

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

NULIBRY 9,5 mg pó para solução injetável.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 12,5 mg de di-hidrato de hidrobromida de fosdenopterinina equivalente a 9,5 mg de fosdenopterinina.

Após a reconstituição com 5 ml de água estéril para injetáveis, cada ml de solução contém 1,9 mg de fosdenopterinina (1,9 mg/ml).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injetável (pó para uso injetável).

Pó branco a amarelo pálido.

A solução reconstituída tem um pH no intervalo de 5-7, uma viscosidade de 1.0 cSt, e uma osmolaridade dentro do intervalo de 260-320 mOsmol/kg

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

NULIBRY é indicado para o tratamento de doentes com défice do cofactor molibdénio (MoCD) Tipo A.

4.2 Posologia e modo de administração

NULIBRY só deve ser administrado se o doente tiver um diagnóstico genético confirmado ou um diagnóstico presumível de MoCD Tipo A.

Os doentes com um diagnóstico presumível de MoCD Tipo A precisam de ter um teste genético para confirmar o diagnóstico de MoCD Tipo A. NULIBRY tem de ser interrompido se o diagnóstico de MoCD Tipo A não for confirmado por testes genéticos.

O tratamento com NULIBRY deve ser iniciado e supervisionado no hospital por um profissional de saúde experiente na gestão de erros congénitos do metabolismo. NULIBRY é uma terapêutica de substituição de substrato crónica destinada a utilização a longo-prazo.

Posologia

População pediátrica menos de 1 ano de idade (por idade gestacional)

Em doentes com menos de um ano de idade, a dose recomendada de NULIBRY é titulada com base na idade gestacional.

Para doentes com menos de 1 ano de idade que são neonatos pré-termo (idade gestacional < 37 semanas), a dose inicial recomendada de NULIBRY é de 0,40 mg/kg/dia administrado por via intravenosa uma vez por dia. A dose deve ser titulada para a dose alvo de 0,90 mg/kg/dia durante um período de 3 meses, conforme indicado na Tabela 1.

Para doentes com menos de 1 ano de idade que são neonatos de termo (≥ 37 semanas de idade gestacional), a dose inicial recomendada de NULIBRY é 0,55 mg/kg/dia administrado por via intravenosa uma vez por dia. A dose deve ser titulada para a dose alvo de 0,90 mg/kg/dia durante um período de 3 meses, conforme indicado na Tabela 1.

Tabela 1 Dose inicial e calendário de titulação de NULIBRY para doentes com menos de um ano de idade por idade gestacional

Calendário de titulação	Neonatos pré-termo (idade gestacional inferior a 37 semanas)	Neonatos de termo (37 ou mais semanas de idade gestacional)
Dose inicial	0,40 mg/kg uma vez por dia	0,55 mg/kg uma vez por dia
Dose no mês 1	0,70 mg/kg uma vez por dia	0,75 mg/kg uma vez por dia
Dose no mês 3	0,90 mg/kg uma vez por dia	0,90 mg/kg uma vez por dia

População pediátrica de 1 ano a menos de 18 anos de idade e adultos

A dose recomendada de NULIBRY é 0,90 mg/kg (com base no peso corporal atual) administrado por via intravenosa uma vez por dia.

Dose esquecida

Se não for administrada uma dose, esta deve ser administrada assim que possível. A dose programada seguinte tem de ser administrada pelo menos 6 horas após a administração da dose em falta.

Modo de administração

NULIBRY destina-se apenas a utilização intravenosa.

NULIBRY destina-se à administração a uma taxa de infusão de 1,5 ml/min após reconstituição com 5 ml de água estéril para injetáveis. Volumes de dose abaixo de 2 ml podem requerer administração com seringa por injeção intravenosa lenta.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

Se considerado adequado por um profissional de cuidados de saúde, NULIBRY pode ser administrado em casa pelo prestador de cuidados do doente. Se NULIBRY for administrado por um prestador de cuidados/doente, o prestador de cuidados/doente tem de ler e seguir cuidadosamente as “Instruções para o utilizador” sobre a preparação, administração, armazenamento e eliminação de NULIBRY fornecidas na embalagem.

O profissional de saúde deve calcular e fornecer o volume de NULIBRY em milímetros (ml), e o número de frascos para injetáveis necessário para cada dose, ao prestador de cuidados/doente, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Potencial para fotossensibilidade

A fotossensibilidade é um risco potencial baseado em estudos *in vitro* e *in vivo* com animais, ver secção 5.3.

Os doentes tratados com fosdenopterina ou os seus prestadores de cuidados têm de ser aconselhados a evitar ou minimizar a exposição à luz solar direta e à exposição artificial à luz UV (isto é, fototerapia UVA ou UVB) e adotar medidas de precaução (por exemplo, usar um protetor solar de amplo espectro com alto fator de proteção solar, e usar roupas, chapéu e óculos de sol que protejam contra a exposição solar). Os prestadores de cuidados/doentes têm de ser aconselhados a consultar um médico imediatamente se o doente desenvolver uma erupção cutânea ou se notar sintomas de reações de fotossensibilidade (vermelhidão, sensação de ardor da pele, bolhas). Os médicos devem considerar a suplementação com Vitamina D devido ao uso de protetor solar e de roupa de proteção solar e aconselhar o prestador de cuidados/doente em relação a isso.

Teor de sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foi realizado nenhum estudo clínico formal sobre interações medicamentosas com fosdenopterina.

A probabilidade de interações medicamentosas baseadas no metabolismo e no transporte com a fosdenopterina são mínimas, e a coadministração de outros medicamentos não é suscetível de afetar a farmacocinética da fosdenopterina (ver secção 5.2).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de fosdenopterina em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Os estudos em animais são insuficientes no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

NULIBRY não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial de engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Amamentação

Desconhece-se se a fosdenopterina/metabolitos são excretados no leite humano.

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapêutica com NULIBRY tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não foram realizados estudos com fosdenopterina sobre a fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de NULIBRY sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas descritas nesta secção foram avaliadas em 11 doentes com MoCD Tipo A. As reações adversas mais frequentes (> 20%) observadas durante os ensaios clínicos foram complicações associadas ao dispositivo, que foram atribuídas ao cateter e não à fosdenopterina. Nenhum doente teve de ter o seu tratamento interrompido devido a acontecimentos adversos.

Lista tabular das reações adversas

As reações adversas ao medicamento (RAM) observadas são enumeradas abaixo por classe de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA e frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\,000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

A Tabela 2 apresenta as RAM mais comuns que ocorreram em doentes tratados com NULIBRY.

Tabela 2 Reações adversas reportadas por CSO/TM e frequência

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes ($\geq 1/10$)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Complicações associadas com dispositivo

Descrição de reações adversas selecionadas

Complicações relacionadas com o cateter

Oito dos dez doentes tratados com NULIBRY apresentaram pelo menos um acontecimento adverso relacionado com o dispositivo. Os acontecimentos relatados em mais de um doente incluíram complicações associadas ao dispositivo (7 doentes), deslocação do dispositivo e infeção do local do cateter (3 doentes cada), e extravasamento do local do cateter, dor no local do cateter, cateterização venosa central, descarga do local do cateter, fugas do dispositivo, oclusão do dispositivo, bacteremia, sepsis, e infeção do dispositivo vascular (2 doentes cada).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

A dose máxima tolerada de NULIBRY não foi estabelecida, e não há nenhum antídoto conhecido para a fosdenopterina. No caso de um doente receber uma dose de NULIBRY maior do que a dose pretendida, recomenda-se a monitorização frequente dos sinais vitais e do estado clínico durante, pelo menos, 8 horas após a administração da dose.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros produtos do trato alimentar e metabolismo, produtos diversos do trato alimentar e metabolismo; código ATC: A16AX19

Mecanismo de ação

Os doentes com MoCD Tipo A têm mutações no gene do cofator de síntese do molibdénio 1 (MOCS1) que resultam numa síntese deficiente de MOCS1A/B dependente do substrato intermediário, cPMP. A terapia de substituição de substrato com NULIBRY fornece uma fonte exógena de cPMP, que é convertida em molibdopterina. A molibdopterina é então convertida em cofator de molibdénio, que é necessário para a ativação de enzimas dependentes do molibdénio, incluindo a oxidase de sulfito (SOX), uma enzima que reduz os níveis de sulfitos neurotóxicos.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de NULIBRY e rcPMP foi avaliada numa análise combinada de 15 doentes com MoCD Tipo A geneticamente confirmado que receberam terapêutica de substituição de substrato com NULIBRY e/ou rcPMP, que tem a mesma fração ativa que a fosdenopterina e é considerado terapeuticamente equivalente ao NULIBRY.

Dos 15 doentes tratados incluídos na análise combinada, 47% eram do sexo masculino, 73% brancos e 27% asiáticos; a mediana de idade gestacional foi de 39 semanas (intervalo de 35 a 41 semanas). A mediana da idade no diagnóstico genético foi de 4 dias em todos os 15 doentes e incluiu 6 doentes com um diagnóstico pré-natal.

A sobrevida global é apresentada na Tabela 3.

Tabela 3 Sobrevida global em doentes com MoCD de tipo A tratados com NULIBRY ou rcPMP

	NULIBRY (ou rcPMP) (n=15)
Número de mortes (%)	2 (13,3%)
Probabilidade de sobrevivência Kaplan Meier	
1 ano	93%
3 anos	86%
Tempo médio de sobrevida (meses) (Mediana; Mín, Máx)	73,2 (64,4; 0, 162)

Abreviaturas: IC=intervalo de confiança; rcPMP=Escherichia coli recombinante derivada de cPMP.

As conclusões de análise de sobrevida global foram comparadas com um grupo de controlo histórico natural não tratado. No geral, a sobrevivência foi significativamente prolongada nos doentes que receberam NULIBRY em comparação com o grupo de controlo histórico natural não tratado.

Em comparação com o grupo de história natural não tratado, os doentes que receberam NULIBRY tinham mais probabilidades de serem ambulatoriais, alimentarem-se oralmente, ganharem peso, progredirem no desenvolvimento e atingirem uma circunferência da cabeça mais próxima dos seus pares etários. Os danos neurológicos que ocorreram antes da terapêutica, incluindo no útero, não são reversíveis.

Biomarcadores MoCD urinários

O tratamento com NULIBRY resultou numa redução das concentrações de S-sulfocisteína (SSC) na urina em doentes com MoCD tipo A e a redução foi sustentada com tratamento prolongado durante 48 meses. O nível basal de creatinina urinária normalizada para SSC foi caracterizado em dois doentes

com um valor médio de 92,0 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$. Após o tratamento com NULIBRY (n=15), a média $\pm$ DP níveis de creatinina urinária normalizada para SSC variou entre 12,9 ($\pm 7,3$) e 8,6 ($\pm 5,8$) $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ do Mês 3 até à última consulta.

População adolescente e adulta

Os dados são limitados em adolescentes com idades compreendidas entre os 12 e os <18 anos de idade e adultos.

Circunstâncias excecionais

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado em Circunstâncias Excecionais”. Isto significa que não foi possível obter a informação completa sobre este medicamento devido à raridade da doença.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá anualmente à análise de qualquer nova informação que possa estar disponível sobre o medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da fosdenopterina em indivíduos adultos saudáveis após uma única administração intravenosa de fosdenopterina está resumida na Tabela 4. A área sob a curva de concentração plasmática - tempo (AUC) e a concentração plasmática máxima (C_{max}) de fosdenopterina aumentou de forma aproximadamente proporcional com o aumento das doses.

Tabela 4 Parâmetros farmacocinéticos médios (DP) após uma única dose intravenosa de fosdenopterina em indivíduos saudáveis

Parâmetro	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 As doses de 0,075 mg/kg, 0,24 mg/kg, e 0,68 mg/kg são 0,08, 0,27, e 0,76 vezes a dose máxima recomendada, respetivamente.

Distribuição

O volume de distribuição (Vd) da fosdenopterina foi de aproximadamente 300 ml/kg. A ligação da proteína plasmática da fosdenopterina variou de 6 a 12%.

Biotransformação

A fosdenopterina é predominantemente metabolizada através de processos de degradação não enzimáticos para um produto de oxidação inativo do cPMP endógeno.

Investigação de potencial para interações farmacológicas

O potencial para interações medicamentosas baseadas no citocromo P450 (CYP) e/ou interações de transporte foi estudado em vários estudos *in vitro*.

A fosdenopterina não inibe as isozimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4/5 quando testada *in vitro* em microsomas do fígado humano. Havia pouca ou nenhuma inibição direta dependente do tempo ou dependente do metabolismo destas isozimas, e os valores da metade da concentração inibitória máxima (IC₅₀) foram reportados como > 500 μM . A fosdenopterina não demonstrou indução de CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4. O tratamento de hepatócitos humanos cultivados com até 100 μM de fosdenopterina produziu pouco ou nenhum aumento de ARNm CYP1A2, CYP2B6, ou CYP3A4 e níveis de atividade enzimática.

A fosdenopterina não inibe a absorção ou transportadores de efluxo. A inibição de P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 (20 μM), OAT3, MATE1, e MATE2-K (20 μM) foi reportada como < 10% em 200 μM , enquanto a cPMP demonstrou uma ligeira inibição de MATE2-K (25%) e

OAT1 (33%) em 200 µM. A fosdenopterinina não é um substrato *in vitro* da P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2 ou MATE2-K, e é possivelmente um fraco substrato para MATE1.

Eliminação

A média da depuração corporal total (CL) da fosdenopterinina variou de 167 a 195 ml/h/kg. A semivida média de fosdenopterinina variou de 1,2 a 1,7 horas.

A excreção renal da fosdenopterinina representa aproximadamente 40% de depuração corporal total.

Populações específicas

Não foram realizados estudos para avaliar a farmacocinética da fosdenopterinina em populações de doentes específicos, identificados por raça, idade, ou a presença de insuficiência renal ou hepática. O efeito da insuficiência renal e hepática na farmacocinética da fosdenopterinina é desconhecido.

População pediátrica

As propriedades farmacocinéticas da fosdenopterinina em doentes pediátricos com MoCD Tipo A são semelhantes às de indivíduos adultos saudáveis.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida em animais jovens e genotoxicidade.

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com fosdenopterinina.

Toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento

Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento com fosdenopterinina.

Fototoxicidade

A fosdenopterinina foi fototóxica *in vitro* e *in vivo*. Em ratos, foram observadas reações cutâneas (eritema, edema, descamação e escaras) e alterações oftálmicas e histopatológicas após a radiação UV.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido ascórbico (E300)

Manitol (E421)

Sacarose

Ácido clorídrico (E507) (para ajuste do pH)

Hidróxido de sódio (E524) (para ajuste de pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis por abrir

2 anos

Após a reconstituição

NULIBRY reconstituído pode ser conservado à temperatura ambiente (15 °C a 25 °C) ou refrigerado (2 °C a 8 °C) durante até 4 horas incluindo o tempo de perfusão. Não congelar NULIBRY após a reconstituição. Não agitar.

Foi demonstrada estabilidade química e física em utilização até 4 horas entre 2°C e 8°C ou entre 15°C e 25°C.

Sob um ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não seriam mais longos do que as condições acima mencionadas quando a reconstituição tenha sido efetuada em condições asséticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Frasco para injetáveis por abrir

Conservar no congelador (-25°C a -10°C).

Manter o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e primeira abertura, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de vidro transparente de 10 ml tipo I com selo de alumínio e tampa de borracha de butilo.

Tamanho da embalagem de 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Cada frasco para injetáveis destina-se apenas a uma única utilização e o excesso de produto não utilizado tem de ser eliminado de forma adequada. A água estéril para injetáveis, seringas, pontas de agulha e toalhetes com álcool devem ser fornecidos ao doente.

Reconstituição

NULIBRY tem de ser reconstituído com 5 ml de água estéril para injetáveis antes da utilização. O NULIBRY reconstituído não poderá ser agitado nem aquecido. Deve utilizar-se técnica assética durante a preparação e estas instruções devem ser seguidas:

1. Tem de ser determinada a dose total, número de frascos para injetáveis necessários e o volume total da dose reconstituída com base no peso do doente e na dose prescrita. Os volumes das doses podem ir de 0,4 ml para um neonato pré-termo de 2 kg (0,40 mg/kg/dia) até 23,7 ml para um adulto de 50 kg (0,90 mg/kg/dia). Ver secção 4.2. O número de frascos para injetáveis a ser reconstituído é determinado pela dose do doente dividida por 9,5 mg/frasco para injetáveis (conteúdo de um frasco para injetáveis). Se o número calculado de frascos para injetáveis incluir uma fração, este deverá ser arredondado para o próximo número inteiro.

2. O número necessário de frascos para injetáveis deve ser retirado do congelador para permitir que atinjam a temperatura ambiente (rolando cuidadosamente cada frasco para injetáveis entre as mãos durante 3 a 5 minutos (não agitar) ou deixando-o à temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos).
3. Cada frasco para injetáveis de NULIBRY necessário tem de ser reconstituído com 5 ml de água estéril para injetáveis. Cada frasco para injetáveis é reconstituído, injetando lentamente 5 ml de água para injetáveis para o interior da parede de cada frasco. O frasco para injetáveis tem de ser rodado de forma suave e contínua até o pó estar completamente dissolvido. O frasco não pode ser agitado. Após a reconstituição, a concentração final da solução NULIBRY reconstituída é de 9,5 mg/5 ml (1,9 mg/ml). Apenas deverá ser administrado o volume correspondente à dose recomendada.
4. O NULIBRY reconstituído é uma solução transparente e incolor a amarelo-pálido. NULIBRY deve ser inspecionado visualmente para detetar partículas em suspensão e descoloração antes da administração. NULIBRY não pode ser utilizado se existirem partículas ou se a solução apresentar descoloração.
5. A dose total reconstituída é para ser administrada.

Se o NULIBRY reconstituído for refrigerado, deixe-o atingir a temperatura ambiente (antes da administração, rolando cada frasco entre as mãos com cuidado) 3 a 5 minutos (não agitar) ou deixando-o atingir a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos.

Administração

NULIBRY destina-se à administração por um profissional de cuidados de saúde. Se considerado adequado por um profissional de cuidados de saúde, NULIBRY pode ser administrado em casa pelo prestador de cuidados do doente (ver a secção 4.2). Se NULIBRY puder ser administrado por um prestador de cuidados/doente, o prestador de cuidados/doente tem de ler as instruções detalhadas sobre a preparação, administração, armazenamento e eliminação de NULIBRY.

NULIBRY destina-se apenas a utilização intravenosa. NULIBRY tem de ser administrado com tubagem de di (2-etilhexil) ftalato (não Dehp) com um filtro de 0,2 micrones. NULIBRY não pode ser misturado com outros medicamentos (tome nota que NULIBRY é reconstituído com água estéril para injetáveis). NULIBRY não pode ser administrado como uma perfusão com outros medicamentos.

NULIBRY é administrado através de uma bomba de seringa a uma taxa de 1,5 ml por minuto.

Volumes de dose abaixo de 2 ml podem requerer administração com seringa por injeção intravenosa lenta.

A administração de NULIBRY tem de ser concluída no prazo de 4 horas após a reconstituição.

Eliminação do medicamento e componentes auxiliares

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos, incluindo materiais utilizados para reconstituição e administração, devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1684/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15-09-2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e morada do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Sciensus International B.V.
Bijsterhuizen 3142
6604 LV Wijchen,
Os Países Baixos

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), conforme previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

• Medidas adicionais de minimização do risco

Antes da introdução de NULIBRY em cada Estado Membro, o AIM deve acordar com a Autoridade Nacional Competente qual o conteúdo e formato do material educacional, incluindo os meios de comunicação, as modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa.

O material educacional destina-se a minimizar os erros de medicação.

O AIM assegurará que, em cada Estado Membro onde NULIBRY é comercializado, todos os doentes/prestadores de cuidados que poderão ter de utilizar NULIBRY em ambiente caseiro, possam receber o seguinte material educacional a ser distribuído por profissionais de saúde:

- Instruções de utilização
- Diário de infusão

Instruções de utilização:

- Informação importante que os doentes/prestadores de cuidados precisam de saber antes de prepararem e administrarem NULIBRY;
- Instruções sobre o tempo em que o produto deve ser administrado;
- Uma descrição do diluente para reconstituição;
- O tempo de administração necessário após reconstituição;
- Instruções passo a passo (com material visual para a maioria dos passos, e espaço datilografado e em branco).

Diário de infusão:

- Deverá igualmente funcionar como uma ferramenta de comunicação entre o médico, o doente e o prestador de cuidados, de modo a monitorizar as medidas de segurança e medidas adicionais de minimização de risco.
- Este documento contém itens incluindo:
 - números de contacto de emergência,
 - a dose prescrita e o regime fornecido pelo médico assistente,
 - um registo da administração do medicamento pelo prestador de cuidados, incluindo datas, doses administradas, acontecimentos adversos, erros de medicação e complicações de administração em ambiente caseiro.

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS

Sendo esta uma aprovação em circunstâncias excecionais e de acordo com o n.º 8 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá concretizar dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Para assegurar uma monitorização adequada da segurança e eficácia de Nulibry no tratamento de doentes com défice do cofactor molibdénio (MoCD) Tipo A, o AIM deverá proporcionar atualizações anuais sobre qualquer nova informação relativa à segurança e eficácia de Nulibry.	Anualmente (com reavaliação anual)
Estudo de segurança pós autorização não intervencional (PASS): de modo a melhor caracterizar a segurança e a eficácia a longo-prazo de Nulibry, o AIM deve conduzir e enviar os resultados de um estudo observacional e prospetivo de doentes com défice do cofactor molibdénio (MoCD) Tipo A tratados com Nulibry.	Anualmente (com reavaliação anual)

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

NULIBRY 9,5 mg pó para solução injetável
fosdenopterina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém di-hidrato de hidrobromida de fosdenopterina equivalente a 9,5 mg de fosdenopterina. Após reconstituição com 5 ml de água estéril para injetáveis, cada ml de concentrado contém di-hidrato de hidrobromida de fosdenopterina equivalente a 1,9 mg de fosdenopterina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: ácido ascórbico, manitol, sacarose, ácido clorídrico, hidróxido de sódio. Ver o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução injetável
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Utilização intravenosa após reconstituição.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no congelador a -25 °C a -10 °C

Manter o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

TMC Pharma (EU) Ltd

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1684/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

NULIBRY 9,5 mg pó para uso injetável
fosdenopterina
Utilização IV após reconstituição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Uso intravenoso após reconstituição

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

9,5 mg

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

NULIBRY 9,5 mg pó para solução injetável. fosdenopterina

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si ou para a sua criança.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se detetar quaisquer efeitos secundários em si ou na sua criança, fale com o seu médico ou enfermeiro. Isto inclui quaisquer possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é NULIBRY e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar NULIBRY
3. Como utilizar NULIBRY
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar NULIBRY
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é NULIBRY e para que é utilizado

O que é NULIBRY

NULIBRY contém a substância ativa fosdenopterina.

NULIBRY é administrado a pessoas com doença genética de défice do cofator molibdénio (MoCD) Tipo A. É administrado a pessoas quando os médicos suspeitam que elas possam ter MoCD Tipo A. É necessário tomá-lo toda a vida se o MoCD Tipo A for confirmado por análise genética.

O que é o défice do cofactor molibdénio (MoCD) Tipo A

O MoCD Tipo A é um erro inato raro dos processos químicos naturais necessários para o seu corpo funcionar (metabolismo). Os sinais desta doença genética normalmente aparecem pouco tempo após o nascimento e incluem dificuldade de alimentação e convulsões. Outros sinais são uma diminuição da consciência ou reação ao ambiente, um aumento das reações de alarme a um evento repentino, e músculos fracos ou rígidos.

O MoCD de tipo A resulta de um erro no gene chamado MOCS1. Isto faz com que o corpo páre de produzir uma substância essencial chamada piranopterina cíclica monofosfato. Quando esta substância está em falta, certos compostos (sulfitos) formados no corpo não podem ser decompostos. Estes compostos são tóxicos para o cérebro e podem afetar negativamente ou atrasar o desenvolvimento de uma criança.

Como NULIBRY funciona:

NULIBRY fornece a substância em falta que o seu corpo ou o de uma criança necessita para decompor os componentes nocivos de sulfito.

2. O que precisa de saber antes de utilizar NULIBRY

Não utilize NULIBRY

- se você ou o seu filho têm alergia à fosdenopterina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicado na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de utilizar NULIBRY.

Os doentes que recebem NULIBRY podem tornar-se sensíveis à luz solar direta e à luz ultravioleta. Durante o tratamento com fosdenopterina, os doentes têm de evitar a exposição à luz solar e usar protetor solar, roupa protetora e óculos de sol quando expostos ao sol. Informe imediatamente o seu médico se você ou o seu filho desenvolver uma erupção cutânea, vermelhidão, ou bolhas nas áreas da pele expostas ao sol, ou se você ou o seu filho sentirem uma sensação de queimadura na pele.

Devido à utilização de filtros solares e fatos de proteção solar, o seu médico pode receitar-lhe Vitamina D adicional, conforme for necessário.

Outros medicamentos e NULIBRY

É improvável que NULIBRY afete ou seja afetado por outros medicamentos. Contudo, informe o seu médico ou o da criança se a criança estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

NULIBRY contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar NULIBRY

Como NULIBRY é administrado

NULIBRY é injetado numa veia através de um cateter.

Um médico com experiência na gestão de problemas congénitos do metabolismo começará e supervisionará o tratamento com NULIBRY.

NULIBRY pode ser administrado em casa. Antes de o fazer pela primeira vez, o seu médico ou enfermeiro irá ensinar-lhe como preparar e administrar a si ou à criança uma dose de NULIBRY.

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou enfermeiro. Fale com o seu médico se tiver dúvidas sobre o modo de utilização do NULIBRY.

Quanto utilizar

A dose depende da idade da criança e do peso corporal. Terá de administrar a dose uma vez por dia. A dose a administrar será calculada pelo seu médico.

Se utilizar mais NULIBRY do que deveria

Se pensa que lhe foi administrado, a si ou ao seu filho, mais NULIBRY do que lhe foi receitado, informe o seu médico imediatamente.

Caso se tenha esquecido de utilizar NULIBRY.

Se se esquecer de uma dose de NULIBRY, administre a dose esquecida o mais rápido possível. Aguarde pelo menos, 6 horas antes de administrar a dose seguinte.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente se ocorrer algum dos efeitos secundários, ou se detetar algum efeito secundário não indicado neste folheto.

Os efeitos secundários seguintes são muito comuns e estão relacionados com o cateter e não com o medicamento. Podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas:

- Problemas relacionados com o cateter, tais como dor, secreção, vermelhidão ou inflamação

Complicações relacionadas com o cateter

Você ou o seu filho terá um dispositivo de injetar (dispositivo do tipo cateter). Este é utilizado para injetar medicamentos no sangue. Você ou o seu filho poderá desenvolver complicações relacionadas com o cateter. Siga as instruções do seu médico ou enfermeiro relativas à manutenção deste dispositivo, antes e depois de administrar uma dose de NULIBRY.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários fale com o seu médico ou enfermeiro. Isto inclui quaisquer possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar NULIBRY

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Frasco para injetáveis por abrir

Conservar no congelador a -25 °C a -10 °C.

Manter o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

Conservação do produto reconstituído (misturado) NULIBRY

NULIBRY reconstituído pode ser conservado à temperatura ambiente (15 °C-25 °C) ou refrigerado (2 °C-8 °C) durante até 4 horas incluindo o tempo necessário para administrar NULIBRY.

Se o NULIBRY reconstituído for refrigerado, deixe-o atingir a temperatura ambiente (rolando o frasco entre as mãos cuidadosamente durante 3 a 5 minutos (não agitar) ou deixando-o à temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos) antes de administrar NULIBRY.

- Não aquecer.
- Não congelar NULIBRY após a reconstituição.
- Não agitar.

A solução reconstituída tem de ser uma solução transparente e incolor a amarelo claro. Não utilize este medicamento se detetar descoloração ou partículas na solução.

Não deite fora quaisquer medicamentos ou materiais residuais, incluindo materiais utilizados para reconstituição e administração na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de NULIBRY

- A substância ativa é fosdenopterina 9,5 mg. Cada frasco para injetáveis contém di-hidrato de hidrobromida de fosdenopterina equivalente a 9,5 mg de fosdenopterina.
- Os outros ingredientes são: ácido ascórbico (E300), manitol (E421), sacarose, ácido clorídrico (E507), hidróxido de sódio (E524) (ver secção 2 “NULIBRY contém sódio”.

Qual o aspeto de NULIBRY e conteúdo da embalagem

NULIBRY é um pó para solução injetável branco a amarelo pálido (pó para uso injetável).

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Sciensus International B.V.
Bijsterhuizen 3142
6604 LV Wijchen,
Os Países Baixos

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excecionais”. Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade desta doença. A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar todos os anos, qualquer nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da Internet sobre doenças raras e tratamentos.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos.

A informação que se segue destina-se à preparação e administração de NULIBRY:

Instruções de utilização sobre como preparar e administrar NULIBRY.

Leia estas instruções de utilização antes de reconstituir (misturar) e administrar uma dose de NULIBRY pela primeira vez e de cada vez que receber uma recarga de NULIBRY. Esta informação não substitui a conversa com o seu médico sobre a condição médica da criança ou o seu tratamento. Fale sempre com o seu médico se tiver dúvidas.

O seu médico deve mostrar-lhe a forma correta de preparar e administrar a dose prescrita de NULIBRY à criança antes de o fazer pela primeira vez.

NULIBRY é administrado na veia da criança (via intravenosa), através de um dispositivo do tipo cateter que é colocado pelo seu médico ou enfermeiro. Siga sempre as instruções específicas dadas pelo seu médico ou enfermeiro.

Informação importante que precisa de saber antes de preparar e administrar NULIBRY

- A dose de NULIBRY do seu filho baseia-se na sua idade e peso corporal. O seu médico ou enfermeiro irá calcular a quantidade de NULIBRY necessária para cada dose do seu filho. A quantidade de NULIBRY necessário para cada dose e o número de frascos para injetáveis necessário para preparar cada dose pode mudar em cada consulta com o seu médico. A dose será medida como o número de mililitros (ml) de solução que precisa de administrar.
- Se você ou o prestador de cuidados do seu filho estiver a administrar NULIBRY em casa, o seu médico ou o enfermeiro irá sugerir que mantenha um diário de infusão, incluindo no mínimo:
 - data de cada dose de NULIBRY
 - número de frascos para injetáveis utilizado para preparar cada dose
 - número de lote de cada frasco para injetáveis de NULIBRY utilizado
 - quantidade total (número de ml) de NULIBRY que foi administrada
 - hora de início e hora do fim da dose
 - um local para registar os acontecimentos adversos, erros de medicação e complicações com a administração

Certifique-se de que mantém esta informação atualizada quando a dose mudar. Traga o seu diário de infusão para todas as consultas de seguimento com o médico. Certifique-se de que o seu médico ou farmacêutico preenche a seguinte informação no seu diário de infusão:

- a dose de NULIBRY da criança em mililitros (ml)
- número de frascos para injetáveis necessário para preparar cada dose
- NULIBRY vem como um pó num frasco para injetáveis. Cada frasco para injetáveis de NULIBRY tem de ser misturado com 5 ml de água estéril para injetáveis para dissolver o pó e fazer a solução antes de a utilizar.
Não prepare a solução com nada mais do que água estéril para injetáveis.

NULIBRY tem que ser administrado no prazo de 4 horas após a preparação da solução. Pode conservar a solução preparada de NULIBRY à temperatura ambiente ou refrigerada durante até 4 horas, incluindo o tempo necessário para administrar a dose. Se não administrar a dose preparada de NULIBRY no prazo de 4 horas, tem de deitar fora toda a solução que foi preparada. Consulte a secção 5 “Como conservar NULIBRY”.

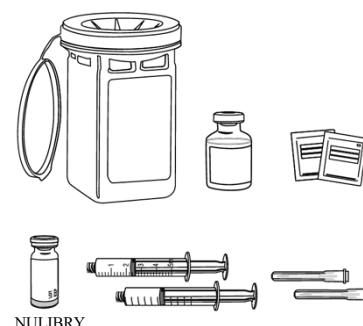
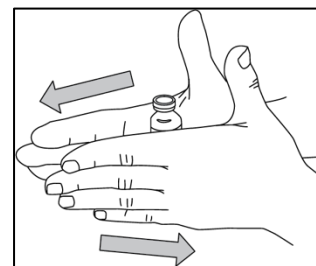
Preparação para administrar NULIBRY

Passo 1: Prepare os materiais necessários

- Utilize uma superfície de trabalho limpa e plana.
- Retire do congelador o número correto de frascos para injetáveis de NULIBRY necessários para preparar a dose prescrita à criança. Pode precisar de mais do que 1 frasco para injetáveis para preparar a quantidade total necessária para 1 dose. Deixe os frascos para injetáveis de NULIBRY atingir a temperatura ambiente. Isto pode ser feito rodando suavemente cada frasco para injetáveis entre as suas mãos durante 3 a 5

minutos conforme indicado, ou deixando os frascos para injetáveis ficarem à temperatura ambiente durante cerca de 30 minutos.

- Reúna os materiais necessários para preparar e dar uma dose de NULIBRY:
 - 1 frasco de água esteril para injetáveis para cada frasco para injetáveis de NULIBRY necessário para 1 dose.
 - Verifique a data de validade no frasco para injetáveis de NULIBRY. Não utilize caso o prazo de validade do frasco para injetáveis tenha sido ultrapassado.
 - Não utilize o frasco para injetáveis se o selo do frasco para injetáveis estiver partido ou em falta.
 - 1 seringa esterilizada de 5 ml para cada frasco para injetáveis de NULIBRY necessário para 1 dose, usado para preparar NULIBRY com água esterilizada para injetáveis
 - 1 segunda seringa esterilizada suficientemente grande para conter a quantidade total de NULIBRY necessária para uma dose. O seu médico, enfermeiro ou farmacêutico deve indicar-lhe qual o tamanho e tipo de seringa a usar.
 - agulhas esterilizadas (recomenda-se o uso de agulhas de calibre 18)
 - toalhetes com álcool
 - luvas, se o seu médico ou enfermeiro o instruir de modo a utilizar luvas quando preparar e administrar NULIBRY
 - 1 conjunto de administração intravenosa requer tubagem específica de [di (2-etilhexyl) ftalato (não Dehp) com um filtro de 0,2 micrones
 - 1 bomba de perfusão usada para administrar a dose de NULIBRY como indicado pelo seu médico
 - outros materiais, se recomendado pelo seu médico para cuidar devidamente do dispositivo de cateter intravenoso da criança, antes e depois de administrar uma dose de NULIBRY
 - Quaisquer outros materiais fornecidos pelo seu farmacêutico para eliminar os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.



Passo 2: Lave as mãos

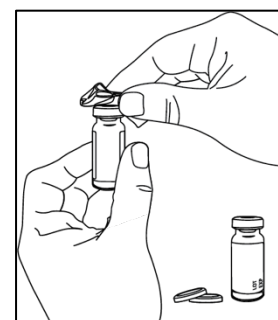
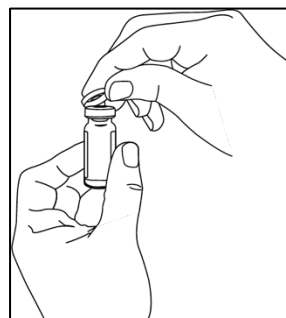
- Lave bem as mãos com sabão e água. Utilize um pano limpo para secar as mãos ou deixe-as secar.
- Se lhe disseram para usar luvas para preparar e administrar NULIBRY, calce-as agora.

Passo 3: Prepare os frascos para injetáveis

- Retire a tampa de cada frasco de água estéril necessária para a injeção.

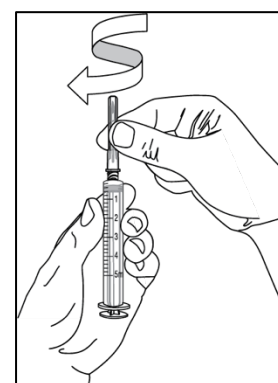
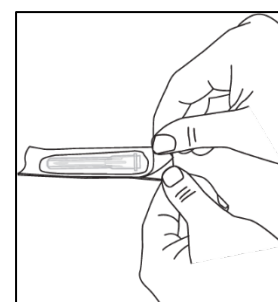
- Limpe a tampa de borracha de cada frasco para injetáveis com um toalhete com álcool e deixe secar ao ar. Não sopre na tampa para a secar mais rapidamente.

Nota: Se tocar na tampa do frasco para injetáveis, será necessário limpar novamente com um toalhete com álcool.

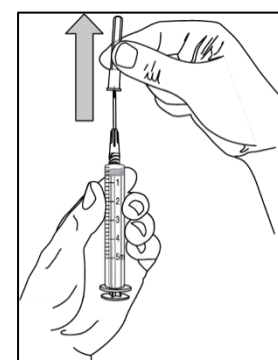
**Passo 4: Prepare a seringa utilizada para carregar com água esterilizada para injeções**

- Abra a embalagem que contém a agulha. **Não** remova ainda a tampa da agulha.

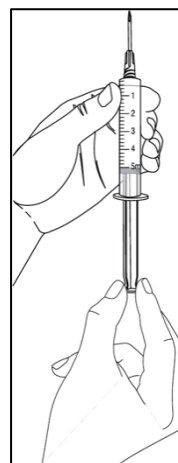
- Abra a embalagem que contém uma seringa de 5 ml. Fixe a agulha à ponta da seringa aparafusando-a na direção da seta, conforme indicado. A sua agulha e seringa podem ter um aspeto diferente das indicadas.

**Passo 5: Encha a seringa com água estéril para injeções**

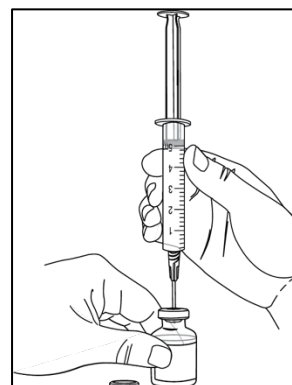
- Retire a cobertura da agulha puxando a tampa diretamente para fora. **Não toque** na agulha nem deixe que a agulha toque em qualquer superfície.



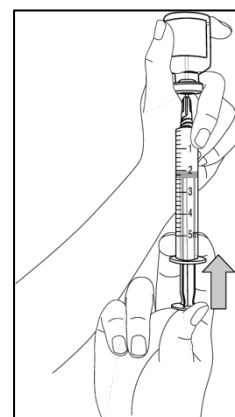
- Segure o corpo da seringa com uma mão. Use a outra mão para puxar o êmbolo da seringa para trás até o topo do êmbolo atingir a linha de 5 ml na seringa.



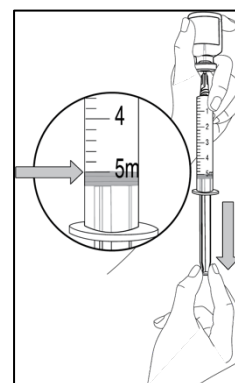
- Segure firmemente o frasco de água esterilizada para injetáveis na sua superfície de trabalho e insira a agulha no centro da tampa do frasco.



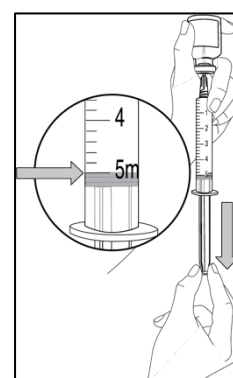
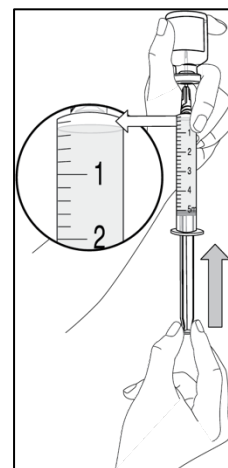
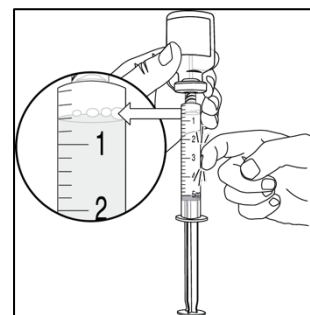
- Rode lentamente o frasco ao contrário. Verifique se a ponta da agulha não está na água. Em seguida, empurre o êmbolo para cima para empurrar todo o ar da seringa para dentro do frasco.



- Em seguida, mova a agulha de modo a que a ponta esteja na água. Puxe lentamente para baixo o êmbolo da seringa para encher a seringa com 5 ml de água esterilizada para injetáveis.

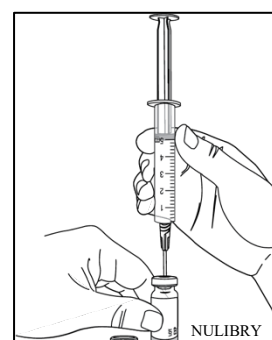


- Bata com os dedos na seringa até todas as bolhas de ar subirem para o topo da seringa e depois empurre o êmbolo suavemente para cima para empurrar o ar para fora da seringa.
- Depois de remover as bolhas de ar, verifique a seringa para se certificar de que 5 ml de solução estão na seringa antes de retirar a agulha do frasco. Continue a remover o líquido até atingir 5 ml. Não utilize menos.



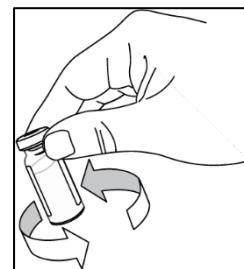
Passo 6: Reconstituir NULIBRY

- Remova a tampa amovível de plástico do frasco de NULIBRY.
- Limpe a tampa de borracha no frasco para injetáveis de NULIBRY com um novo toalhete com álcool.
- Segure o frasco para injetáveis de NULIBRY firmemente sobre a superfície de trabalho. Pegue na seringa com a água estéril para injetáveis e introduza lentamente a agulha no centro da tampa do frasco para injetáveis.
- Lentamente, empurre o êmbolo para empurrar a água estéril para injetáveis para dentro do frasco para injetáveis. Em seguida, retire cuidadosamente a agulha do frasco para



injetáveis. Elimine a agulha e seringa usadas imediatamente, como o seu farmacêutico lhe ensinou, para que ninguém se possa magoar. **Não** tente tapar a agulha. Consulte a secção 5 “**Como conservar NULIBRY**”

- Rode suave e continuamente o frasco para injetáveis até o pó se dissolver completamente. **Não** agite o frasco para injetáveis.



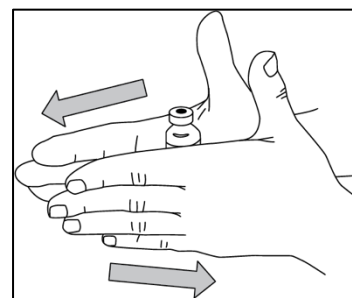
- **Repita os passos 4 a 6 se for necessário mais de 1 frasco de injetáveis de NULIBRY para preparar a dose prescrita de NULIBRY da criança.**
- **Utilize uma nova seringa de 5 ml e agulha para cada frasco para injetáveis de NULIBRY.**

Nota: Uma vez preparada, a solução de NULIBRY deve ser transparente e incolor a amarelo claro.

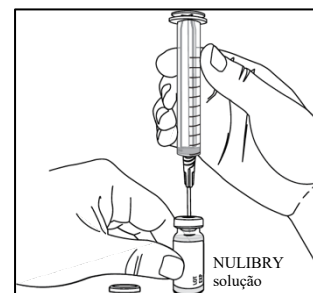
- **Não** utilize se a solução estiver descolorada, turva ou contiver partículas. Se a solução estiver descolorada, turva ou contiver partículas:
 - **Não** elimine o frasco para injetáveis porque o farmacêutico pode pedir-lhe que lho devolva.
 - Informe o seu farmacêutico e peça um frasco para injetáveis de substituição.

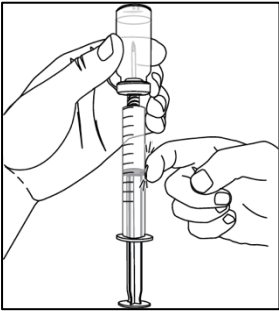
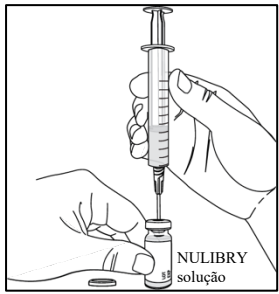
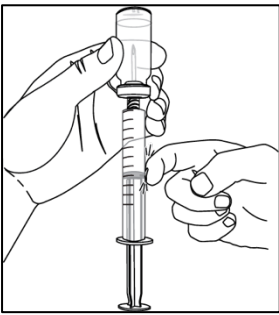
Passo 7: Prepare uma seringa com a dose prescrita de NULIBRY

- Se conservou a solução NULIBRY preparada no frigorífico, retire os frascos para injetáveis da solução NULIBRY preparada do frigorífico e deixe-os atingir a temperatura ambiente. Isto pode ser feito rodando suavemente cada frasco para injetáveis entre as suas mãos durante 3 a 5 minutos conforme indicado (não agitar), ou deixando os frascos para injetáveis ficarem à temperatura ambiente durante cerca de 30 minutos.
- Abra a embalagem que contém uma agulha estéril nova. **Não** remova ainda a tampa da agulha.
- Abra a embalagem que contém uma seringa descartável estéril que é suficientemente grande para conter o volume total de NULIBRY necessário para uma dose. Fixe a agulha à ponta da seringa com um movimento de aparafusar. **Não** remova ainda a tampa da agulha.
- Limpe a tampa de cada frasco para injetáveis de NULIBRY preparado com um novo toalhete com álcool.
- Retire a cobertura da agulha puxando a tampa diretamente para fora. **Não toque** na agulha nem deixe que a agulha toque em qualquer superfície.
- Segure a seringa com uma mão. Insira a agulha no centro da tampa do frasco para injetáveis NULIBRY e depois vire lentamente o frasco para injetáveis ao contrário.

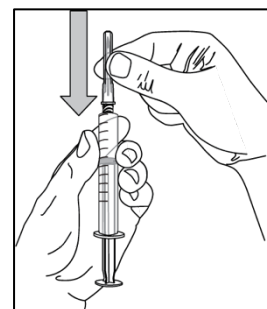
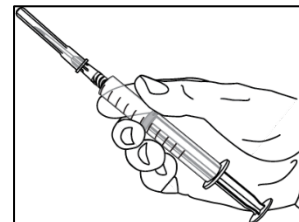
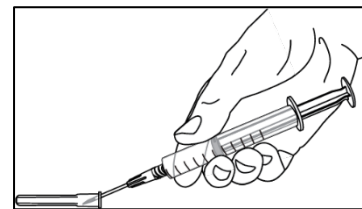


- Em seguida, mova a agulha de modo a que a ponta esteja na solução de NULIBRY. Puxe lentamente o êmbolo da seringa

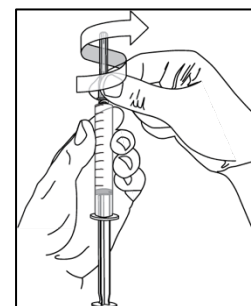


para encher a seringa com a quantidade da solução NULIBRY em ml para a dose prescrita para a criança. • Remova todas as bolhas de ar da seringa. Bata no corpo da seringa para que todas as bolhas subam para o topo do frasco para injetáveis. Empurre o êmbolo para cima para empurrar quaisquer bolhas de ar de volta para dentro do frasco. Certifique-se de que a quantidade correta da solução de NULIBRY foi extraída para a seringa. Se necessário, puxe o êmbolo ligeiramente para baixo até a quantidade prescrita da solução de NULIBRY estar na seringa.	
Siga os passos abaixo se for necessário mais de 1 frasco para injetáveis de NULIBRY para perfazer a quantidade total de solução necessária para 1 dose diária. • Retire a agulha e seringa do primeiro frasco para injetáveis de NULIBRY. Segure a seringa com uma mão. Insira a agulha no centro da tampa do frasco para injetáveis NULIBRY seguinte e depois vire lentamente o frasco para injetáveis ao contrário. • Em seguida, mova a agulha de modo a que a ponta esteja na solução de NULIBRY. Puxe lentamente o êmbolo da seringa para encher a seringa com a quantidade da solução NULIBRY em ml para a dose prescrita para a criança. • Remova todas as bolhas de ar da seringa. Bata no corpo da seringa para que todas as bolhas subam para o topo do frasco para injetáveis. Empurre o êmbolo para cima para empurrar quaisquer bolhas de ar de volta para dentro do frasco. Em seguida, verifique se a quantidade prescrita da solução de NULIBRY foi extraída para a seringa. Se necessário, puxe o êmbolo ligeiramente para baixo até a quantidade total prescrita da solução de NULIBRY estar na seringa. • Repita este passo se forem necessários frascos para injetáveis adicionais de NULIBRY para perfazer a dose da criança • Quando a agulha for retirada do último frasco para injetáveis de NULIBRY, toda a dose preparada de NULIBRY está numa seringa.	 

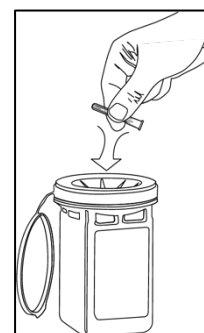
- Substitua a cobertura da agulha antes de retirar a agulha da seringa, colocando a cobertura numa superfície plana e deslizando a agulha para dentro da cobertura conforme indicado. Com uma mão, segure a seringa e use a agulha para “recolher” a tampa. Assim que a cobertura estiver na agulha, use a outra mão para fixar a cobertura no conector da agulha.



- Retire a agulha coberta da ponta da seringa com um movimento de aparafusar na direção da seta, conforme indicado.
Não toque na ponta da seringa depois de remover a agulha.



- Elimine adequadamente a agulha. Consulte a secção 5 “Como conservar NULIBRY”



- Deite fora o(s) frasco(s) para injetáveis de NULIBRY usado(s) após utilização, mesmo que ainda haja medicamentos no(s) frasco(s) para injetáveis, conforme indicações do seu farmacêutico. Não deite fora com o lixo doméstico.
- A dose de NULIBRY está agora pronta para ser administrada à criança.

Passo 8: Administrar uma dose de NULIBRY

- NULIBRY é administrado na veia da criança (via intravenosa), através de um dispositivo do tipo cateter colocado pelo seu médico.

• Quando NULIBRY é administrado através de uma bomba de perfusão, infundir NULIBRY a uma taxa de 1,5 ml por minuto. • Se a quantidade (volume) em ml da dose prescrita de NULIBRY para a criança for inferior a 2 ml, o seu médico pode indicar-lhe que administre NULIBRY injetando-o devagar com uma seringa. Siga as instruções do seu médico sobre como administrar a dose de NULIBRY ao seu filho por via de uma injeção lenta. • Siga as instruções do seu médico relativamente aos cuidados a ter com o dispositivo do tipo cateter de acesso intravenoso da criança antes e depois de administrar uma dose de NULIBRY.	
Passo 9: Registe a injeção Após administrar cada dose de NULIBRY, registe a informação sobre a dose num diário de infusão. Consulte a secção destas instruções de utilização chamada “Informação importante que precisa de saber antes de preparar e administrar NULIBRY.”	
Passo 10: Eliminação Depois da injeção, elimine de forma segura toda a solução de NULIBRY não utilizada, a seringa com o conjunto de injeção, o frasco para injetáveis e outros resíduos conforme as instruções do seu farmacêutico. Não deite fora com o lixo doméstico. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.	