indução. A depleção de asparagina no soro foi completa em 11 de 12 doentes (92%). Os 12 doentes (100%) apresentaram remissão completa (RC) após o tratamento de indução.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os parâmetros farmacocinéticos de Spectrila foram determinados em 7 doentes adultos após perfusão intravenosa de 5000 U/m².

Absorção

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

Distribuição

A distribuição da asparaginase é efetuada principalmente no espaço intravascular. A média (desvio padrão, DP) do volume de distribuição no estado de equilíbrio (V_{dss}) foi de 2,47 l (0,45 l).

A asparaginase não parece penetrar através da barreira hematoencefálica em quantidades mensuráveis. As concentrações séricas máximas medianas (intervalo) da atividade da asparaginase foram de 2324 U/l (1625–4819 U/l). O valor máximo (C_{max}) da atividade da asparaginase no soro foi atingido com um atraso de aproximadamente 2 horas após o fim da perfusão.

Após a administração repetida de asparaginase numa dose de 5000 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 semivida terminal média \pm DP (semivida de eliminação) da atividade da asparaginase no soro foi de 25,8 \pm 9,9 horas, com um intervalo entre 14,2 e 44,2 horas.

Relações farmacocinéticas/farmacodinâmicas

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 no soro e no 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 no soro e no LCR.

População pediátrica

Os parâmetros farmacocinéticos após a administração de 5000 U/m² de Spectrila 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 4.

Tabela 4: Parâmetros farmacocinéticos de Spectrila em 14 crianças/adolescentes

| Parâmetro | Mediana (intervalo) |
|--|------------------------------|
| Área sob a curva (AUC _{0-72 h}) | 60.165 (38.627–80.764) U*h/l |
| Concentração sérica máxima (C _{max}) | 3527 (2231–4526) 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 perfusão 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 asparaginase nos dias 18, 25 e 33 foram respetivamente 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 facto de que esta última amostra de soro foi colhida 4 dias após a última perfusão de asparaginase em vez de três dias, como nas outras ocasiões.

5.3 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. 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 ratinho, o rato e/ou o coelho.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sacarose

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis antes da abertura

4 anos

Solução reconstituída e diluída

A estabilidade física e química em uso foi demonstrada durante 2 dias a 2 °C–8 °C.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for imediatamente utilizado, os períodos e as condições de conservação em uso antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ser superiores a 24 horas a 2 °C–8 °C, a menos que a reconstituição/diluição tenha sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C–8 °C).

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para o proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro incolor de 20 ml (vidro Tipo I) fechado com uma rolha de borracha butílica, selo de alumínio e cápsula de fecho de plástico de destacar, contendo 10.000 unidades de asparaginase.

Cada embalagem contém 1 ou 5 frascos para injetáveis. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 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 (o que 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.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Alemanha
Tel.: +49 4103 8006-0
Fax: +49 4103 8006-100
e-mail: contact@medac.de

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1072/001
EU/1/15/1072/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 14 de janeiro de 2016
Data da última renovação: 24 de setembro de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

03/2023

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.