

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Vimizim 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada ml de solución contiene 1 mg de elosulfase alfa\*. Cada vial de 5 ml contiene 5 mg de elosulfase alfa.

\*Elosulfase alfa es una forma recombinante de la N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa humana (rhGALNS) que se obtiene mediante tecnología de ADN recombinante a partir de cultivos de células de ovario de hámster chino.

### Excipientes con efecto conocido:

Cada vial de 5 ml contiene 8 mg de sodio y 100 mg de sorbitol (E420).

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

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).  
Solución transparente a ligeramente opalescente e incolora a amarillo pálido.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Vimizim está indicado para el tratamiento de la mucopolisacaridosis, tipo IVA (síndrome de Morquio A, MPS IVA) en pacientes de todas las edades.

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento debe estar supervisado por un médico con experiencia en el control de pacientes con MPS IVA u otras enfermedades hereditarias del metabolismo. La administración de Vimizim debe estar a cargo de un profesional sanitario correctamente capacitado que sea capaz de afrontar emergencias médicas. Se podrá considerar la administración del medicamento en el domicilio, bajo la supervisión de un profesional sanitario convenientemente formado, en el caso de los pacientes que estén tolerando bien las perfusiones.

### Posología

La dosis recomendada de elosulfase alfa es de 2 mg/kg de peso corporal administrados una vez a la semana. El volumen total de la perfusión se debe administrar durante aproximadamente 4 horas (ver Tabla 1).

Debido al potencial de reacciones de hipersensibilidad con elosulfase alfa, los pacientes deben recibir antihistamínicos con o sin antipiréticos entre 30 y 60 minutos antes de comenzar la perfusión (ver sección 4.4).

## Poblaciones especiales

### *Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$ años)*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Vimizim en pacientes mayores de 65 años y no se puede recomendar un tratamiento alternativo en estos pacientes. Se desconoce si los pacientes de edad avanzada responden de manera diferente con respecto a los pacientes más jóvenes.

### *Población pediátrica*

La posología en la población pediátrica es la misma que en los adultos. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 4.8 y la sección 5.1.

## Forma de administración

Únicamente para perfusión intravenosa.

Los pacientes que pesen menos de 25 kg deben recibir un volumen total de 100 ml. Al diluirla en 100 ml, la velocidad de perfusión inicial debe ser de 3 ml/h. La velocidad de perfusión puede aumentarse, según se tolere, cada 15 minutos de la siguiente manera: aumentar primero la velocidad a 6 ml/h, luego aumentar la velocidad cada 15 minutos en incrementos de 6 ml/h hasta alcanzar una velocidad máxima de 36 ml/h.

Los pacientes que pesen 25 kg o más deben recibir un volumen total de 250 ml. Al diluirla en 250 ml, la velocidad de perfusión inicial debe ser de 6 ml/h. La velocidad de perfusión puede aumentarse, según se tolere, cada 15 minutos de la siguiente manera: aumentar primero la velocidad a 12 ml/h, luego aumentar la velocidad cada 15 minutos en incrementos de 12 ml/h hasta alcanzar una velocidad máxima de 72 ml/h.

**Tabla 1: Volúmenes y velocidades de perfusión recomendados\***

Peso del paciente (kg)	Volumen de perfusión total (ml)	Paso 1 Velocidad de perfusión inicial de 0 a 15 minutos (ml/h)	Paso 2 De 15 a 30 minutos (ml/h)	Paso 3 De 30 a 45 minutos (ml/h)	Paso 4 De 45 a 60 minutos (ml/h)	Paso 5 De 60 a 75 minutos (ml/h)	Paso 6 De 75 a 90 minutos (ml/h)	Paso 7 Más de 90 minutos (ml/h)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
$\geq 25$	250	6	12	24	36	48	60	72

\* La velocidad de perfusión podrá aumentarse según lo tolere el paciente.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad potencialmente mortal (reacción anafiláctica) al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (ver sección 4.4).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Anafilaxia y reacciones alérgicas graves

Se han notificado casos de anafilaxia y reacciones alérgicas graves en estudios clínicos. Por lo tanto, se debe disponer siempre de la asistencia médica correspondiente cuando se administra elosulfase alfa. Si se presentan estas reacciones, interrumpir inmediatamente la perfusión e iniciar el tratamiento

médico correspondiente. Deben observarse los estándares médicos actuales para el tratamiento de emergencia. Debe procederse con precaución al reanudar la administración a los pacientes que han presentado reacciones alérgicas durante la perfusión.

#### Reacciones a la perfusión

Las reacciones a la perfusión (RI) fueron las reacciones adversas que se observaron con mayor frecuencia en estudios clínicos. Las RI pueden incluir reacciones alérgicas. Los pacientes deben recibir antihistamínicos con o sin antipiréticos antes de la perfusión (ver sección 4.2). El manejo de las RI debe basarse en la gravedad de la reacción e incluir la ralentización o interrupción temporal de la perfusión y/o administración de antihistamínicos, antipiréticos y/o corticoesteroides adicionales. Si se presentan RI graves, interrumpir inmediatamente la perfusión e iniciar el tratamiento correspondiente. El médico encargado del tratamiento debe proceder con precaución y atenta supervisión al reanudar la administración después de una reacción grave.

#### Compresión medular/espinal

En estudios clínicos, se observó compresión medular/espinal (CME) tanto en los pacientes que recibían Vimizim como en los pacientes que recibían placebo. Se debe supervisar a los pacientes para detectar signos y síntomas de compresión medular (incluidos dolor de espalda, parálisis de las extremidades debajo del nivel de compresión, incontinencia urinaria y fecal) y deben recibir la atención clínica correspondiente.

#### Dieta sin sodio

Este medicamento contiene 8 mg de sodio por vial, lo que equivale al 0,4 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un par un adulto, y se administra en una solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) para perfusión (ver sección 6.6).

#### Sorbitol (E420)

Este medicamento contiene 100 mg de sorbitol por vial, lo que equivale a 40 mg/kg. No debe administrarse este medicamento a pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), a menos que sea estrictamente necesario.

En los bebés y niños pequeños (menores de 2 años), es posible que aún no se haya diagnosticado la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF). Los medicamentos que contienen sorbitol/fructosa administrados por vía intravenosa pueden ser potencialmente mortales. Antes de iniciar el tratamiento, debe evaluarse el beneficio frente a los riesgos que entraña.

Antes de recibir este medicamento, se debe revisar detalladamente la historia clínica del paciente en cuanto a los síntomas de IHF.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones.

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

#### Embarazo

No hay datos relativos al uso de Vimizim en mujeres embarazadas

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto al embarazo o al desarrollo embrionario y fetal (ver sección 5.3). Sin embargo, estos estudios son de relevancia limitada. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Vimizim durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario.

## Lactancia

Los datos de reproducción disponibles en animales muestran que elosulfase alfa se excreta en la leche. Se desconoce si elosulfase alfa se excreta en la leche materna humana, pero no se prevé una exposición sistémica a través de la leche materna. Debido a la falta de datos en humanos, Vimizim debe administrarse únicamente a mujeres lactantes si se considera que el beneficio potencial es mayor que el riesgo potencial para el lactante.

## Fertilidad

No se ha observado un deterioro de la fertilidad en estudios no clínicos (ver sección 5.3) con elosulfase alfa.

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

La influencia de Vimizim sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se ha notificado mareo durante las perfusiones de Vimizim; si el mareo se produce después de la perfusión, podría afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de reacciones adversas se basa en la exposición de 176 pacientes con MPS IVA, de 5 a 57 años de edad, a 2 mg/kg de elosulfase alfa una vez a la semana (n = 58), 2 mg/kg de elosulfase alfa una vez cada dos semanas (n = 59) o placebo (n = 59) en un estudio aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo.

La mayoría de las reacciones adversas en estudios clínicos fueron RI, que se definen como reacciones que ocurren luego de iniciar la perfusión hasta el final del día después de la perfusión. Se observaron RI graves en estudios clínicos e incluyeron anafilaxia, hipersensibilidad y vómitos. Los síntomas más frecuentes de RI (se presentaron en  $\geq 10$  % de los pacientes tratados con Vimizim y  $\geq 5$  % más en comparación con el placebo) fueron cefalea, náuseas, vómitos, pirexia, escalofríos y dolor abdominal. Las RI fueron generalmente leves o moderadas, y la frecuencia fue mayor durante las primeras 12 semanas de tratamiento y tendieron a presentarse con menor frecuencia con el paso del tiempo.

#### Tabla de reacciones adversas

Los datos de la Tabla 2 a continuación describen las reacciones adversas de estudios clínicos en pacientes tratados con Vimizim.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden descendiente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

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

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Término preferido MedDRA</b>	<b>Frecuencia</b>
Trastornos del sistema inmunológico	Anafilaxia	Poco frecuente
	Hipersensibilidad	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente
	Mareo	Muy frecuente

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómitos, dolor orofaríngeo, dolor abdominal superior, dolor abdominal, náuseas	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia	Frecuente
	Escalofríos	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia	Muy frecuente

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### Inmunogenicidad

Todos los pacientes desarrollaron anticuerpos a elosulfase alfa en estudios clínicos. Aproximadamente el 80 % de los pacientes desarrollaron anticuerpos neutralizantes capaces de inhibir la unión de elosulfase alfa con el receptor de manosa-6-fosfato independiente de cationes. En todos los estudios se observaron mejoras continuas en las evaluaciones de eficacia y reducciones en el queratán sulfato (KS) en la orina con el tiempo, a pesar de la presencia de anticuerpos contra elosulfase alfa. No se encontraron correlaciones entre títulos de anticuerpos más elevados o positividad de anticuerpos neutralizantes y reducciones en las evaluaciones de eficacia o la presencia de anafilaxia u otras reacciones de hipersensibilidad. Se detectaron anticuerpos IgE contra elosulfase alfa en  $\leq 10\%$  de los pacientes tratados y no se han relacionado de forma sistemática con anafilaxia u otras reacciones de hipersensibilidad y/o la retirada del tratamiento.

##### Población pediátrica

En pacientes menores de 5 años de edad, el perfil de seguridad global de Vimizim en dosis de 2 mg/kg por semana concordó con el perfil de seguridad observado en niños mayores.

##### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

#### **4.9 Sobredosis**

En estudios clínicos, se analizaron dosis de elosulfase alfa de hasta 4 mg/kg por semana y no se identificaron signos ni síntomas específicos después de las dosis más altas. Tampoco se observaron diferencias en el perfil de seguridad. Para el tratamiento de las reacciones adversas, ver las secciones 4.4 y 4.8.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: otros productos para el tracto alimentario y el metabolismo, enzimas, código ATC: A16AB12.

##### Mecanismo de acción

La mucopolisacaridosis comprende un grupo de trastornos de almacenamiento lisosomal provocados por la deficiencia de enzimas lisosomales específicas necesarias para el catabolismo de

glicosaminoglicanos (GAG). El MPS IVA se caracteriza por la ausencia o marcada reducción de la actividad de *N*-acetilgalactosamina-6-sulfatasa. La deficiencia en la actividad de la sulfatasa provoca la acumulación de los sustratos de GAG, KS y condroitina 6 sulfato (C6S) en el compartimento lisosomal de las células en todo el cuerpo. La acumulación conduce a una disfunción general de las células, los tejidos y los órganos. El objetivo de elosulfase alfa es proporcionar la enzima exógena *N*-acetilgalactosamina-6-sulfatasa que será recogida en los lisosomas y aumentará el catabolismo de GAG, KS y C6S. La captación de la enzima por parte de las células a los lisosomas es mediada por receptores de manosa-6-fosfato independientes de cationes, lo cual lleva al restablecimiento de la actividad de GALNS y al aclaramiento de KS y C6S.

### Eficacia clínica y seguridad

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

Se inscribió a un total de 235 pacientes con MPS IVA y se los expuso a Vimizim en seis estudios clínicos.

La seguridad y eficacia de Vimizim se evaluó en un estudio clínico de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 176 pacientes con MPS IVA con edades que oscilaban entre 5 y 57 años. La mayoría de los pacientes presentaba baja estatura, deterioro de la resistencia y síntomas musculoesqueléticos. Se inscribió en el estudio a los pacientes que podían caminar más de 30 metros (m) pero menos de 325 m en una prueba de caminar durante 6 minutos (6 Minute Walk Test, 6 MWT) en el momento inicial.

Los pacientes recibieron 2 mg/kg de elosulfase alfa todas las semanas ( $n = 58$ ) o 2 mg/kg cada dos semanas ( $n = 59$ ), o placebo ( $n = 59$ ) durante un total de 24 semanas. Se trató a todos los pacientes con antihistamínicos antes de cada perfusión. El criterio principal de valoración era el cambio desde el momento inicial en la distancia de la 6 MWT en comparación con el placebo en la Semana 24. Los criterios secundarios de valoración fueron el cambio desde el momento inicial en la prueba de subir escaleras durante 3 minutos (3 Minute Stair Climb Test, 3 MSCT) y los niveles de KS en orina en la Semana 24. Posteriormente se inscribió a un total de 173 pacientes en un estudio de extensión en el que los pacientes recibieron 2 mg/kg de elosulfase alfa todas las semanas o 2 mg/kg cada dos semanas, y luego se cambió a todos a 2 mg/kg todas las semanas una vez que se contó con los resultados de la Semana 24.

Los criterios principal y secundarios de valoración se evaluaron en la Semana 24 (ver Tabla 3). El efecto del tratamiento modelado en la distancia caminada 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 el régimen de 2 mg/kg por semana. El efecto del tratamiento modelado en escaleras subidas por minuto, en comparación con el placebo, fue de 1,1 escaleras/minuto (IC<sub>95</sub>, -2,1, 4,4;  $p = 0,4935$ ) para el régimen de 2 mg/kg por semana. El efecto del tratamiento modelado para el cambio porcentual en KS en orina, en comparación con el placebo, fue de -40,7 % (IC<sub>95</sub>, -49,0, -32,4;  $p < 0,0001$ ) para el régimen de 2 mg/kg por semana. La diferencia fue máxima entre el grupo de placebo y el grupo de tratamiento semanal para todos los criterios de valoración. Los resultados del régimen de semana de por medio en la distancia caminada en 6 minutos o en las escaleras subidas por minuto fueron comparables a los del placebo.

**Tabla 3: Resultados del estudio clínico controlado con placebo con 2 mg por kg por semana**

	Vimizim			Placebo			Vimizim frente a placebo
	Momento inicial	Semana 24	Cambio	Momento inicial	Semana 24	Cambio	Diferencia en los cambios
N	58	57*	57	59	59	59	
<b>Prueba de caminar durante 6 minutos (metros)</b>							
Media ± DE	203,9 ±76,32	243,3 ±83,53	36,5 ±58,49	211,9 ±69,88	225,4 ±83,22	13,5 ±50,63	22,5 (IC <sub>95</sub> , 4,0, 40,9) (p = 0,0174)
<b>Media basada en el modelo<sup>‡</sup> (IC 95 %) Valor p</b>							
<b>Prueba de subir escaleras durante 3 minutos (escaleras/minuto)</b>							
Media ± DE	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 (IC <sub>95</sub> , -2,1, 4,4) (p = 0,4935)
<b>Media basada en el modelo<sup>‡</sup> (IC 95 %) Valor p</b>							

\* Un paciente en el grupo de Vimizim abandonó el estudio después de 1 perfusión

‡ Media basada en el modelo de Vimizim frente a placebo, ajustada para el momento inicial

En estudios de extensión adicionales, los pacientes que recibían 2 mg/kg de elosulfase alfa todas las semanas mostraron un mantenimiento de la mejoría inicial de la resistencia y una reducción continua de KS en orina hasta 156 semanas.

### Población pediátrica

Es importante iniciar el tratamiento lo antes posible.

La mayoría de los pacientes que recibieron Vimizim durante estudios clínicos pertenecían al intervalo de edad pediátrico y adolescente (de 5 a 17 años). En un estudio abierto, 15 niños con MPS IVA menores de 5 años (de 9 meses a menos de 5 años de edad) recibieron 2 mg/kg de Vimizim una vez por semana durante 52 semanas. Los pacientes continuaron con un estudio de observación a largo plazo de al menos otras 52 semanas, cubriendo un total de 104 semanas. Los resultados farmacodinámicos y de seguridad en estos pacientes concuerdan con los observados en las primeras 52 semanas (ver sección 4.8). La puntuación z de altura estando de pie normalizada media basal (±DE) era de -1,6 (±1,61). Después de las primeras 52 semanas de tratamiento, la puntuación z de altura estando de pie normalizada era de -1,9 (±1,62). En la semana 104, la puntuación z de altura estando de pie normalizada media (±DE) era de -3,1 (± 1,13).

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Vimizim en uno o más grupos de la población pediátrica en MPS IVA. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica.

### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Los parámetros farmacocinéticos de elosulfase alfa se evaluaron en 23 pacientes con MPS IVA que recibieron perfusiones intravenosas semanales de 2 mg/kg de elosulfase alfa en aproximadamente 4 horas durante 22 semanas, y se compararon los parámetros en la Semana 0 y en la Semana 22. En la semana 22, la media del ABC<sub>0-t</sub> y de la C<sub>máx</sub> aumentó en un 181 % y un 192 % respectivamente en comparación con la Semana 0.



**Tabla 4: Propiedades farmacocinéticas**

<b>Parámetro farmacocinético</b>	<b>Semana 0 Media (DE)</b>	<b>Semana 22 Media (DE)</b>
ABC <sub>0-t</sub> , minuto • µg/ml*	238 (100)	577 (416)
C <sub>máx</sub> , µg/ml†	1,49 (0,534)	4,04 (3,24)
CL, ml/minuto/kg‡	10,0 (3,73)	7,08 (13,0)
t <sub>1/2</sub> , minuto§	7,52 (5,48)	35,9 (21,5)
T <sub>máx</sub> , minuto¶	172 (75,3)	202 (90,8)

\* ABC<sub>0-t</sub>, área bajo la curva de tiempo-concentración plasmática desde el momento cero hasta el momento de la última concentración cuantificable.

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

‡ CL, aclaramiento total de elosulfase alfa después de la administración intravenosa.

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

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

### Biotransformación

Elosulfase alfa es una proteína y se espera que se degrade metabólicamente mediante hidrólisis peptídica. En consecuencia, no se espera que la función hepática deteriorada afecte la farmacocinética de elosulfase alfa.

### Eliminación

La eliminación renal de elosulfase alfa se considera una ruta menor para el aclaramiento. La semivida (t<sub>1/2</sub>) media aumentó de 7,52 minutos en la Semana 0 a 35,9 minutos en la Semana 22. Los pacientes hombres y mujeres presentaron un aclaramiento comparable de elosulfase alfa, y no hubo una tendencia del aclaramiento con la edad o el peso en la Semana 22. Se evaluó el impacto de los anticuerpos en la farmacocinética de elosulfase alfa. No se evidenció ninguna asociación entre el título de anticuerpos totales y el aclaramiento de elosulfase. Sin embargo, los pacientes con respuestas positivas de anticuerpos neutralizantes presentaron una disminución en los valores de aclaramiento (clearance, CL) total y t<sub>1/2</sub> prolongada. A pesar de la alteración del perfil farmacocinético, la presencia de anticuerpos neutralizantes no afectó la farmacodinámica, eficacia o seguridad de los pacientes tratados con elosulfase alfa. No se evidenció una acumulación de elosulfase alfa en plasma después de la dosificación semanal.

### **5.3 Datos preclínicos 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 en los que se evaluaron el sistema nervioso central, respiratorio y cardiovascular, toxicidad a dosis única o dosis repetidas en ratas y monos o fertilidad y desarrollo embrionario y fetal en ratas o conejos. La evaluación del estudio de desarrollo perinatal y posnatal en ratas se ve obstaculizada debido a la administración posterior de DPH y, por lo tanto, es de relevancia limitada.

No se han realizado con elosulfase alfa estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinógeno o estudios para evaluar el potencial mutagénico. Se han realizado estudios de reproducción en ratas con dosis hasta 10 veces superiores a la dosis utilizada en seres humanos y no han revelado evidencia de deterioro de la fertilidad o del desempeño reproductivo.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Acetato de sodio, trihidrato  
Monohidrato de fosfato sódico dihidrógeno  
Hidrocloruro de arginina  
Sorbitol (E420)  
Polisorbato 20  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años

#### Después de la dilución

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso por hasta 24 horas a 2 °C – 8 °C seguida por hasta 24 horas a 23 °C – 27 °C.

Desde el punto de vista de la seguridad microbiológica, la solución diluida debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario, y normalmente no deben exceder las 24 horas a 2 °C – 8 °C, seguidas de hasta 24 horas a 23 °C – 27 °C durante la administración.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Vial de vidrio transparente (tipo I) con un tapón de goma butílica y un sello corrugado Flip-Off (de aluminio) con tapa plástica.

Presentaciones: 1 vial

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Cada vial de Vimizim es para un único uso. Vimizim debe diluirse con una solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) para perfusión mediante una técnica aséptica. La solución diluida se administra a los pacientes con un equipo de perfusión. Puede utilizarse un equipo de perfusión equipado con un filtro en línea de 0,2 µm.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

### Preparación de la perfusión de Vimizim

Debe usarse una técnica aséptica.

Vimizim debe diluirse antes de su administración.

El número de viales por diluir se basa en el peso del paciente en particular. La dosis recomendada es de 2 mg por kg.

1. El número de viales por diluir en función del peso del paciente en particular y de la dosis recomendada de 2 mg/kg se determina mediante el uso del siguiente cálculo:
  - Peso del paciente (kg) multiplicado por 2 (mg/kg) = Dosis del paciente (mg)
  - Dosis del paciente (mg) dividida por 1 (mg/ml de concentrado de Vimizim) = Número total de ml de Vimizim
  - Cantidad total (ml) de Vimizim dividida por 5 ml por vial = Número total de viales
2. El número total de viales calculado se redondea para arriba al siguiente vial entero. Se retira de la nevera el número correspondiente de viales. No calentar los viales ni colocarlos en el microondas. No agitar los viales.
3. Debe obtenerse una bolsa de perfusión que contenga solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) para perfusión apta para la administración intravenosa. El volumen total de la perfusión 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 extraer Vimizim del vial, debe realizarse una inspección visual de cada vial para detectar partículas y cambios de color. Debido a que se trata de una solución de proteínas, puede presentar una leve floculación (delgadas fibras translúcidas). La solución de Vimizim debe ser transparente a ligeramente opalescente e incolora a amarillo pálido. No utilizar si la solución presenta decoloración o partículas.
5. Se extraerá y desechará un volumen de la solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) para perfusión de la bolsa de perfusión equivalente al volumen de concentrado de Vimizim que se añadirá.
6. Se extrae lentamente el volumen calculado de Vimizim del número correspondiente de viales con precaución para evitar la agitación excesiva.
7. Se añade Vimizim lentamente a la bolsa de perfusión con cuidado para evitar la agitación.
8. La bolsa de perfusión se gira suavemente para asegurar la distribución adecuada de Vimizim. No agitar la solución.
9. La solución diluida se administra a los pacientes mediante un equipo de perfusión. Se puede usar un equipo de perfusión equipado con un filtro en línea de 0,2 µm.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork, P43 R298  
Irlanda

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/14/914/001

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 28 de Abril de 2014

Fecha de la última renovación:

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

MM/AAAA

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu> .

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE DEL (DE LOS) ( PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

### Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

BioMarin Pharmaceutical, Inc.  
Galli Drive Facility  
46 Galli Drive  
Novato, CA 94949  
EE. UU.

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy, Co. Cork  
Irlanda  
P43 R298

### Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy, Co. Cork  
Irlanda  
P43 R298

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento “sujeto a prescripción médica restringida” (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

### **• Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento en cada Estado Miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización

(TAC) debe acordar el contenido y el formato del programa educativo con la autoridad nacional competente. El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe garantizar que, en el momento del lanzamiento, se facilite un Pack educativo a todos los profesionales sanitarios de los que se espere que usen y/o prescriban Vimizim.

El Pack educativo debe incluir los siguientes materiales:

- Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto y prospecto para el paciente
- Material educativo para Profesionales Sanitarios

El material educativo para Profesionales Sanitarios debe consistir en una guía de dosificación y administración paso a paso que incluya información sobre los siguientes elementos clave:

- el cálculo de la dosis y del volumen de la perfusión
- el cálculo de la velocidad de perfusión
- el riesgo de anafilaxia y de reacciones alérgicas graves, así como de las medidas necesarias para minimizar el riesgo:
  - todos los pacientes debe recibir antihistamínicos con o sin antipiréticos 30–60 minutos
  - antes del inicio de la perfusión
  - se debe disponer siempre de la asistencia médica correspondiente cuando se administre VIMIZIM®
  - necesidad de detener inmediatamente la perfusión e iniciar el tratamiento médico correspondiente
  - tratamiento si se producen estas reacciones

- **Obligación de llevar a cabo medidas post-autorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

<b>Descripción</b>	<b>Fecha límite</b>
Establecer un Registro de la enfermedad de MPS IVA para evaluar la seguridad y la eficacia de elosulfase alfa a largo plazo.	Envío del informe final del estudio:  Marzo de 2025

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**



## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Vimizim 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión  
elosulfase alfa

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada vial contiene 5 mg de elosulfase alfa en 5 ml de solución (1 mg/ml).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Acetato de sodio, trihidrato;  
Monohidrato de fosfato sódico dihidrógeno;  
Hidrocloruro de arginina;  
Sorbitol (E420);  
Polisorbato 20;  
Agua para preparaciones inyectables;  
Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

concentrado para solución para perfusión  
1 vial  
5 mg/5 ml

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Para un único uso  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía intravenosa únicamente después de la dilución

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera  
No congelar  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork, P43 R298  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/14/914/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

CP:  
NS:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**VIAL de 5 ml**

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vimizim 1 mg/ml concentrado estéril  
elosulfase alfa  
Vía IV después de dilución

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

5 mg/5 ml

**6. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

### Vimizim 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión elosulfase alfa

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Vimizim y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de recibir Vimizim
3. Cómo se administra Vimizim
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Vimizim
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Vimizim y para qué se utiliza

Vimizim contiene una enzima denominada elosulfase alfa que pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como terapias de sustitución enzimática. Se utiliza para tratar a adultos y niños con mucopolisacaridosis tipo IVA (enfermedad de MPS IVA, también conocida como síndrome de Morquio A).

Las personas con enfermedad de MPS IVA o bien carecen totalmente o bien no presentan un nivel suficiente de N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa, una enzima que descompone sustancias específicas en el organismo, tales como queratán sulfato, que se encuentran en muchos tejidos del organismo, incluidos el cartílago y el hueso. Como consecuencia, estas sustancias no son degradadas ni procesadas por el organismo como deberían. Se acumulan en los tejidos, interfieren en su función normal y provocan los síntomas de MPS IVA, como dificultad para caminar, problemas para respirar, baja estatura y pérdida de audición.

#### Cómo actúa Vimizim

Este medicamento reemplaza a la enzima natural N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa que falta en los pacientes con MPS IVA. Se ha demostrado que el tratamiento mejora la marcha y reduce los niveles de queratán sulfato en el organismo. Este medicamento podría mejorar los síntomas de MPS IVA.

#### 2. Qué necesita saber antes de recibir Vimizim

##### No debe recibir Vimizim

- si ha experimentado reacciones alérgicas potencialmente mortales a elosulfase alfa o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

##### Advertencias y precauciones

- Si es tratado con Vimizim, es posible que desarrolle reacciones a la perfusión. Una reacción a la perfusión es cualquier efecto adverso, incluida una reacción alérgica, que se produce durante la

perfusión o en el plazo de un día después de la perfusión (ver sección 4). Si usted experimenta una de estas reacciones, **debe ponerse inmediatamente en contacto con su médico.**

- Si tiene una reacción alérgica durante la perfusión, el médico podría ralentizar o detener la perfusión. Es posible que su médico también le administre medicamentos adicionales para controlar las reacciones alérgicas (p. ej., antihistamínicos y/o corticoesteroides).
- Si experimenta dolor de espalda, entumecimiento en los brazos o las piernas o falta de control para orinar o defecar, **debe ponerse inmediatamente en contacto con su médico.** Estos problemas pueden ser parte de la enfermedad y pueden deberse a que existe presión sobre su médula espinal.

#### **Uso de Vimizim con otros medicamentos**

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

#### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

No debe recibir Vimizim durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Se desconoce si Vimizim se excreta en la leche materna. Consulte con su médico si los beneficios de tomar Vimizim son mayores que el posible riesgo para su recién nacido durante la lactancia. Se desconoce si Vimizim afecta la fertilidad humana. No se observaron efectos en la fertilidad en animales.

#### **Conducción y uso de máquinas**

Se ha comunicado mareo en algunos pacientes durante la perfusión de Vimizim. Consulte a su médico si se siente mareado después de la perfusión, especialmente antes de conducir o usar cualquier máquina, ya que el mareo podría resultar peligroso.

#### **Vimizim contiene sodio y sorbitol (E420)**

Este medicamento contiene 8 mg de sodio (el componente principal de la sal de mesa) en cada vial de 5 ml. Esto equivale al 0,4 % de la ingesta diaria de sodio recomendada adulto.

Este medicamento contiene 100 mg de sorbitol en cada vial de 5 ml, equivalente a 40 mg/kg.

El sorbitol es una fuente de fructosa. Si usted (o su hijo/a) padece intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), una enfermedad genética rara en la que el paciente no puede descomponer la fructosa consulte usted (o su hijo/a) antes de recibir este medicamento.

Consulte con su médico antes de recibir este medicamento si usted (o su hijo/a) padece IHF o no pueden tomar alimentos o bebidas dulces porque le produce mareos, vómitos o efectos desagradables, como hinchazón, calambres en el estómago o diarrea.

### **3. Cómo se administra Vimizim**

Su médico o enfermero le administrará Vimizim mediante una perfusión en una vena.

El medicamento debe diluirse antes de su administración. Su médico o enfermero le administrará algunos medicamentos antes del tratamiento para reducir las reacciones alérgicas, y puede que también le administre medicamentos que ayuden a controlar la fiebre.

#### **Dosis**

La dosis que recibe depende de su peso corporal. La dosis recomendada para adultos y niños es de 2 mg/kg de peso corporal administrada una vez por semana mediante el goteo en una vena (perfusión intravenosa). Cada perfusión se administrará durante aproximadamente 4 horas. El tratamiento con Vimizim puede comenzar a administrarse a la edad más temprana posible y está pensado para su uso a largo plazo.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos se observaron principalmente mientras a los pacientes se les administraba el medicamento o inmediatamente después (“reacciones a la perfusión”). Los efectos adversos más graves fueron reacciones alérgicas graves (observadas con poca frecuencia; pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) y vómitos de leves a moderados (observados con mucha frecuencia; pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas). Entre los síntomas de una reacción alérgica se incluyen erupción, picazón o sarpullido en la piel (observados con frecuencia; pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas). **Si experimenta cualquier dificultad para tragar o hablar, falta de aliento grave o sonido silbante, hinchazón del rostro o los labios, mareos o pulso débil, pueden representar síntomas de una reacción alérgica grave y debe comunicárselo inmediatamente a su médico.** Según la gravedad del efecto adverso, su médico podrá reducir la velocidad de la perfusión o interrumpirla temporalmente y/o administrarle medicamentos adicionales para reducir los efectos de una reacción alérgica grave (p. ej., antihistamínicos y/o corticoesteroides) o para bajar la fiebre (antipiréticos).

Los efectos adversos muy frecuentes incluyen síntomas de reacciones a la perfusión, como dolor de cabeza, náuseas, fiebre, escalofríos y dolor de estómago. Otras reacciones adversas muy frecuentes fueron diarrea, dolor en la boca y la garganta, mareo y problemas para respirar.

Los efectos adversos frecuentes fueron dolor muscular.

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

### **5. Conservación de Vimizim**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Viales cerrados:

Conservar en nevera (2°C – 8°C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

No utilice Vimizim si la solución presenta decoloración o contiene partículas visibles.

#### Después de la dilución:

Una vez diluido, el producto debe utilizarse de forma inmediata. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario, y normalmente no deben exceder las 24 horas a una temperatura entre 2 °C – 8 °C, seguidas de un periodo de hasta 24 horas entre 23 °C y 27 °C durante la administración.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.



## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Vimizim

- El principio activo es elosulfase alfa. Cada ml de concentrado contiene 1 mg de elosulfase alfa. Cada vial de 5 ml contiene 5 mg de elosulfase alfa.
- Los demás componentes son: trihidrato de acetato de sodio, monohidrato de fosfato sódico dihidrógeno, hidrocloreto de arginina, sorbitol, polisorbato 20 y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2: “Vimizim contiene sodio y sorbitol (E420)”).

### Aspecto del producto y contenido del envase

Vimizim se presenta como concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril). El concentrado transparente a ligeramente opalescente e incoloro a amarillo pálido no debe contener partículas visibles.

Presentaciones: 1 vial de 5 ml

### Titular de la autorización de comercialización

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork, P43 R298  
Irlanda

### Responsable de la fabricación

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork, P43 R298  
Irlanda

### Fecha de la última revisión de este prospecto MM/AAAA

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

<----->

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

*Vimizim no se debe mezclar con ningún otro medicamento en la misma perfusión, excepto los mencionados a continuación.*

Cada vial de Vimizim es para un único uso. Vimizim tiene que ser diluido con una solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) para perfusión mediante una técnica aséptica. La solución diluida de Vimizim debe administrarse a los pacientes mediante un equipo de perfusión. Se puede usar un equipo de perfusión equipado con un filtro en línea de 0,2 µm.

La eliminación de todo producto no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

### Preparación de la perfusión de Vimizim (usar una técnica aséptica)

1. Se determinará el número de viales a diluir de acuerdo con el peso del paciente en particular y se retirarán de la nevera con antelación para permitir que alcancen los 23 °C – 27 °C. No calentar los viales ni colocarlos en el microondas. La dosis recomendada es de 2 mg/kg de peso corporal administrada una vez por semana mediante el goteo en una vena (perfusión intravenosa). Cada perfusión requiere aproximadamente 4 horas.
  - Peso del paciente (kg) multiplicado por 2 (mg/kg) = Dosis del paciente (mg)

- Dosis del paciente (mg) dividida por 1 (mg/ml de concentrado de Vimizim) = Número total de ml de Vimizim
  - Cantidad total (ml) de Vimizim dividida por 5 ml por vial = Número total de viales
2. El número total de viales calculado se redondea para arriba al siguiente vial entero.
  3. Debe obtenerse una bolsa de perfusión que contenga solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) para perfusión apta para la administración intravenosa. El volumen total de la perfusión 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 la dilución, se examinará cada vial para detectar la presencia de partículas y cambios de color. La solución transparente a ligeramente opalescente e incolora a amarillo pálido no debe contener partículas visibles. No agitar los viales.
  5. Se extraerá y desechará un volumen de la solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) para perfusión de una bolsa de perfusión de 100 ml o 250 ml equivalente al volumen total de Vimizim que se añadirá.
  6. Se extrae lentamente el volumen calculado de Vimizim del número correspondiente de viales con precaución para evitar la agitación excesiva.
  7. El volumen de Vimizim se añadirá lentamente a la solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) para perfusión.

**Cuando se diluye con 100 ml de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) para perfusión:** la velocidad inicial será de 3 ml/h. La velocidad de perfusión se aumentará cada 15 minutos de la siguiente manera: aumentar primero la velocidad a 6 ml/h, luego aumentar la velocidad cada 15 minutos en incrementos de 6 ml/h hasta alcanzar una velocidad máxima de 36 ml/h.

**Cuando se diluye con 250 ml de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) para perfusión:** la velocidad inicial será de 6 ml/h. La velocidad de perfusión se aumentará cada 15 minutos de la siguiente manera: aumentar primero la velocidad a 12 ml/h, luego aumentar la velocidad cada 15 minutos en incrementos de 12 ml/h hasta alcanzar una velocidad máxima de 72 ml/h.

Peso del paciente (kg)	Volumen de perfusión total (ml)	Paso 1 Velocidad de perfusión inicial de 0 a 15 minutos (ml/h)	Paso 2 De 15 a 30 minutos (ml/h)	Paso 3 De 30 a 45 minutos (ml/h)	Paso 4 De 45 a 60 minutos (ml/h)	Paso 5 De 60 a 75 minutos (ml/h)	Paso 6 De 75 a 90 minutos (ml/h)	Paso 7 Más de 90 minutos (ml/h)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥ 25	250	6	12	24	36	48	60	72

La velocidad de perfusión podrá aumentarse según lo tolere el paciente.

8. La solución diluida se mezclará suavemente antes de la perfusión.
9. Se inspeccionará visualmente la solución diluida para detectar partículas antes del uso. No utilizar si la solución presenta decoloración o partículas.
10. La solución diluida debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario, y normalmente no deben exceder las 24 horas a 2 °C – 8 °C, seguidas de hasta 24 horas a 23 °C – 27 °C durante la administración.