

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYLASE DESSAU LIOFILIZADO PARA
SOLUCION INYECTABLE 1500 U.I.**

RIEMSER Arzneimittel AG

HYLASE "Dessau" 1500 U.I., Polvo para solución inyectable
Hialuronidasa testicular bovina

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

HYLASE "Dessau" 1500 U.I.
Polvo para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo: hialuronidasa de testículo bovino
Un vial de HYLASE "Dessau" 1500 U.I. contiene 1500 U.I. de hialuronidasa

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

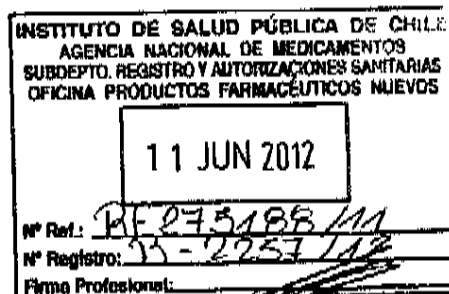
3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

HYLASE "Dessau" 1500 U.I. como agente dispersante está indicado para mejorar y aumentar la absorción de otras sustancias inyectadas.



**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF275188/11

Reg.ISP N° B-2257/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYLASE DESSAU LIOFILIZADO PARA
SOLUCION INYECTABLE 1500 U.I.**

Usos

Por ejemplo, HYLASE "Dessau" 1500 U.I. se puede utilizar en los siguientes campos clínicos: en cirugía plástica, medicina estética y dermatología; como coadyuvante para anestésicos locales en diversos campos de las intervenciones quirúrgicas; en oftalmología; ~~como antídoto para el tratamiento de extravasados que dañan los tejidos~~; para mejorar la resorción tras la inyección vía s.c. o i.m. de diversas sustancias; ~~y para aumentar la resorción de grandes cantidades de líquido.~~

~~Se son ejemplos de la utilización como factor dispersante:~~

~~En cirugía plástica, medicina estética y dermatología~~

- ~~• Corrección de la colocación inadecuada o sobredosis de rellenos dérmicos del tipo del ácido hialurónico utilizados para el aumento de los tejidos blancos, la restauración del volumen tisular o la inyección en los pliegues nasolabiales, en la región glabolar o en las arrugas periorbitales.~~
- ~~• Tratamiento de la formación de granulomas, reacción inflamatoria o dérmica o necrosis tisular causados por asentamientos embólicos tras la inyección de relleno intradérmico o subcutáneo.~~
- ~~• Tratamiento de cicatrices posttraumáticas hipotróficas y queloides.~~
- ~~• Facilitación del cultivo de injertos de piel.~~
- ~~• Facilitación de todas las técnicas de reconstrucción plástica, menos deterioro del contorno superficial debido a la reducción del edema y la distorsión tisular.~~

Anestésico local:

- Como complemento a los anestésicos locales y bloqueo anestésico en pequeñas intervenciones quirúrgicas en medicina general, ortopedia, dermatología y odontología.

La adición de HYLASE "Dessau" conduce a un rápido establecimiento de anestesia completa, a la extensión de la zona insensible al dolor y a la disminución del dolor postoperatorio.

Por proporcionar algunos ejemplos, la adición de HYLASE "Dessau" a anestésicos locales puede ser útil durante el tratamiento de pequeñas heridas tales como laceraciones, para la escisión de pequeños bultos, lipomas, verrugas, etc., durante la cirugía bajo anestesia local como en apendectomías

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYLASE DESSAU LIOFILIZADO PARA
SOLUCION INYECTABLE 1500 U.I.**

o recolocación de hernias, etc., para cirugía plástica, como en correcciones de las orejas o el tratamiento de la rotura de los huesos nasales, e intervenciones por artroscopia, (tratamiento del canal de la raíz) para disminuir el dolor postoperatorio y facilitar la distribución de los AINE aplicados localmente.

Oftalmología:

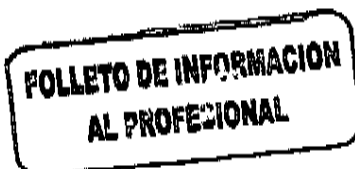
- Combinación de HYLASE "Dessau" con anestésicos locales en técnicas de inyección de anestésicos (peribulbar, retrobulbar, sub-tenon) para la intervención quirúrgica oftalmológica. Este es el uso más destacado y mejor documentado de HYLASE "Dessau".

La combinación de HYLASE "Dessau" 1500 U.I con anestésicos locales induce una mayor restricción del movimiento de los músculos oculares. El resultado es un requisito previo excelente para las intervenciones del ojo. Además, la combinación de HYLASE "Dessau" 1500 U.I con anestésicos locales conduce a un establecimiento más rápido de la acción del anestésico y a un menor dolor postoperatorio.

- Por la aplicación de sustancias viscoelásticas utilizadas frecuentemente en operaciones oculares (p.ej., hialuronato de sodio) es posible que se experimente un aumento postoperatorio de la presión intraocular. Este síntoma puede ser tratado mediante la aplicación de HYLASE "Dessau" 1500 U.I en la cámara anterior del ojo.
- Asimismo, se puede utilizar HYLASE "Dessau" 1500 U.I para el tratamiento del aumento postoperatorio de la presión intraocular tras una trabeculectomía sin éxito en el tratamiento quirúrgico de los pacientes de glaucoma.

~~Para el tratamiento de emergencia de extravasaciones~~

- ~~• Como tratamiento de emergencia para la secreción extravascular involuntaria de anticancerostáticos del tipo de los alcaloides de la vinca (p.ej., vinorelbina, vinblastina, vindesina, vinorelbina), epipodofilotoxinas (o.g. etoposido, teniposido) y paclitaxel.~~
- ~~• Como tratamiento de emergencia de extravasaciones de otros líquidos potencialmente dañinos para los tejidos (p.ej., soluciones de nutrientes, soluciones de electrolitos, antibióticos, medios de contraste y similares), particularmente en neonatología e geriatría.~~



Ref.: RF275188/11

Reg.ISP N° B-2257/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYLASE DESSAU LIOFILIZADO PARA
SOLUCION INYECTABLE 1500 U.I.**

~~HYLASE "Dessau" 1500 U.I. induce una resorción rápida de las sustancias que dañan los tejidos y, si se aplica inmediatamente, puede evitar o reducir el desarrollo de una inflamación grave o necrosis.~~

~~Aceleración de la resorción de grandes volúmenes de líquidos y sustancias aplicadas vía c.o. e i.m.~~

- ~~• Para la reducción del edema intersticial.~~
- ~~• Para la hipodermolisis, cuando es necesario perfundir más de 11 rápidamente en un zona de perfusión o más de 2 31/ en 24 horas.~~
- ~~• Aceleración de la resorción de diversas de sustancias aplicadas vía c.o. e i.m. y mejor distribución en el tejido diana~~

~~(Ver sección 5.1)~~

4.2 Posología, forma y duración de la administración

Antes de uso:

HYLASE "Dessau" 1500 U.I., polvo para solución inyectable, se disuelve en solución fisiológica de cloruro de sódico (solución salina de NaCl al 0,9 % isotónica; p.ej., ~~diluyente de reconstitución para HYLASE "Dessau", suministrado opcionalmente en un envase por separado~~). Es necesario una dilución adicional de HYLASE "Dessau", 1500 UI reconstituido antes de mezclar o inyectar para alcanzar las concentraciones finales en varios casos. La dosificación se proporcionan únicamente como concentraciones finales o dosificación. ~~Si tras la reconstitución y dilución de HYLASE "Dessau", 1500 UI no se utiliza una única dosis si no que se debe tratar a más de un paciente con solución final proveniente de un envase, se deberá tener un cuidado especial para reconstituir, diluir y tomar muestras de la inyección de modo aséptico. Solamente se debe utilizar envases de vidrio estéril y equipo de inyección de un solo uso.~~ Se debe utilizar guantes, mascarilla y bata de laboratorio.

Sin embargo es de la plena responsabilidad del usuario evitar cualquier contaminación microbiológica. En general se recomienda utilizar la solución inyectable diluida una vez solamente. Se deberá eliminar cualquier solución restante. La dosificación que se debe administrar en el ojo o vía inyección s.c o i.m depende de la aplicación.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYLASE DESSAU LIOFILIZADO PARA
SOLUCION INYECTABLE 1500 U.I.**

Forma de administración

Para la inyección subcutánea o intramuscular o para la aplicación en el ojo tras la reconstrucción.

~~En cirugía plástica, medicina estética y dermatología~~

~~Las dosificaciones de HYLASE "Dessau" en cirugía plástica dependen de la extensión de la zona que se va a tratar y de la masa de rellenos dérmicos que se van a eliminar. Solamente se pueden proporcionar recomendación, el medico deberá adaptar la dosificación en cada caso individual:~~

- ~~• Para la reducción de rellenos dérmicos del tipo de acido hialurónico (AH) incorrectamente colocados o sobredosificados se puede aplicar al ejemplo 150-200 U.I./cm² de relleno dérmico. La administración de HYLASE "Dessau" se puede realizar directamente bajo el área tratada. Como por ejemplo, 1,5ml de una solución de hialuronidasa con 50 U.I./ml (75 U.I.) se añaden a 1,5 ml al 0,5 % de lidocaína con epinefrina (es decir, concentración final 25 U.I./ml). Asimismo, es posible la mezcla de 1ml de 150 U.I./ml de solución de hialuronidasa con 1,5 ml de lidocaína + epinefrina (es decir, 150 U.I./2,5ml, 60 U.I./ml). También el tratamiento con 75 U.I. inyectadas directamente dentro de la masa de relleno incorrectamente colocado y la inyección adicional de 75 U.I. 4 días más tarde puede eliminar las lesiones completamente. Por proporcionar una recomendación muy sencilla, utilice 0,2 ml de una solución de 150 U.I./ml de HYLASE "Dessau" (es decir, 30 U.I.), puesto que su eficacia queda demostrada en voluntarios. Se ha comunicado que incluso 0,4 ml con 10 U.I. son absolutamente eficaces. La inyección se debe efectuar por vía intradérmica o subcutánea, dependiendo de la localización del relleno de AH, y ubicarse en el borde del pliegue, evitando la arruga. Se puede utilizar la técnica de punción de serie. Después de 24 horas la mayor parte del material de relleno en exceso deberá haber sido eliminado, desapareciendo cualquier material restante en pocos días.~~
- ~~• Para el tratamiento de la formación de granuloma inflamatoria hipersensible es suficiente una concentración de hialuronidasa de 30-40 U.I./ml. Como ejemplo se puede indicar lo siguiente: 1 vial de HYLASE "Dessau" 1500 U.I. debe ser reconstituido en 10 ml de solución salina fisiológica (es decir, 150 U.I./ml). Partiendo de esta solución se añade 0,5 ml (75 U.I./ml) a 1,5 ml de~~

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYLASE DESSAU LIOFILIZADO PARA
SOLUCION INYECTABLE 1500 U.I.**

~~solución de lidocaína epinefrina (es decir, 2ml con 37,5 U.I./ml). A continuación se inyectan 0,4 ml (correspondientes a 15 U.I.) directamente en el nódulo. Tres 24 horas, el nódulo deber haber desaparecido sin recurrencias.~~

~~La inyección de 100 U.I./ml de solución, 0,025-0,05 ml en cada lugar (correspondiente a 2,5-5 U.I.) también eficaz para una resolución completa en el transcurso de una semana.~~

- ~~• El tratamiento de una necrosis cutánea accidental tras un acontecimiento embólico producido por oclusión arterial debida a la inyección de material de relleno se puede tratar mediante la inyección profunda dérmica y e.o de 30 U.I. de HYLASE "Dessau" (150 U.I./ml) según la técnica de punción en serie a lo largo de la distribución de la arteria afectada.~~
- ~~• Para el tratamiento de cicatrices posttraumáticas hipertroficas se debe inyectar HYLASE "Dessau" diariamente dentro de la zona de la cicatriz durante dos semanas. Si no se logra una disminución apreciable del tamaño de la cicatriz, el tratamiento se puede repetir 1 mes más tarde.~~

Anestésico local:

- La adición de HYLASE "Dessau" a anestésicos locales se aplica en dosis que no superan una actividad de 150 U.I. por volumen de inyección.
- Para evitar que se reduzca la anestesia local con la adición de HYLASE "Dessau", se puede utilizar adrenalina. Se debe tomar la precaución de que HYLASE "Dessau" y adrenalina se apliquen por separada.

Oftalmología:

- La solución inyectable reconstituida de HYLASE "Dessau" se puede mezclar directamente con la solución de anestésico con la inyección peribulbar, retrobulbar y sub-Tenon del anestésico local. En general se utilizan y son suficientes 15 U.I. de hialurodinasa / ml de anestésico (p.ej., 75 U.I./5 ml de solución de anestésico).
- Para reducir el aumento de la presión intraocular tras la administración de sustancias viscoelásticas, la dosis administradas son como máximo 150 U.I. por inyección. El contenido de un vial HYLASE "Dessau" 1500 U.I. se debe disolver en 20ml de solución salina fisiológica estéril y se debe lavar la cámara anterior al ojo con 2 ml de la solución.. A continuación se deberá lavar de



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYLASE DESSAU LIOFILIZADO PARA
SOLUCION INYECTABLE 1500 U.I.**

nuevo la cámara anterior del ojo con 2 ml de solución salina fisiológica (sin HYLASE "Dessau").

- Para la reducción de la presión intraocular después de una trabulectomía durante el tratamiento de glaucoma se aplica HYLASE "Dessau" vía inyección subconjuntival en el cuadrante temporal de la conjuntiva sobre la ampolla de filtración. 1 viales de HYLASE "Dessau" 1500 U.I. se disuelve en 3,0 ml de lidocaína al 2%. A continuación se aplican dos veces a la semana 0,6 ml (correspondientes a 300 UI de hialuronidasa). Se puede anestesiarse tópicamente la conjuntiva durante la aplicación con 1-2 gotas de tetracaina al 0,5%. La duración del tratamiento depende de los síntomas clínicos y habitualmente es de 3-6 aplicaciones.

~~Para el tratamiento de emergencia de extravasados:~~

- ~~• HYLASE "Dessau" en la extravasación de alcaloides de la vinca (p.ej., vineristina, vinblastina, vindestina, vinorelbina), epipodofilotoxinas (p.ej., etopósido, tonipósido) y paclitaxel se aplica vía subcutánea en dosis de desde 150 hasta un máximo de 1500 U.I. Se disuelve 1 vial de HYLASE "Dessau" 1500 U.I. en 10 ml de solución salina fisiológica. Este corresponde a una concentración de 150 UI/ml, que siempre se debe alcanzar. Dependiendo de la extensión de la extravasación, se inyecta un total de 1 ml hasta un máximo de 10 ml de solución reconstituida de HYLASE "Dessau" (150-1500 U.I.), vía subcutánea en varios puntos en una zona en forma de estrella; las inyecciones se repiten varias veces en ciclos de algunas horas. En caso de extravasación de alcaloides de la vinca y epipodofilotoxinas se recomienda la aplicación local de calor seco suave durante un período de 1-2 horas. Para la extravasación de paclitaxel se debe evitar el calor.~~
- ~~• En caso de extravasaciones de otros líquidos potencialmente dañinos para los tejidos (p.ej., soluciones en cultivo, soluciones de electrolitos, antibióticos, medios de contraste y similares), en particular en neonatología, HYLASE "Dessau" se inyecta inmediatamente vía subcutánea alrededor de la lesión, en una zona en forma de estrella en dosis de 15 U.I. (concentración 15 U.I./ml).~~

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF275188/11

Reg.ISP N° B-2257/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYLASE DESSAU LIOFILIZADO PARA
SOLUCION INYECTABLE 1500 U.I.**

~~Aceleración de la resorción de grandes volúmenes de líquidos y sustancias aplicadas
vía e.e.o.i.m.~~

- ~~• No se deberá superar 150-300 U.I. HYLASE "Dessau" por volumen de inyección en aplicaciones para la aceleración de la resorción de grandes volúmenes de líquidos y de preparación medicinales inyectadas vía e.e.o.i.m.~~
- ~~• Al utilizar HYLASE "Dessau" durante la hipodermoclasia (cuando se tiene que profundir más de 1 rápidamente en una zona de perfusión o más de 2-3 1 en 24 horas) son suficientes dosis de 150 U.I./0,5 de líquido perfundido. El HYLASE "Dessau" reconstituido se puede añadir directamente a los tubos de perfusión y a las bolsas de la solución del enema. Se puede, además, aplicar por adelantado una inyección de 150-300 U.I. en 1ml solución salina fisiológica por vía subcutánea en el lugar de la perfusión.~~

4.3 Contradicciones

- HYLASE "Dessau" no se puede utilizar en pacientes que padecen una hipersensibilidad conocida a la hialuronidasa o a las proteínas bovinas.
- HYLASE "Dessau" no se puede utilizar en pacientes con un defecto cardiaco congénito, congestión venosa o síntomas de shock.
- HYLASE "Dessau" no se puede utilizar para perfusiones de plasma si los valores de proteínas sericas del paciente están por debajo de 5,5 g %.
- Debido al peligro de diseminación de una infección HYLASE "Dessau" no se puede utilizar en pacientes con una infección, y no se puede utilizar para reducir la hinchazón / inyectar en las zonas de tumefacción producidas por pinchazos o picaduras.
- Puesto que no se dispone de estudios a largo plazo en pacientes con tumores y actualmente no se puede descartar un aumento del riesgo de una invasión de metástasis, HYLASE Dessau no se debe utilizar en pacientes con cáncer (excepción: ¡como antídoto para la extravasación citostatica).
- Tercer trimestre del embarazo
- Lactancia (ver sección 4.6)

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYLASE DESSAU LIOFILIZADO PARA
SOLUCION INYECTABLE 1500 U.I.**

4.4 Advertencias y precauciones esenciales de empleo

Por lo general HYLASE "Dessau" es compatible en dosis muy altas y no produce ninguna reacción. A pesar del contenido muy bajo de proteínas bovinas, no se pueden descartar absolutamente las reacciones alérgicas. Por lo tanto, deben tomarse las precauciones apropiadas antes de inyectar para poder inducir contramedidas inmediatas en caso de una complicación.

HYLASE "Dessau" no se debe aplicar directamente en la cornea.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La hialuronidasa es incompatible con varias sustancias y medicamentos: antihistamínicos, salicilatos, heparina, morfina, condroitina sulfato B, ácidos coleicos, cumarol, vitamina C, flavonoides, detergentes sulfonados e iones de metales pesados (Fe, Mn, Cu, Zn, Hg).

Cuando se administra HYLASE "Dessau" junto con preparaciones medicinales que contienen como principio activo derivados del ácido salicílico, la acción de aceleración de la resorción de HYLASE "Dessau" puede disminuir.

La adrenalina, la histamina, el calcio y los fosfatos aumentan la actividad dependiente de pH y temperatura del enzima.

La mezcla con soluciones de adrenalina o heparina puede producir turbidez.

Deberá abstenerse de beber alcohol antes de, durante y directamente después de un tratamiento con HYLASE "Dessau" puesto que la preparación aumenta la actividad del alcohol.

Al considerar la administración de cualquier otro fármaco con hialuronidasa, se recomienda consultar las referencias para determinar las precauciones habituales para el uso de la otra droga; por ejemplo, cuando se inyecta epinefrina junto con hialuronidasa, las precauciones para el uso de epinefrina en la enfermedad cardiovascular, enfermedad de la tiroides, la diabetes, bloqueo nervioso digital, isquemia de dedos de manos y pies, etc, deben ser observadas.

4.6 Embarazo y lactancia



Ref.: RF275188/11

Reg.ISP N° B-2257/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYLASE DESSAU LIOFILIZADO PARA
SOLUCION INYECTABLE 1500 U.I.**

HYLASE "Dessau" 1500 U.I. no se puede administrar durante el embarazo ~~a partir del tercer trimestre~~ y tampoco en el periodo de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas

Cuando se utiliza este preparado medicinal, el médico debe decidir caso a caso si el paciente puede ~~participar activamente en el tráfico rodado~~ **conducir**, utilizar maquinas o si puede trabajar sin un equilibrio seguro.

4.8 Reacciones adversas

La evaluación de los efectos adversos se basa en las siguientes frecuencias de aparición:

Muy frecuente	($\geq 1/10$)
Frecuente	($\geq 1/100$ hasta $< 1/10$)
Ocasionalmente	($\geq 1/1.000$ hasta $< 1/100$)
Raro	($\geq 1/10.000$ hasta $< 1/1.000$)
Muy raro	($1/10.000$)
Frecuencia no conocida disponibles)	(no puede estimarse a partir de los datos

Trastornos del sistema inmunológico

Tras la aparición de HYLASE "Dessau" 1500 U.I. rara vez se experimentan reacciones alérgicas, estas pueden acompañarse rara vez de un síntoma de shock. La frecuencia de las alergias entre las cuales se encuentran las reacciones anafilactoides, esta por debajo del 0,1%. Entonces pueden ocurrir los siguientes síntomas: dolor pectoral o estenocardia, vértigo, taquicardia o pulso cardiaco acelerado, dificultad para respirar o disnea, la piel se despelleja, hay urticaria o picor, hinchazón de la cara, labios, cuello, oreja, piernas o brazos, estenosis de la garganta, ligeras inflamaciones, erupciones o dolores, nauseas o vomito.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Las infecciones existentes pueden aumentar por la aplicación de hialuronidasa. En raros casos sucede un aumento de la temperatura, la pérdida de implantación de los dientes o la intensificación de la hemorragia menstrual.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYLASE DESSAU LIOFILIZADO PARA
SOLUCION INYECTABLE 1500 U.I.**

Se ha comunicado en casos especiales desagradables dolores durante la inyección con la aplicación de hialuronidasa.

Instrucciones sobre medidas de emergencias, síntomas y contramedidas

Las medidas de emergencia/antídotos se guían por los síntomas que suceden y los efectos no deseados.

~~Se recomiendan en relación a los síntomas generales que suceden en el contexto de reacciones alérgicas a HYLASE "Desseau".~~

<u>Síntomas</u>	<u>Contramedidas</u>
Síntomas subjetivos (náuseas etc.) inyecciones	Interrupción de las
Síntomas dérmicos (la piel se despolleja, urticaria, etc.)	Antihistamínicos
Taquicardias, caída de presión Riva Rocci (<90mmHg sist.)	Corticosteroides i.v. (p.ej., 100 a 200 mg de prednisona)
Dificultad de respiración	Perfusión de adrenalina, oxígeno, corticosteroides a altas dosis i.v. (hasta 1g de prednisona), reposición de volumen
Para cardíaco o respiratorio	Reanimación

4.9 Sobredosis

~~En caso de sobredosis, particularmente en combinación con anestésicos locales, el efecto previsto se puede reducir.~~

Los síntomas de toxicidad consisten en edema local o urticaria, eritema, escalofríos, náuseas, vómitos, mareos, taquicardia, e hipotensión. Se debe discontinuar el tratamiento e iniciar medidas de apoyo de inmediato.



Ref.: RF275188/11

Reg.ISP N° B-2257/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYLASE DESSAU LIOFILIZADO PARA
SOLUCION INYECTABLE 1500 U.I.**

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutica: Preparaciones enzimáticas; código TC:B06AA03

La enzima hialuronidasa (hialuron glucosaminidasa EC 3.2.1.35) dispersa los componentes de la matriz extracelular, por medio de lo cual de hidrolizan los mucopolisacáridos del ácido hialurónico. Son sustratos de la hialuronidasa testicular el ácido hialurónico, la condroitina, condroitina-4-y-6-sulfato, parcialmente el dermatan sulfato (condroitina sulfato B). La matriz extracelular se vuelve mas permeable por la acción de la enzima, la viscosidad se reduce y la permeabilidad del tejido conjuntivo aumenta.

Este mecanismo da como resultado la aceleración de la resorción de líquidos tras inyecciones cutáneas e intramusculares y la distribución y resorción más rápida de la secreción paravascular de líquidos. Por lo tanto también se define a la hialuronidasa como un factor dispersante.

HYLASE "Dessau" se inactiva a pH >7,5 o >4,0 y a temperaturas >50 °C.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la aplicación de i.v. de 200.000 U.I./kg a ratones macho NMRI la actividad de la enzima en el plasma disminuye rápidamente con una semivida de 4,1 min y una semi- $t_{1/2}$ terminal de 39,9 min. Cuando se aplica hialuronidasa por vía subcutánea, no se hallan evidencias de actividad enzimática en el plasma. El principio activo esta disponible inmediatamente después de la aplicación parenteral. En una administración i.v. de 500 U.I de hialuronidasa/kg de peso corporal de la semivida de eliminación es de 2,4 a 4,1 min. 1 minuto después de la inyección los niveles en suero son de 8 a 10,7 U.I./ml de suero.

La hialuronidasa se distribuye principalmente en el hígado, riñones y tracto gastrointestinal y por el resto del organismo. La barrera hematoencefálica impide la concentración en el SNC. Después de dos minutos ya se puede detectar el 60% de la radiactividad en el hígado. Cae hasta el 20 % en 4 horas. Concentraciones no se alcanzan en ningún otro órgano.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYLASE DESSAU LIOFILIZADO PARA
SOLUCION INYECTABLE 1500 U.I.**

La corta semivida de la hialuronidasa no esta condicionada por la eliminación biliar o renal sino por las absorciones en el hígado. Después de una aplicación i.v. de 200.000 U.I./kg de agente anestésico a ratones macho NMRI, las actividades enzimáticas es mas elevadas (1150 U.I./g). Se midieron en el hígado con una fase de "primera eliminación" de 48 minutos, seguida de los riñones (228 U.I./g; $t_{1/2}$ inicial 54 min). Se hallaron tasas comparables de eliminación inicial en riñones e hígado tras la aplicación i.p., por supuesto las actividades máximas en estos órganos fueron inferiores que tras la aplicación i.v.

En los tejidos, la hialuronidasa es descompuesta mediante tripsina y pepsina y se inactiva rápidamente por inhibidores sericos en la corriente sanguínea. En la segunda fase, la enzima se extravasa desde el espacio intravascular hasta el extravascular en 2 h. En la tercera fase de 1 a 3 horas, la hialuronidasa se inactiva y elimina.

El efecto de la hialuronidasa o la actividad de la hialuronidasa en el tejido persiste a pesar de los cortos valores de la semivida durante por lo menos 12 h. Después de 2 a 4 días, se restaura la composición original del tejido.

Las aplicaciones bajo condiciones anatómicas y funcionales que hacen posible la formación de un depósito de hialuronidasa son una excepción. Entre ellas están las aplicaciones en las cavidades orbitales, las articulaciones y las inyecciones de depósitos en el tejido.

Solamente el 0,5% de la radiactividad se elimina con la orina en lo siguientes 10 minutos tras la aplicación, esto es, en un momento en el que ya el 80% de la actividad ha desaparecido de la sangre. El 9% de la actividad administrada se halla en la orina y el 8,1% en la bilis después de 4.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

18.000 veces la dosis de HYLASE "Dessau" para humanos es tolerada por el ratón y 24.000 veces la dosis por conejos sin signos de reacción. Se ha aportado evidencia de que HYLASE "Dessau" no tiene un efecto dañino para los capilares e in vivo únicamente una ligera influencia sobre el colágeno.

Al analizar la toxicidad aguda de HYLASE "Dessau" tras una administración subcutánea a ratas y tras una administración intravenosa a ratones, no se



Ref.: RF275188/11

Reg.ISP N° B-2257/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYLASE DESSAU LIOFILIZADO PARA
SOLUCION INYECTABLE 1500 U.I.**

observaron síntomas de intoxicación. No se detectaron cambios patológicos condicionados por la sustancia en los órganos o tejidos. No es posible determinar una DL₅₀ puesto que no se registraron muertes en ningún grupo de dosis.

HYLASE "Dessau" fue ensayado en la prueba de maximización en cobaya respecto a su potencia de sensibilización dérmica. La sustancia ha sido declarada como no sensibilizante.

La compatibilidad local de HYLASE "Dessau" se ensayó en inyección intravenosa, intra-arterial, paravenosa, intramuscular y subcutánea en conejo. No se observaron reacciones. HYLASE "Dessau" ha sido clasificado localmente como compatible.

Incluso con aplicaciones repetidas, la hialuronidasa es bien tolerada por varias especies animales.

HYLASE "Dessau" no muestra nada destacable tampoco en estos casos.

Se debe tener en cuenta la acción inmunogénica. Puesto que HYLASE "Dessau" es una heteroproteína, se pueden esperar reacciones alérgicas.

En la bibliografía no hubo ninguna referencia a la acción teratógena ni mutágena ni oncogénica/cancerogénica de la hialuronidasa.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Excipientes

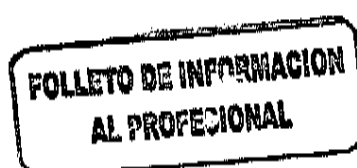
Gelatina, hidrolizada parcialmente.

6.2 Incompatibilidades

La hialuronidasa es incompatible con varias sustancias y medicamentos: los antihistamínicos, salicilatos, heparina, morfina, condroitin sulfato B, ácidos coleicos, dicumarol, vitamina C, flavonoides, detergentes sulfonados e iones de metales pesados (Fe, Mn, Cu, Zn, Hg) actúan como inhibidores.

La mezcla con soluciones de adrenalina o heparina puede producir turbidez. La recomendación es por lo tanto inyectar estos preparados por separado cuando están combinados.

6.3 Periodo de validez



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYLASE DESSAU LIOFILIZADO PARA
SOLUCION INYECTABLE 1500 U.I.**

5 años, a una temperatura entre 2 y 8°C sin congelar.

La fecha de caducación de todos los envases de HYLASE "Dessau" esta impresa en la caja plegable y en la etiqueta del vial. Este medicamento no puede utilizarse después de la fecha de caducidad.

El contenido de los viales abiertos se debe disolver inmediatamente en solución fisiológica estéril de NaCl (p.ej., diluyente de reconstitución de HYLASE "Dessau", suministrado opcionalmente en envase separado).

~~La estabilidad funcional química y física ha sido demostrada durante 6 horas a 25°C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto de debe utilizar inmediatamente. Si no es utilizado inmediatamente, los tiempos de conservación en unos y las condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no son superiores a 24 horas entre 2 y 8°C, a menos que haya tenido lugar la reconstitución/dilución en condiciones asépticas controladas y validadas. Se debe rechazar desechar la solución que no ha sido utilizada.~~

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar entre 2°C y 8°C

No congelar.

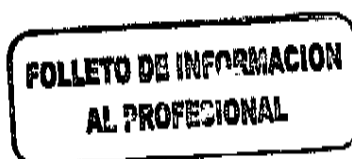
6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio transparente con un tapón de bromobutilo y tapa a presión de aluminio.

± X paquete de HYLASE "Dessau" 1500 U.I. contiene ~~40~~ X viales de HYLASE "Dessau" U.I. polvo para solución inyectable.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

Ninguna en especial.



Ref.: RF275188/11

Reg.ISP N° B-2257/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYLASE DESSAU LIOFILIZADO PARA
SOLUCION INYECTABLE 1500 U.I.**

7. TITULAR DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

Servicios y comercializadora de Insumos Médicos Ltda.
Los Jesuitas 544 – Providencia
Santiago - Chile

FABRICANTE

RIESMSER Arzneimittel AG
An der Wiek 7
D- 17493 Greifswald – Insel Riems
Alemania
Tel: +49 (0) 38 351-76 0
Fax: +49 (0) 38 351-76 308
Correo electrónico : info@RIEMSER.de

