



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

DORNASA ALFA 2,5 mg/2,5 mL. VISCOZYME. SOLUCION PARA INHALACION P.B 1.145.

2. VIA DE ADMINISTRACION

INHALATORIA ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Aparato respiratorio.
Código ATC: R05CB13.

3.1. Farmacodinamia

La DNasa recombinante humana es una versión, obtenida por ingeniería genética, de la enzima humana que lisa el DNA extracelular.

La retención en las vías aéreas de secreciones purulentas viscosas contribuye a reducir la función pulmonar y a exacerbar las infecciones. Las secreciones purulentas contienen concentraciones elevadas de DNA extracelular, polianión viscoso liberado por la degeneración de los leucocitos que se acumulan en respuesta a una infección. En estudios *in vitro*, la dornasa alfa rompe el DNA extracelular presente en el esputo y reduce en gran medida las propiedades viscoelásticas del esputo presente en la fibrosis quística.

3.2. Farmacocinética

Absorción

Estudios de inhalación realizados en ratas y primates no humanos muestran un bajo porcentaje de absorción sistémica de dornasa alfa, < 15% en ratas y < 2% en monos. En concordancia con los resultados de estos estudios en animales, la dornasa alfa administrada a pacientes en forma de aerosol por vía inhalatoria ha manifestado una baja absorción sistémica.

Después de la administración de dornasa alfa por vía oral a ratas, la absorción en el tracto gastrointestinal fue insignificante.

La DNasa está normalmente presente en el suero humano. Las concentraciones séricas de DNasa no se elevaron sustancialmente con respecto a los niveles endógenos normales tras la inhalación de hasta 40 mg de dornasa alfa durante 6 días. No se ha observado un incremento mayor de 10 ng/mL de la concentración sérica de DNasa.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Tras la administración de 2.500 U (2,5 mg) de dornasa alfa dos veces al día durante 24 semanas, las concentraciones séricas medias de DNasa no variaron respecto a los niveles basales de 3,5 - 0,1 ng/mL, medidos antes del tratamiento, lo que sugiere una baja absorción sistémica o acumulación.

Distribución

Los estudios en ratas y monos han demostrado que, tras la administración intravenosa, la dornasa alfa se elimina rápidamente del suero. En estos estudios, el volumen inicial de distribución fue similar al volumen sérico.

En los pacientes con FQ, la inhalación de 2.500 U (2,5 mg) de dornasa alfa conlleva que la concentración media de este medicamento en el esputo sea de aproximadamente 3 mcg/mL tras 15 minutos. Las concentraciones de dornasa alfa en el esputo disminuyen rápidamente tras la inhalación.

Biotransformación

Se espera que la dornasa alfa sea metabolizada por las proteasas presentes en los fluidos biológicos.

Eliminación

Los estudios en ratas y monos han mostrado que, tras la administración intravenosa, la rhDNasa es eliminada rápidamente del suero. Estudios de administración intravenosa en humanos sugieren una semivida de eliminación desde el suero de 3 - 4 horas.

Los estudios en ratas indican que, tras la administración en forma de aerosol, la semivida de eliminación de dornasa alfa de los pulmones es 11 horas. En humanos, los niveles de DNasa en esputos disminuyeron a las 2 horas de la administración por debajo de la mitad de los detectados inmediatamente tras la administración, pero los efectos reológicos en el esputo persistieron más de 12 horas.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

Viscozyme 2,5 mg por inhalación, se administró diariamente durante 2 semanas, a 98 pacientes de edades comprendidas entre 3 meses y 9 años (65 pacientes de 3 meses a < 5 años, 33 pacientes de 5 a 9 años), y se obtuvo líquido de lavado broncoalveolar (LBA) a los 90 minutos de la primera dosis. Se utilizó el nebulizador reutilizable Pari Baby (con mascarilla en lugar de boquilla) en aquellos pacientes que no pudieron demostrar su capacidad para inhalar o exhalar oralmente a lo largo de todo el periodo de tratamiento (54/65, el 83% de los más pequeños, y 2/33, el 6% de los más mayores). Se detectaron concentraciones de DNasa en el LBA en todos los pacientes, pero mostraron un amplio rango, desde 0,007 a 1,8 $\mu\text{g/mL}$. Durante una exposición media de 14 días, las concentraciones de DNasa en suero (media \pm d.s) se incrementaron en un $1,1 \pm 1,6 \mu\text{g/mL}$ para los pacientes en el grupo de edad de 3 meses a < 5 años y en un $0,8 \pm 1,2 \mu\text{g/mL}$ para el grupo de edad de 5 a 9 años. La fiebre fue más frecuente en el grupo de edad de los más jóvenes que en el de los





mayores (41% vs 24%, respectivamente); la fiebre es una complicación conocida de la broncoscopia.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

En un estudio realizado con primates que recibieron altas dosis de dornasa alfa por vía intravenosa (inyección intravenosa rápida de 100 µg/kg seguido de 80 µg/kg/hora durante 6 horas) durante el periodo de lactancia, se detectaron bajas concentraciones en la leche materna (<0,1 % de las concentraciones observadas en el suero materno de primates).

Dornasa alfa fue bien tolerada, y no se encontraron lesiones en el tracto respiratorio en crías de ratas en un estudio de toxicidad por inhalación durante cuatro semanas, que comenzó con la dosificación 22 días después del parto con dosis en el tracto respiratorio inferior de 0, 51, 102 y 260 µg/kg/día.

4. INDICACIONES

Tratamiento del aumento de la viscoelasticidad del aspecto y secreciones broncopulmonares de pacientes mayores de 5 años con fibrosis quística (FQ) que presentan un volumen espiratorio forzado (VEF1) > 50% y capacidad vital forzada (CVF) mayor del 40% y que concomitantemente reciben terapia estándar para dicha enfermedad.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Inhalar una vez al día la dosis de 2,5 mg (equivalente a 2.500 U) de desoxirribonucleasa 1.

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso de dosis superiores no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Viscozyme en niños menores de 5 años.





5.4. Modo de empleo o forma de administración

No se ha establecido aún la seguridad y la eficacia en pacientes con una capacidad vital forzada menor del 40% del valor predicho.

La mayoría de los pacientes obtienen un beneficio óptimo del uso diario continuado de dornasa alfa. De hecho, los estudios en los que dornasa alfa fue administrada en régimen intermitente indican que la mejora en la función pulmonar decae durante los días posteriores al tratamiento. Por tanto, debe indicarse a los pacientes la conveniencia de tomar la medicación cada día sin hacer ninguna pausa.

Inhalar el contenido de una ampolla (2,5 mL de solución) sin diluir utilizando un sistema de nebulizador recomendado.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorios)

Las reacciones adversas asociadas a Viscozyme son raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). En la mayoría de los casos, estas reacciones adversas son leves, de naturaleza transitoria y no requieren el ajuste de la dosis.

Trastornos oculares

Conjuntivitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Disfonía, disnea, faringitis, laringitis, rinitis (todas no infecciosas).

Trastornos gastrointestinales

Dispepsia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Erupción, urticaria.

Trastornos generales

Dolor torácico (pleurítico/no cardíaco), pirexia.





Exploraciones complementarias

Determinaciones de la función pulmonar disminuida.

En los ensayos clínicos, pocos pacientes han experimentado acontecimientos adversos cuyo resultado fuera la retirada definitiva del tratamiento con dornasa alfa, siendo similar la tasa de retirada observada para el placebo (2%) y para dornasa alfa (3%).

Con el comienzo del tratamiento con dornasa alfa, como con cualquier aerosol, la función pulmonar puede disminuir, así como aumentar la expectoración de esputo. Menos de un 5% de los pacientes tratados con dornasa alfa han desarrollado anticuerpos frente a dornasa alfa, y ninguno de estos pacientes ha desarrollado anticuerpos IgE frente a dornasa alfa. Se produjo mejoría en las pruebas de función pulmonar incluso después del desarrollo de anticuerpos a la dornasa alfa.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: <http://www.inhrr.gob.ve/ram1.php>”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Los tratamientos estándar para la fibrosis quística, tales como antibióticos, broncodilatadores, enzimas pancreáticos, vitaminas, corticosteroides por vía sistémica o inhalatoria y analgésicos pueden ser administrados, con seguridad y eficacia, junto con Viscozyme.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Trazabilidad de Viscozyme:

Para mejorar la trazabilidad de Pulmozyme, el nombre comercial de la dornasa alfa administrada y el número de lote deben ser registrados con claridad en el historial del paciente.





8.2. Embarazo

No se ha establecido la seguridad de dornasa alfa en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo o el desarrollo embrional/fetal (ver sección 5.3). Debería prestarse atención en la prescripción de dornasa alfa a mujeres embarazadas.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que a criterio médico el balance riesgo/beneficio sea favorable.

8.3. Lactancia

Hay una mínima absorción sistémica de dornasa alfa cuando se administra en humanos la dosis recomendada, por lo que no es previsible que aparezca en la leche materna. No obstante, la administración de dornasa alfa a mujeres en periodo de lactancia exige precaución.

No se administre durante la lactancia a menos que el médico lo indique.

8.4. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Viscozyme sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

10. SOBREDOSIS

El efecto de la sobredosis de Viscozyme no ha sido establecido.

En ensayos clínicos, pacientes con fibrosis quística inhalaban hasta 20 mg de Viscozyme dos veces al día (16 veces la dosis diaria recomendada), durante 6 días y 10 mg dos veces al día (8 veces la dosis recomendada) de forma intermitente (dos semanas con tratamiento y dos semanas sin él) durante 168 días. Seis pacientes adultos con fibrosis no-quística recibieron una dosis intravenosa única de 125 µg/kg de dornasa alfa, seguida 7 días más tarde por 125 µg/kg por vía subcutánea durante 2 periodos consecutivos de 5 días, sin que ningún anticuerpo neutralizante de la DNasa o cualquier cambio en el suero de anticuerpos contra el ADN de doble cadena se detectara. Se observó que estos regímenes fueron bien tolerados.

No se ha observado toxicidad sistémica de Viscozyme y tampoco se espera, debido a la baja absorción y corta semivida del suero de dornasa alfa. Por lo tanto, es poco probable que el tratamiento sistémico de la sobredosis sea necesario.





Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"
Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Inhalatoria oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia a menos que el medico lo indique.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno

CONTRAINDICACIONES

Alergia a los componentes de la fórmula

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Marzo de 2020



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

