

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NULIBRY 9,5 mg polvere per soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 12,5 mg di fosdenopterina bromidrato diidrato equivalenti a 9,5 mg di fosdenopterina.

Dopo la ricostituzione con 5 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili, ogni mL di soluzione contiene 1,9 mg di fosdenopterina (1,9 mg/mL).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile (polvere per preparazione iniettabile).

Polvere di colore da bianco a giallo chiaro.

La soluzione ricostituita ha un pH compreso nell'intervallo 5-7, una viscosità di 1,0 cSt e un'osmolarità compresa nell'intervallo tra 260 e 320 mOsmol/kg

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

NULIBRY è indicato per il trattamento di pazienti con deficit di cofattore molibdeno (MoCD) di tipo A.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

NULIBRY deve essere somministrato solo se il paziente ha una diagnosi genetica confermata o una diagnosi di presunta MoCD di tipo A.

I pazienti con una diagnosi di presunta MoCD di tipo A devono sottoporsi a un test genetico per confermare la diagnosi di MoCD di tipo A. NULIBRY deve essere interrotto se la diagnosi di MoCD di tipo A non è confermata dai test genetici.

Il trattamento con NULIBRY deve essere avviato e supervisionato in ospedale da un operatore sanitario esperto nella gestione dei difetti congeniti del metabolismo. NULIBRY è una terapia sostitutiva cronica del substrato destinata all'uso a lungo termine.

Posologia

Popolazione pediatrica di età inferiore a 1 anno (per età gestazionale)

Nei pazienti di età inferiore a un anno la dose raccomandata di NULIBRY viene titolata in base all'età gestazionale.

Per i pazienti di età inferiore a 1 anno, che sono neonati pretermine (età gestazionale < 37 settimane), la dose iniziale raccomandata di NULIBRY è di 0,40 mg/ kg/die somministrati per via endovenosa una volta al giorno. La dose deve essere titolata fino a raggiungere la dose target di 0,90 mg/kg/die nel corso di 3 mesi come mostrato nella Tabella 1.

Per i pazienti di età inferiore a 1 anno, che sono neonati a termine (età gestazionale ≥ 37 settimane), la dose iniziale raccomandata di NULIBRY è di 0,55 mg/kg/die somministrati per via endovenosa una volta al giorno. La dose deve essere titolata fino a raggiungere la dose target di 0,90 mg/kg/die nel corso di 3 mesi come mostrato nella Tabella 1.

Tabella 1 Dose iniziale e schema di titolazione di NULIBRY per i pazienti di età inferiore a un anno per età gestazionale

Schema di titolazione	Neonato pretermine (età gestazionale inferiore a 37 settimane)	Neonato a termine (età gestazionale 37 settimane e superiore)
Dose iniziale	0,40 mg/kg QD	0,55 mg/kg QD
Dose al mese 1	0,70 mg/kg QD	0,75 mg/kg QD
Dose al mese 3	0,90 mg/kg QD	0,90 mg/kg QD

Popolazione pediatrica di età compresa tra 1 anno e meno di 18 anni e adulti

La dose raccomandata di NULIBRY è di 0,90 mg/kg (basata sul peso corporeo effettivo) somministrata per via endovenosa una volta al giorno.

Dose dimenticata

In caso di mancata somministrazione di una dose, la dose saltata deve essere somministrata il prima possibile. La dose successiva programmata deve essere somministrata almeno 6 ore dopo la somministrazione della dose dimenticata.

Modo di somministrazione

NULIBRY è solo per uso endovenoso.

NULIBRY è indicato per essere somministrato a una velocità di infusione di 1,5 mL/min dopo la ricostituzione con 5 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili. Volumi di dosaggio al di sotto di 2 mL possono richiedere la somministrazione con siringa tramite iniezione endovenosa lenta.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6.

Se ritenuto appropriato da un operatore sanitario, NULIBRY può essere somministrato a casa dalla persona che assiste il paziente. Se NULIBRY viene somministrato da un assistente/paziente, la persona che assiste/il paziente deve leggere e seguire attentamente le “Istruzioni per l’utente” dettagliate su preparazione, somministrazione, conservazione e smaltimento di NULIBRY fornite nella confezione.

L’operatore sanitario deve calcolare e fornire alla persona che assiste il paziente/al paziente il volume di NULIBRY in millilitri (mL) e il numero di flaconcini necessari per ciascuna dose, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Potenziale fotosensibilità

In base agli studi sugli animali *in vitro* e *in vivo*, la fotosensibilità è un potenziale rischio, vedere paragrafo 5.3.

I pazienti trattati con fosdenopterinina o le persone che li assistono devono essere informati sul fatto che i pazienti devono evitare o ridurre al minimo l'esposizione alla luce diretta del sole e ai raggi UV artificiali (ovvero fototerapia con UVA o UVB), e adottare misure precauzionali (ad es. usare una protezione solare ad ampio spettro con fattore di protezione elevato e indossare vestiti, un cappello e occhiali da sole per proteggersi contro l'esposizione solare). Le persone che assistono i pazienti e i pazienti stessi devono essere informati della necessità di consultare immediatamente un medico, se il paziente sviluppa un'eruzione cutanea o se si notano sintomi di reazioni di fotosensibilità (rossore, sensazione di bruciore della pelle, vesciche). A causa dell'uso delle protezioni solari e dell'abbigliamento protettivo contro l'esposizione solare, il medico dovrà prendere in considerazione un'integrazione di vitamina D e consigliare in questo senso la persona che assiste il paziente/il paziente.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi clinici d'interazione farmacologica con fosdenopterinina.

La probabilità di interazioni farmacologiche basate sul metabolismo e sui trasportatori con fosdenopterinina è minima, ed è improbabile che la somministrazione concomitante di altri medicinali influenzi la farmacocinetica di fosdenopterinina (vedere paragrafo 5.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di fosdenopterinina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

NULIBRY non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non è noto se fosdenopterinina/metaboliti siano escreti nel latte materno.

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con NULIBRY, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono stati condotti studi di fertilità con fosdenopterinina.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

NULIBRY non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse al farmaco, descritte nella presente sezione sono state valutate in 11 pazienti con MoCD di tipo A. Le reazioni avverse più frequenti (> 20%) osservate durante gli studi clinici sono state le complicazioni associate al dispositivo, che sono state attribuite al catetere e non a fosdenopterina. Nessun paziente ha dovuto interrompere il trattamento a causa di eventi avversi.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse al farmaco (ADR) sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto rara ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

La Tabella 2 presenta le più comuni ADR che si sono verificate nei pazienti trattati con NULIBRY.

Tabella 2 Reazioni avverse riportate secondo la Classificazione per sistemi e organi (SOC)/Termine preferito (PT) e frequenza

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ($\geq 10\%$)
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Complicazioni associate al dispositivo

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Complicazioni associate al catetere

Otto pazienti su dieci trattati con NULIBRY hanno sviluppato almeno un evento avverso associato al dispositivo. Gli eventi riferiti in più di un paziente includevano complicazioni associate al dispositivo (7 pazienti), dislocazione del dispositivo, infezione nella sede del catetere (ciascuno 3 pazienti) e stravasamento nella sede del catetere, dolore nella sede del catetere, cateterismo venoso centrale, secrezione nella sede del catetere, perdita dal dispositivo, occlusione del dispositivo, batteriemia, sepsi, infezione da dispositivo vascolare (ciascuno 2 pazienti).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

La dose massima tollerata di NULIBRY non è stata stabilita, e non vi è alcun antidoto noto per fosdenopterina. Nel caso in cui un paziente riceva una dose di NULIBRY superiore alla dose prevista, si raccomanda un monitoraggio frequente dei segni vitali e dello stato clinico per un minimo di 8 ore dopo la somministrazione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri prodotti dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo, prodotti vari dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo; codice ATC: A16AX19

Meccanismo d'azione

I pazienti con MoCD di tipo A presentano mutazioni nel gene di sintesi di cofattore Molibdeno 1 (MOCS1), che porta a una sintesi dipendente da MOCS1A/B carente del substrato intermedio cPMP. La terapia sostitutiva del substrato con NULIBRY fornisce una fonte esogena di cPMP, che viene convertita in molibdopterina. Molibdopterina viene quindi convertita in cofattore molibdeno, necessario per l'attivazione degli enzimi molibdeno-dipendenti, tra cui la solfito ossidasi (SOX), un enzima che riduce i livelli dei solfiti neurotossici.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di NULIBRY e rcPMP è stata valutata in un'analisi combinata dei 15 pazienti con MoCD di tipo A geneticamente confermata, che hanno ricevuto terapia sostitutiva del substrato con NULIBRY e/o rcPMP, che ha la stessa frazione attiva di fosdenopterina ed è considerata terapeuticamente equivalente a NULIBRY.

Dei 15 pazienti trattati inclusi nell'analisi combinata, il 47% era di sesso maschile, il 73% era bianco e il 27% asiatico; la media gestazionale era di 39 settimane (range da 35 a 41 settimane). L'età mediana alla diagnosi genetica era di 4 giorni in 15 pazienti e comprendeva 6 pazienti con una diagnosi prenatale.

La sopravvivenza complessiva è presentata nella Tabella 3.

Tabella 3 Sopravvivenza complessiva nei pazienti con MoCD di tipo A trattati con NULIBRY o rcPMP

	NULIBRY (o rcPMP) (n=15)
Numero di decessi (%)	2 (13,3%)
Probabilità di sopravvivenza secondo la curva di Kaplan Meier	
1 anno	93%
3 anni	86%
Tempo di sopravvivenza medio (mesi) (mediano; min, max)	73,2 (64,4; 0, 162)

Abbreviazioni: IC=intervallo di confidenza; rcPMP=cPMP ricombinante derivata da Escherichia coli.

I risultati delle analisi di sopravvivenza complessiva sono stati confrontati con un gruppo di controllo non trattato con storia naturale. In generale, la sopravvivenza era significativamente prolungata nei pazienti trattati con NULIBRY rispetto al gruppo di controllo non trattato con storia naturale.

Rispetto al gruppo non trattato con storia naturale, i pazienti trattati con NULIBRY avevano maggiori probabilità di essere deambulanti, alimentati oralmente, aumentare di peso, progredire nello sviluppo e raggiungere una circonferenza della testa più vicina a quella dei loro coetanei. Il danno neurologico verificatosi prima della terapia, incluso quello in utero, non è reversibile.

Biomarcatori urinari di MoCD

Il trattamento con NULIBRY ha portato a una riduzione nelle concentrazioni urinarie di S-sulfocisteina (SSC) nei pazienti con MoCD di tipo A; inoltre, la riduzione si è mantenuta con il trattamento a lungo termine nell'arco di 48 mesi. Il livello basale di SSC urinaria normalizzata in

creatinina sierica è stato caratterizzato in due pazienti con un valore medio di 92,0 µmol/mmol. Dopo il trattamento con NULIBRY (n=15), la media ± DS dei livelli di SSC urinaria normalizzata a creatinina variava da 12,9 (±7,3) a 8,6 (±5,8) µmol/mmol dal Mese 3 all'ultima visita.

Popolazione adolescente e adulta

I dati relativi agli adolescenti di età compresa tra 12 anni e meno di 18 anni e agli adulti sono limitati.

Circostanze eccezionali

Questo medicinale è stato autorizzato in “circostanze eccezionali”. Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di fosdenopterina in soggetti adulti sani dopo una singola somministrazione endovenosa di fosdenopterina è riassunta nella Tabella 4. L'area sotto la curva di concentrazione plasmatica-tempo (AUC) e la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) di fosdenopterina aumentavano in modo pressoché proporzionale con dosi crescenti.

Tabella 4 Media (DS) dei parametri farmacocinetici dopo una singola dose endovenosa di fosdenopterina in soggetti sani

Parametro	0,075 mg/ kg ¹	0,24 mg/kg ¹	0,68 mg/kg ¹
C _{max} (ng/mL)	285 (57)	873 (99)	2800 (567)
AUC _{0-inf} (ng*h/mL)	523 (75)	1790 (213)	5960 (1820)

¹ le dosi da 0,075 mg/ kg, 0,24 mg/kg, e 0,68 mg/kg sono rispettivamente 0,08, 0,27, e 0,76 volte la dose massima raccomandata.

Distribuzione

Il volume di distribuzione (Vd) di fosdenopterina era di circa 300 mL/kg. Il legame alle proteine plasmatiche di fosdenopterina variava dal 6 al 12%.

Biotrasformazione

Fosdenopterina viene metabolizzata principalmente attraverso processi di degradazione non enzimatica in un prodotto di ossidazione inattivo della cPMP endogena.

Indagine del potenziale per l'interazione farmacologica

Il potenziale per le interazioni farmacologiche sulla base di interazioni con il citocromo P450 (CYP) e/o con i trasportatori è stato studiato in una serie di studi *in vitro*.

Nei test *in vitro* nei microsomi epatici umani, fosdenopterina non inibisce gli isoenzimi CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4/5. L'inibizione diretta (dipendente dal tempo o dal metabolismo) di questi isoenzimi era minima o nulla, e i valori registrati della metà della concentrazione massima inibitoria (IC₅₀) erano > 500 µM. Fosdenopterina non ha mostrato un'induzione di CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. Il trattamento di colture di epatociti umani con un massimo di 100 µM di fosdenopterina ha prodotto un aumento ridotto o nullo di mRNA di CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4 e dei livelli di attività enzimatica.

Fosdenopterina non inibisce i trasportatori di efflusso o di captazione. L'inibizione di P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 (20 µm), OAT3, MATE1 e MATE2-K (20 µm) è stata registrata come < 10% a 200 µM, mentre cPMP ha mostrato una lieve inibizione di MATE2-K (25%) e OAT1

(33%) a 200 µM. Fosdenopterina non è un substrato di P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2 o MATE2-K, ed è potenzialmente un substrato debole di MATE1.

Eliminazione

La clearance corporea totale media (CL) di fosdenopterina variava da 167 a 195 mL/h/kg. L'emivita media di fosdenopterina variava da 1,2 a 1,7 ore.

La clearance renale di fosdenopterina rappresenta circa il 40% della clearance corporea totale.

Popolazioni specifiche

Non sono stati effettuati studi per valutare la farmacocinetica di fosdenopterina in popolazioni di pazienti specifiche, identificate tramite razza, età o presenza di compromissione renale o epatica. L'effetto della compromissione renale ed epatica sulla farmacocinetica di fosdenopterina non è noto.

Popolazione pediatrica

Le proprietà farmacocinetiche di fosdenopterina nei pazienti pediatrici con MoCD di tipo A sono simili a quelle nei soggetti adulti sani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute negli animali giovani e genotossicità.

Carcinogenicità

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità con fosdenopterina.

Tossicità della riproduzione e dello sviluppo

Non sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva e dello sviluppo con fosdenopterina.

Fototossicità

Fosdenopterina era fototossica *in vitro* e *in vivo*. Nei ratti sono state osservate reazioni cutanee (eritema, edema, desquamazione ed escara) e oftalmiche, nonché alterazioni istopatologiche dopo radiazioni UV.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido ascorbico (E300)

Mannitolo (E421)

Saccarosio

Acido cloridrico (E507) (per l'aggiustamento del pH)

Idrossido di sodio (E524) (per l'aggiustamento del pH)

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

2 anni

Dopo la ricostituzione

NULIBRY ricostituito può essere conservato a temperatura ambiente (da 15 °C a 25 °C) o in frigorifero (da 2 °C a 8 °C) per un massimo di 4 ore, compreso il tempo di infusione. Non congelare NULIBRY dopo la ricostituzione. Non agitare.

La stabilità chimica e fisica durante l'utilizzo è stata dimostrata fino a 4 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C o a una temperatura compresa tra 15 °C e 25 °C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Nel caso in cui non venga utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione del prodotto prima e durante il suo utilizzo sono di responsabilità dell'utente e normalmente non dovrebbero superare le condizioni sopracitate, quando la ricostituzione è stata effettuata in condizioni asettiche controllate e convalidate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flaconcino non aperto

Conservare in congelatore a una temperatura compresa tra -25 °C e -10 °C.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro trasparente di tipo I da 10 mL con un sigillo in alluminio e tappo in gomma butilica.

Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ogni flaconcino è solo monouso e il prodotto in eccesso non utilizzato deve essere correttamente eliminato. Devono essere forniti al paziente acqua sterile per preparazioni iniettabili, siringhe, aghi e salviette imbevute d'alcol.

Ricostituzione

NULIBRY deve essere ricostituito con 5 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili prima dell'uso. NULIBRY ricostituito non deve essere né agitato né riscaldato. Durante la preparazione deve essere utilizzata una tecnica asettica e devono essere seguite queste istruzioni:

1. La dose totale, il numero di flaconcini necessari e il volume totale della dose ricostituita devono essere determinati in base al peso del paziente e alla dose prescritta. I volumi delle dosi possono variare da 0,4 mL per un neonato pretermine di 2 kg (0,40 mg/kg/die) a 23,7 mL per un adulto di 50 kg (0,90 mg/kg/die). Vedere paragrafo 4.2. Il numero di flaconcini da ricostituire è determinato dalla dose del paziente divisa per 9,5 mg/flaconcino (contenuto di un flaconcino).

Se il numero di flaconcini calcolato include una frazione, deve essere arrotondato al numero intero successivo.

2. Il numero di flaconcini necessari deve essere estratto dal congelatore per consentire che venga raggiunta la temperatura ambiente (sfregando delicatamente ciascun flaconcino tra le mani per 3-5 minuti [senza scuoterlo] o lasciandolo a temperatura ambiente per circa 30 minuti).
3. Ogni flaconcino di NULIBRY necessario deve essere ricostituito con 5 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili. Ogni flaconcino viene ricostituito iniettando lentamente 5 mL di acqua per preparazioni iniettabili lungo la parete interna di ciascun flaconcino. Il flaconcino deve essere ruotato delicatamente e in modo continuativo fino a quando la polvere non è completamente disciolta. Il flaconcino non deve essere agitato. Dopo la ricostituzione, la concentrazione finale della soluzione ricostituita di NULIBRY è di 9,5 mg/5 mL (1,9 mg/mL). Deve essere somministrato solo il volume corrispondente alla dose raccomandata.
4. NULIBRY ricostituito è una soluzione da incolore a giallo chiaro. NULIBRY deve essere ispezionato visivamente per escludere la presenza di particolato e alterazioni del colore prima della somministrazione. NULIBRY non deve essere utilizzato se sono presenti particelle o se la soluzione è di colore alterato.
5. Deve essere somministrata tutta la dose ricostituita.

Se NULIBRY ricostituito è in frigorifero, lasciare che raggiunga la temperatura ambiente sfregando delicatamente ciascun flaconcino tra le mani per 3-5 minuti (senza scuoterlo) o lasciandolo a temperatura ambiente per circa 30 minuti prima della somministrazione.

Somministrazione

NULIBRY è destinato alla somministrazione da parte di un professionista sanitario. Se ritenuto appropriato da un professionista sanitario, NULIBRY può essere somministrato a casa dalla persona che assiste il paziente (vedere paragrafo 4.2). Se il paziente o una persona che lo assiste possono somministrare NULIBRY, sono tenuti a leggere le "Istruzioni per l'utente" dettagliate che riguardano la preparazione, la somministrazione, la conservazione e lo smaltimento di NULIBRY.

NULIBRY è solo per uso endovenoso. NULIBRY deve essere somministrato con tubi privi di di-2-etilhexilftalato (DEHP) con un filtro da 0,2 micron. NULIBRY non deve essere miscelato con altri medicinali (notare che NULIBRY viene ricostituito con acqua sterile per preparazioni iniettabili). NULIBRY non deve essere somministrato come infusione assieme ad altri medicinali.

NULIBRY viene somministrato attraverso una pompa a siringa a una velocità di 1,5 mL al minuto.

Volumi di dosaggio al di sotto di 2 mL possono richiedere la somministrazione con siringa tramite iniezione endovenosa lenta.

La somministrazione di NULIBRY deve essere completata entro 4 ore dalla ricostituzione.

Smaltimento del medicinale e dei componenti ausiliari

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

Waterford, X91 P20H,
Ireland

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1684/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15-09-2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Sciensus International B.V.
Bijsterhuizen 3142
6604 LV Wijchen,
The Netherlands

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di NULIBRY in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato del materiale formativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Il materiale formativo ha lo scopo di ridurre al minimo gli errori inerenti al trattamento.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ogni Stato membro in cui NULIBRY è commercializzato, tutti i pazienti/le persone che li assistono che si prevede utilizzino NULIBRY in ambito domiciliare ricevano il seguente materiale formativo da diffondere tramite i professionisti sanitari:

- Istruzioni per l'uso
- Diario delle infusioni

Istruzioni per l'uso:

- Informazioni importanti che il paziente/la persona che lo assiste deve conoscere prima di preparare e di somministrare NULIBRY
- Istruzioni sulle tempistiche di somministrazione del prodotto
- Descrizione del diluente per la ricostituzione
- Tempo richiesto per la somministrazione dopo la ricostituzione
- Istruzioni dettagliate della procedura (con immagini per la maggior parte dei passaggi, testo e spazi bianchi).

Diario delle infusioni:

- Il documento dovrà fungere anche da strumento di comunicazione tra il medico, il paziente e la persona che assiste il paziente, in modo da monitorare la sicurezza e le misure aggiuntive di minimizzazione del rischio.
- Il documento conterrà i seguenti elementi:
 - recapiti per le emergenze,
 - dose e regime prescritti indicati dal medico,
 - registrazione della somministrazione del farmaco a cura della persona che assiste il paziente, con indicazione di date, dosi somministrate, eventi avversi, errori inerenti al trattamento e complicazioni relative alla somministrazione in ambito domiciliare.

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali; pertanto ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 8, del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di assicurare l'adeguato monitoraggio della sicurezza e dell'efficacia di Nulibry nel trattamento di pazienti con deficit di cofattore molibdeno (MoCD) di tipo A, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornirà aggiornamenti annuali su eventuali nuove informazioni relative alla sicurezza e all'efficacia di Nulibry.	Annuale (con rivalutazione annuale)
Studio di sicurezza non interventistico post autorizzativo (PASS): al fine di caratterizzare ulteriormente la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di Nulibry, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre uno studio prospettico osservazionale su pazienti con deficit di cofattore molibdeno (MoCD) di tipo A trattati con Nulibry e presentarne i risultati.	Annuale (con rivalutazione annuale)

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NULIBRY 9,5 mg polvere per soluzione iniettabile
fosdenopterina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene fosdenopterina bromidrato diidrato equivalente a 9,5 mg di fosdenopterina. Dopo la ricostituzione con 5 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili, ogni mL di concentrato contiene fosdenopterina bromidrato diidrato equivalente a 1,9 mg di fosdenopterina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: acido ascorbico, mannitolo, saccarosio, acido cloridrico, idrossido. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione iniettabile
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Usò endovenoso dopo ricostituzione.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in congelatore a una temperatura compresa tra -25 °C e -10 °C
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TMC Pharma (EU) Ltd

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO)

EU/1/22/1684/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille richiesta.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

NULIBRY 9,5 mg polvere per preparazione iniettabile
fosdenopterina
Usò endovenoso dopo ricostituzione

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Usò endovenoso dopo ricostituzione.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

9,5 mg

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

NULIBRY 9,5 mg polvere per soluzione iniettabile fosdenopterina

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei o per suo/a figlio/a.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se lei o suo/a figlio/a manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è NULIBRY e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare NULIBRY
3. Come usare NULIBRY
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare NULIBRY
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è NULIBRY e a cosa serve

Cos'è NULIBRY

NULIBRY contiene il principio attivo fosdenopterina.

NULIBRY viene somministrato a persone affette da una malattia genetica chiamata deficit di cofattore molibdeno (MoCD) di tipo A. Viene somministrato quando il medico sospetta che una persona possa avere il MoCD di tipo A. Se il MoCD di tipo A è confermato mediante test genetico, NULIBRY deve essere continuato per tutta la vita.

Cos'è il deficit di cofattore molibdeno (MoCD) di tipo A

Il MoCD di tipo A è un raro difetto congenito dei processi chimici naturali necessari affinché l'organismo funzioni (metabolismo). I segni di questa malattia genetica appaiono generalmente poco dopo la nascita e includono difficoltà nell'alimentazione e crisi convulsive. Altri segni sono una ridotta consapevolezza dell'ambiente circostante o ridotta reazione ad esso, un aumento delle reazioni di trasalimento a eventi improvvisi, muscoli deboli o rigidi.

Il MoCD di tipo A è causato da un difetto nel gene chiamato MOCS1. A causa di questo difetto l'organismo smette di produrre una sostanza essenziale chiamata piranopterina monofosfato ciclica. Quando questa sostanza è assente, alcuni elementi (i solfiti) che si formano nell'organismo non possono essere scomposti. Questi elementi sono tossici per il cervello e possono influenzare negativamente o ritardare lo sviluppo di un bambino.

Come agisce NULIBRY

NULIBRY fornisce la sostanza mancante di cui l'organismo ha bisogno per scomporre i solfiti dannosi.

2. Cosa deve sapere prima di usare NULIBRY

Non usi NULIBRY

- se lei o suo/a figlio/a è allergico/a a fosdenopterina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Parli con il medico o l'infermiere prima di usare NULIBRY.

I pazienti che usano NULIBRY possono diventare sensibili alla luce solare diretta e alla luce ultravioletta. Durante il trattamento con fosdenopterina, i pazienti devono evitare l'esposizione alla luce solare e indossare protezioni solari, abiti protettivi e occhiali da sole quando sono esposti al sole. Informi immediatamente il medico se lei o suo/a figlio/a sviluppa un'eruzione cutanea, rossore, vesciche su aree della pelle esposte al sole, o se lei o suo/a figlio/a prova una sensazione di bruciore sulla pelle.

Dato l'uso di protezioni solari e di indumenti protettivi dal sole, il medico può prescrivere un integratore di vitamina D in base alle necessità.

Altri medicinali e NULIBRY

È improbabile che NULIBRY influenzi altri medicinali o sia influenzato da essi. Tuttavia, informi il medico se suo/a figlio/a sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

NULIBRY contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè essenzialmente "senza sodio".

3. Come usare NULIBRY

Come viene somministrato NULIBRY

NULIBRY viene iniettato in una vena attraverso un catetere.

Un medico esperto nella gestione dei difetti congeniti del metabolismo inizierà e supervisionerà il trattamento con NULIBRY.

NULIBRY può essere somministrato a casa. Prima della somministrazione per la prima volta, il medico o l'infermiere le spiegherà come preparare il medicinale e somministrare a se stesso/a o a suo/a figlio/a una dose di NULIBRY.

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o dell'infermiere. Verifichi con il medico se non è sicuro/a su come usare NULIBRY.

Quanto assumerne

La dose dipenderà dall'età e dal peso corporeo. Dovrà somministrare un'unica dose ogni giorno. Il medico calcolerà la dose che dovrà somministrare.

Se usa più NULIBRY di quanto deve

Se ritiene che a lei o a suo/a figlio/a possa essere stato somministrato più NULIBRY di quanto prescritto, informi immediatamente il medico.

Se dimentica di somministrare una dose di NULIBRY.

In caso di dimenticanza di una dose di NULIBRY, deve procedere con la somministrazione della dose dimenticata non appena possibile. Deve attendere almeno 6 ore prima di somministrare la dose successiva.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi immediatamente il medico o l'infermiere se si verifica uno qualsiasi degli effetti indesiderati, o se nota qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo.

I seguenti effetti indesiderati sono molto comuni e sono correlati al dispositivo di iniezione (catetere) e non al medicinale. Possono interessare più di una persona su 10:

- problemi associati al catetere quali dolore, perdite, arrossamento o infiammazione

Complicazioni correlate al catetere

A lei o a suo/a figlio/a sarà applicato un dispositivo di iniezione (chiamato catetere), usato per iniettare i medicinali nel sangue. Lei o suo/a figlio/a può sviluppare complicazioni correlate al catetere. Prima e dopo la somministrazione di una dose di NULIBRY, deve seguire le istruzioni del medico o dell'infermiere su come utilizzare questo dispositivo.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati, può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare NULIBRY

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo Scad/Exp. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Flaconcino non aperto

Conservare in congelatore a una temperatura compresa tra -25 °C e -10 °C.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Conservazione di NULIBRY ricostituito (miscelato)

NULIBRY ricostituito può essere conservato a temperatura ambiente (tra 15 °C e -25 °C) o in frigorifero (tra 2 °C e -8 °C) per un massimo di 4 ore, compreso il tempo di somministrazione.

Se NULIBRY ricostituito è in frigorifero, lasciare che raggiunga la temperatura ambiente (sfregando delicatamente ciascun flaconcino tra le mani per 3-5 minuti [senza agitarlo] o lasciandolo a temperatura ambiente per circa 30 minuti) prima della somministrazione.

- Non riscaldare.
- Non congelare NULIBRY dopo la ricostituzione.
- Non agitare.

La soluzione ricostituita deve essere una soluzione da incolore a giallo chiaro. Non usi questo medicinale se nota una variazione nel colore o particelle nella soluzione.

Non getti alcun medicinale o rifiuto da esso derivato nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici, inclusi materiali utilizzati per la ricostituzione e la somministrazione. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene NULIBRY

- Il principio attivo è fosdenopterina 9,5 mg. Ogni flaconcino contiene fosdenopterina bromidrato diidrato equivalente a 9,5 mg di fosdenopterina.
- Gli altri componenti sono: acido ascorbico (E300), mannitolo (E421), saccarosio, acido cloridrico (E507), idrossido di sodio (E524) (vedere paragrafo 2 “NULIBRY contiene sodio”).

Descrizione dell’aspetto di NULIBRY e contenuto della confezione

NULIBRY è una polvere per soluzione iniettabile di colore da bianco a giallo chiaro (polvere per preparazione iniettabile).

Ogni confezione contiene un flaconcino.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

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

Produttore

Sciensus International B.V.
Bijsterhuizen 3142
6604 LV Wijchen,
The Netherlands

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

A questo medicinale è stata rilasciata un’autorizzazione in “circostanze eccezionali”. Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale. L’Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d’informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell’Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell’Agenzia europea dei medicinali.

Le informazioni seguenti sono destinate alla preparazione e somministrazione di NULIBRY:

Istruzioni per l'uso su come preparare e somministrare NULIBRY

Legga queste istruzioni per l'uso prima di ricostituire (miscelare) e somministrare una dose di NULIBRY per la prima volta e ogni volta che riceve un nuovo flaconcino di NULIBRY. Queste informazioni non sostituiscono i colloqui con il medico in merito alla condizione medica o il trattamento di suo/a figlio/a. Consulti sempre il medico in caso di dubbi.

Prima di preparare e somministrare per la prima volta la dose di NULIBRY prescritta, il medico deve mostrarle il modo corretto di farlo.

NULIBRY viene somministrato in una vena (per via endovenosa), attraverso un catetere che viene inserito dal medico o dall'infermiere. Segua sempre le istruzioni specifiche fornite dal medico o dall'infermiere.

Informazioni importanti che deve conoscere prima di preparare e somministrare NULIBRY

- La dose di NULIBRY di suo/a figlio/a si basa sulla sua età e sul suo peso corporeo. Il medico o l'infermiere calcolerà la quantità di NULIBRY necessaria per ogni dose da somministrare a suo/a figlio/a. La quantità di NULIBRY necessaria per ciascuna dose e il numero di flaconcini necessari per preparare ciascuna dose possono cambiare in occasione di ciascuna visita con il medico. La dose sarà misurata in millilitri (mL) di soluzione che dovrà essere somministrata.
- Se lei o la persona che assiste suo/a figlio/a somministra NULIBRY a casa, il medico o l'infermiere suggerirà di tenere un diario delle infusioni che includa almeno:
 - data di ciascuna dose di NULIBRY
 - numero di flaconcini utilizzati per preparare ogni dose
 - numero di lotto di ciascun flaconcino di NULIBRY utilizzato
 - quantità totale (numero di mL) di NULIBRY somministrato
 - ora di inizio e ora di fine della somministrazione
 - uno spazio dove riportare gli eventi avversi, gli errori inerenti al trattamento e le complicazioni nella somministrazione

Si assicuri di mantenere aggiornate tali informazioni quando la dose viene modificata.

Porti con sé il diario delle infusioni a ciascuna visita di controllo con il medico. Si assicuri che il medico o il farmacista compili le seguenti informazioni sul diario delle infusioni:

- dose di NULIBRY in millilitri (mL) di suo/a figlio/a
- numero di flaconcini necessari per preparare ogni dose
- NULIBRY si presenta come una polvere in un flaconcino. Ogni flaconcino di NULIBRY deve essere preparato con 5 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili per dissolvere la polvere e preparare una soluzione prima dell'uso.
Non preparare la soluzione con nient'altro che non sia acqua sterile per preparazioni iniettabili.

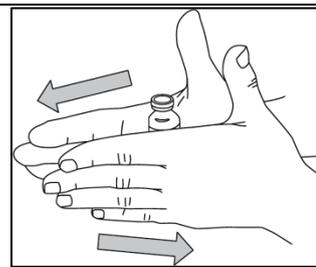
NULIBRY deve essere somministrato entro 4 ore dalla preparazione della soluzione. Può tenere la soluzione preparata di NULIBRY a temperatura ambiente o refrigerata, per un massimo di 4 ore, compreso il tempo necessario a somministrare la dose. Se non somministra la dose preparata di NULIBRY entro 4 ore, getti via tutta la soluzione preparata. Vedere sezione 5 del foglio illustrativo "Come conservare NULIBRY".

Prepararsi a somministrare NULIBRY

Passaggio 1: preparare i materiali necessari

- Utilizzi una superficie di lavoro piana e pulita.
- Estragga dal congelatore il numero corretto di flaconcini di NULIBRY necessari per preparare la dose prescritta a suo/a figlio/a. Potrebbe aver bisogno di più di 1 flaconcino per preparare la quantità totale necessaria per 1 dose. Lasci che i flaconcini di NULIBRY raggiungano la temperatura ambiente. Può anche sfregare delicatamente ogni flaconcino

tra le mani per 3-5 minuti come mostrato, o lasciando i flaconcini a temperatura ambiente per circa 30 minuti.



- Si procuri i materiali necessari per preparare e somministrare una dose di NULIBRY:
 - 1 flaconcino di acqua sterile per preparazioni iniettabili per ciascun flaconcino di NULIBRY necessario per 1 dose
 - Controlli la data di scadenza sul flaconcino di NULIBRY. Non utilizzi il flaconcino se la data di scadenza è stata superata.
 - Non usi il flaconcino se il sigillo a strappo sul flaconcino è rotto o mancante.
 - 1 siringa sterile da 5 mL per ciascun flaconcino di NULIBRY necessario per 1 dose di NULIBRY, da usare per preparare NULIBRY con acqua sterile per preparazioni iniettabili
 - una seconda siringa sterile sufficientemente grande per contenere la quantità totale di NULIBRY necessaria per una dose. Il medico, l'infermiere o il farmacista le indicheranno il tipo e la dimensione della siringa da usare
 - aghi sterili (si raccomanda il calibro 18)
 - salviette imbevute di alcol
 - guanti, se il medico o l'infermiere le ha dato istruzioni di indossare guanti per preparare e somministrare NULIBRY
 - 1 set di somministrazione endovenosa per cui è richiesto un tubo specifico [tubo privo di di-2-etilesilftalato (DEHP) e un filtro da 0,2 micron]
 - 1 pompa di infusione, utilizzata per somministrare la dose di NULIBRY come indicato dal medico
 - altri materiali, se raccomandati dal medico per gestire correttamente il dispositivo endovenoso, chiamato catetere, prima e dopo la somministrazione di una dose di NULIBRY
 - qualsiasi altro materiale fornito dal farmacista per smaltire i medicinali che non utilizza più. Queste misure contribuiranno a proteggere l'ambiente.

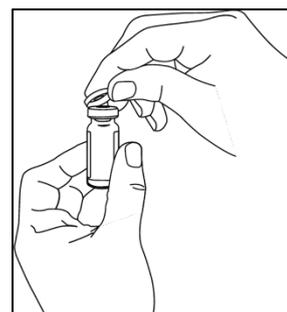


Passaggio 2: lavarsi le mani

- Si lavi bene le mani con acqua e sapone. Utilizzi un panno pulito per asciugarsi le mani o le lasci asciugare all'aria.
- Se le è stato detto di indossare i guanti per preparare e somministrare NULIBRY, li indossi ora.

Passaggio 3: preparare i flaconcini

- Rimuova il cappuccio a strappo da ciascun flaconcino di acqua sterile per preparazioni iniettabili necessario.



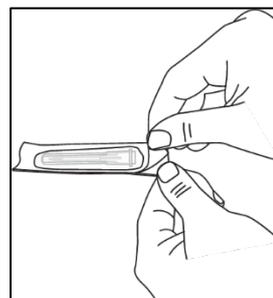
- Pulisca il tappo di gomma di ogni flaconcino con una salvietta imbevuta di alcol e lo lasci asciugare all'aria. Non soffi sul tappo per asciugarlo più velocemente.

Nota: Se tocca il tappo del flaconcino, sarà necessario pulirlo di nuovo con una salvietta imbevuta di alcol.



Passaggio 4: preparare la siringa utilizzata per aspirare l'acqua sterile per preparazioni iniettabili

- Apra l'involucro che contiene un ago. **Non** rimuova ancora il cappuccio dell'ago.

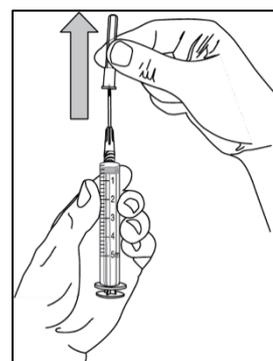


- Apra l'involucro che contiene una siringa da 5 mL. Avviti l'ago alla punta della siringa ruotandolo in direzione della freccia come mostrato. La siringa e l'ago potrebbero apparire diversi da quelli mostrati.

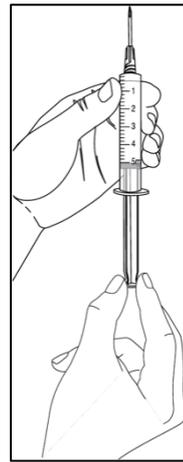


Passaggio 5: riempire la siringa con acqua sterile per preparazioni iniettabili

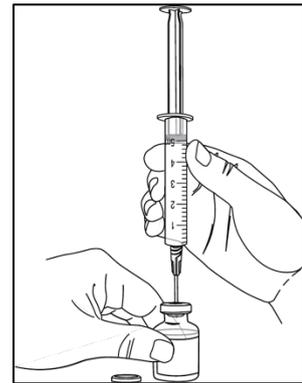
- Rimuova il cappuccio dell'ago tirandolo delicatamente. **Non** tocchi l'ago e non lasci che l'ago tocchi nessuna superficie.



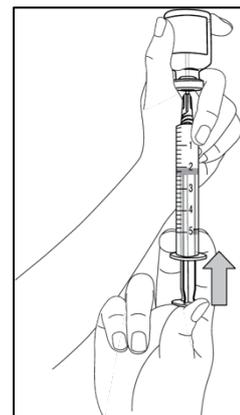
- Tenga il corpo della siringa con una mano. Usi l'altra mano per tirare indietro lo stantuffo della siringa finché la parte superiore dello stantuffo non raggiunge la linea dei 5 mL sulla siringa.



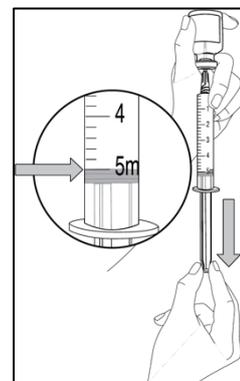
- Tenga ben saldo il flaconcino di acqua sterile per preparazioni iniettabili sul piano di lavoro e inserisca l'ago al centro del tappo del flaconcino.



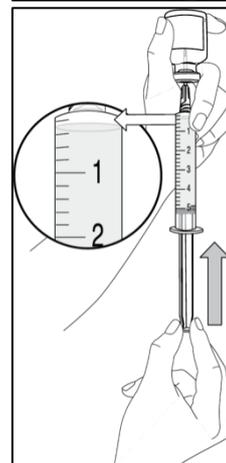
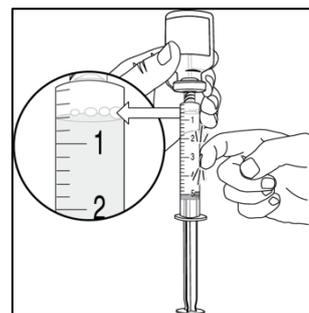
- Capovolga lentamente il flaconcino. Controlli che la punta dell'ago non sia nell'acqua. Quindi, prema lo stantuffo per spingere tutta l'aria dalla siringa dentro al flaconcino.



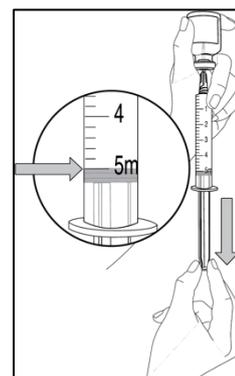
- Sposti l'ago in modo che la punta sia dentro l'acqua. Tiri lentamente lo stantuffo della siringa per riempire la siringa con 5 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili.



- Batta sulla siringa con le dita fin quando le bolle d'aria non salgono nella parte superiore della siringa, quindi spinga delicatamente lo stantuffo per far uscire l'aria dalla siringa.

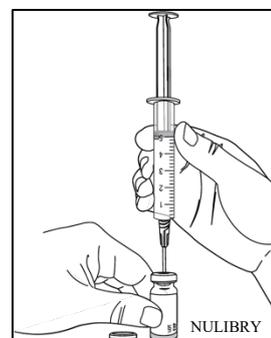


- Dopo aver eliminato le bolle d'aria, controlli la siringa per assicurarsi che contenga 5 mL di soluzione prima di togliere l'ago dal flaconcino. Continui ad aspirare liquido fino a raggiungere 5 mL. Non ne usi di meno.



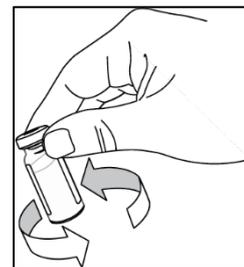
Passaggio 6: ricostituire NULIBRY

- Rimuova il cappuccio a strappo dal flaconcino di NULIBRY.
- Pulisca il tappo di gomma del flaconcino di NULIBRY con una nuova salvietta imbevuta di alcol.
- Tenga saldamente il flaconcino di NULIBRY sul piano di lavoro. Prenda la siringa con l'acqua sterile per preparazioni iniettabili e inserisca lentamente l'ago al centro del tappo del flaconcino.
- Prema lentamente lo stantuffo fino in fondo per spingere l'acqua sterile per preparazioni iniettabili nel flaconcino. Quindi rimuova con attenzione l'ago dal flaconcino. Getti immediatamente l'ago e la siringa usati secondo le indicazioni del farmacista, in modo che nessuno possa ferirsi. **Non** cerchi



di reinserire il cappuccio sull'ago. Vedere sezione 5 "**Come conservare NULIBRY**"

- Ruoti delicatamente e in modo continuativo il flaconcino fino a quando la polvere non sarà completamente disciolta. **Non** agiti il flaconcino.



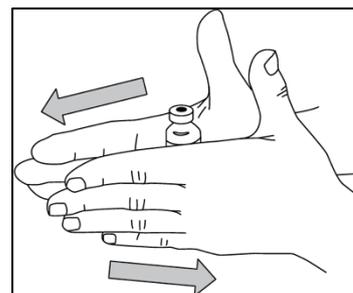
- **Ripeta i passaggi da 4 a 6 se è necessario più di 1 flaconcino di NULIBRY per preparare la dose di NULIBRY prescritta.**
- **Usi una nuova siringa da 5 mL e un nuovo ago per ogni flaconcino di NULIBRY.**

Nota: una volta preparato, NULIBRY deve essere una soluzione trasparente, da incolore a giallo chiaro.

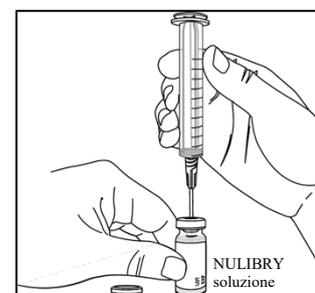
- **Non** usi la soluzione se appare scolorita, torbida o contiene particelle. Se la soluzione appare scolorita, torbida o contiene particelle:
 - **non** getti il flaconcino poiché il farmacista potrebbe chiederle di restituirlo
 - informi il farmacista e chiedi un flaconcino sostitutivo.

Passaggio 7: preparare una siringa con la dose prescritta di NULIBRY

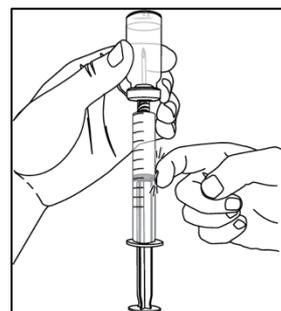
- Se ha conservato la soluzione preparata di NULIBRY in frigorifero, estraiga i flaconcini di soluzione preparata di NULIBRY dal frigorifero e lasci che raggiungano la temperatura ambiente. Può anche sfregare delicatamente ogni flaconcino tra le mani per 3-5 minuti come mostrato (senza scuoterlo), o lasciando i flaconcini a temperatura ambiente per circa 30 minuti.
- Apra l'involucro che contiene un ago nuovo sterile. **Non** rimuova ancora il cappuccio dell'ago.
- Apra l'involucro che contiene una siringa sterile monouso sufficientemente grande per contenere il volume totale di NULIBRY necessario per una dose. Applichi l'ago avvitandolo alla punta della siringa. **Non** rimuova ancora il cappuccio dell'ago.
- Pulisca il tappo di ciascun flaconcino di NULIBRY preparato con una nuova salvietta imbevuta di alcol.
- Rimuova il cappuccio dell'ago tirandolo delicatamente. **Non** tocchi l'ago e non lasci che l'ago tocchi nessuna superficie.
- Tenga la siringa con una mano. Inserisca l'ago al centro del tappo del flaconcino di NULIBRY, quindi capovolga lentamente il flaconcino.



- Sposti l'ago in modo che la punta sia dentro la soluzione di NULIBRY. Tiri lentamente indietro lo stantuffo della siringa, per riempirla con la quantità di soluzione di NULIBRY in mL per la dose prescritta a suo/a figlio/a.

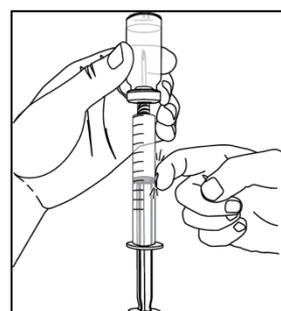
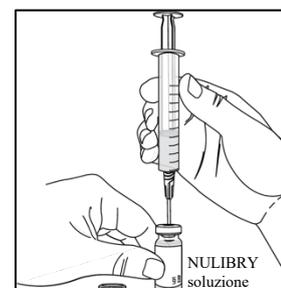


- Rimuova eventuali bolle d'aria dalla siringa. Batta con le dita sul cilindro della siringa in modo che eventuali bolle d'aria salgano verso la parte superiore del flaconcino. Prema sullo stantuffo per spingere nel flaconcino eventuali bolle d'aria. Controlli che sia stata aspirata nella siringa la quantità corretta di soluzione di NULIBRY. Se necessario, tiri leggermente verso il basso lo stantuffo fino a quando la quantità prescritta di soluzione di NULIBRY non sarà nella siringa.

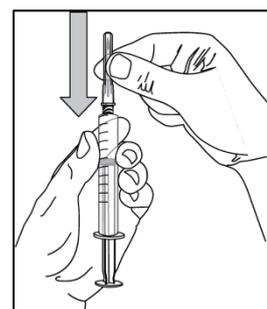
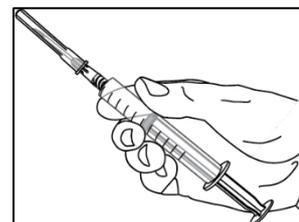
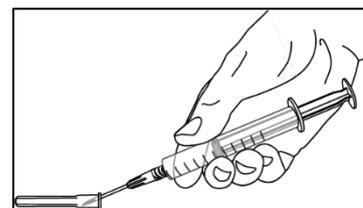


Seguire i passaggi riportati di seguito se è necessario più di 1 flaconcino di NULIBRY per completare la quantità totale di soluzione necessaria per 1 dose giornaliera.

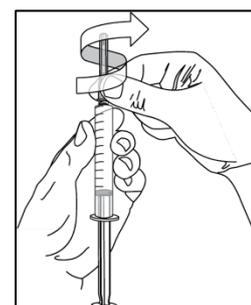
- Rimuova l'ago e la siringa dal primo flaconcino di NULIBRY. Tenga la siringa con una mano. Inserisca l'ago al centro del tappo del flaconcino di NULIBRY, quindi capovolga lentamente il flaconcino.
- Sposti l'ago in modo che la punta sia dentro la soluzione di NULIBRY. Tiri lentamente indietro lo stantuffo della siringa, per riempirla con la quantità di soluzione di NULIBRY in mL per la dose prescritta a suo/a figlio/a.
- Rimuova eventuali bolle d'aria dalla siringa. Batta con le dita sul cilindro della siringa in modo che eventuali bolle d'aria salgano verso la parte superiore del flaconcino. Prema sullo stantuffo per spingere nel flaconcino eventuali bolle d'aria. Controlli per assicurarsi che sia stata aspirata nella siringa la quantità corretta di soluzione di NULIBRY. Se necessario, tiri leggermente verso il basso lo stantuffo fin quando nella siringa non sarà presente la quantità totale prescritta di soluzione di NULIBRY.
- Ripeta questo passaggio se sono necessari più flaconcini di NULIBRY per completare la dose di suo/a figlio/a.
- Una volta rimosso l'ago dall'ultimo flaconcino di NULIBRY, tutta la dose preparata di NULIBRY sarà contenuta in 1 siringa.



- Rimetta il cappuccio dell'ago prima di rimuovere l'ago dalla siringa, posizionando il cappuccio su una superficie piana e inserendo l'ago nel cappuccio come mostrato. Tenga la siringa con una mano e utilizzi l'ago per "tirare su" il cappuccio. Una volta che il cappuccio è sull'ago, utilizzi l'altra mano per assicurare il cappuccio al perno dell'ago.



- Sviti l'ago dalla punta della siringa ruotandolo in direzione della freccia come mostrato.
Non tocchi la punta della siringa dopo aver rimosso l'ago.



- Smaltisca l'ago in modo appropriato. Vedere sezione 5 "Come conservare NULIBRY"



- Dopo l'uso, gettare il/i flaconcino/i di NULIBRY usato/i come indicato dal farmacista, anche se è rimasto del medicinale nel flaconcino. Non lo/li getti nei rifiuti domestici.
- La dose di NULIBRY è ora pronta per essere somministrata a suo/a figlio/a.

Passaggio 8: somministrare una dose di NULIBRY

- NULIBRY viene somministrato a suo/a figlio/a in vena (per via endovenosa), attraverso un catetere inserito dal medico o dall'infermiere.
- Quando NULIBRY viene somministrato attraverso una pompa di infusione, impostare una velocità d'infusione di 1,5 mL al minuto.
- Se la quantità (il volume) in mL per la dose di NULIBRY prescritta per suo/a figlio/a è meno di 2 mL, il medico può dirle di somministrare NULIBRY tramite iniezione lenta con siringa. Segua

<p>le istruzioni del medico su come somministrare a suo/a figlio/a la dose di NULIBRY tramite iniezione lenta.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Segua le istruzioni del medico per la corretta cura del catetere di accesso endovenoso di suo/a figlio/a prima e dopo la somministrazione di una dose di NULIBRY. 	
<p>Passaggio 9: registrare l'iniezione Dopo la somministrazione di ciascuna dose di NULIBRY, registrare le informazioni relative alla dose in un diario delle infusioni. Vedere la sezione di queste istruzioni per l'uso chiamata "Informazioni importanti che deve sapere prima di preparare e somministrare NULIBRY."</p>	
<p>Passaggio 10: smaltimento Dopo l'iniezione, smaltire in modo sicuro, come indicato dal farmacista, tutta la soluzione di NULIBRY inutilizzata, la siringa con il set per iniezione, il flaconcino e altri rifiuti. Non lo/li getti nei rifiuti domestici. Queste misure contribuiranno a proteggere l'ambiente.</p>	

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI RELATIVE AL RILASCIO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI PRESENTATE DALL'AGENZIA
EUROPEA PER I MEDICINALI**

Conclusioni presentate dall'Agenzia europea per i medicinali su:

- **Rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali**

A seguito della valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for human medicinal products*, CHMP) ritiene che il rapporto beneficio/rischio sia favorevole al fine di raccomandare il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali, come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (*European Public Assessment Report*, EPAR).