



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-1110-1433-17-4

VISTO el Expediente N° 1-47-1110-1433-17-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma GOBBI NOVAG S.A. en representación de la firma BIOMARIN EUROPE LIMITED solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una especialidad medicinal que será comercializada en la República Argentina.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley N° 16.463 y en los Decretos Nros. 9763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que por las características que presenta el producto VIMIZIM / ELOSULFASE ALFA encuadra dentro de lo previsto por la Disposición ANMAT Nro. 7075/11.

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, concluyéndose que el producto cuya autorización se solicita, presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la autorización de comercialización del producto VIMIZIM para la indicación solicitada.

Que asimismo, las áreas intervinientes, sugieren las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea BAJO RECETA ARCHIVADA; 2) que en atención a que se trata de una entidad terapéutica de origen biotecnológico se deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo presentado ante el Departamento de Farmacovigilancia (FVG) a los fines de que esta Administración Nacional pueda realizar un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento, debiendo presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del mismo ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME; 3) incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de

Medicamentos; 4) presentar informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME; 5) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

Que respecto al punto 3) precedente, cabe destacar que la Resolución del Ministerio de Salud N° 435/11 estableció un Sistema de Trazabilidad que permitiera asegurar el control y seguimiento de las especialidades medicinales, desde la producción o importación del producto hasta su adquisición por parte del usuario o paciente, y que además permitiera brindar toda otra información suministrada en la actualidad por el sistema de troquel para que en forma inmediata asegure su reemplazo, disponiendo asimismo que esta ANMAT sería la autoridad de aplicación de la norma.

Que siguiendo estos lineamientos, se dictó la Disposición ANMAT N° 3683/11 la cual implementó el Sistema de Trazabilidad de Medicamentos para todas aquellas personas físicas o jurídicas que intervengan en la cadena de comercialización, distribución y dispensación de especialidades medicinales incluidas en el Registro de Especialidades Médicas (REM) de esta Administración Nacional que contengan algunas de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA`s) incluidas en el Anexo I de la mencionada Disposición, en los términos y condiciones allí establecidas.

Que en atención a lo sugerido en el informe técnico y teniendo en cuenta lo dispuesto por la normativa transcripta, corresponde incluir el producto VIMIZIM / ELOSULFASE ALFA dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad de la Disposición ANMAT N° 3683/11 y complementarias.

Que finalmente, cabe destacar que los datos característicos del producto a ser transcritos en la Disposición autorizante y en el Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de los rótulos y prospectos correspondientes.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma GOBBI NOVAG S.A. en representación de la firma BIOMARIN EUROPE LIMITED, la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial VIMIZIM y nombre genérico ELOSULFASE ALFA, la que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2. BIOL, será comercializada en la República Argentina por GOBBI NOVAG S.A. según los Datos Identificatorios Característicos que figuran en la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- Extiéndase el Certificado de Inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales con los datos identificatorios característicos autorizados por el Artículo 1º de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3º.- La vigencia del Certificado será de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTÍCULO 4º.- Acéptese el texto de rótulo que consta en el Anexo IF-2019-98949994-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 5º.- Acéptese el texto de prospecto que consta en el Anexo IF-2019-98949806-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 6º.- Acéptese el texto de información para el paciente que consta en el Anexo IF-2019-98949388-APN-DECBR#ANMAT

ARTÍCULO 7º. – En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 8º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de control correspondientes.

ARTÍCULO 9º.- A los fines de la presentación de la solicitud de autorización de comercialización efectiva citada en el artículo precedente, GOBBI NOVAG S.A. en representación de la firma BIOMARIN EUROPE LIMITED deberá contar con la correspondiente autorización del Plan de Gestión de Riesgos presentado ante el departamento de Farmacovigilancia

ARTÍCULO 10.- Establécese que la firma GOBBI NOVAG S.A. en representación de la firma BIOMARIN EUROPE LIMITED deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 11.- Hágase saber a la firma GOBBI NOVAG S.A. en representación de la firma BIOMARIN EUROPE LIMITED que deberá presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del Plan de Gestión de Riesgo ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME.

ARTÍCULO 12.- Hágase saber a la firma GOBBI NOVAG S.A. en representación de la firma BIOMARIN EUROPE LIMITED que deberá presentar los informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME.

ARTÍCULO 13.- Hágase saber a la firma GOBBI NOVAG S.A. en representación de la firma BIOMARIN

EUROPE LIMITED que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

ARTÍCULO 14. – Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la disposición ANMAT N° 3683/11.

ARTÍCULO 15.- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 16.- Regístrese. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la presente disposición, los Anexos y el Certificado. Cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: GOBBI NOVAG S.A. en representación de la firma BIOMARIN EUROPE LIMITED

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: VIMIZIM

Nombre Genérico (IFA/s): ELOSULFASE ALFA

Concentración: 1 mg/ml

Forma farmacéutica: concentrado para solución para infusión

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Composición completa por dosis, unidad farmacéutica o porcentual incluyendo excipientes:

| Principio activo/ Nombre común | Contenido | Unidad de medida |
|---|------------------|-------------------------|
| Elosulfase alfa | 5 | mg |

| Excipiente | Contenido | Unidad de medida |
|-------------------|------------------|-------------------------|
|-------------------|------------------|-------------------------|

| | | |
|-----------------------------------|-------|----|
| Acetato de sodio trihidrato | 13.6 | mg |
| Fostato de monosodico monohidrato | 34.5 | mg |
| Clorhidrato de arginina | 31.6 | mg |
| Sorbitol | 100 | mg |
| Polisorbato 20 | 0.5 | mg |
| Agua para inyectables | CSP 5 | ml |

Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s Activos/s: Biotecnológico

Envase Primario: vial de vidrio de borosilicato transparente Tipo I de 5 cc, con tapón de goma de butilo y precinto de aluminio crimpado flipp-off

Presentaciones: Envase conteniendo 1 vial

Período de vida útil: 36 (TREINTA Y SEIS) meses

Forma de conservación: conservar en su envase original, para protegerlo de la luz y refrigerado a 2-8 °C

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 diluída 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 a 23 °C-27°C, incluyendo la administración

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Vía de administración: intravenosa

Indicación/es terapéutica/s autorizada/s:

Tratamiento para la mucopolisacaridosis Tipo IVA (Síndrome de Morquio IVA. MPS IVA) en pacientes de todas las edades

3. DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO

- BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC. 46 Galli Drive. Novato. California, Estados Unidos de América. Elaboración del ingrediente activo farmacéutico
- BIOMARIN INTERNATIONAL LIMITED- Kieran Scully. Shanbally. County Cork-Ringaskiddy. Irlanda

Elaboración del ingrediente activo farmacéutico

- Vetter Pharma Fertigung GmbH & Co Kg. Eisenbahnstrasse 2-4- Langenargen- Baden Wurttemberg - Alemania- Elaboración del producto terminado
- Vetter Pharma Fertigung GmbH & Co Kg- Mooswiessen 2-Ravensburg-Baden Wurttemberg -Alemania- Elaboración del producto terminado
- BIOMARIN INTERNATIONAL LIMITED- Kieran Scully. Shanbally. County Cork-Ringaskiddy. Irlanda Elaboración del producto terminado: acondicionamiento secundario
- ANDERSON BREKON (UK) LIMITED-Units2-7. Wye Valley Bussiness Park, Brecon Road- Hay-on Wye- Hereford-Reino Unido-Elaboración del producto terminado: acondicionamiento secundario

3.1 NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN, IMPORTACION EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.

GOBBI NOVAG S.A.- Fabián Onsari 486/498- Wilde- Provincia de Buenos Aires- Argentina Control de Calidad local, liberación y almacenamiento de producto terminado en Argentina.

Expediente N° 1-47-1110-1433-17-4

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2020.01.07 11:42:38 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2020.01.07 11:42:57 -03:00



PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

Vimizim[®]
Elosulfase alfa 1 mg/mL
Concentrado para solución para infusión
Via de Administración Intravenosa

Venta bajo receta archivada

Industria alemana

Cada vial de 5 mL contiene: Elosulfase alfa 5 mg. Excipientes c.s.

Para un solo uso. Requiere dilución antes de su administración.

Conservar a una temperatura entre 2 °C y 8 °C. No congelar. Proteger de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

E.M.A.M.S. Certificado N°

Importado y distribuido por Gobbi Novag S.A. Representante de BioMarin Europe Limited

Lote:

Vence:



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

Vimizim[®]
Elosulfase alfa 1 mg/mL
Concentrado para solución para infusión
Via de Administración Intravenosa

Venta bajo receta archivada

Industria alemana

Contiene 1 vial

Cada vial de 5 mL contiene:

| | |
|--------------------------------|---------|
| Elosulfase alfa | 5 mg |
| Acetato de sodio, trihidrato | 13,6 mg |
| Fosfato monosódico monohidrato | 34,5 mg |
| Clorhidrato de arginina | 31,6 mg |
| Sorbitol | 100 mg |
| Polisorbato 20 | 0,5 mg |
| Agua para inyectables c.s.p. | 5 mL |

Para un solo uso. Requiere dilución antes de su administración. La solución no utilizada debe desecharse.

Conservar a una temperatura entre 2 °C y 8 °C. No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

Elaborado por: VETTER PHARMA FERTIGUNG GMBH & CO. KG. para BioMarin Europe Limited.
Eisenbahnstrasse 2-4, 88085 Langenargen, Alemania
Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg, Alemania

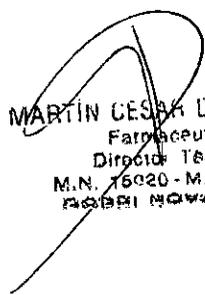
Importado y distribuido por Gobbi Novag S.A. – Fabian Onsari 486/498, Wilde, Buenos Aires -
Representante de BioMarin Europe Limited

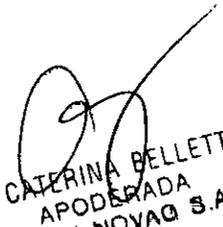
Director técnico: Martín Domínguez, Farmacéutico. M.N. N° 15020

Atención al cliente: 0800-333-1752

Lote:

Vence:


MARTÍN CESCA DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.N. 15020 - M.P. 18042
GOBBI NOVAG S.A.


Lic. CATERINA BELLETTINI
APODERADA
GOBBI NOVAG S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO 1-47-1110-1433-17-4

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.04 15:12:52 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.04 15:12:52 -03:00



PROYECTO DE PROSPECTO

Vimizim®
Elosulfase alfa 1mg/mL
Concentrado para solución para infusión
Vía de administración intravenosa

Venta bajo receta archivada

Industria alemana

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de 5 mL contiene:

| | |
|--------------------------------|---------|
| Elosulfase alfa* | 5 mg |
| Acetato de sodio, trihidrato | 13,6 mg |
| Fosfato monosódico monohidrato | 34,5 mg |
| Clorhidrato de arginina | 31,6 mg |
| Sorbitol | 100 mg |
| Polisorbato 20 | 0,5 mg |
| Agua para inyectables c.s.p. | 5 mL |

*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.

FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para infusión.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

La 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.

Grupo Farmacoterapéutico: otros productos para el tracto alimentario y el metabolismo, enzimas.
Código ATC: A16AB12.

INDICACIONES

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

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 (queratán sulfato, por sus siglas en inglés) y condroitin 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 incorporada 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.

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_{0-1} y de la $C_{m\acute{a}x}$ aumentó en un 181 % y un 192 % respectivamente en comparación con la Semana 0.

Tabla 1: Propiedades farmacocinéticas

| Parámetro farmacocinético | Semana 0 Media (DE) | Semana 22 Media (DE) |
|--|------------------------|-------------------------|
| ABC_{0-1} , minuto \cdot $\mu\text{g}/\text{mL}^*$ | 238 (100) | 577 (416) |
| $C_{m\acute{a}x}$, $\mu\text{g}/\text{mL}^\dagger$ | 1,49 (0,534) | 4,04 (3,24) |
| CL, mL/minuto/Kg ‡ | 10,0 (3,73) | 7,08 (13,0) |
| $t_{1/2}$, minuto § | 7,52 (5,48) | 35,9 (21,5) |
| $T_{m\acute{a}x}$, minuto ¶ | 172 (75,3) | 202 (90,8) |

* ABC_{0-1} , área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo desde el momento cero hasta el momento de la última concentración cuantificable.

† $C_{m\acute{a}x}$, concentración plasmática máxima observada.

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

§ $t_{1/2}$, semivida de eliminación.

† $T_{m\acute{a}x}$, 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 ($t_{1/2}$) 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 asociada 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 $t_{1/2}$ 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.

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 (difenhidramina por sus siglas en inglés) 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.

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Eficacia Clínica y Seguridad

Ensayos 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 enroló a un total de 235 pacientes con MPS IVA y se los expuso a Vimizim[®] en seis ensayos clínicos.

La seguridad y eficacia de Vimizim[®] se evaluó en un ensayo clínico de fase 3, randomizado, 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. En el ensayo se enroló pacientes que podían caminar más de 30 metros (m) pero menos de 325 m en una prueba de caminata durante 6 minutos (6 Minute Walk Test, 6 MWT) al momento del enrolamiento.

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 infusión. El objetivo primario era el cambio respecto al valor basal en la distancia de la 6 MWT en comparación con el placebo en la Semana 24. Los objetivos secundarios fueron el cambio respecto al valor basal 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 enroló a un total de 173 pacientes en un ensayo 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 objetivos primarios y secundarios se evaluaron en la Semana 24 (ver Tabla 2). El efecto modelado del tratamiento en la distancia caminada en 6 minutos, en comparación con el placebo, fue de 22.5 m (IC₉₅, 4.0, 40.9; p = 0,0174) para el régimen de 2 mg/Kg por semana. El efecto modelado del tratamiento en escalones subidos por minuto, en comparación con el placebo, fue de 1,1 escalones/minuto (IC₉₅, -2,1, 4,4; p = 0,4935) para el régimen de 2 mg/Kg por semana. El efecto modelado del tratamiento para el cambio porcentual en KS en orina, en comparación con el placebo, fue de -40,7 % (IC₉₅, -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 objetivos. Los resultados del régimen de semana de por medio en la distancia caminada en 6 minutos o en los escalones subidos por minuto fueron comparables a los del placebo.

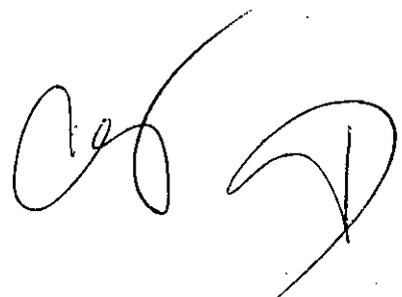


Tabla 2: Resultados del estudio clínico controlado con placebo con 2 mg por Kg por semana

| | Vimizim® | | | Placebo | | | Vimizim® frente a placebo |
|---|--------------|--------------|-------------|--------------|--------------|-------------|--|
| | Valor Basal | Semana 24 | Cambio | Valor Basal | Semana 24 | Cambio | Diferencia en los cambios |
| N | 58 | 57* | 57 | 59 | 59 | 59 | |
| Prueba de caminata durante 6 minutos (metros) | | | | | | | |
| 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 | |
| Media basada en el modelo [‡] (IC 95 %) Valor p | | | | | | | 22,5 (IC ₉₅ . 4,0, 40,9) (p = 0,0174) |
| Prueba de subida de escaleras durante 3 minutos (escalones/minuto) | | | | | | | |
| 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 | |
| Media basada en el modelo [‡] (IC 95 %) Valor p | | | | | | | 1,1 (IC ₉₅ . -2,1, 4,4) (p = 0,4935) |

* Un paciente en el grupo de Vimizim® abandonó el estudio después de 1 infusión

‡ Media basada en el modelo de Vimizim® frente a placebo, ajustada respecto al valor basal

En ensayos 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 ensayo 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 resultados farmacodinámicos y de seguridad en estos pacientes concuerdan con los observados en pacientes de 5 a 57 años de edad (ver sección **Reacciones adversas**).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con Vimizim® 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 infusión se debe administrar durante aproximadamente 4 horas (ver Tabla 3).

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 infusión (ver sección **Advertencias y Precauciones**).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Vimizim[®] en pacientes mayores de 65 años y no se puede recomendar ninguna pauta posológica alternativa 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 **Reacciones Adversas** y la sección **Propiedades Farmacodinámicas**.

Forma de administración

Únicamente para infusión intravenosa.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**.

Los pacientes que pesen menos de 25 Kg deben recibir un volumen total de 100 mL. Al diluirla en 100 mL, la velocidad de infusión inicial debe ser de 3 mL/h. La velocidad de infusión 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 infusión inicial debe ser de 6 mL/h. La velocidad de infusión 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 3: Volúmenes y velocidades de infusión recomendados*

| Peso del paciente (Kg) | Volumen de infusión total (mL) | Paso 1 Velocidad de infusión 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 infusión podrá aumentarse según lo tolere el paciente.

CONTRAINDICACIONES

Ninguna

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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 infusión 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 infusión.

Reacciones a la infusión

Las reacciones a la infusión (RI) fueron las reacciones adversas que se observaron con mayor frecuencia en ensayos clínicos. Las RI pueden incluir reacciones alérgicas. Los pacientes deben recibir antihistamínicos con o sin antipiréticos antes de la infusión (ver sección *Posología y Forma de Administración*). El manejo de las RI debe basarse en la gravedad de la reacción e incluir la ralentización o interrupción temporal de la infusión y/o administración de antihistamínicos, antipiréticos y/o corticoesteroides adicionales. Si se presentan RI graves, interrumpir inmediatamente la infusión 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 ensayos 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.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

Fertilidad, embarazo y lactancia

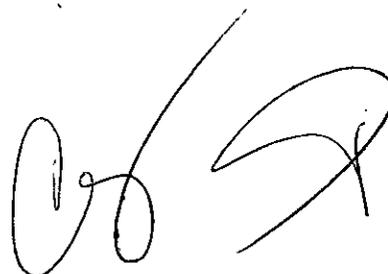
Embarazo

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 *Datos preclínicos sobre seguridad*). 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 *Datos preclínicos sobre seguridad*) con elosulfase alfa.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se llevaron a cabo estudios sobre los efectos de Vimizim® en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

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 ensayo aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo.

La mayoría de las reacciones adversas en ensayos clínicos fueron RI, que se definen como reacciones que ocurren luego de iniciar la infusión hasta el final del día después de la infusión. Se observaron RI graves en ensayos 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 4 a continuación describen las reacciones adversas de ensayos 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 4: Reacciones adversas en pacientes tratados con Vimizim®

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA | Término preferido MedDRA | Frecuencia |
|---|---|----------------|
| 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 |



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.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Inmunogenicidad

Todos los pacientes desarrollaron anticuerpos a elosulfase alfa en ensayos 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 ensayos 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.

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.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay experiencia de sobredosis durante los estudios clínicos.

En caso de sospecha de una sobredosis con Vimizim®, dirigirse al hospital más cercano o contactar los siguientes Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

INCOMPATIBILIDADES

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*.

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 incluyendo la administración.



PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en heladera (2°C – 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 *Período de Validez*.

PRESENTACIÓN

Presentaciones: 1 vial

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

Cada vial de Vimizim[®] es para un único uso. Vimizim[®] debe diluirse con una solución de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9 %) para infusión mediante una técnica aséptica. La solución diluida se administra a los pacientes con un equipo de infusión. Puede utilizarse un equipo de infusión 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 infusión 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 heladera el número correspondiente de viales. No calentar los viales ni colocarlos en el microondas. No agitar los viales.
3. Debe obtenerse una bolsa de infusión que contenga solución de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9 %) para infusión apta 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 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 de sodio 9 mg/mL (0,9 %) para infusión de la bolsa de infusión 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 infusión con cuidado para evitar la agitación.

8. La bolsa de infusión 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 infusión. Se puede usar un equipo de infusión equipado con un filtro en línea de 0,2 µm.



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Elaborado por: VETTER PHARMA FERTIGUNG GMBH & CO. KG.

Eisenbahnstrasse 2-4, 88085 Langenargen, Alemania

Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg, Alemania.

Importado y distribuido por Gobbi Novag S.A. – Fabian Onsari 486/498, Wilde, Buenos Aires -

Representante de Biomarin Europe Limited

Director técnico: Martín Domínguez, Farmacéutico.M.N. N° 15020

Atención al cliente: 0800-333-1752

Fecha de última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

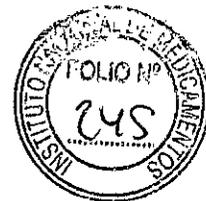
Número:

Referencia: PROSPECTO 1-47-1110-1433-17-4

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.04 15:12:33 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.04 15:12:34 -03:00



PROYECTO DE PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Vimizim®
Elosulfase alfa 1 mg/mL

Concentrado para solución para infusión
Vía de Administración Intravenosa

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

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 reemplazo 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 cartilago 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 infusión. Una reacción a la infusión es cualquier efecto adverso, incluida una reacción alérgica, que se produce durante la



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

- Si tiene una reacción alérgica durante la infusión, el médico podría ralentizar o detener la infusión. Es posible que su médico también le administre medicamentos adicionales para controlar las reacciones alérgicas.
- 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 humana. 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 infusión de Vimizim®. Consulte a su médico si se siente mareado después de la infusión, especialmente antes de conducir o usar cualquier máquina, ya que el mareo podría resultar peligroso.

3. Cómo se administra Vimizim®

Su médico o enfermero le administrará Vimizim® mediante una infusión 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 (infusión intravenosa). Cada infusión se administrará durante aproximadamente 4 horas. 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 infusión"). 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 grave se incluyen falta de aliento, sonido silbante que se produce al respirar (sibilancia) o dificultad para respirar, hinchazón del rostro, los labios, la lengua u otras partes del cuerpo, erupción, picazón o sarpullido en la piel. **Si experimenta cualquier reacción como esta, comuníquesele inmediatamente a su médico.** Se le administrarán

medicamentos adicionales para reducir los efectos de una reacción alérgica grave antihistamínicos y/o corticoesteroides) o para bajar la fiebre (antipiréticos).



Los efectos adversos muy frecuentes incluyen síntomas de reacciones a la infusión, 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 falta de aliento.

Los efectos adversos frecuentes (que pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) fueron dolor muscular y reacciones alérgicas.

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. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

**“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”**

5. Conservación de Vimizim®

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

Viales cerrados:

Conservar en heladera (2°C – 8°C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

No utilice Vimizim® si contiene partículas visibles.

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®

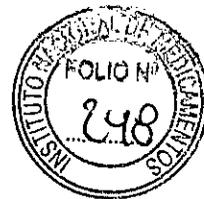
- El principio activo es elosulfase alfa. Cada mL de concentrado contiene 1 mg de elosulfase alfa. Cada vial de 5 mL contiene 5 mg de elosulfase alfa.
- Los demás componentes son: acetato de sodio trihidrato, fosfato monosódico monohidrato, clorhidrato de arginina, sorbitol, polisorbato 20 y agua para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

Aspecto del producto y contenido del envase

Vimizim® se presenta como concentrado para solución para infusión. El concentrado transparente a ligeramente opalescente e incoloro a amarillo pálido no debe contener partículas visibles.

Presentaciones: 1 vial de 5 mL

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS



Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Elaborado por: VETTER PHARMA FERTIGUNG GMBH & CO. KG.

Eisenbahnstrasse 2-4, 88085 Langenargen, Alemania
Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg, Alemania.

Importado y distribuido por Gobbi Novag S.A. – Fabian Onsari 486/498, Wilde, Buenos Aires -
Representante de Biomarin Europe Limited

Director técnico: Martín Domínguez, Farmacéutico.M.N. N° 15020.

Atención al cliente: 0800-333-1752

Fecha de última revisión:

----->
Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

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

Cada vial de Vimizim® es para un único uso. Vimizim® tiene que ser diluido con una solución de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9 %) para infusión mediante una técnica aséptica. La solución diluida de Vimizim® debe administrarse a los pacientes mediante un equipo de infusión. Se puede usar un equipo de infusión 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 infusión de Vimizim® (usar una técnica aséptica)

Se determinará el número de viales a diluir de acuerdo con el peso del paciente en particular y se retirarán de la heladera 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 (infusión intravenosa). Cada infusión requiere aproximadamente 4 horas.

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.

Se extraerá y desechará un volumen de la solución de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9 %) para infusión de una bolsa de infusión de 100 mL o 250 mL equivalente al volumen total de Vimizim® que se añadirá. La preparación de Vimizim® para pacientes que pesen menos de 25 Kg no debe diluirse en solución de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9 %) para bolsas de infusión de más de 100 mL.

Cuando se diluye con 100 mL de solución de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9 %) para infusión, la velocidad inicial será de 3 mL/h. La velocidad de infusión 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 de sodio 9 mg/mL (0,9 %) para infusión, la velocidad inicial será de 6 mL/h. La velocidad de infusión 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 infusión total (mL) | Paso 1 Velocidad de infusión 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 infusión podrá aumentarse según lo tolere el paciente.

El volumen de Vimizim® se añadirá lentamente a la solución de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9 %) para infusión.

La solución diluida se mezclará suavemente antes de la infusión.

Se inspeccionará visualmente la solución diluida para detectar partículas antes del uso. No utilizar si la solución presenta decoloración o partículas.

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 incluyendo la administración.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INF. PACIENTE 1-47-1110-1433-17-4

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.04 15:11:52 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.04 15:11:52 -03:00



**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE
ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 59143

Expediente N: 1-47-1110-1433-17-4

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), certifica que se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón social: GOBBI NOVAG S.A. en representación de la firma BIOMARIN EUROPE LIMITED

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: VIMIZIM

Nombre genérico: ELOSULFASE ALFA

Concentración: 1 mg/ml

Forma farmacéutica: concentrado para solución para infusión

Formula cuali-cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR, Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

| Principio activo/ Nombre común | Contenido | Unidad de medida |
|--------------------------------------|-----------|------------------|
| ELOSULFASE ALFA | 5 | MG |
| Excipiente | Contenido | Unidad de medida |
| Acetato de sodio trihidrato | 13.6 | mg |
| Fostato de monosodico monohidrato | 34.5 | mg |
| Clorhidrato de arginina | 31.6 | mg |
| Sorbitol | 100 | mg |
| Polisorbato 20 | 0.5 | mg |
| Agua para inyectables | CSP 5 | ml |

Origen y fuente del/de los Ingredientes/farmacéuticos /Activo/s:

biotecnológico

Envase primario: vial de vidrio de borosilicato transparente Tipo I de 5 cc,
 con tapón de goma de butilo y precinto de aluminio crimpado flipp-off

Presentaciones: Envase conteniendo 1 vial

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
 Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
 Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
 Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
 Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
 Remedios de Escalada de
 San Martín 1909, Mendoza
 Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
 Obispo Trejo 635,
 Córdoba,
 Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
 Ruta Nacional 117, km.10,
 CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
 Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
 Roque González 1137,
 Posadas, Prov. de
 Misiones

Deleg. Santa Fé
 Eva Perón 2456,
 Santa Fé,
 Prov. de Santa Fé

Periodo de vida útil: 36 (TREINTA Y SEIS) MESES

Forma de conservación: conservar en su envase original, para protegerlo de la luz y refrigerado a 2-8 °C

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 a 23 °C-27°C, incluyendo la administración

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Vía de administración: intravenosa

Indicación/es terapéutica/s autorizada/s:

Tratamiento para la mucopolisacaridosis Tipo IVA (Síndrome de Morquio IVA. MPS IVA) en pacientes de todas las edades

3. DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO

- BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC. 46 Galli Drive. Novato. California, Estados Unidos de América. Elaboración del ingrediente activo farmacéutico

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Cascros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 625,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km. 10,
CO. TE CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

- BIOMARIN INTERNATIONAL LIMITED- Kieran Scully. Shanbally. County Cork-Ringaskiddy. Irlanda Elaboración del ingrediente activo farmacéutico
- VETTER PHARMA FERTIGUNG GMBH & CO KG. Eisenbahnstrasse 2-4-Langenargen- Baden Württemberg -Alemania- Elaboración del producto terminado
- VETTER PHARMA FERTIGUNG GMBH & CO KG- Mooswiessen 2-Ravensburg-Baden Württemberg -Alemania- Elaboración del producto terminado
- BIOMARIN INTERNATIONAL LIMITED- Kieran Scully. Shanbally. County Cork-Ringaskiddy. Irlanda Elaboración del producto terminado: acondicionamiento secundario
- ANDERSON BREKON (UK) LIMITED-Units2-7. Wye Valley Bussiness Park, Brecon Road- Hay-on Wye- Hereford-Reino Unido-Elaboración del producto terminado: acondicionamiento secundario

3.1 NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN, IMPORTACION EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km. 10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé



GOBBI NOVAG S.A.- Fabián Onsari 486/498- Wilde- Provincia de Buenos Aires- Argentina Control de Calidad local, liberación y almacenamiento de producto terminado en Argentina.

El presente certificado tendrá una validez de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la disposición autorizante.

Expediente N: 1-47-1110-1433-17-4

DISPOSICION Nº: **0122** 07 ENE 2020


Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Gaseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km. 10,
CO.TE.CAR, Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé