

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
VISCOZYME SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN 2,5mg/2,5 mL

# Viscozyme<sup>®</sup>

Dornasa alfa

---

## 1. DESCRIPCIÓN

### 1.1 Grupo farmacoterapéutico

Sistema respiratorio (mucolíticos)

Código ATC: R05CB13

### 1.2 Forma farmacéutica

Solución para inhalación.

### 1.3 Vía de administración

Por inhalación.

### 1.4 Declaración de esterilidad / radiactividad

Estéril.

### 1.5 Composición cualitativa y cuantitativa

Viscozyme se comercializa en ampollas de un solo uso. Cada ampolla contiene 2,5 mL de una solución acuosa estéril, límpida, incolora a ligeramente amarillenta, con ***según lo aprobado en registro***

## 2. DATOS CLÍNICOS

### 2.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de los pacientes con fibrosis quística cuya capacidad vital forzada (FVC) sea superior al 40% de la capacidad normal, para mejorar la función pulmonar.

### 2.2 Posología y forma de administración

La sustitución de Viscozyme por cualquier otro biofármaco similar requiere el consentimiento del médico prescriptor.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****VISCOZYME SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN 2,5mg/2,5 mL**

La dosis recomendada es de 2,5 mg (cantidad correspondiente a 2.500 U) de dornasa alfa 1 vez al día. Se inhalará el contenido de una ampolla (2,5 mL de solución) sin diluir, utilizando para ello un sistema de nebulizador recomendado (v. 4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación).

Algunos pacientes mayores de 21 años podrían beneficiarse de una pauta de administración 2 veces al día.

En la mayoría de los pacientes se han obtenido los mejores resultados con el uso diario y regular de Viscozyme. En estudios en los que Viscozyme se administró en régimen intermitente, la mejoría de la función pulmonar desapareció al suspender el tratamiento. Por consiguiente, se recomendará a los pacientes que tomen la medicación todos los días, sin saltarse ninguna administración.

Los pacientes deben mantener el tratamiento médico que estén siguiendo regularmente, incluyendo el régimen habitual de fisioterapia respiratoria.

La administración puede mantenerse sin riesgos en pacientes que sufran una agudización de una infección respiratoria.

**2.2.1 Instrucciones posológicas especiales**

Ninguna.

**2.3 Contraindicaciones**

Viscozyme no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a sus excipientes.

**2.4 Advertencias y precauciones****2.4.1 Advertencias y precauciones generales**

Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial del producto administrado en la historia clínica del paciente.

**2.4.2 Abuso y dependencia de fármacos**

Sin efectos conocidos.

**2.4.3 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han descrito casos de afectación de la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****VISCOZYME SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN 2,5mg/2,5 mL****2.4.4 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Viscozyme puede usarse de manera eficaz y segura junto con los tratamientos habituales de la fibrosis quística, como antibióticos, broncodilatadores, enzimas pancreáticas, vitaminas, corticoesteroides por vía sistémica o inhalatoria y analgésicos.

**2.5 Uso en poblaciones especiales****2.5.1 Embarazo**

No se ha establecido la seguridad de la dornasa alfa en las embarazadas. Los estudios en animales no han revelado ningún efecto nocivo, directo o indirecto, en el embarazo o el desarrollo embriofetal (v. 3.3 Datos preclínicos sobre seguridad). No obstante, se procederá con precaución cuando se recete dornasa alfa a mujeres embarazadas.

**2.5.2 Lactancia**

Cuando se administra la dornasa alfa al ser humano según las recomendaciones posológicas, la absorción sistémica es mínima; por tanto, no cabe esperar que haya dornasa alfa en concentraciones mensurables en la leche materna. No obstante, se procederá con cautela cuando se administre la dornasa alfa a mujeres lactantes (v. 3.2.1 Absorción y 3.3 Datos preclínicos sobre seguridad).

**2.5.3 Uso en pediatría**

La experiencia con el uso de Viscozyme en pacientes menores de 5 años es limitada su uso debe ser considerado solamente para aquellos pacientes en los que existe un potencial beneficio de la función pulmonar o en riesgo de infección del tracto respiratorio (v. 4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación).

**2.5.4 Otros efectos**

Aún no se ha demostrado la seguridad y la eficacia en pacientes con una capacidad vital forzada inferior al 40% de la prevista.

**2.6 Reacciones adversas**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VISCOZYME SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN 2,5mg/2,5 mL**

**2.6.1 Ensayos clínicos**

En raras ocasiones (<1/1.000) se producen reacciones adversas atribuibles a Viscozyme. En la mayoría de los casos son leves y transitorias, y no requieren ningún ajuste de la dosis de Viscozyme.

*Trastornos oculares:*

Conjuntivitis.

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:*

Disfonía, disnea, faringitis, laringitis, rinitis (ninguna de ellas de carácter infeccioso).

*Exploraciones complementarias:*

Disminución de los valores en las pruebas funcionales pulmonares.

*Trastornos gastrointestinales:*

Dispepsia.

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:*

Exantema, urticaria.

*Trastornos generales:*

Dolor torácico (pleurítico, no cardíaco), pirexia.

En general, los pacientes que sufran reacciones adversas comunes a la fibrosis quística, pueden continuar sin riesgos el tratamiento con Viscozyme, tal como demuestra el alto porcentaje de pacientes que han concluido el tratamiento en los ensayos clínicos con Viscozyme.

Han sido pocos los pacientes participantes en ensayos clínicos que han sufrido reacciones adversas que implicaran la suspensión permanente de la dornasa alfa; la tasa de suspensión observada ha sido similar con placebo (2%) y con dornasa alfa (3%).

Como ocurre con cualquier aerosol, después de iniciar el tratamiento con dornasa alfa puede disminuir la función pulmonar y aumentar la expectoración.

Menos del 5% de los pacientes tratados con dornasa alfa han desarrollado anticuerpos contra ella, y en ningún caso han sido IgE. Las pruebas funcionales respiratorias continuaron mejorando incluso después de la aparición de anticuerpos contra la dornasa alfa.

Se comparó la seguridad de la inhalación diaria de Viscozyme durante 2 semanas en 65 pacientes de 3 meses a <5 años y en 33 pacientes de 5 a 10 años (v. 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales). El número de pacientes en los que se registró la tos como reacción adversa fue mayor en el grupo de menor edad que en el de mayor edad (29/65, 45% frente a 10/33, 30%), al igual que el número de casos registrados de tos moderada o intensa (24/65, 37% frente a 6/33, 18%). Otras

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****VISCOZYME SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN 2,5mg/2,5 mL**

reacciones adversas tendieron a ser de intensidad leve o moderada. El número de pacientes en los que se registró rinitis también fue mayor en el grupo de menor edad (23/65, 35% frente a 9/33, 27%), al igual que el número de casos de exantemas (4/65, 6% frente a 0/33). La naturaleza de las reacciones adversas fue similar a la observada en ensayos de Viscozyme más amplios.

**2.7 Experiencia tras la comercialización**

Los informes espontáneos tras la comercialización y los datos de seguridad de estudios observacionales obtenidos prospectivamente confirman el perfil de seguridad descrito en los ensayos clínicos.

**2.8 Sobredosis**

No se ha establecido el efecto de una sobredosis de Viscozyme. Pacientes con fibrosis quística han inhalado hasta 20 mg de Viscozyme 2 veces al día (16 veces la dosis diaria recomendada) durante un periodo de hasta 6 días, y 10 mg 2 veces al día (8 veces la dosis recomendada) intermitentemente (2 semanas de administración y 2 semanas sin administrar el fármaco) durante 168 días. Seis pacientes adultos sin fibrosis quística recibieron una dosis intravenosa única de 125 µg/kg de dornasa alfa y, 7 días después, 125 µg/kg por vía subcutánea durante 2 periodos consecutivos de 5 días, sin que se detectaran anticuerpos neutralizantes contra la desoxirribonucleasa (DNasa) ni cambios en los anticuerpos séricos contra el ADN bicatenario. Todas estas dosis se toleraron bien.

No se ha observado signos de toxicidad sistémica de Viscozyme ni es previsible que la tenga, dada la escasa absorción y la breve semivida sérica de la dornasa alfa. Por tanto, es improbable que sea necesario aplicar tratamiento sistémico en caso de sobredosis (v. apartado 3.2 Propiedades farmacocinéticas).

**3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS****3.1 Propiedades farmacodinámicas****3.1.1 Mecanismo de acción**

La DNasa humana recombinante es una versión obtenida mediante ingeniería genética de la enzima humana natural que degrada el ADN extracelular.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****VISCOZYME SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN 2,5mg/2,5 mL**

La retención de secreciones purulentas viscosas en las vías respiratorias contribuye a reducir la función pulmonar y a exacerbar las infecciones. Las secreciones purulentas contienen concentraciones muy elevadas de ADN extracelular, un polianión viscoso liberado por la degeneración de los leucocitos, que se acumulan en respuesta a la infección. *In vitro*, la dornasa alfa hidroliza el ADN del esputo y reduce mucho la viscoelasticidad del esputo que se forma en la fibrosis quística.

**3.1.2 Estudios clínicos / Eficacia**

Viscozyme se ha evaluado en pacientes con fibrosis quística de diversas edades y con una afectación pulmonar de diferente gravedad. La mayoría de los estudios eran comparativos con placebo y con doble enmascaramiento (doble ciego). Todos los pacientes recibieron tratamiento concomitante según el criterio médico.

***Pacientes mayores de 5 años con una FVC >40% de la prevista***

La administración de 2,5 mg de Viscozyme 1 o 2 veces al día mediante un nebulizador Hudson T Up-Draft II con un compresor Pulmo-Aide redujo la incidencia de la primera agudización respiratoria (infección que requería el uso de antibióticos por vía parenteral) y mejoró la media del FEV<sub>1</sub> en comparación con placebo, independientemente de la edad o de la FVC inicial.

Viscozyme redujo el riesgo relativo de agudización respiratoria en un 27% y 29% con la administración 1 vez al día y 2 veces al día, respectivamente (v. tabla 1). El subanálisis de los datos indica que los efectos de Viscozyme en las agudizaciones respiratorias en pacientes de mayor edad (>21 años) pueden ser menores que en pacientes más jóvenes, y que los pacientes de mayor edad pueden requerir la administración de Viscozyme 2 veces al día. Los pacientes con una FVC inicial >85% también pueden beneficiarse de la administración 2 veces al día (v. tabla 1). La reducción del riesgo de agudizaciones respiratorias que se ha observado en pacientes tratados con Viscozyme persistió durante el periodo de estudio de 6 meses y no se correlacionó con la mejora del FEV<sub>1</sub> durante las 2 semanas iniciales de tratamiento.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## VISCOZYME SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN 2,5mg/2,5 mL

**Tabla 1: Incidencia de aparición de la primera infección respiratoria que requirió la administración de antibióticos por vía parenteral en un ensayo controlado**

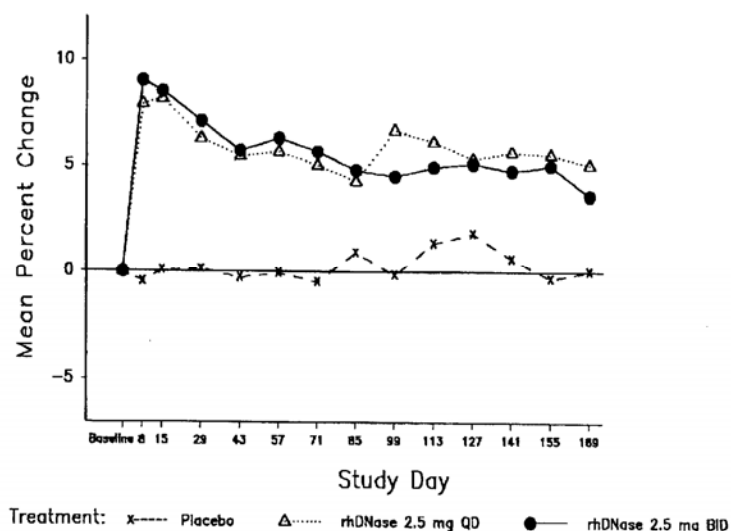
	Placebo n = 325	2,5 mg 1 v/d n = 322	2,5 mg 2 v/d n = 321
Porcentaje de pacientes infectados	43%	34%	33%
Riesgo relativo (en comparación con placebo)		0,73	0,71
Valor de p (en comparación con placebo)		0,015	0,007
Subgrupo según la edad y la FVC inicial	Placebo (n)	2,5 mg 1 v/d (n)	2,5 mg 2 v/d (n)
Edad			
5-20 años	42% (201)	25% (199)	28% (184)
≥21 años	44% (124)	48% (123)	39% (137)
FVC inicial			
40-85% de la normal	54% (194)	41% (201)	44% (203)
>85% de la normal	27% (131)	21% (121)	14% (118)

En el plazo de 8 días desde el inicio del tratamiento con Viscozyme, la media del FEV1 aumentó respecto al valor inicial en un 7,9% y 9,0% en los sujetos tratados 1 vez al día y 2 veces al día, respectivamente. La media general del FEV1 observado durante el tratamiento de 6 meses aumentó un 5,8% y 5,6% desde el inicio del estudio con la administración 1 vez al día y 2 veces al día, respectivamente. Los sujetos que recibieron placebo no mostraron cambios significativos en las medias de los resultados de las pruebas de la función pulmonar (v. figura 1).

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## VISCOZYME SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN 2,5mg/2,5 mL

**Figura 1** Media del cambio porcentual con respecto al FEV1 inicial en pacientes >5 años y con una FVC >40% de la prevista



Mean Percent Change: Cambio porcentual medio

Study Day: Día de estudio

Treatment: Tratamiento

Placebo: Placebo

rhDNase 2,5 mg QD: Dornasa alfa, 2,5 mg 1 v/d

rhDNase 2,5 mg BID: Dornasa alfa, 2,5 mg 2 v/d

Pulmozyme también mejoró la calidad de vida, evaluada mediante el cambio en la puntuación de los síntomas relacionados con la fibrosis quística, los días de ingreso hospitalario, la puntuación de la evaluación de la disnea (1 vez al día), el cambio en la puntuación de la evaluación del bienestar (1 vez al día) y los días de absentismo escolar y laboral por enfermedad (1 vez al día).

## 3.2 Propiedades farmacocinéticas

### 3.2.1 Absorción

Los estudios de inhalación realizados en ratas y primates no humanos muestran un bajo porcentaje de absorción sistémica de la dornasa alfa (<15% en las ratas y <2% en el mono). En concordancia con los resultados de estos estudios en animales, la exposición sistémica de la dornasa alfa administrada a pacientes en forma de aerosol por vía inhalatoria es baja.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****VISCOZYME SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN 2,5mg/2,5 mL**

Tras la administración por vía oral en la rata, la absorción de la dornasa alfa en el tubo digestivo es insignificante.

La DNasa suele estar presente en el suero humano. Tras la inhalación de dosis  $\leq 40$  mg de dornasa alfa durante  $\leq 6$  días, las concentraciones séricas de dornasa alfa no se elevaron sustancialmente con respecto a los niveles endógenos normales. No se han observado aumentos  $>10$  ng/mL en la concentración de DNasa sérica. Con la administración de 2,5 mg de dornasa alfa 2 veces al día durante 24 semanas, la media de la concentración de DNasa sérica no varió con respecto a la media del valor inicial previo al tratamiento, de  $3,5 \pm 0,1$  ng/mL, lo que indica un grado bajo de absorción o de acumulación sistémica.

**3.2.2 Distribución**

En estudios realizados en la rata y el mono han demostrado que la dornasa alfa administrada por vía intravenosa se elimina rápidamente del suero. En estos estudios, el volumen de distribución inicial fue similar al volumen sérico.

Tras la inhalación de 2,5 mg de dornasa alfa, la media de la concentración de la dornasa alfa en esputo en pacientes con fibrosis quística es de aproximadamente  $3 \mu\text{g/mL}$  al cabo de 15 minutos. Las concentraciones de dornasa alfa en el esputo disminuyen rápidamente después de la inhalación.

**3.2.3 Metabolismo**

Es previsible que la dornasa alfa sea metabolizada por las proteasas presentes en los líquidos corporales.

**3.2.4 Eliminación**

Estudios de administración intravenosa en el ser humano indican que la semivida de eliminación del suero es de 3-4 horas. Estudios realizados en la rata y en el mono también han demostrado que la dornasa alfa administrada por vía intravenosa se elimina rápidamente del suero.

Estudios en ratas indican que, tras la administración en aerosol, la semivida de eliminación de la dornasa alfa de los pulmones es de 11 horas. En el ser humano, las concentraciones de la DNasa en el esputo disminuyeron en un plazo de 2 horas a menos de la mitad de las detectadas inmediatamente después de la administración, aunque los efectos en la reología del esputo persistieron más de 12 horas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VISCOZYME SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN 2,5mg/2,5 mL**

**3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales**

Viscozyme se ha evaluado en un estudio sin enmascaramiento, de 2 semanas de duración, en pacientes con fibrosis quística de 3 meses a 9 años de edad. Se administraron diariamente por vía inhalatoria 2,5 mg de Viscozyme a 98 pacientes de 3 meses a <10 años (65 de 3 meses a <5 años, 33 de 5 años a <10 años), y se obtuvo el líquido del lavado broncoalveolar en el plazo de 90 minutos después de administrar la primera dosis. Se utilizó el nebulizador reutilizable Pari Baby (provisto de una mascarilla en lugar de una boquilla) en pacientes que no eran capaces de inhalar o exhalar durante todo el periodo de tratamiento (54/65, 83% de los pacientes de menor edad, y 2/33, 6% de los pacientes de mayor edad). Las concentraciones de DNasa en el líquido

del lavado broncoalveolar fueron detectables en todos los pacientes, pero con un intervalo de variabilidad muy amplio (de 0,007 a 1,8 µg/mL).

Durante un periodo medio de 14 días de exposición, la concentración de DNasa sérica (media ± desviación estándar [DE]) aumentó  $1,1 \pm 1,6$  ng/mL en el grupo de edad de 3 meses a <5 años y  $0,8 \pm 1,2$  ng/mL en el grupo de 5 a <10 años. No se conoce la relación entre la concentración de DNasa en el líquido del lavado broncoalveolar o el suero y las reacciones adversas o los desenlaces clínicos.

**3.3 Datos preclínicos sobre seguridad****3.3.1 Carcinogenicidad**

Se administró a 60 ratas macho y 60 hembras dornasa alfa en dosis de 51, 101 o 246 µg/kg/día en las vías respiratorias bajas durante un periodo de hasta años. Dos grupos de referencia del mismo tamaño recibieron aire y un vehículo, respectivamente. La dornasa alfa se toleró bien y no se observaron tumores inusuales ni un aumento de la incidencia de tumores atribuibles a la carcinogenicidad del fármaco en las vías respiratorias o en otros órganos o tejidos de la rata.

**3.3.2 Mutagenicidad**

No se encontraron signos de potencial genotóxico en la prueba de Ames, la prueba en células de linfoma de ratón, una prueba de aberraciones cromosómicas en linfocitos de sangre periférica humana cultivados ni en la prueba de micronúcleos de ratón.

**3.3.3 Trastornos de la fecundidad**

Estudios de la dornasa alfa en ratas no aportaron pruebas de afectación de la fecundidad.

**3.3.4 Teratogenicidad**

Estudios de la dornasa alfa en el conejo y en roedores no se encontraron indicios de teratogenicidad.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VISCOZYME SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN 2,5mg/2,5 mL**

**3.3.5 Otros efectos**

En un estudio realizado en macacas lactantes, que recibieron dosis elevadas de dornasa alfa por vía intravenosa (inyección intravenosa rápida de 100 µg/kg y a continuación 80 µg/kg/h durante 6 horas), se detectaron concentraciones bajas en la leche materna (<0,1% de las concentraciones observadas en suero).

Un estudio de 4 semanas de la toxicidad por vía inhalatoria realizado en ratas jóvenes, se comenzó administrando en las vías respiratorias bajas, 22 días después del parto, dosis de 0, 51, 102 y 260 µg/kg/d. La dornasa alfa se toleró bien y no se encontraron lesiones en las vías respiratorias.

**4. DATOS FARMACÉUTICOS****4.1 Conservación**

Viscozyme no debe usarse después de la fecha de caducidad ("EXP") indicada en el envase.

Viscozyme debe conservarse en un refrigerador a 2-8 °C. Las ampollas deben conservarse en la bolsa de aluminio dentro del envase de cartón exterior y protegerse de la luz intensa. Se evitará la exposición al calor excesivo.

Una sola exposición breve a temperaturas elevadas (≤24 horas y ≤30 °C) no afecta a la estabilidad del producto.

**4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación**

Viscozyme se presenta en ampollas de plástico de polietileno de baja densidad para un solo uso.

El volumen de cada ampolla es de 2,6 ± 0,1 mL. Cada ampolla libera 2,5 mL de Viscozyme a la cámara del nebulizador.

El contenido de una ampolla para un solo uso de 2,5 mg de solución estéril de Viscozyme para inhalación debe inhalarse 1 vez al día con un nebulizador recomendado.

- Viscozyme no debe mezclarse con otros fármacos o soluciones en el nebulizador (v. Incompatibilidades).
- Todo el contenido de una sola ampolla debe colocarse en el recipiente para el medicamento de un sistema de nebulizador, como Hudson T Up-Draft II/Pulmo-Aide, Airlife Misty/Pulmo-Aide, Respigard/Pulmo-Aide personalizado o AcornII/Pulmo-Aide. Viscozyme también puede usarse junto con un sistema de nebulizador reutilizable, como Pari LL/Inhalierboy, Pari LC/Inhalierboy o Master, Aiolos/2 Aiolos, Side Stream/CR50 o MobilAire o Porta-Neb.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****VISCOZYME SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN 2,5mg/2,5 mL**

- Los pacientes que no puedan inhalar o exhalar oralmente durante todo el periodo de nebulización, pueden usar el nebulizador Pari Baby con una mascarilla bien ajustada.
- Los nebulizadores ultrasónicos pueden ser inadecuados para la administración de Viscozyme, ya que pueden inactivarlo o proporcionar un aerosol con características inaceptables.
- Los pacientes deben seguir las instrucciones del fabricante para el uso y el mantenimiento del nebulizador y del compresor.
- No hay que adoptar medidas especiales para desechar el aerosol.

Las ampollas de Viscozyme son de un solo uso exclusivamente.

*Incompatibilidades*

Viscozyme es una solución acuosa no tamponada. No se debe diluir ni mezclar con otros fármacos u otras soluciones en el recipiente del nebulizador. La mezcla de esta solución podría causar alteraciones estructurales o funcionales en Viscozyme o en el compuesto añadido

**4.3 Presentación**

X Ampollas de 2,5 mL

6, 30

Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños
--

Información de Marzo de 2014