

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

NULIBRY 9,5 mg polvo para solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 12,5 mg de fosdenopterina hidrobromuro dihidrato equivalente a 9,5 mg de fosdenopterina.

Tras la reconstitución con 5 ml de agua estéril para inyectables, cada mililitro de solución contiene 1,9 mg de fosdenopterina (1,9 mg/ml).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable (polvo para inyectable).

Polvo de color blanco a amarillo pálido.

La solución reconstituida tiene un pH en el intervalo de 5 a 7, una viscosidad de 1,0 cSt y una osmolaridad en el intervalo de 260 a 320 mOsmol/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

NULIBRY está indicado para el tratamiento de pacientes con deficiencia de cofactor de molibdeno (DCMo) tipo A.

4.2 Posología y forma de administración

NULIBRY se debe administrar únicamente si el paciente tiene un diagnóstico genético confirmado, o un diagnóstico provisional, de DCMo tipo A.

Los pacientes con un diagnóstico provisional de DCMo tipo A necesitan hacerse pruebas genéticas para confirmar el diagnóstico de DCMo tipo A. NULIBRY debe interrumpirse si no se confirma el diagnóstico de DCMo tipo A mediante pruebas genéticas.

El tratamiento con NULIBRY debe ser iniciado y supervisado en el hospital por un médico con experiencia en el tratamiento de metabolopatías congénitas. NULIBRY es un tratamiento de sustitución de sustrato crónico destinado a un uso prolongado.

Posología

Población pediátrica menos de 1 año de edad (según edad gestacional)

En los pacientes menores de un año de edad, la dosis recomendada de NULIBRY se ajusta en función de la edad gestacional.

Para los pacientes menores de 1 año de edad que sean recién nacidos prematuros (edad gestacional <37 semanas), la dosis inicial recomendada de NULIBRY es de 0,40 mg/kg al día administrados por vía intravenosa una vez al día. La dosis se debe ir ajustando a lo largo de un periodo de 3 meses hasta alcanzarse la dosis deseada de 0,90 mg/kg al día, tal y como se muestra en la Tabla 1.

Para los pacientes menores de 1 año de edad nacidos a término (edad gestacional ≥37 semanas), la dosis inicial recomendada de NULIBRY es de 0,55 mg/kg al día administrados por vía intravenosa una vez al día. La dosis se debe ir ajustando a lo largo de un periodo de 3 meses hasta alcanzarse la dosis objetivo de 0,90 mg/kg al día, tal y como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1 Dosis inicial y plan de ajuste de la dosis de NULIBRY para los pacientes menores de un año de edad según la edad gestacional

Plan de ajuste de la dosis	Recién nacidos prematuros (edad gestacional inferior a 37 semanas)	Recién nacidos a término (edad gestacional igual o superior a 37 semanas)
Dosis inicial	0,40 mg/kg una vez al día	0,55 mg/kg una vez al día
Dosis en el mes 1	0,70 mg/kg una vez al día	0,75 mg/kg una vez al día
Dosis en el mes 3	0,90 mg/kg una vez al día	0,90 mg/kg una vez al día

Población pediátrica desde 1 año hasta menos de 18 años de edad y adultos

La dosis recomendada de NULIBRY es de 0,90 mg/kg (según el peso corporal real) administrados por vía intravenosa una vez al día.

Dosis omitida

Si se omite una dosis, esta se debe administrar lo antes posible. La siguiente dosis programada debe administrarse al menos 6 horas después de la administración de la dosis omitida.

Forma de administración

NULIBRY es para uso exclusivo por vía intravenosa.

NULIBRY está indicado para la administración a una velocidad de perfusión de 1,5 ml/min después de la reconstitución con 5 ml de agua estéril para preparaciones inyectables. Los volúmenes de dosis inferiores a 2 ml pueden requerir la administración con jeringuilla en inyección intravenosa lenta.

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

Si el médico lo considera apropiado, el cuidador del paciente puede administrarle NULIBRY en su domicilio. Si el encargado de la administración de NULIBRY es el paciente/cuidador, este deberá leer y seguir minuciosamente las “instrucciones de uso” detalladas relativas a la preparación, administración, conservación y eliminación de NULIBRY que se facilitan en la caja.

El profesional sanitario debe calcular y proporcionar el volumen de NULIBRY en mililitros (ml) y el número de viales necesarios para cada dosis al cuidador/paciente, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Posible fotosensibilidad

A partir de los estudios en animales *in vivo* e *in vitro*, la fotosensibilidad es un posible riesgo, ver sección 5.3.

Se debe advertir a los pacientes tratados con fosdenopterina o a sus cuidadores de la importancia de evitar o minimizar la exposición a la luz solar directa y a la luz ultravioleta artificial (es decir, fototerapia con rayos UVA y UVB), así como de adoptar medidas de precaución (p. ej., uso de protector solar de amplio espectro con factor de protección alto y de prendas, gorra y gafas de sol que protejan frente a la exposición al sol). Se debe advertir a los cuidadores/pacientes que han de solicitar atención médica de inmediato si el paciente presenta una erupción cutánea o se observan síntomas de reacciones de fotosensibilidad (enrojecimiento, sensación de quemazón en la piel, ampollas). Los médicos deben considerar la administración de suplementos de vitamina D debido al uso de protectores solares y ropa de protección solar y aconsejar al cuidador/paciente al respecto.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios clínicos de interacciones farmacológicas con fosdenopterina.

La probabilidad de interacciones farmacológicas con fosdenopterina basadas en el metabolismo y en los transportadores es mínima y no es probable que la administración concomitante con otros medicamentos afecte a la farmacocinética de fosdenopterina (ver sección 5.2).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de fosdenopterina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se recomienda utilizar NULIBRY durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si fosdenopterina/metabolitos se excreta en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con NULIBRY tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre fertilidad con fosdenopterina.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de NULIBRY sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (de todos los grados) descritas en esta sección se evaluaron en 11 pacientes con DCMo tipo A. Las reacciones adversas más frecuentes (>20 %) observadas durante los ensayos clínicos fueron las complicaciones asociadas al dispositivo, que se atribuyeron al catéter y no a fosdenopterina. Ningún paciente tuvo que interrumpir el tratamiento debido a acontecimientos adversos.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) observadas se presentan a continuación según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y por frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

En la Tabla 2 se presentan las RAM más frecuentes que se produjeron en pacientes tratados con NULIBRY.

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas por SOC/PT y frecuencia

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes (≥ 10 %)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Complicaciones asociadas a un dispositivo médico

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Complicaciones relacionadas con el catéter

Ocho de los diez pacientes tratados con NULIBRY experimentaron al menos un acontecimiento adverso relacionado con el dispositivo. Los acontecimientos notificados en más de un paciente fueron complicaciones asociadas al dispositivo (7 pacientes), desplazamiento del dispositivo e infección en la zona de entrada del catéter (3 pacientes cada uno) y extravasación en el lugar del catéter, dolor en el lugar del catéter, cateterismo venoso central, secreción en el lugar del catéter, fuga del dispositivo, oclusión del dispositivo, bacteriemia, sepsis e infección del dispositivo vascular (2 pacientes cada uno).

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

No se ha establecido la dosis máxima tolerada de NULIBRY y no hay ningún antídoto conocido para fosdenopterina. Si un paciente recibe una dosis de NULIBRY superior a la indicada, se recomienda supervisar las constantes vitales y el estado clínico con frecuencia durante un mínimo de 8 horas tras la administración de la dosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos para el tracto alimentario y metabolismo, productos varios para el tracto alimentario y metabolismo; código ATC: A16AX19

Mecanismo de acción

Los pacientes con DCMo tipo A tienen mutaciones en el gen de la proteína 1 de biosíntesis del cofactor de molibdeno (MOCS1), que dan lugar a una deficiencia en la síntesis del sustrato intermedio, la cPMP, dependiente de MOCS1A/B. El tratamiento de reposición del sustrato con NULIBRY proporciona una fuente exógena de cPMP, que es transformada a molibdopterina. La molibdopterina es transformada en cofactor molibdeno, el cual es necesario para la activación de las enzimas dependientes del molibdeno, como la sulfito oxidasa (SOX), una enzima que reduce la concentración de sulfitos neurotóxicos.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de NULIBRY y de la rcPMP se evaluó en un análisis combinado de los 15 pacientes con DCMo tipo A confirmada mediante diagnóstico genético que recibieron tratamiento de reposición de sustrato con NULIBRY y/o rcPMP, la cual tiene el mismo grupo activo que fosdenopterina y se considera equivalente a NULIBRY desde el punto de vista terapéutico.

De los 15 pacientes tratados incluidos en el análisis combinado, el 47 % eran de sexo masculino, el 73 %, de raza blanca y el 27 %, asiáticos; la mediana de la edad gestacional fue de 39 semanas (intervalo de 35 a 41 semanas). La mediana de edad en el momento del diagnóstico genético fue de 4 días en los 15 pacientes y comprendió a 6 pacientes con diagnóstico prenatal.

Los datos de la supervivencia global se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3 Supervivencia global en pacientes con DCMo tipo A tratados con NULIBRY o rcPMP

	NULIBRY (o rcPMP) (n = 15)
Número de muertes (%)	2 (13,3 %)
Probabilidad de supervivencia según Kaplan-Meier	
1 año	93 %
3 años	86 %
Media del tiempo de supervivencia (meses) (mediana; mín., máx.)	73,2 (64,4; 0, 162)

Abreviaciones: IC = intervalo de confianza; rcPMP = cPMP recombinante obtenida de *Escherichia coli*.

Los resultados de los análisis de la supervivencia global se compararon con un grupo de control de evolución natural sin tratamiento. En conjunto, la supervivencia fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron NULIBRY en comparación con el grupo de control de evolución natural sin tratamiento.

En comparación con el grupo de evolución natural sin tratamiento, los pacientes que recibieron NULIBRY tuvieron más probabilidades de ser pacientes ambulatorios, de alimentarse por vía oral, de ganar peso, de progresar en el desarrollo y de conseguir un perímetro cefálico más acorde al de los niños de su edad. Los daños neurológicos ocurridos antes del tratamiento, incluidos los prenatales, no son reversibles.

Biomarcadores urinarios de la DCMo

El tratamiento con NULIBRY dio como resultado una reducción de las concentraciones urinarias de S-sulfocisteína (SSC) en pacientes con DCMo tipo A y esta se mantuvo con el tratamiento a largo plazo durante más de 48 meses. La concentración basal de SSC en orina normalizada en función del valor de creatinina se determinó en dos pacientes, con una media resultante de 92,0 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$. Tras el tratamiento con NULIBRY ($n = 15$), la media $\pm$ DE de la concentración urinaria de SSC normalizada en función del valor de creatinina estuvo comprendida entre 12,9 ($\pm 7,3$) y 8,6 ($\pm 5,8$) $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ desde el mes 3 hasta la última visita.

Población adolescente y adulta

Existen pocos datos acerca de los adolescentes de entre 12 y menos de 18 años de edad y los adultos.

Circunstancias excepcionales

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales». Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de fosdenopterina en adultos sanos tras una única administración por vía intravenosa de fosdenopterina se resume en la Tabla 4. El área bajo la curva de la concentración plasmática en función del tiempo (AUC) y la concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) de fosdenopterina aumentaron de forma aproximadamente proporcional al aumento de la dosis.

Tabla 4 Media (DE) de los parámetros farmacocinéticos tras una única dosis intravenosa de fosdenopterina en voluntarios sanos

Parámetro	0,075 mg/kg ¹	0,24 mg/kg ¹	0,68 mg/kg ¹
$C_{\text{máx}}$ (ng/ml)	285 (57)	873 (99)	2.800 (567)
AUC _{0-inf} (ng*h/ml)	523 (75)	1.790 (213)	5.960 (1.820)

¹Las dosis de 0,075 mg/kg, 0,24 mg/kg y 0,68 mg/kg son 0,08; 0,27 y 0,76 veces la dosis máxima recomendada, respectivamente.

Distribución

El volumen de distribución (V_d) de fosdenopterina fue de unos 300 ml/kg. La unión de fosdenopterina a las proteínas plasmáticas estuvo comprendida entre un 6 % y un 12 %.

Biotransformación

Fosdenopterina se metaboliza predominantemente a través de procesos de degradación no enzimáticos para dar lugar a un producto inactivo de la oxidación de la cPMP endógena.

Investigación de la posibilidad de interacciones farmacológicas

La posibilidad de interacciones farmacológicas a partir de interacciones con transportadores y/o con el citocromo P450 (CYP) se ha evaluado en varios estudios *in vitro*.

De acuerdo con análisis *in vitro* en microsomas hepáticos humanos, fosdenopterina no inhibe las isoenzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ni CYP3A4/5. Hubo poca o ninguna inhibición directa de estas isoenzimas dependiente del tiempo o del metabolismo y la concentración inhibidora del 50 % (CI_{50}) fue $>500 \mu\text{M}$. Fosdenopterina no mostró inducción de CYP1A2, CYP2B6 ni CYP3A4. El tratamiento de cultivos de hepatocitos humanos con hasta 100 μM

de fosdenopterina produjo poco o ningún aumento del ARNm y los niveles de actividad enzimática de CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4.

Fosdenopterina no inhibe los transportadores de salida ni de entrada. La inhibición de gpP, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 (20 μ M), OAT3, MATE1 y MATE2-K (20 μ M) fue <10 % con 200 μ M, mientras que la cPMP a 200 μ M mostró una ligera inhibición de MATE2-K (25 %) y OAT1 (33 %). Fosdenopterina no es un sustrato de gpP, BCRP, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2 ni MATE2-K y posiblemente sea un sustrato débil de MATE1.

Eliminación

La media del aclaramiento corporal total (CL) de fosdenopterina estuvo comprendida entre 167 y 195 ml/h/kg. La semivida media de fosdenopterina estuvo en el intervalo de 1,2 a 1,7 horas.

El aclaramiento renal de fosdenopterina constituye alrededor del 40 % de aclaramiento corporal total.

Poblaciones específicas

No se han realizado estudios para evaluar la farmacocinética de fosdenopterina en poblaciones específicas de pacientes identificadas por raza, edad, o presencia de insuficiencia renal o hepática. Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal y hepática sobre la farmacocinética de fosdenopterina.

Población pediátrica

Las propiedades farmacocinéticas de fosdenopterina en pacientes de edad pediátrica con DCMo tipo A son similares a las de los adultos sanos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas en crías de animales y genotoxicidad.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con fosdenopterina.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo con fosdenopterina.

Fototoxicidad

Fosdenopterina provocó fototoxicidad *in vitro* e *in vivo*. En ratas, se observaron reacciones cutáneas (eritema, edema, descamación y escaras), así como alteraciones oftálmicas e histopatológicas, después de la radiación ultravioleta.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido ascórbico (E300)

Manitol (E421)

Sacarosa

Ácido clorhídrico (E507) (para el ajuste del pH)

Hidróxido de sodio (E524) (para el ajuste del pH)

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

2 años

Tras la reconstitución

La solución reconstituida de NULIBRY se puede conservar a temperatura ambiente (15 °C a 25 °C) o refrigerada (2 °C a 8 °C) durante un máximo de 4 horas, incluido el tiempo de perfusión. No congelar NULIBRY tras la reconstitución. No agitar.

La estabilidad fisicoquímica del medicamento reconstituido en las condiciones de uso se ha demostrado durante 4 horas a entre 2 °C y 8 °C o a entre 15 °C y 25 °C.

Desde el punto de vista microbiano, el medicamento debe utilizarse de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación hasta el uso y las condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario y, en circunstancias normales, no deberían exceder las condiciones indicadas anteriormente, a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Vial sin abrir

Conservar en congelador entre -25 °C y -10 °C.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio transparente de tipo I de 10 ml con un precinto de aluminio y tapón de caucho butílico.

Tamaño de envase de 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cada vial está indicado para un solo uso y el exceso de medicamento no utilizado debe desecharse como corresponda. Se debe entregar al paciente agua estéril para inyectables, jeringuillas, puntas de aguja y toallitas con alcohol.

Reconstitución

NULIBRY se debe reconstituir con 5 ml de agua estéril para inyectables antes de su uso. La solución reconstituida de NULIBRY no se debe agitar ni calentar. Se debe emplear una técnica aséptica durante la preparación y seguir las instrucciones que se presentan a continuación:

1. Se debe determinar la dosis total, el número de viales necesarios, el volumen total de la dosis reconstituida según el peso del paciente y la dosis prescrita. Los volúmenes de dosis pueden

variar entre 0,4 ml para un recién nacido prematuro de 2 kg (0,40 mg/kg/día) y 23,7 ml para un adulto de 50 kg (0,90 mg/kg/día). Ver sección 4.2. El número de viales que deben reconstruirse se determina dividiendo la dosis del paciente entre 9,5 mg/vial (contenido de un vial). Si el número de viales calculado incluye una fracción, deberá redondearse al número entero siguiente.

2. Se deben sacar del congelador el número de viales necesarios y dejar que alcancen la temperatura ambiente (haciendo rodar cada frasco suavemente entre las manos de 3 a 5 minutos [no agitar] o dejándolos a la temperatura ambiente durante unos 30 minutos).
3. Cada vial necesario de NULIBRY se debe reconstituir con 5 ml de agua estéril para inyectables. Cada vial se reconstituye inyectando lentamente 5 ml de agua para inyectables en el interior de la pared de cada vial. El vial se debe girar de forma suave y constante hasta que el polvo se haya disuelto por completo. El vial no debe agitarse. Tras la reconstitución, la concentración final de la solución reconstituida de NULIBRY es de 9,5 mg/5 ml (1,9 mg/ml). Solo deberá administrarse el volumen correspondiente a la dosis recomendada.
4. La solución reconstituida de NULIBRY es transparente de incolora a amarillo pálido. Antes de la administración, NULIBRY se debe analizar a simple vista para detectar la presencia de partículas y la alteración del color. NULIBRY no debe utilizarse si hay partículas o la solución presenta algún cambio en el color.
5. Se debe administrar la dosis total reconstituida.

Si la solución reconstituida de NULIBRY está refrigerada, se debe dejar que alcance la temperatura ambiente (antes de la administración haga rodar cada frasco suavemente entre las manos de 3 a 5 minutos [no agitar] o dejándola a la temperatura ambiente durante unos 30 minutos).

Administración

NULIBRY está indicado para administración por un profesional sanitario. Si el médico lo considera apropiado, el cuidador del paciente puede administrarle NULIBRY en su domicilio (ver sección 4.2). Si la administración de NULIBRY la puede efectuar el paciente/cuidador, este deberá leer las instrucciones detalladas relativas a la preparación, administración, conservación y eliminación de NULIBRY.

NULIBRY es para uso exclusivo por vía intravenosa. NULIBRY debe administrarse con tubos sin di(2-etilhexil)ftalato (DEHP) con un filtro de 0,2 µm. NULIBRY no debe mezclarse con otros medicamentos (NULIBRY se reconstituye con agua estéril para inyectables). NULIBRY no debe administrarse en perfusión junto con otros medicamentos.

NULIBRY se administra a través de una bomba de perfusión de jeringuilla a una velocidad de 1,5 ml/min.

Los volúmenes de dosis inferiores a 2 ml pueden requerir la administración con jeringuilla en inyección intravenosa lenta.

La administración de NULIBRY debe haber finalizado en un plazo de 4 horas tras la reconstitución.

Eliminación del medicamento y los materiales auxiliares

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

TMC Pharma (EU) Ltd
G24A Arc Labs Research and Innovation Centre,
SETU West Campus, Carriganore,
Waterford, X91 P20H,
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN)

EU/1/22/1684/001

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

Fecha de la primera autorización: 15-09-2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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(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**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Sciensus International B.V.
Bijsterhuizen 3142
6604 LV Wijchen,
Los países bajos

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 IPs 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.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

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

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (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 de NULIBRY en cada Estado miembro, el titular de la autorización de comercialización (TAC) debe acordar el contenido y el formato del material informativo, incluyendo medios de comunicación, modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa, con la autoridad nacional competente.

El material educativo está destinado a minimizar los errores de medicación.

El TAC se asegurará de que, en cada Estado miembro en el que se comercialice NULIBRY, todos los pacientes/cuidadores que prevean usar NULIBRY en el entorno domiciliario reciban el siguiente material educativo distribuido a través del profesional sanitario:

- Instrucciones de uso
- Diario de perfusiones

Instrucciones de uso:

- Información importante que el paciente/cuidador debe conocer antes de preparar y administrar NULIBRY;
- Instrucciones sobre el tiempo durante el cual deberá administrarse el medicamento;
- Una descripción del diluyente para la reconstitución;
- El tiempo de administración necesario tras la reconstitución;
- Instrucciones paso a paso (con imágenes de la mayoría de los pasos, así como caracteres tipográficos y espacio en blanco).

Diario de perfusiones:

- Deberá funcionar también como instrumento de comunicación entre el médico, el paciente y el cuidador para supervisar la seguridad y las medidas de minimización de riesgos adicionales.
- Este documento contendrá, entre otros, los siguientes elementos:
 - teléfonos de contacto de emergencia,
 - la pauta de administración y la dosis prescrita por el médico responsable del tratamiento,
 - un registro de la administración del medicamento por parte del cuidador, que incluirá las fechas, las dosis administradas, los acontecimientos adversos, los errores de medicación y las complicaciones de la administración en el entorno domiciliario.

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES

Al ser esta una autorización de comercialización en circunstancias excepcionales y según lo que establece el Artículo 14(8) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Con el fin de garantizar un seguimiento adecuado de la seguridad y la eficacia de Nulibry en el tratamiento de pacientes con deficiencia del cofactor de molibdeno (DCMo) tipo A, el TAC proporcionará actualizaciones anuales en relación con toda información nueva relativa a la seguridad y la eficacia de Nulibry.	Anualmente (con reevaluación anual)
Estudio no intervencionista posautorización de seguridad (EPAS): para describir en profundidad la seguridad y eficacia a largo plazo de Nulibry, el TAC debe realizar un estudio prospectivo observacional en pacientes con deficiencia del cofactor de molibdeno (DCMo) tipo A, tratados con Nulibry, y presentar los resultados.	Anualmente (con reevaluación anual)

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NULIBRY 9,5 mg polvo para solución inyectable
fosdenopterina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene fosdenopterina hidrobromuro dihidrato equivalente a 9,5 mg de fosdenopterina. Tras la reconstitución con 5 ml de agua estéril para inyectables, cada mililitro del concentrado contiene fosdenopterina hidrobromuro dihidrato equivalente a 1,9 mg de fosdenopterina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ácido ascórbico, manitol, sacarosa, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio. Para más información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución inyectable
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa tras la reconstitución.

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 congelador entre -25°C y -10°C
Conservar el vial en el embalaje exterior 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

TMC Pharma (EU) Ltd

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1684/001

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 solicitada.

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

PC
SN
NN

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

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

NULIBRY 9,5 mg polvo para inyectable
fosdenopterina
Vía i.v. tras la reconstitución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa tras la reconstitución.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

9,5 mg

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

NULIBRY 9,5 mg polvo para solución inyectable. fosdenopterina

▼ 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 o su hijo.

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es NULIBRY y para qué se utiliza

Qué es NULIBRY

NULIBRY contiene el principio activo fosdenopterina.

NULIBRY se administra a las personas con la enfermedad genética deficiencia del cofactor de molibdeno (DCMo) tipo A. Se administra a las personas cuando los médicos sospechan que podrían tener DCMo tipo A. Si se confirma la presencia de DCMo tipo A mediante pruebas genéticas, el tratamiento deberá continuar de por vida.

Qué es la deficiencia del cofactor de molibdeno (DCMo) tipo A:

La DCMo tipo A es una enfermedad rara que consiste en un defecto innato de los procesos químicos naturales necesarios para el funcionamiento del cuerpo (metabolismo). Los signos de esta enfermedad genética suelen aparecer poco después del nacimiento y comprenden la dificultad para alimentarse y las convulsiones. Otros signos son una disminución de la percepción del entorno o la interacción con este, un aumento de las reacciones de sobresalto ante un estímulo inesperado y debilidad o rigidez de los músculos.

La DCMo tipo A está causada por un error en un gen llamado MOCS1. Este error impide que el organismo produzca una sustancia esencial denominada piranopterina cíclica monofosfato. En ausencia de esta sustancia, ciertos compuestos (sulfitos) que se forman en el organismo no pueden ser descompuestos. Dichos compuestos son tóxicos para el cerebro y pueden afectar de forma negativa al desarrollo del niño o retrasarlo.

Cómo funciona NULIBRY

NULIBRY aporta esa sustancia que le falta a usted o al cuerpo de su hijo y que el organismo necesita para descomponer los compuestos del sulfito perjudiciales.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar NULIBRY

No use NULIBRY

- Si usted o su hijo es alérgico a fosdenopterina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar a usar NULIBRY.

Los pacientes que reciben NULIBRY pueden desarrollar sensibilidad a la luz solar directa y a la luz ultravioleta. Durante el tratamiento con fosdenopterina, los pacientes deben evitar la exposición a la luz solar y utilizar protector solar, prendas de protección y gafas de sol cuando se expongan al sol. Informe a su médico de inmediato si usted o su hijo presentan una erupción cutánea, enrojecimiento o ampollas en las zonas de la piel expuesta al sol, o si usted o su hijo experimenta sensación de quemazón en la piel.

Debido al uso de protectores solares y ropa de protección solar, el médico podrá prescribir vitamina D adicional en caso necesario.

Otros medicamentos y NULIBRY

Es poco probable que NULIBRY tenga influencia sobre otros medicamentos o se vea influido por otros medicamentos. Sin embargo, informe a su médico si su hijo está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

NULIBRY contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar NULIBRY

Cómo se administra NULIBRY

NULIBRY se inyecta en una vena a través de un catéter.

Un médico con experiencia en el tratamiento de enfermedades por errores innatos del metabolismo iniciará y supervisará el tratamiento con NULIBRY.

NULIBRY puede administrarse en el domicilio. Antes de hacerlo por primera vez, su médico o enfermero le dará instrucciones sobre cómo preparar el medicamento y a administrarse usted o administrar a su hijo una dosis de NULIBRY.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o enfermero. Si usted o su hijo no están seguros de cómo utilizar NULIBRY, pregunte a su médico.

Cantidad que debe utilizar

La dosis dependerá de la edad y el peso corporal de su hijo. Tendrá que administrarle la dosis una vez al día. Su médico determinará la dosis que debe administrarse.

Si usa más NULIBRY del que debe

Si cree que usted o su hijo pueden haber recibido más NULIBRY del recetado, comuníquelo inmediatamente a su médico.

Si olvidó usar una dosis de NULIBRY

Si olvidó administrar una dosis de NULIBRY, adminístrela lo antes posible. Espere al menos 6 horas antes de administrar la siguiente dosis.

4. Posibles efectos adversos

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

Informe inmediatamente a su médico o enfermero si nota algún efecto adverso, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Los siguientes efectos adversos son muy frecuentes y están relacionados con el dispositivo inyectable (catéter) y no con el medicamento. Pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:

- Problemas relacionados con el catéter, como dolor, secreción, enrojecimiento o inflamación.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Usted o su hijo tendrá colocado un dispositivo inyectable (dispositivo de tipo catéter). Este se utiliza para inyectar los medicamentos en su sangre o en la de su hijo. Usted o su hijo podría presentar complicaciones relacionadas con el catéter. Siga las instrucciones de su médico o enfermero relativas al cuidado del dispositivo antes y después de administrar una dosis de NULIBRY.

Comunicación de efectos adversos

Si nota 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 NULIBRY

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 la etiqueta del vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Vial sin abrir

Conservar en congelador entre -25°C y -10°C .

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Conservación de la solución reconstituida (mezclada) de NULIBRY

La solución reconstituida de NULIBRY se puede conservar a temperatura ambiente (15°C a 25°C) o refrigerada (2°C a 8°C) durante un máximo de 4 horas, incluido el tiempo necesario para administrarla.

Si la solución reconstituida de NULIBRY está refrigerada, se debe dejar que alcance la temperatura ambiente (haciendo rodar cada frasco suavemente entre las manos de 3 a 5 minutos [no agitar] o dejándola a temperatura ambiente durante unos 30 minutos) antes de administrarla.

- No calentar.
- No congelar NULIBRY tras la reconstitución.
- No agitar.

La solución reconstituida debe ser transparente y de incolora a amarillo pálido. No utilice este medicamento si observa algún cambio de color o partículas en la solución.

Los medicamentos y productos de desecho, incluidos los utilizados para la reconstitución y la administración 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 NULIBRY

- El principio activo es fosdenopterina 9,5 mg. Cada vial contiene fosdenopterina hidrobromuro dihidrato equivalente a 9,5 mg de fosdenopterina.
- Los demás componentes son: ácido ascórbico (E300), manitol (E421), sacarosa, ácido clorhídrico (E507) e hidróxido de sodio (E524) (ver sección 2 “NULIBRY contiene sodio”).

Aspecto del producto y contenido del envase

NULIBRY es un polvo para solución inyectable de color blanco a amarillo pálido (polvo para inyectable).

Cada envase contiene un vial.

Titular de la autorización de comercialización

TMC Pharma (EU) Ltd
G24A Arc Labs Research and Innovation Centre,
SETU West Campus, Carriganore,
Waterford, X91 P20H,
Irlanda

Responsable de la fabricación

Sciensus International B.V.
Bijsterhuizen 3142
6604 LV Wijchen,
Los países bajos

Fecha de la última revisión de este prospecto

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales». Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de esta enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva de este medicamento que pueda estar disponible y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

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.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

La siguiente información está destinada a la preparación y administración de NULIBRY:=

Instrucciones de uso relativas a la preparación y administración de NULIBRY.

Lea estas instrucciones de uso antes de reconstituir (mezclar) y administrar una dosis de NULIBRY por primera vez y cada vez que obtenga una reposición de NULIBRY. Esta información no sustituye a la consulta con su médico acerca de la enfermedad o el tratamiento de su hijo. Consulte siempre a su médico si no está seguro.

Su médico debe mostrarle la forma correcta de preparar y administrar a su hijo la dosis prescrita de NULIBRY antes de hacerlo por primera vez.

NULIBRY se administra en una vena (por vía intravenosa) a través de un dispositivo de tipo catéter que el médico o enfermero le habrá colocado a su hijo. Siga siempre las instrucciones específicas indicadas por su médico o enfermero.

Información importante que debe conocer antes de preparar y administrar NULIBRY:

- La dosis de NULIBRY para su hijo se basará en su edad y peso corporal. Su médico o enfermero le determinará la cantidad de NULIBRY necesaria para cada dosis de su hijo. La cantidad de NULIBRY necesaria para cada dosis y el número de viales necesarios para prepararla puede cambiar en todas las visitas al médico. La dosis se medirá como el número de mililitros (ml) de solución que se debe administrar.
- Si usted o el cuidador de su hijo están administrando NULIBRY en su domicilio, su médico o enfermero le sugerirá que lleve un diario de perfusiones en el que se incluya como mínimo:
 - la fecha de cada dosis de NULIBRY
 - el número de viales utilizados para preparar cada dosis
 - el número de lote de cada vial de NULIBRY utilizado
 - la cantidad total (número de ml) de NULIBRY que se ha administrado
 - la hora de inicio y finalización de la dosis
 - un lugar para recoger los acontecimientos adversos, errores de medicación y complicaciones de la administración

Asegúrese de actualizar esta información cuando se modifique la dosis. Deberá llevar el diario de perfusiones a cada visita de seguimiento con su médico. Asegúrese de que su médico o farmacéutico rellene la siguiente información en su diario de perfusiones:

- la dosis de NULIBRY en mililitros (ml) de su hijo
- el número de viales necesarios para preparar cada dosis
- NULIBRY se presenta en forma de polvo en un vial. Cada vial de NULIBRY se debe llenar con 5 ml de agua estéril para inyectables, con el fin de disolver el polvo y hacer una solución antes de su uso.
No prepare la solución con nada que no sea agua estéril para inyectables.

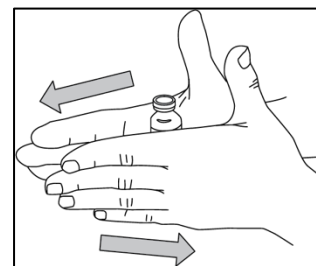
NULIBRY debe administrarse en un plazo de 4 horas tras la preparación de la solución. Puede dejar la solución preparada de NULIBRY a temperatura ambiente o refrigerada durante un máximo de 4 horas, incluido el tiempo necesario para administrar la dosis. Si no administra la dosis preparada de NULIBRY en un plazo de 4 horas, debe desechar toda la solución que ha preparado. Ver sección 5 del prospecto, “**Conservación de NULIBRY**”.

Preparación para la administración de NULIBRY

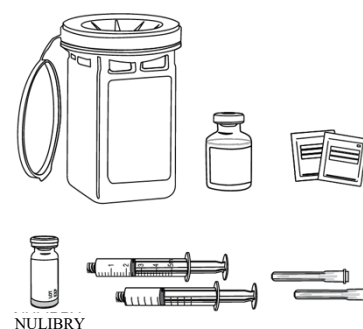
Paso 1: Reúna los materiales

- Utilice una superficie de trabajo limpia y plana.
- Saque del congelador el número correcto de viales de NULIBRY necesarios para preparar la dosis prescrita de su hijo. Es posible que deba utilizar más de 1 vial para preparar la cantidad total necesaria para 1 dosis. Deje que los viales de NULIBRY alcancen la temperatura ambiente. Puede hacerlo girando suavemente cada vial entre sus manos de 3 a

5 minutos, tal y como se muestra, o dejando los viales a temperatura ambiente durante unos 30 minutos.



- Reúna los materiales necesarios para preparar y administrar una dosis de NULIBRY:
 - 1 vial de agua estéril para inyectables para cada vial de NULIBRY necesario para 1 dosis.
 - Compruebe la fecha de caducidad en el vial de NULIBRY. No use el vial después de la fecha de caducidad.
 - No use el vial si el precinto de apertura fácil está roto o ha desaparecido.
 - 1 jeringuilla estéril de 5 ml para cada vial de NULIBRY necesario para 1 dosis, usada con el fin de preparar NULIBRY con agua estéril para inyectables
 - 1 segunda jeringuilla estéril lo suficientemente grande para contener la cantidad total de NULIBRY necesaria para una dosis. Su médico, enfermero o farmacéutico debe decirle qué tamaño y tipo de jeringuilla deberá utilizar.
 - agujas estériles (se recomiendan del calibre 18)
 - toallitas con alcohol
 - guantes, si su médico o enfermero le ha indicado que debe llevar guantes durante la preparación y administración de NULIBRY
 - 1 set de administración intravenosa requiere un tubo específico [tubo sin di(2 etilhexil)ftalato (DEHP) con un filtro de 0,2 µm]
 - 1 bomba de perfusión para administrar la dosis de NULIBRY siguiendo las instrucciones de su médico
 - otros materiales, si se los recomienda su médico para el cuidado del dispositivo para administración intravenosa de tipo catéter de su hijo antes y después de administrar una dosis de NULIBRY
 - Otros materiales que le proporcione su farmacéutico para desechar los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

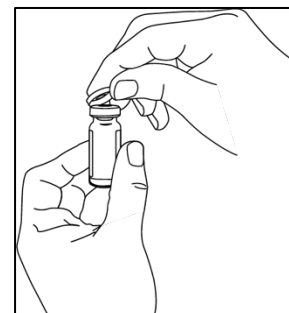


Paso 2: Lávese las manos

- Lávese bien las manos con agua y jabón. Utilice una toalla limpia para secarse las manos o deje que se sequen al aire.
- Si le han recomendado que use guantes para preparar y administrar NULIBRY, póngaselos.

Paso 3: Prepare los viales

- Retire la tapa de apertura fácil de cada vial de agua estéril para inyectables necesario.



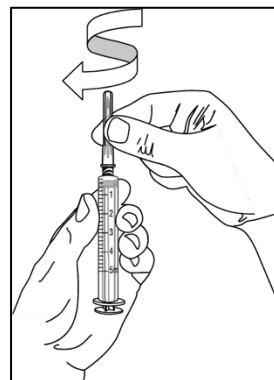
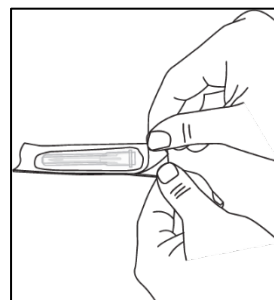
- Limpie el tapón de goma de cada vial con una toallita con alcohol y deje secar al aire. No sople en el tapón para que se seque más rápido.

Nota: Si toca el tapón del vial, tendrá que limpiarlo otra vez con una toallita con alcohol.



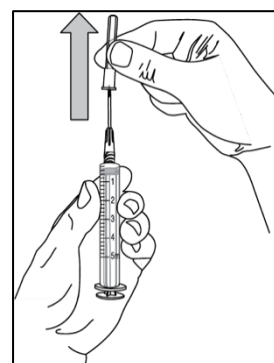
Paso 4: Prepare la jeringuilla utilizada para extraer el agua estéril para inyectables

- Abra el envoltorio que contiene una aguja. **No** retire el capuchón de la aguja todavía.
- Abra el envoltorio que contiene una jeringuilla de 5 ml. Acople la aguja a la punta de la jeringuilla enroscándola y girándola en la dirección de la flecha, tal y como se muestra. La aguja y la jeringuilla pueden tener un aspecto diferente al que se muestra.

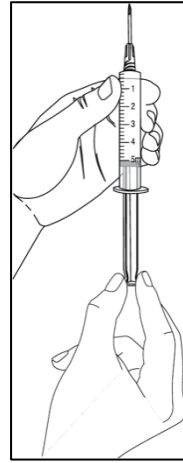


Paso 5: Llene la jeringuilla con agua estéril para inyectables

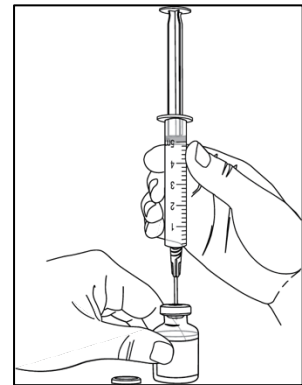
- Retire el capuchón de la aguja tirando de él con firmeza. **No** toque la aguja ni deje que esta toque ninguna superficie.



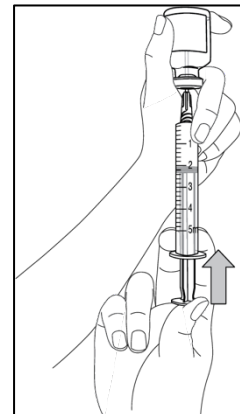
- Sostenga el cuerpo de la jeringuilla con una mano. Con la otra mano, tire del émbolo de la jeringuilla hasta que la parte superior alcance la línea de 5 ml de la jeringuilla.



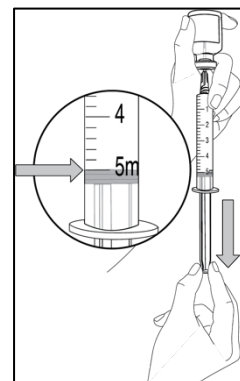
- Sostenga firmemente el vial de agua estéril para inyectables en la superficie de trabajo e introduzca la aguja en el centro del tapón del vial.



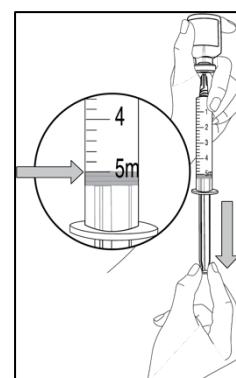
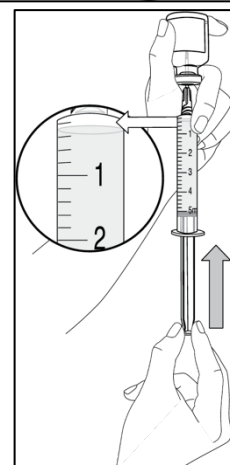
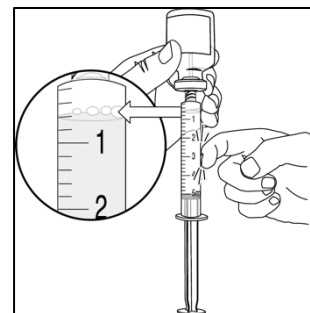
- Gire lentamente el vial hasta ponerlo boca abajo. Compruebe que la punta de la aguja no esté dentro del agua. Luego, empuje el émbolo para introducir todo el aire de la jeringuilla en el vial.



- A continuación, mueva la aguja de forma que la punta quede dentro del agua. Tire lentamente del émbolo de la jeringuilla para llenarla con 5 ml de agua estéril para inyectables.



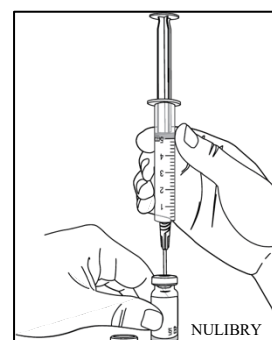
- Dé golpecitos a la jeringuilla con los dedos hasta que las burbujas de aire suban a la parte superior y, a continuación, empuje suavemente el émbolo para expulsar el aire de la jeringuilla.



- Una vez eliminadas las burbujas de aire, compruebe que hay 5 ml de solución en la jeringuilla antes de sacar la aguja del vial. Continúe extrayendo líquido hasta llegar a los 5 ml. No utilice menos.

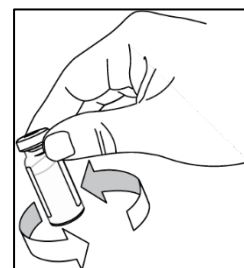
Paso 6: Reconstituya NULIBRY

- Retire la tapa de apertura fácil del vial de NULIBRY.
- Limpie el tapón de goma del vial de NULIBRY con una toallita con alcohol nueva.
- Sostenga firmemente el vial de NULIBRY en la superficie de trabajo. Tome la jeringuilla con agua estéril para inyectables e introduzca lentamente la aguja en el centro del tapón del vial.
- Empuje lentamente el émbolo hasta abajo del todo para introducir el agua estéril para inyectables en el vial. A continuación, saque con cuidado la aguja del vial. Deseche la aguja y la jeringuilla de inmediato como su farmacéutico le



haya explicado, para que nadie resulte herido. **No** intente poner de nuevo el capuchón a la aguja. Ver sección 5, “**Conservación de NULIBRY**”.

- Gire el vial de forma suave y constante hasta que el polvo se haya disuelto por completo. **No** agite el vial.



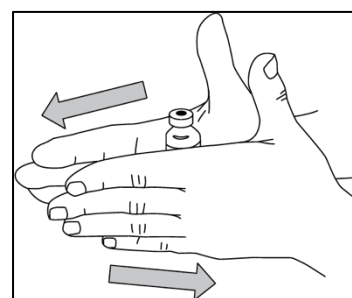
- **Repita los pasos 4 a 6 si necesita más de 1 vial de NULIBRY para preparar la dosis prescrita de su hijo.**
- **Utilice una jeringuilla de 5 ml y una aguja nuevas para cada vial de NULIBRY.**

Nota: Una vez preparada, la solución de NULIBRY debe ser transparente y de incolora a amarillo pálido.

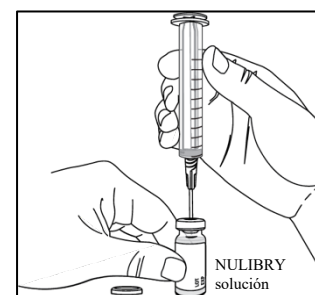
- **No** use la solución si ha cambiado de color, está turbia o contiene partículas. Si la solución ha cambiado de color, está turbia o contiene partículas:
 - **No** tire el vial porque el farmacéutico podría pedirle que lo devuelva.
 - Informe a su farmacéutico y solicite un vial de sustitución.

Paso 7: Prepare una jeringuilla con la dosis prescrita de NULIBRY

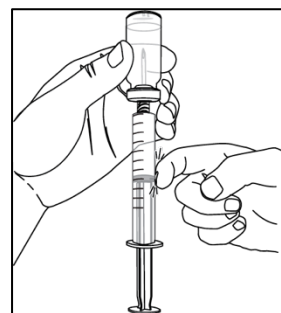
- Si ha conservado la solución preparada de NULIBRY en la nevera, saque los viales de la solución preparada de NULIBRY y deje que alcancen la temperatura ambiente. Puede hacerlo girando suavemente cada vial entre sus manos de 3 a 5 minutos, tal y como se muestra (no agitar), o dejando los viales a temperatura ambiente durante unos 30 minutos.
- Abra el envoltorio que contiene una aguja estéril nueva. **No** retire el capuchón de la aguja todavía.
- Abra el envoltorio que contiene una jeringuilla estéril desechable, que sea lo suficientemente grande para contener el volumen total de NULIBRY necesario para una dosis. Acople la aguja a la punta de la jeringuilla enroscándola. **No** retire el capuchón de la aguja todavía.
- Limpie el tapón de cada vial de la solución preparada de NULIBRY con una toallita con alcohol nueva.
- Retire el capuchón de la aguja tirando de él con firmeza. **No** toque la aguja ni deje que esta toque ninguna superficie.
- Sostenga la jeringuilla con una mano. Introduzca la aguja en el centro del tapón del vial de NULIBRY y, a continuación, gire lentamente el vial hasta que quede boca abajo.



- A continuación, mueva la aguja de forma que la punta quede dentro de la solución de NULIBRY. Tire lentamente del émbolo de la jeringuilla para llenarla con la cantidad de solución de NULIBRY en mililitros que le han prescrito a su hijo.

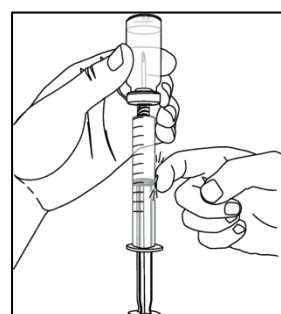
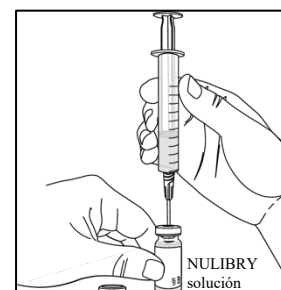


- Elimine todas las burbujas de aire de la jeringuilla. Dé golpecitos en el cilindro de la jeringuilla para que las burbujas suban a la parte superior del vial. Presione el émbolo para empujar las burbujas de aire e introdúcelas de nuevo en el vial. Compruebe que se ha introducido la cantidad correcta de solución de NULIBRY en la jeringuilla. Si es necesario, tire ligeramente el émbolo hasta que la cantidad prescrita de solución de NULIBRY esté en la jeringuilla.

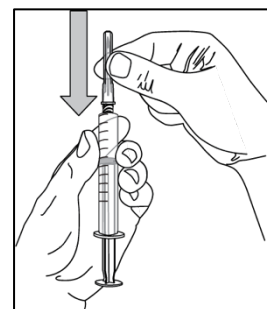
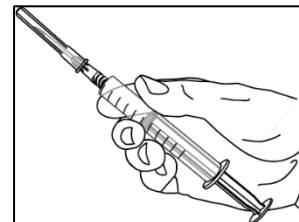
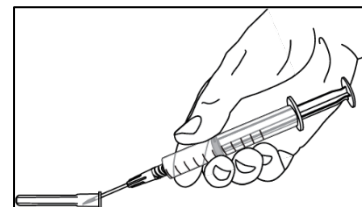


Siga los pasos que se indican a continuación si necesita más de 1 vial de NULIBRY para conseguir la cantidad total de solución requerida para 1 dosis diaria.

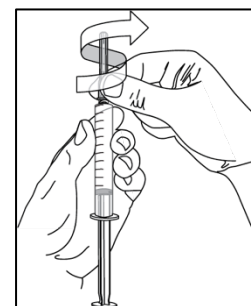
- Extraiga la jeringuilla y la aguja del primer vial de NULIBRY. Sostenga la jeringuilla con una mano. Introduzca la aguja en el centro del tapón del siguiente vial de NULIBRY y, a continuación, gire lentamente el vial hasta que quede boca abajo.
- A continuación, mueva la aguja de forma que la punta quede dentro de la solución de NULIBRY. Tire lentamente del émbolo de la jeringuilla para llenarla con la cantidad de solución de NULIBRY en mililitros que le han prescrito a su hijo.
- Elimine todas las burbujas de aire de la jeringuilla. Dé golpecitos en el cilindro de la jeringuilla para que las burbujas suban a la parte superior del vial. Presione el émbolo para empujar las burbujas de aire e introdúcelas de nuevo en el vial. A continuación, compruebe que ha introducido en la jeringuilla la cantidad prescrita de solución de NULIBRY. Si es necesario, tire ligeramente el émbolo hasta que la cantidad total prescrita de solución de NULIBRY esté en la jeringuilla.
- Repita este paso si necesita más viales de NULIBRY para alcanzar la dosis de su hijo.
- Cuando extraiga la aguja del último vial de NULIBRY, la dosis total de la solución preparada de NULIBRY estará en 1 jeringuilla.



- Antes de quitar la aguja de la jeringuilla, vuelva a ponerle el capuchón a la aguja colocándolo sobre una superficie plana y deslizando la aguja hacia su interior, tal y como se muestra. Sujete la jeringuilla con una mano y utilice la aguja para levantar el capuchón. Cuando el capuchón haya cubierto completamente la aguja, fíjelo al cono de la aguja con la otra mano.



- Desenrosque la aguja con el capuchón puesto en el sentido que indica la flecha para separarla de la jeringuilla, tal y como se muestra.
No toque la punta de la jeringuilla después de haber retirado la aguja.



- Deseche la aguja como es debido. Ver sección 5, “Conservación de NULIBRY”.



- Deseche los viales utilizados de NULIBRY después del uso, incluso si queda medicamento, siguiendo las instrucciones de su farmacéutico. No los tire a la basura.
- La dosis de NULIBRY ya está preparada para administrársela a su hijo.

Paso 8: Administre la dosis de NULIBRY

- NULIBRY se administra en una vena (por vía intravenosa) a través de un dispositivo de tipo catéter que el médico le habrá colocado a su hijo.
- Cuando NULIBRY se administra a través de una bomba de perfusión, la velocidad de perfusión debe ser de 1,5 ml/min.

• Si la cantidad (volumen) en mililitros para dosis prescrita de NULIBRY de su hijo es inferior a 2 ml, su médico puede indicarle que le administre NULIBRY mediante inyección lenta con una jeringuilla. Siga las instrucciones de su médico para saber cómo administrar a su hijo la dosis de NULIBRY mediante inyección lenta con jeringuilla. • Siga las instrucciones del médico para el cuidado adecuado del dispositivo de acceso intravenoso de tipo catéter de su hijo antes y después de administrar una dosis de NULIBRY.	
Paso 9: Registre la inyección Después de administrar cada dosis de NULIBRY, anote la información al respecto en un diario de perfusiones. Consulte la sección de estas instrucciones de uso titulada “ Información importante que debe conocer antes de preparar y administrar NULIBRY ”.	
Paso 10: Eliminación Después de la inyección, deseche de forma segura toda la solución de NULIBRY no utilizada, la jeringuilla con el set de inyección, el vial y otros materiales de desecho, siguiendo las indicaciones de su farmacéutico. No los tire a la basura. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.	