

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VIMIZIM<sup>TM</sup> RECOMBINANTE**  
**SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN**  
**5 mg/5 mL**  
**(ELOSULFASA ALFA)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

VIMIZIM recombinante 5 mg/5 mL concentrado para solución inyectable para infusión.

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada mililitro de solución contiene 1 mg de elosulfasa alfa. Un vial de 5 mL contiene 5 mg de elosulfasa alfa.

La elosulfasa alfa es una forma recombinante de la N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa humana (rhGALNS) y se produce mediante tecnología de ADN recombinante utilizando un cultivo de células de ovario de hámster chino (CHO).

Excipientes (acetato de sodio trihidrato, fosfato de sodio monobásico monohidratado, clorhidrato de L-arginina, sorbitol, polisorbato 20, agua para inyectables.....c.s.p.....5 mL )

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

VIMIZIM se administra por infusión intravenosa y se suministra como una solución estéril, acuosa, no pirogénica, transparente a levemente opalescente e incolora a amarillo pálido. Cada vial de VIMIZIM está destinado para un solo uso.

**4. DATOS CLÍNICOS**

**4.1 Indicaciones terapéuticas**

VIMIZIM está indicado para pacientes que padecen mucopolisacaridosis IV tipo A (MPS IVA, síndrome de Morquio tipo A).

**4.2 Posología y Método de Administración**

El tratamiento con VIMIZIM debe estar supervisado por un profesional del área médica que cuente con experiencia en el tratamiento de pacientes con MPS IVA u otras enfermedades metabólicas hereditarias. La administración de VIMIZIM debe estar a cargo de un profesional del área médica adecuadamente capacitado para manejar urgencias médicas. Podría considerarse la administración en el hogar bajo la supervisión de un profesional del área médica en el caso de los pacientes que toleren bien las infusiones.

## **Posología**

La posología recomendada para VIMIZIM es de 2 mg/kg de peso corporal una vez por semana. El volumen total de la infusión se debe administrar durante aproximadamente 4 horas. Se recomienda el tratamiento previo con antihistamínicos con o sin antipiréticos de 30 a 60 minutos antes comenzar con la infusión.

### Poblaciones especiales

#### *Ancianos (uso geriátrico)*

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de VIMIZIM en pacientes mayores de 65 años, y no se puede recomendar una pauta posológica alternativa para estos pacientes. Se desconoce si los pacientes mayores responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

#### *Uso pediátrico*

La posología para la población pediátrica es la misma que para los adultos (*consulte la sección 5.2 Estudios clínicos / Propiedades farmacodinámicas*).

## **Modo de administración**

VIMIZIM debe diluirse con una solución de 9 mg/mL (0,9 %) de cloruro de sodio para inyección hasta obtener un volumen total de 100 mL o de 250 mL, según el peso del paciente, antes de la infusión (*consulte la sección 6.2 Instrucciones para la dilución y la administración*). La solución de VIMIZIM para los pacientes que pesen menos de 25 kg no debe diluirse en bolsas de solución salina con un volumen superior a 100 mL.

Si la solución se diluye en 100 mL de solución salina, la tasa de infusión inicial debe ser de 3 mL por hora. La tasa de infusión puede aumentarse cada 15 minutos, según la tolerancia, de la siguiente manera: primero, aumente la tasa a 6 mL por hora; luego, aumente la tasa cada 15 minutos en incrementos de 6 mL por hora hasta llegar a una tasa máxima de 36 mL por hora.

Si la solución se diluye en 250 mL de solución salina, la tasa inicial será de 6 mL por hora. La tasa de infusión puede aumentarse cada 15 minutos, según la tolerancia, de la siguiente manera: primero, aumente la tasa a 12 mL por hora; luego, aumente la tasa cada 15 minutos en incrementos de 12 mL por hora hasta llegar a una tasa máxima de 72 mL por hora.

**Tabla 1: Volúmenes y tasas de infusión recomendadas\***

<b>Peso del paciente (kg)</b>	<b>Volumen de infusión total (mL)</b>	<b>Paso 1 Tasa de infusión inicial 0-15 minutos (mL/h)</b>	<b>Paso 2 15-30 minutos (mL/h)</b>	<b>Paso 3 30-45 minutos (mL/h)</b>	<b>Paso 4 45-60 minutos (mL/h)</b>	<b>Paso 5 60-75 minutos (mL/h)</b>	<b>Paso 6 75-90 minutos (mL/h)</b>	<b>Paso 7 Más de 90 minutos (mL/h)</b>
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥ 25	250	6	12	24	36	48	60	72

\* La tasa de infusión puede aumentarse según la tolerancia del paciente.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad grave o potencialmente mortal al principio activo o a alguno de los excipientes, si la hipersensibilidad no es controlable.

### **4.4 Advertencias y precauciones**

#### **Anafilaxis y reacciones alérgicas graves**

Como ocurre con cualquier medicamento intravenoso que contiene proteínas, es posible que se produzcan reacciones alérgicas graves de hipersensibilidad. Se han observado anafilaxia y reacciones alérgicas graves en algunos pacientes tratados con VIMIZIM [*consulte Reacciones Adversas (4.8)*]. Si se producen estas reacciones, interrumpa de inmediato la infusión e inicie el tratamiento médico correspondiente. Se debe tener precaución al momento de volver a administrar el medicamento a pacientes que experimentaron reacciones alérgicas graves durante la infusión de VIMIZIM.

#### **Reacciones a la infusión**

Las reacciones a la infusión (IRs por sus siglas en inglés) se definen como reacciones que se producen luego de haber iniciado la infusión y hasta el final del día posterior a dicha infusión. Las IRs fueron las reacciones adversas más comunes que se observaron en los pacientes tratados con VIMIZIM en los estudios clínicos. Las IRs pueden incluir reacciones alérgicas. Se observaron IR graves en los estudios clínicos, como anafilaxis, hipersensibilidad y vómitos. Los síntomas más comunes de las IRs (presentadas en un porcentaje ≥ 10 % en los pacientes tratados con VIMIZIM y en un porcentaje ≥ 5 % más en comparación con el placebo) fueron dolor de cabeza, náuseas, vómito, pirexia, escalofríos y dolor abdominal. Generalmente, las IRs fueron leves o moderadas, la frecuencia fue mayor durante las primeras 12 semanas del tratamiento y tendió a disminuir con el transcurso del tiempo.

Debido al potencial de las IRs con VIMIZIM, los pacientes deben recibir antihistamínicos con o sin antipiréticos antes de la infusión. Su administración en las reacciones a la infusión debe basarse en la gravedad de la reacción e incluye la interrupción temporal o gradual de la infusión, o la administración de antihistamínicos, antipiréticos o corticosteroides adicionales; para algunos pacientes que experimentan las IRs, las infusiones posteriores se gestionaron con menor

velocidad de infusión y con medicamentos profilácticos adicionales. Si se producen IRs graves, detenga inmediatamente la infusión de VIMIZIM e inicie el tratamiento apropiado. Se deben tener en cuenta los riesgos y los beneficios de volver a administrar VIMIZIM después de reacciones graves.

### **Compresión de la médula espinal o cervical**

La compresión de la médula espinal o cervical (SCC) es una complicación conocida y grave de la MPS IVA y puede producirse como parte de la evolución natural de la enfermedad. En los ensayos clínicos, se observó SCC tanto en los pacientes que recibían VIMIZIM como en los que recibían placebo. Se deben monitorear los signos y síntomas de la SCC en los pacientes con MPS IVA (como dolor de espalda, parálisis en las extremidades por debajo del nivel de la compresión e incontinencia urinaria o fecal) y se proporcionó la atención clínica adecuada.

### **4.5 Interacciones con otros medicamentos y otros tipos de interacciones**

No se han realizado estudios relacionados con interacciones.

### **4.6 Fertilidad, embarazo, lactancia, carcinogénesis y mutagénesis**

#### **Fertilidad**

Se han realizado estudios de la reproducción en ratas con dosis hasta 10 veces superiores a la dosis para humanos, los cuales no mostraron evidencia de deterioro de la fertilidad ni de la función reproductora. [*consulte Seguridad preclínica (5.4)*]

#### **Embarazo**

No se han realizado estudios relacionados con el embarazo en humanos bajo tratamiento con VIMIZIM.

#### **Lactancia**

Los datos sobre reproducción provenientes de estudios realizados en animales presentan evidencia de la excreción de VIMIZIM en la leche. Se desconoce si VIMIZIM se excreta en la leche humana. Por lo tanto, la decisión de continuar o no con el amamantamiento o con el tratamiento con VIMIZIM debe tomarse en función del beneficio del amamantamiento para el bebé y del beneficio del tratamiento con VIMIZIM para la madre.

#### **Carcinogénesis y mutagénesis**

No se han realizado estudios a largo plazo con VIMIZIM en animales para evaluar el potencial cancerígeno, ni estudios para evaluar el potencial mutagénico.

### **4.7 Efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios sobre los efectos de VIMIZIM en la capacidad para conducir y usar máquinas.

#### 4.8 Reacciones adversas

La evaluación de las reacciones adversas está basada en la exposición de 176 pacientes con MPS IVA, con edades de 5 a 57 años, a 2 mg/kg de elosulfasa alfa una vez por semana (n = 58), a 2 mg/kg de elosulfasa alfa cada dos semanas (n = 59) o al placebo (n = 59) en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.

La mayoría de las reacciones adversas en los ensayos clínicos fueron las IRs. Se observaron IRs graves en los ensayos clínicos, como anafilaxia, hipersensibilidad y vómitos. Los síntomas más comunes de las IRs fueron dolor de cabeza, náuseas, vómitos, pirexia, escalofríos y dolor abdominal.

Los datos que se muestran en la Tabla 2 a continuación corresponden a las reacciones adversas que experimentaron los pacientes tratados con VIMIZIM durante los ensayos clínicos.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes (de  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), infrecuentes (de  $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), muy infrecuentes ( $< 1/10\ 000$ ) y desconocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

**Tabla 2: Reacciones adversas en pacientes tratados con VIMIZIM**

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Término preferido MedDRA	Frecuencia
Trastornos del sistema inmune	Anafilaxis	Poco frecuente
	Hipersensibilidad	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Muy frecuente
	Mareos	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómito, dolor bucofaríngeo, dolor en la parte superior del abdomen, dolor abdominal, náuseas	Muy frecuente
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	Mialgia	Frecuente
	Escalofríos	Muy frecuente
Trastornos generales y del sitio de administración	Pirexia	Muy frecuente

#### Immunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe la probabilidad de que se produzca inmunogenicidad. La evaluación de la incidencia de la formación de anticuerpos depende, en gran medida, de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de

la presencia de anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, como la metodología del ensayo, la manipulación de las muestras, el momento de recolección de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra VIMIZIM con la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Todos los pacientes tratados con VIMIZIM desarrollaron anticuerpos ininterrumpidos contra las drogas. Todos los pacientes dieron un resultado positivo frente a los anticuerpos neutralizantes capaces de inhibir el fármaco ligado al receptor de manosa-6-fosfato independiente de cationes al menos una vez durante el ensayo. Se observaron mejoras continuas en las medidas de eficacia y reducciones en queratán sulfato (KS) en orina con el transcurso del tiempo entre los ensayos, a pesar de la presencia de anticuerpos anti-fármacos. No se encontraron correlaciones entre los más altos títulos de anticuerpos o positividad de anticuerpos neutralizantes y reducciones en las mediciones de eficacia, o la aparición de anafilaxia u otras reacciones de hipersensibilidad. Se detectaron anticuerpos IgE contra VIMIZIM en  $\leq 10$  % de los pacientes tratados y consistentemente no han sido relacionados con anafilaxia u otras reacciones de hipersensibilidad o la retirada del tratamiento.

#### **4.9 Sobredosis**

No se cuenta con experiencia en materia de sobredosis en los ensayos clínicos.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Mecanismo de acción**

Las mucopolisacaridosis comprenden un grupo de desórdenes de almacenamiento lisosomal causados por la deficiencia de enzimas lisosómicas específicas que se requieren para el catabolismo de los glucosaminoglicanos (GAG). La MPS IVA se caracteriza por la ausencia o por una reducción notable en la actividad de la N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa. La deficiencia en la actividad de la sulfatasa provoca la acumulación de sustratos de GAG, KS y condroitina-6-sulfato (C6S) en el compartimiento lisosomal de las células de todo el cuerpo. Esta acumulación produce el mal funcionamiento generalizado de las células, los tejidos y los órganos. VIMIZIM tiene como objetivo proporcionar la enzima exógena N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa, que será absorbida por los lisosomas y aumentará el catabolismo de los GAG, el KS y la C6S. Se demostró que VIMIZIM es absorbido por las células dentro de los lisosomas a través de la internalización mediada por los receptores de manosa-6-fosfato independiente de cationes, lo cual se traduce en la restauración de la actividad de la GALNS y el aclaramiento del KS.

#### **5.2 Estudios clínicos/Propiedades farmacodinámicas**

Los ensayos clínicos realizados con VIMIZIM evaluaron el impacto del tratamiento en las manifestaciones sistémicas de la MPS IVA en diversos dominios, como resistencia, función respiratoria, velocidad de crecimiento y movilidad, así como el KS en la orina.

Se inscribieron un total de 235 pacientes con MPS IV y se expusieron a VIMIZIM en seis ensayos clínicos.

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de VIMIZIM en un ensayo clínico en fase 3, aleatorio, doble ciego y controlado con placebo que incluyó 176 pacientes con MPS IV A, con edades entre 5 y 57 años. La mayoría de los pacientes era de baja estatura y presentaba resistencia deteriorada y síntomas osteomusculares. Fueron reclutados pacientes que podían caminar más de 30 metros, pero menos de 325 metros, en una prueba de caminata de 6 minutos (MWT) en el inicio del estudio.

Los pacientes recibieron 2 mg/kg por semana (n = 58) de VIMIZIM, 2 mg/kg cada dos semanas (n = 59), o placebo (n = 59) durante un total de 24 semanas. Todos los pacientes fueron tratados con antihistamínicos antes de cada infusión. El criterio de valoración principal fue el cambio a partir del inicio del estudio en la distancia recorrida en la prueba de caminata de 6 minutos en comparación con el placebo en la semana 24. Los criterios de valoración secundarios fueron el cambio a partir del inicio del estudio en el resultado de la prueba de subida de escalones de 3 minutos (MSCT) y en los niveles de KS en la orina en la semana 24. Posteriormente, se reclutó un total de 173 pacientes en un ensayo de extensión, en el cual recibían 2 mg/kg de VIMIZIM por semana o 2 mg/kg cada dos semanas. Luego, una vez disponibles los resultados de la semana 24, todos comenzaron a recibir 2 mg/kg por semana.

Los criterios de valoración principal y secundarios se evaluaron en la semana 24. El efecto del tratamiento modelado en la distancia recorrida en 6 minutos, en comparación con el placebo, fue de 22,5 m (IC<sub>95</sub>; 4,0; 40,9; p = 0,0174) para la pauta posológica de 2 mg/kg por semana. El efecto del tratamiento modelado en el número de escalones subidos por minuto, en comparación con el placebo, fue de 1,1 escalones por minuto (IC<sub>95</sub>; -2,1; 4,4; p = 0,4935) para la pauta posológica de 2 mg/kg por semana. El efecto del tratamiento modelado para el cambio porcentual en el KS en la orina, en comparación con el placebo, fue de -40,7 % (IC<sub>95</sub>; -49,0; -32,4; p < 0,0001) para la pauta posológica de 2 mg/kg por semana. En todos los criterios de valoración, la diferencia fue mayor entre el grupo tratado con placebo y el grupo que recibía tratamiento semanalmente. Los resultados de la pauta posológica cada dos semanas en la distancia recorrida en 6 minutos o en el número de escalones subidos por minuto fueron comparables con el placebo.

**Tabla 3: Resultados del estudio clínico controlado con placebo con una pauta posológica de 2 mg/kg por semana**

	VIMIZIM			Placebo			VIMIZIM vs. placebo
	Inicio del estudio	Semana 24	Cambios	Inicio del estudio	Semana 24	Cambios	Diferencias en los cambios
N	58	57*	57	59	59	59	
<b>Prueba de caminata de 6 minutos (metros)</b>							
Media ± SD	203,9 ± 76,32	243,3 ± 83,53	36,5 ± 58,49	211,9 ± 69,88	225,4 ± 83,22	13,5 ± 50,63	23,0 <sup>†</sup> (IC <sub>95</sub> ; 2,9; 43,1)
Mediana Mín.; máx.	216,5 42,4; 321,5	251,0 52,0; 399,9	20,0 -57,8; 228,7	228,9 36,2; 312,2	229,4 50,6; 501,0	9,9 -99,2; 220,5	22,5 <sup>‡</sup> (IC <sub>95</sub> ; 4,0; 40,9) (p = 0,0174) <sup>‡,§</sup>
<b>Prueba de subida de escalones de 3 minutos (escalones/minuto)</b>							
Media ± SD	29,6 ± 16,44	34,9 ± 18,39	4,8 ± 8,06	30,0 ± 14,05	33,6 ± 18,36	3,6 ± 8,51	1,1 <sup>†</sup> (IC <sub>95</sub> ; -1,9; 4,2)
Mediana Mín.; máx.	30,5 0,0; 71,9	34,7 0,0; 82,3	4,3 -12,4; 20,5	30,8 0,0; 59,0	32,0 0,0; 79,3	0,9 -13,0; 32,4	1,1 <sup>‡</sup> (IC <sub>95</sub> ; -2,1; 4,4) (p = 0,4935) <sup>‡,§</sup>
<b>Queratán sulfato en orina</b>							
N <sup>¶</sup>	58	54	54	58	56	55	
	µg/mg		Cambios porcentuales	µg/mg		Cambios porcentuales	Cambios porcentuales
Media ± SD	26,9 ± 14,11	14,2 ± 8,38	-45,1 ± 19,89	25,7 ± 15,09	24,3 ± 13,45	-4,4 ± 27,03	-40,7 <sup>†</sup> (IC <sub>95</sub> ; -49,7; -31,6)
Mediana Mín.; máx.	24,1 2,1; 59,0	13,6 0,7; 37,6	-50,8 -79,4; 5,3	26,7 2,5; 52,8	25,5 2,2; 49,9	-12,3 -50,0; 73,6	-40,7 <sup>‡</sup> (IC <sub>95</sub> ; -49,0; -32,4) (p < 0,0001) <sup>‡,§</sup>

\* Un paciente del grupo tratado con VIMIZIM abandonó luego de haber recibido 1 infusión.

<sup>†</sup> Media observada de VIMIZIM - Placebo.

<sup>‡</sup> Media de VIMIZIM - Placebo basada en el modelo, ajustada para el inicio del estudio.

<sup>§</sup> valor p en función de la diferencia media basada en el modelo.

<sup>¶</sup> No se dispone de los resultados de todos los pacientes inscritos.

En ensayos de extensión adicionales, los pacientes que recibían 2 mg/kg por semana de VIMIZIM mantuvieron la mejora inicial en la resistencia y mostraron una reducción constante del KS en la orina durante un máximo de 156 semanas.



### Población pediátrica

Es importante iniciar el tratamiento lo antes posible.

La mayoría de los pacientes que recibieron VIMIZIM durante los estudios clínicos estaban dentro del rango de edad pediátrica y adolescente (de 5 a 17 años). En un ensayo de etiqueta abierta, 15 pacientes pediátricos con MPS IVA menores de 5 años de edad (de 9 meses a < 5 años) recibieron 2 mg/kg de VIMIZIM una vez por semana durante 52 semanas. Los resultados de seguridad y farmacodinámica de estos pacientes concuerdan con los resultados observados en pacientes de 5 a 57 años de edad [*consulte Reacciones adversas (4.8)*].

### **5.3 Propiedades farmacocinéticas**

Se evaluaron los parámetros farmacocinéticos de VIMIZIM en 23 pacientes con MPS IVA que recibieron infusiones intravenosas semanales de 2 mg/kg de VIMIZIM durante aproximadamente 4 horas y durante 22 semanas, y se compararon los parámetros en la semana 0 y en la semana 22. La AUC<sub>0-t</sub> media y la C<sub>máx.</sub> aumentaron de un 181 % a un 192 % en la semana 22 en comparación con la semana 0. La vida media promedio (t<sub>1/2</sub>) aumentó de 7,52 min en la semana 0 a 35,9 min en la semana 22. Los pacientes masculinos y femeninos presentaron un clearance de VIMIZIM comparable, y dicho clearance no estaba relacionado con la edad o el peso en la semana 22. Se evaluó el impacto de los anticuerpos en la farmacocinética de VIMIZIM. No se encontró una asociación aparente entre el título total de anticuerpos y el clearance de VIMIZIM. Sin embargo, los pacientes con anticuerpos neutralizantes presentaban valores reducidos del clearance (CL) total y una t<sub>1/2</sub> prolongada. A pesar de la alteración del perfil farmacocinético, la presencia de anticuerpos neutralizantes no afectó la farmacodinámica, ni la eficacia, ni la seguridad en los pacientes que recibían tratamiento con VIMIZIM. No hubo acumulación plasmática evidente de VIMIZIM luego de las administraciones semanales de la dosis.

Elosulfasa alfa es una proteína y se espera que se degrade metabólicamente a través de la hidrólisis péptica. En consecuencia, no se espera que la función hepática afecte a la farmacocinética de elosulfasa alfa. La eliminación renal de elosulfasa alfa se considera una vía menor para su eliminación.

**Tabla 4: Parámetros farmacocinéticos**

<b>Parámetros farmacocinéticos</b>	<b>Semana 0 Media (SD)</b>	<b>Semana 22 Media (SD)</b>
AUC <sub>0-t</sub> , min x µg/mL*	238 (100)	577 (416)
C <sub>máx.</sub> , µg/mL†	1,49 (0,534)	4,04 (3,24)
CL, mL/min/kg‡	10,0 (3,73)	7,08 (13,0)
t <sub>1/2</sub> , min§	7,52 (5,48)	35,9 (21,5)
T <sub>máx.</sub> , min¶	172 (75,3)	202 (90,8)

\* AUC<sub>0-t</sub>, área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo desde cero hasta el momento de la última concentración medible.

† C<sub>máx.</sub>, concentración plasmática máxima observada.

‡ CL, aclaramiento total del fármaco después de la administración intravenosa.

§ t<sub>1/2</sub>, vida media de eliminación.

¶ T<sub>máx.</sub>, tiempo transcurrido desde cero hasta la concentración plasmática máxima.

## 5.4 Seguridad preclínica

Datos no clínicos revelaron que no existe riesgo especial para los humanos según estudios convencionales de farmacología de seguridad evaluando el sistema nervioso central, el sistema respiratorio y el sistema cardiovascular; la toxicidad a dosis única o repetitiva en ratas y monos, o la fertilidad y el desarrollo embrionario y fetal en ratas o conejos. Un estudio del desarrollo perinatal y posnatal realizado en ratas no mostró evidencia de efectos en el desarrollo prenatal y posnatal con dosis de hasta 20 mg/kg.

No se han realizado estudios a largo plazo con VIMIZIM en animales para evaluar el potencial cancerígeno, ni estudios para evaluar el potencial mutagénico.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Vida útil y condiciones de almacenamiento

Viales sin abrir: se deben almacenar entre 2 °C a 8 °C durante un máximo de 3 años.

Almacene en un refrigerador (2 °C a 8 °C).

No lo congele.

Manténgalo alejado de la luz.

VIMIZIM diluido debe usarse de inmediato. Si no es posible usarlo de inmediato, se puede mantener un máximo de 24 horas entre 2 °C y 8 °C, seguido de un máximo de 24 horas, incluyendo el tiempo de la perfusión, a una temperatura de entre 23 °C y 27 °C.

### 6.2 Manipulación y uso

#### Instrucciones para la dilución y la administración

Prepare y use VIMIZIM de acuerdo con los siguientes pasos. Utilice técnicas asépticas.

VIMIZIM debe diluirse antes de su administración. Administre la solución diluida de VIMIZIM a los pacientes utilizando un set de infusión equipado con un filtro en línea de 0,2 µm.

1. Determine la cantidad de viales a diluir según el peso de cada paciente y la dosis recomendada de 2 mg/kg mediante el siguiente cálculo:
  - Peso del paciente (kg) multiplicado por 2 mg por kg = Dosis del paciente (mg)
  - Dosis del paciente (mg) dividida por (1 mg/mL de concentrado de VIMIZIM) = Mililitros totales de VIMIZIM
  - Cantidad total (mL) de VIMIZIM dividida por 5 mL por vial = Cantidad total de viales
2. Redondee al siguiente número entero de viales. Retire el número adecuado de viales del refrigerador. No caliente los viales ni los introduzca en el microondas.
3. Consiga una bolsa de infusión que contenga una solución de 9 mg/mL (0,9 %) de cloruro de sodio para inyección que sea adecuada para la administración intravenosa. El volumen total de la infusión se determina según el peso corporal del paciente.
  - Los pacientes que pesen menos de 25 kg deben recibir un volumen total de 100 mL.

- Los pacientes que pesen 25 kg o más deben recibir un volumen total de 250 mL.
4. Antes de retirar el VIMIZIM del vial, realice una inspección visual de cada vial para comprobar que no presenten partículas ni decoloración. Dado que esta es una solución que contiene proteínas, puede producirse una floculación leve (presencia de fibras delgadas y translúcidas). La solución de VIMIZIM debe ser de transparente a levemente opalescente y de incolora a amarillo pálido. No utilice la solución si está descolorida o si presenta partículas.
  5. Retire y descarte de la bolsa de infusión un volumen de la solución de 9 mg/mL (0,9 %) de cloruro de sodio para inyección que sea equivalente al volumen de concentrado de VIMIZIM a agregar.
  6. Retire el volumen calculado de VIMIZIM del número adecuado de viales lentamente y con precaución para evitar la agitación excesiva.
  7. Agregue VIMIZIM en la bolsa de infusión lentamente y con cuidado para evitar la agitación.
  8. Gire con cuidado la bolsa de infusión para garantizar la distribución apropiada de VIMIZIM. No sacuda la solución.
  9. Administre la solución diluida de VIMIZIM a los pacientes utilizando un set de infusión equipado con un filtro en línea de 0,2  $\mu\text{m}$ .

VIMIZIM no contiene conservantes; por lo tanto, se debe usar inmediatamente luego de la dilución [*consulte la sección 6.1 Vida útil y almacenamiento*]

### **6.3 Incompatibilidades**

Actualmente no se cuenta con información en materia de incompatibilidad entre fármacos. No se deben agregar otros medicamentos a la bolsa de infusión que contenga VIMIZIM.

**Registro ISP N° B-2458/15**

**BioMarin Pharmaceutical Inc.**