

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NULIBRY 9,5 mg pulbere pentru soluție injectabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține bromhidrat de fosdenopterin dihidrat 12,5 mg echivalent cu fosdenopterin 9,5 mg.

După reconstituirea cu 5 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile, fiecare ml de soluție conține fosdenopterin 1,9 mg (1,9 mg/ml).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă (pulbere pentru injecție).

Pulbere de culoare albă până la galben pal.

Soluția reconstituită are un pH în intervalul 5-7, o vâscozitate de 1,0 cSt și osmolaritate în intervalul 260-320 mOsmol/kg

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

NULIBRY este indicat pentru tratamentul pacienților cu deficit de cofactor de molibden (MoCD) de tip A.

4.2 Doze și mod de administrare

NULIBRY trebuie administrat numai dacă pacientul are un diagnostic genetic confirmat sau un diagnostic prezumptiv de MoCD de tip A.

Pacienții cu diagnostic prezumptiv de MoCD de tip A trebuie să efectueze un test genetic pentru confirmarea diagnosticului de MoCD de tip A. Administrarea NULIBRY trebuie oprită dacă diagnosticul de MoCD de tip A nu este confirmat prin testare genetică.

Tratamentul cu NULIBRY trebuie inițiat și supravegheat în spital de către un profesionist din domeniul sănătății cu experiență în abordarea terapeutică a erorilor de metabolism congenitale. NULIBRY este o terapie de substituție de substrat cronică, destinată utilizării pe termen lung.

Doze

Copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 1 an (conform vârstei gestaționale)

La pacienții cu vârsta mai mică de un an, doza recomandată de NULIBRY este titrată pe baza vârstei gestaționale.

Pentru pacienții cu vârsta mai mică de 1 an, care sunt nou-născuți prematuri (vârsta gestațională <37 de săptămâni), doza inițială recomandată de NULIBRY este de 0,40 mg/kg/zi, administrată intravenos o dată pe zi. Doza trebuie titrată la doza țintă de 0,90 mg/kg/zi pe o perioadă de 3 luni, după cum se arată în Tabel 1.

Pentru pacienții cu vârsta mai mică de 1 an, care sunt nou-născuți la termen (vârsta gestațională ≥37 de săptămâni), doza inițială recomandată de NULIBRY este de 0,55 mg/kg/zi, administrată intravenos o dată pe zi. Doza trebuie titrată la doza țintă de 0,90 mg/kg/zi pe o perioadă de 3 luni, după cum se arată în Tabel 1.

Tabel 1 Doza inițială și programul de titrare a NULIBRY pentru pacienții cu vârsta mai mică de un an conform vârstei gestaționale

Programul de titrare	Nou-născut prematur (vârsta gestațională mai mică de 37 de săptămâni)	Nou-născut la termen (vârsta gestațională de 37 de săptămâni și peste)
Doza inițială	0,40 mg/kg o dată pe zi	0,55 mg/kg o dată pe zi
Doza în luna 1	0,70 mg/kg o dată pe zi	0,75 mg/kg o dată pe zi
Doza în luna 3	0,90 mg/kg o dată pe zi	0,90 mg/kg o dată pe zi

Copii și adolescenți cu vârsta de la 1 an la mai puțin de 18 ani și adulți

Doza recomandată de NULIBRY este de 0,90 mg/kg (pe baza greutății corporale efective) administrată intravenos o dată pe zi.

Doză omisă

Dacă este omisă o doză, aceasta se va administra cât mai curând posibil. Următoarea doză programată trebuie administrată la cel puțin 6 ore după administrarea dozei omise.

Mod de administrare

NULIBRY este numai pentru administrare intravenoasă.

NULIBRY este destinat administrării la o rată de perfuzie de 1,5 ml/minut după reconstituire cu 5 ml apă sterilă pentru preparate injectabile. Valori ale volumului dozei sub 2 ml pot necesita administrarea cu ajutorul seringii prin administrare intravenoasă lentă.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Dacă acest lucru este considerat adecvat de către un profesionist din domeniul sănătății, NULIBRY poate fi administrat la domiciliu de către persoana care asigură îngrijirea pacientului. Dacă NULIBRY este administrat de către o persoană care asigură îngrijirea/pacient, persoana care asigură îngrijirea/pacientul trebuie să citească și să urmeze cu atenție „Instrucțiunile pentru utilizator” privind prepararea, administrarea, păstrarea și eliminarea NULIBRY, furnizate în cutie.

Profesionistul din domeniul sănătății trebuie să calculeze și să furnizeze persoanei care asigură îngrijirea/pacientului volumul de NULIBRY în mililitri (ml) și numărul de flacoane necesar pentru fiecare doză, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Potențial pentru fotosensibilitate

Fotosensibilitatea este un risc potențial bazat pe studii *in vitro* și *in vivo* la animale, vezi pct. 5.3.

Pacienții tratați cu fosdenopterin sau persoanele care asigură îngrijirea acestora trebuie să fie sfătuiți ca pacienții să evite sau să reducă expunerea la lumina directă a soarelui și expunerea artificială la lumina UV (de exemplu, fototerapia UVA sau UVB) și să adopte măsuri de precauție (de exemplu, să utilizeze creme de protecție solară cu spectru larg de protecție solară și să poarte îmbrăcăminte, o pălărie și ochelari de soare cu protecție împotriva expunerii la soare). Persoanele care asigură îngrijirea/pacienții trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală imediat dacă pacientul dezvoltă o erupție cutanată tranzitorie sau dacă observă simptome de reacții de fotosensibilitate (înroșire, senzație de arsură a pielii, vezicule). Medicii trebuie să ia în considerare suplimentarea cu vitamina D din cauza utilizării de creme de protecție solară și îmbrăcăminte cu protecție solară și să sfătuiască persoana care asigură îngrijirea/pacienții în consecință.

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii clinice privind interacțiunile medicamentoase cu fosdenopterin.

Probabilitatea interacțiunilor dintre medicamente pe bază de metabolism și transportator cu fosdenopterin sunt minime și nu este probabil ca administrarea altor medicamente să afecteze farmacocinetica fosdenopterinului (vezi pct. 5.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcină

Datele provenite din utilizarea fosdenopterinului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

NULIBRY nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârstă fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă fosdenopterin/metaboliții acesteia se excretă în laptele uman.

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu NULIBRY având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitate

Nu s-au efectuat studii cu fosdenopterin privind fertilitatea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

NULIBRY nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse la medicament descrise în această secțiune au fost evaluate la 11 pacienți cu MoCD de tip A. Cea mai frecventă reacție adversă (>20%) observată în timpul studiilor clinice a fost reprezentată de complicațiile asociate cu dispozitivul, care au fost atribuite cateterului, nu fosdenopterinului. Niciun pacient nu a trebuit să întrerupă tratamentul din cauza evenimentelor adverse.

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse la medicament (RAM) observate sunt prezentate mai jos conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabel 2 prezintă cele mai frecvente RAM care au apărut la pacienții tratați cu NULIBRY.

Tabel 2 Reacții adverse raportate în funcție de ASO/TP și frecvență

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ($\geq 10\%$)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Complicații asociate cu dispozitivul

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Complicații asociate cateterului

Opt dintre cei zece pacienți tratați cu NULIBRY au prezentat cel puțin un eveniment advers asociat dispozitivului. Evenimentele raportate la mai mult de un pacient au inclus complicații asociate cu dispozitivul (7 pacienți), dislocarea dispozitivului și infecție la locul cateterului (3 pacienți fiecare) și extravazarea la nivelul locului cateterului, durere la locul cateterului, cateterizare venoasă centrală, secreții la nivelul locului cateterului, scurgere a dispozitivului, ocluzie a dispozitivului, bacteriemie, sepsis și infecție vasculară asociată dispozitivului (2 pacienți fiecare).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Doza maximă tolerată de NULIBRY nu a fost stabilită și nu există un antidot cunoscut pentru fosdenopterin. În cazul în care un pacient primește o doză de NULIBRY mai mare decât doza intenționată, se recomandă monitorizarea frecventă a semnelor vitale și a stării clinice timp de minimum 8 ore după administrarea dozei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupă farmacoterapeutică: Alte medicamente pentru tractul alimentar și metabolism, diverse medicamente pentru tractul alimentare și metabolism; codul ATC: A16AX19

Mecanism de acțiune

Pacienții cu MoCD de tip A prezintă mutații la nivelul genei Sintezei de cofactor de molibden 1 (MOCS1), care duce la sinteza deficitară dependentă de MOCS1A/B a substratului intermediar, cPMP. Terapia de substituție a substratului cu NULIBRY oferă o sursă exogenă de cPMP, care este convertit la molibdopterină. Molibdopterina este apoi convertită la cofactor de molibden, care este necesar pentru activarea enzimelor dependente de molibden, inclusiv sulfat-oxidază (SOX), o enzimă care reduce nivelurile de sulfiți neurotoxici.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea NULIBRY și a rcPMP a fost evaluată într-o analiză combinată a celor 15 pacienți cu MoCD confirmat genetic, cărora li s-a administrat terapie de substituție a substratului cu NULIBRY și/sau rcPMP, care are aceeași fracțiune activă ca fosdenopterina și este considerată a fi echivalentă terapeutic cu NULIBRY.

Dintre cei 15 pacienți tratați incluși în analiza combinată, 47% erau bărbați, 73% erau albi și 27% erau asiatici; vârsta gestațională medie a fost de 39 de săptămâni (interval între 35 și 41 de săptămâni). Vârsta mediană la diagnosticul genetic a fost de 4 zile la cei 15 pacienți și a inclus 6 pacienți cu diagnostic prenatal.

Supraviețuirea generală este prezentată în Tabel 3.

Tabel 3 Supraviețuire generală la pacienții cu MoCD de tip A tratați cu NULIBRY sau rcPMP

	NULIBRY (sau rcPMP) (n=15)
Număr de decese (%)	2 (13,3%)
Probabilitate de supraviețuire Kaplan Meier	
1 an	93%
3 ani	86%
Durata medie de supraviețuire (luni) (Mediană; Min, Max)	73,2 (64,4; 0, 162)

Abrevieri: Î=interval de încredere; rcPMP=cPMP recombinant derivat din *Escherichia coli*.

Descoperirile analizei generale a supraviețuirii au fost comparate cu un grup de control netratat cu evoluție naturală. În general, supraviețuirea a fost prelungită semnificativ la pacienții cărora li s-a administrat NULIBRY în comparație cu grupul de control netratat cu evoluție naturală.

Comparativ cu grupul netratat cu evoluție naturală, pacienții cărora li s-a administrat NULIBRY au avut o probabilitate mai crescută de a fi ambulatorii, de a se alimenta pe cale orală, de a crește în greutate, de a progresa din punct de vedere al dezvoltării și de a ajunge la o circumferință a capului mai apropiată de a celor cu vârstă corespundătoare. Leziunile neurologice care au avut loc înainte de terapie, inclusiv *in utero*, nu sunt reversibile.

Markeri biologici din urină ai MoCD

Tratamentul cu NULIBRY a dus la o reducere a concentrațiilor de S-sulfocisteină (SSC) la pacienții cu MoCD de tip A, iar reducerea a fost susținută cu tratament pe termen lung pe parcursul a 48 de luni. Nivelul inițial al SSC urinar normalizat la creatinină a fost caracterizat la doi pacienți cu o valoare

medie de 92,0 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$. După tratamentul cu NULIBRY (n=15), media valorilor $\pm$ AS ale SSC urinar normalizate la creatinină a variat de la 12,9 ($\pm 7,3$) la 8,6 ($\pm 5,8$) $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ din Luna 3 până la ultima vizită.

Grupele de adolescenți și adulți

Datele provenite de la adolescenți cu vârsta de la 12 ani până la mai puțin de 18 ani și adulți sunt limitate.

Condiții excepționale

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica fosdenopterinei la subiecții adulți sănătoși după un singură administrare intravenoasă de fosdenopterină este rezumată în Tabel 4. Aria de sub curba concentrației plasmatice (ASC) și concentrația plasmatică maximă (C_{max}) de fosdenopterin au crescut aproximativ proporțional cu dozele în creștere.

Tabel 4 Parametrii farmacocinetici medii (AS) după o singură doză intravenoasă doză de fosdenopterin la subiecți sănătoși

Parametri	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)
ASC _{0-inf} (ng*oră/ml)	523 (75)	1790 (213)	5960 (1820)

¹ Dozele de 0,075 mg/kg, 0,24 mg/kg și 0,68 mg/kg sunt de 0,08, 0,27 și respectiv 0,76 de ori mai mari decât doza maximă recomandată.

Distribuție

Volumul de distribuție (Vd) al fosdenopterinei a fost de aproximativ 300 ml/kg. Legarea proteinelor plasmatice de fosdenopterin a variat între 6 și 12%.

Metabolizare

Fosdenopterin este metabolizată predominant prin procese de degradare neenzimatică la un produs de oxidare inactiv de cPMP endogen.

Investigarea potențialului de interacțiune medicamentoasă

Potențialul interacțiunilor medicamentoase pe baza interacțiunilor citocromului P450 (CYP) și/sau a transportorilor a fost studiat într-un număr de studii *in vitro*.

Fosdenopterina nu inhibă izoenzimele CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 sau CYP3A4/5 la testarea *in vitro* la nivelul microzomilor ficatului uman. Nu a existat o inhibare directă sau dependent de timp sau de metabolism a acestor izoenzime, iar valorile jumătății concentrației inhibitorii maxime (CI_{50}) au fost raportate ca $>500 \mu\text{M}$. Fosdenopterinul nu a demonstrat inducerea CYP1A2, CYP2B6 sau CYP3A4. Tratamentul hepatocitelor umane cultivate cu până la 100 μM fosdenopterin a produs o creștere redusă sau nicio creștere a ARNm al CYP1A2, CYP2B6 sau CYP3A4 și a nivelurilor de activitate enzimatică.

Fosdenopterin nu inhibă transportorii de eflux sau transportori de absorbție. Inhibarea gp P, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 (20 μM), OAT3, MATE1 și MATE2-K (20 μM) a fost raportată ca $<10\%$ la 200 μM , în timp ce cPMP a demonstrat o ușoară inhibare a MATE2-K (25%) și OAT1

(33%) la 200 µM. Fosdenopterinul nu este un substrat al gp P, BCRP, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2 sau MATE2-K și este, posibil, un substrat slab pentru MATE1.

Eliminare

Clearance-ul (CL) total mediu la nivelul organismului al fosdenopterinei a variat între 167 și 195 ml/oră/kg. Timpul mediu de înjumătățire a fosdenopterinelui a variat între 1,2 și 1,7 ore.

Clearance renal al fosdenopterinelui reprezintă aproximativ 40% din clearance-ul total la nivelul organismului.

Grupe speciale de pacienți

Nu s-au efectuat studii pentru evaluarea farmacocineticii fosdenopterinelui la grupele specifice de pacienți, identificate prin rasă, vârstă sau prezența insuficienței renale sau hepatice. Efectul insuficienței renale și hepatice asupra farmacocineticii fosdenopterinelui nu este cunoscut.

Copii și adolescenți

Proprietățile farmacocinetice ale fosdenopterinelui la pacienții cu MoCD de tip A copii sunt similare la subiecții adulți sănătoși.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate la animalele tinere și genotoxicitatea.

Carcinogenitate

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu fosdenopterin.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării

Nu au fost efectuate studii cu fosdenopterin privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Fototoxicitate

Fosdenopterinul a fost fototoxic *in vitro* și *in vivo*. La șobolan au fost observate reacții cutanate (eritem, edem, descumare și escare) și modificări oftalmologice și histopatologice după radiațiile UV.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid ascorbic (E300)

Manitol (E421)

Sucroză

Acid clorhidric (E507) (pentru ajustarea pH-ului)

Hidroxid de sodiu (E524) (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

2 ani

După reconstituire

NULIBRY reconstituit poate fi păstrat la temperatura camerei (15 °C - 25 °C) sau la frigider (2 °C - 8 °C) timp de până la 4 ore, incluzând timpul de administrare a perfuziei. A nu se congela NULIBRY după reconstituire. A nu se agita.

Stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată timp de până la 4 ore la temperaturi de 2 °C până la 8 °C sau 15 °C până la 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare pe parcursul utilizării și înainte de utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu ar trebui să fie mai mari decât condițiile menționate mai sus, atunci când reconstituirea s-a efectuat în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flacon nedeschis

A se păstra la congelator la temperaturi de -25 °C până la -10 °C.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și prima deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă transparentă de tip I de 10 ml cu sigiliu din aluminiu și dop din cauciuc butilic.

Mărimea ambalajului 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fiecare flacon este destinat exclusiv unei singure utilizări și excesul de medicament neutilizat trebuie eliminat corespunzător. Pacientului i se vor furniza apă sterilă pentru preparate injectabile, seringi, vârfuri ale acului și tampoane cu alcool.

Reconstituire

NULIBRY trebuie reconstituit cu 5 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile înainte de utilizare. NULIBRY reconstituit nu trebuie agitat sau încălzit. În timpul pregătirii trebuie utilizată tehnica aseptica și trebuie urmate aceste instrucțiuni:

1. Trebuie determinate doza totală, numărul de flacoane necesar și volumul total al dozei reconstituite pe baza greutatei pacientului și a dozei prescrise. Valorile volumului total al dozei pot varia de la 0,4 ml pentru un nou-născut prematur cu greutatea de 2 kg (0,40 mg/kg/ zi) la 23,7 ml pentru un adult cu greutatea de 50 kg (0,90 mg/kg/zi). Vezi pct. 4.2. Numărul de flacoane care trebuie reconstituite se determină în funcție de doza pacientului împărțită la 9,5 mg/flacon (conținutul unui flacon). Dacă numărul de flacoane calculate include o fracțiune, trebuie rotunjit la următorul număr întreg.

2. Trebuie scos din congelator numărul necesar de flacoane pentru a le permite să ajungă la temperatura camerei (prin rotirea ușoară a fiecărui flacon între mâini timp de 3 până la 5 minute (a nu se agita) sau lăsarea la temperatura camerei timp de aproximativ 30 de minute).
3. Fiecare flacon de NULIBRY trebuie reconstituit cu 5 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile. Fiecare flacon este reconstituit prin injectarea lentă a 5 ml de apă pentru preparate injectabile în interiorul peretelui fiecărui flacon. Flaconul trebuie să fie rotit ușor și continuu până când pulberea este complet dizolvată. Flaconul nu trebuie agitat. După reconstituire, concentrația finală a soluției reconstituite de NULIBRY este 9,5 mg/5 ml (1,9 mg/ml). Trebuie administrat numai volumul care corespunde dozei recomandate.
4. NULIBRY reconstituit este o soluție incoloră până la galben pal. NULIBRY trebuie inspectat vizual pentru a depista eventuala prezență a unor particule și modificări de culoare înainte de administrare. NULIBRY nu trebuie utilizat dacă sunt prezente particule sau dacă soluția prezintă modificări de culoare.
5. Trebuie administrată doza totală reconstituită.

Dacă NULIBRY reconstituit este ținut la frigider, va fi lăsat să ajungă la temperatura camerei înainte de administrare (prin rotirea ușoară a fiecărui flacon între mâini timp de 3 până la 5 minute (a nu se agita) sau lăsarea la temperatura camerei timp de aproximativ 30 de minute).

Administrare

NULIBRY este destinat administrării de către un profesionist din domeniul sănătății. Dacă acest lucru este considerat adecvat de către un profesionist din domeniul sănătății, NULIBRY poate fi administrat la domiciliu de către persoana care asigură îngrijirea pacientului (vezi pct. 4.2). Dacă NULIBRY poate fi administrat de către o persoană care asigură îngrijirea/pacient, persoana care asigură îngrijirea/pacientul trebuie să citească instrucțiunile detaliate privind prepararea, administrarea, păstrarea și eliminarea NULIBRY.

NULIBRY este numai pentru administrare intravenoasă. NULIBRY trebuie administrat cu tubulatură fără di(2-etilhexil)ftalat) DEHP cu un filtru de 0,2 microni. NULIBRY nu trebuie amestecat cu alte medicamente (rețineți că NULIBRY este reconstituit cu apă sterilă pentru preparate injectabile). NULIBRY nu trebuie administrat sub formă de perfuzie cu alte medicamente.

NULIBRY este administrat printr-o pompă cu seringă cu o viteză de 1,5 ml pe minut.

Valori ale volumului dozei sub 2 ml pot necesita administrarea cu ajutorul seringii prin administrare intravenoasă lentă.

Administrarea NULIBRY trebuie finalizată în decurs de 4 ore de la reconstituire.

Eliminarea medicamentului și a componentelor auxiliare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual, incluzând materialele utilizate pentru reconstituire și administrare, trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ)

EU/1/22/1684/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15-09-2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA
MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL
AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Sciensus International B.V.
Bijsterhuizen 3142
6604 LV Wijchen,
Olanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoarte periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107 lit. c (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervenții de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

Înainte de lansarea NULIBRY în fiecare stat membru, Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să convină cu Autoritatea națională competentă conținutul și formatul materialelor educaționale, incluzând suporturile de comunicare, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului.

Materialele educaționale au scopul de a reduce la minimum erorile de medicație.

DAPP se va asigura că în fiecare stat membru în care este pus pe piață NULIBRY tuturor pacienților/persoanelor care asigură îngrijirea, legat de care se preconizează că vor utiliza NULIBRY

în contextul de la domiciliu, li se furnizează următoarele materiale educaționale care vor fi distribuite prin intermediul profesionistului din domeniul sănătății:

- Instrucțiuni de utilizare
- Jurnal de perfuzie

Instrucțiuni de utilizare:

- Informații importante pe care trebuie să le cunoască pacientul/persoana care asigură îngrijirea înainte de prepararea și administrarea NULIBRY;
- Instrucțiuni privind timpul în care trebuie administrat medicamentul;
- O descriere a solventului pentru reconstituire;
- Timpul de administrare necesar după reconstituire;
- Instrucțiuni pas cu pas (cu ilustrații vizuale pentru majoritatea pașilor, caractere și spații albe).

Jurnal de perfuzie:

- Trebuie să funcționeze, de asemenea, ca instrument de comunicare între medic, pacient și persoana care asigură îngrijirea în vederea monitorizării siguranței și ca măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului.
- Acest document va conține elemente care includ
 - numerele de contact de urgență,
 - doza prescrisă și schema furnizată de medicul curant,
 - înregistrarea administrării medicamentului de către persoana care asigură îngrijirea, incluzând datele, dozele administrate, evenimentele adverse și erorile de medicație și complicațiile de administrare în contextul de la domiciliu.

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE

Aceasta fiind o autorizare în „condiții excepționale” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (8) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să pună în aplicare, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a asigura monitorizarea adecvată a siguranței și eficacității Nulibry în tratamentul pacienților cu deficit de cofactor de molibden (MoCD) de tip A, DAPP va furniza actualizări anuale cu privire la orice noi informații referitoare la siguranța și eficacitatea Nulibry.	Anual (cu reevaluare anuală)
Studiu de siguranță non-intervențional post-autorizare (SSPA): pentru a caracteriza suplimentar siguranța și eficacitatea pe termen lung pentru Nulibry DAPP trebuie să efectueze și să depună rezultatele unui studiu observațional, prospectiv la pacienți cu deficit de cofactor de molibden (MoCD) de tip A tratați cu Nulibry.	Anual (cu reevaluare anuală)

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

NULIBRY 9,5 mg pulbere pentru soluție injectabilă
fosdenopterin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare flacon conține bromhidrat de fosdenopterină dihidrat echivalent cu fosdenopterin 9,5 mg.
După reconstituirea cu 5 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile, fiecare ml de concentrat conține bromhidrat de fosdenopterin dihidrat echivalent cu fosdenopterin 1,9 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acid ascorbic, manitol, sucroză, acid clorhidric, hidroxid. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție injectabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare intravenoasă după reconstituire.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la congelator la temperaturi de -25 °C până la 10 °C
A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

TMC Pharma (EU) Ltd

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ)

EU/1/22/1684/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

NULIBRY 9,5 mg pulbere pentru injecție
fosdenopterin
Pentru administrare i.v. după reconstituire

2. MOD DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă după reconstituire.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

9,5 mg

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

NULIBRY 9,5 mg pulbere pentru soluție injectabilă. fosdenopterin

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră și copilul dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră observați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este NULIBRY și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați NULIBRY
3. Cum să utilizați NULIBRY
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează NULIBRY
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este NULIBRY și pentru ce se utilizează

Ce este NULIBRY:

NULIBRY conține substanța activă fosdenopterin.

NULIBRY este administrat persoanelor cu boala genetică deficit de cofactor de molibden (MoCD) de tip A. Se administrează persoanelor atunci când medicii suspectează că acestea pot avea MoCD de tip A. Administrarea trebuie continuată pe toată durata vieții dacă este confirmat MoCD de tip A prin testare genetică.

Ce este deficitul de cofactor de molibden (MoCD) de tip A:

MoCD de tip A este o eroare rară din naștere a proceselor chimice naturale de care are nevoie organismul dumneavoastră pentru a funcționa (metabolism). Semnele acestei boli genetice apar de obicei la scurt timp după naștere și includ dificultăți de alimentare și convulsii. Alte semne sunt reprezentate de nivelul scăzut de conștientizare sau reacție la mediu, o creștere a reacțiilor de tresărire la un eveniment brusc, precum și de slăbiciune sau rigiditate musculară.

MoCD de tip A rezultă dintr-o eroare la nivelul genei numite MOCS1. Aceasta oprește organismul să producă o substanță esențială numită piranopterină monofosfat ciclică. Atunci când această substanță lipsește, anumiți compuși (sulfiți) formați în corp nu pot fi descompuși. Acești compuși sunt toxici pentru creier și pot afecta în mod negativ sau întârzia dezvoltarea unui copil.

Cum funcționează NULIBRY:

NULIBRY furnizează substanța lipsă de care organismul dumneavoastră sau al copilului dumneavoastră are nevoie pentru a descompune compușii sulfiți dăunători.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați NULIBRY

Nu utilizați NULIBRY

- dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră sunteți (este) alergic la fosdenopterin sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte de a utiliza NULIBRY, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

Pacienții care utilizează NULIBRY pot deveni sensibili la lumina directă a soarelui și la lumina ultravioletă. În timpul tratamentului cu fosdenopterină, pacienții trebuie să evite expunerea la lumina soarelui și să utilizeze creme de protecție solară, să poarte îmbrăcăminte de protecție și ochelari de soare atunci când sunt expuși la soare. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră dezvoltă (dezvoltă) o erupție trecătoare pe piele, înroșire sau bășici pe zonele de piele expuse la soare sau dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră prezentați (prezintă) o senzație de arsură a pielii.

Din cauza utilizării de creme de protecție solară și îmbrăcăminte de protecție, medicul dumneavoastră vă poate prescrie cantități suplimentare de vitamina D, după cum este necesar.

NULIBRY împreună cu alte medicamente

Este puțin probabil ca NULIBRY să aibă o influență asupra altor medicamente sau să fie influențat de acestea. Cu toate acestea, spuneți medicului copilului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră ia, a luat recent sau s-ar putea să ia orice alte medicamente.

NULIBRY conține Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați NULIBRY

Cum se administrează NULIBRY

NULIBRY este injectat într-o venă printr-un cateter.

Un medic care este experimentat în abordarea erorilor de metabolism din naștere va începe și va supraveghea tratamentul cu NULIBRY.

NULIBRY poate fi administrat acasă. Înainte de a face acest lucru pentru prima dată, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va instrui cum să preparați medicamentul și să (vă) administrați dumneavoastră sau copilului dumneavoastră o doză de NULIBRY.

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a instruit medicul dumneavoastră sau asistenta medicală. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră nu sunteți (este) sigur cum să utilizați (să utilizeze) NULIBRY.

Cât trebuie să utilizați

Doza depinde de vârsta și greutatea corporală a copilului dumneavoastră. Va trebui să administrați doza o dată în fiecare zi. Medicul dumneavoastră va calcula doza corectă care trebuie administrată.

Dacă utilizați mai mult NULIBRY decât trebuie

Dacă credeți că este posibil ca dumneavoastră sau copilului dumneavoastră să vi se fi administrat mai mult NULIBRY decât vi s-a prescris, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Dacă ați uitat să administrați o doză de NULIBRY.

Dacă este omisă o doză de NULIBRY, administrați doza omisă cât mai curând posibil. Așteptați cel puțin 6 ore înainte de a administra următoarea doză.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă apare vreuna dintre reacțiile adverse sau dacă observați orice reacții adverse nemenționate în acest prospect.

Următoarele reacții adverse sunt foarte frecvente și sunt asociate dispozitivului de injectare (cateter), nu medicamentului. Acestea pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane:

- Probleme asociate cateterului, cum ar fi durerea, secreția, înroșirea sau inflamația

Complicații asociate cateterului

Dumneavoastră sau copilul dumneavoastră veți (va) avea un dispozitiv de injectare (dispozitiv de tip cateter). Acesta este utilizat pentru a injecta medicamente în sângele dumneavoastră sau al copilului dumneavoastră. Dumneavoastră sau copilul dumneavoastră puteți (poate) dezvolta complicații legate de cateter. Vă rugăm să urmați instrucțiunile medicului dumneavoastră sau ale asistentei medicale privind modul de îngrijire a acestui dispozitiv înaintea administrării unei doze de NULIBRY și după aceasta.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă observați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează NULIBRY

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Flacon nedeschis

A se păstra la congelator la temperaturi de -25 °C - -10 °C.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Păstrarea NULIBRY reconstituit (amestecat)

NULIBRY reconstituit poate fi păstrat la temperatura camerei (15 °C - 25 °C) sau la frigider (2 °C - 8 °C) timp de până la 4 ore, incluzând timpul necesar pentru administrarea NULIBRY.

Dacă NULIBRY reconstituit este ținut la frigider, va fi lăsat să ajungă la temperatura camerei (prin rotirea ușoară a fiecărui flacon între mâini timp de 3 până la 5 minute (a nu se agita) sau lăsarea la temperatura camerei timp de aproximativ 30 de minute) înainte de administrarea NULIBRY.

- A nu se încălzi.
- A nu se congela NULIBRY după reconstituire.
- A nu se agita.

Soluția reconstituită trebuie să fie o soluție limpede și incoloră până la galben pal. Nu utilizați acest medicament dacă observați particule sau dacă soluția prezintă modificări de culoare.

Nu aruncați niciun medicament sau material rezidual, inclusiv materialele utilizate pentru reconstituire și administrare pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține NULIBRY

- Substanța activă este fosdenopterină 9,5 mg. Fiecare flacon conține bromhidrat de fosdenopterin dihidrat echivalent cu fosdenopterin 9,5 mg.
- Celelalte componente sunt: acid ascorbic (E300), manitol (E421), sucroză, acid clorhidric (E507), hidroxid de sodiu (E524) (vezi pct. 2 „NULIBRY conține sodiu”).

Cum arată NULIBRY și conținutul ambalajului

NULIBRY este o pulbere pentru soluție injectabilă (pulbere pentru injecție) de culoare albă până la galben pal.

Fiecare ambalaj conține un flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Sciensus International B.V.
Bijsterhuizen 3142
6604 LV Wijchen,
Olanda

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile despre acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

Următoarele informații sunt destinate preparării și administrării NULIBRY:

Instrucțiuni de utilizare privind modul de preparare și administrare a NULIBRY.

Citiți aceste instrucțiuni de utilizare înainte de a reconstitui (a amesteca) și a administra o doză de NULIBRY pentru prima dată și de fiecare dată când obțineți un nou stoc de NULIBRY. Aceste informații nu înlocuiesc discuția cu medicul dumneavoastră cu privire la afecțiunea medicală a copilului dumneavoastră sau tratamentul acestuia. Adresați-vă întotdeauna medicului dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Medicul dumneavoastră trebuie să vă arate modul corect de a prepara și administra doza prescrisă de NULIBRY a copilului dumneavoastră înainte ca dumneavoastră să faceți acest lucru pentru prima dată.

NULIBRY este administrat în vena copilului dumneavoastră (intravenos), printr-un dispozitiv de tip cateter care este plasat de medicul dumneavoastră sau asistenta medicală. Respectați întotdeauna instrucțiunile specifice furnizate de medicul dumneavoastră sau asistenta medicală.

Informații importante pe care trebuie să le cunoașteți înainte de a prepara și a administra NULIBRY:

- Doza de NULIBRY a copilului dumneavoastră se bazează pe vârstă și greutate corporală. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală va calcula cantitatea de NULIBRY necesară pentru fiecare doză pentru copilul dumneavoastră. Cantitatea de NULIBRY necesară pentru fiecare doză și numărul de flacoane necesare pentru a prepara fiecare doză se poate schimba la fiecare vizită cu medicul dumneavoastră. Doza va fi măsurată drept numărul de mililitri (ml) de soluție pe care trebuie s-o administrați.
- Dacă dumneavoastră sau persoana care asigură îngrijirea copilului dumneavoastră administrați (administrează) NULIBRY la domiciliu, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va sugera să păstrați jurnal de perfuzie care să includă cel puțin:
 - data fiecărei doze de NULIBRY
 - numărul de flacoane folosit pentru a prepara fiecare doză
 - numărul lotului din fiecare flacon de NULIBRY utilizat
 - cantitatea totală (numărul de ml) de NULIBRY care a fost administrată (administrat)
 - ora de începere și de încheiere a administrării dozei
 - un loc pentru colectarea evenimentelor adverse, a erorilor de medicație și a complicațiilor la administrare

Asigurați-vă că păstrați aceste informații la zi atunci când se modifică doza. Aduceți jurnalul de perfuzie la fiecare vizită de urmărire împreună cu medicul dumneavoastră.

Asigurați-vă că medicul dumneavoastră sau farmacistul completează următoarele informații în jurnalul de perfuzie:

- doza de NULIBRY a copilului dumneavoastră în mililitri (ml)
- numărul de flacoane necesar pentru a prepara fiecare doză
- NULIBRY este furnizat sub formă de pulbere într-un flacon. Fiecare flacon din NULIBRY trebuie preparat cu 5 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile și trebuie obținută o soluție înainte de utilizare.
Nu preparați soluția cu nimic altceva decât apa sterilă pentru preparate injectabile.

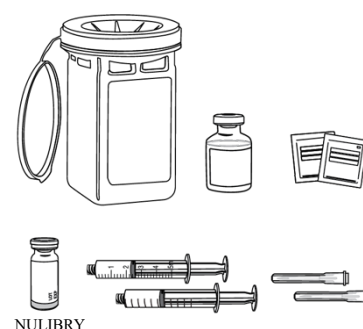
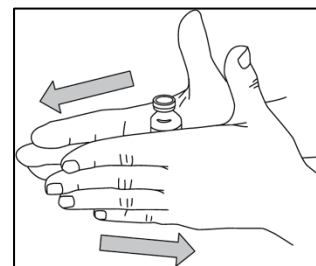
NULIBRY trebuie administrat în decurs de 4 ore după prepararea soluției. Puteți păstra soluția preparată de NULIBRY la temperatura camerei sau la frigider, timp de până la 4 ore, incluzând timpul necesar pentru administrarea dozei. Dacă nu administrați doza preparată de NULIBRY în decurs de 4 ore, întreaga soluție preparată trebuie aruncată. Consultați pct. 5 a prospectului „Cum se păstrează NULIBRY”.

Prepararea pentru administrarea NULIBRY

Pasul 1: Colectați materialele

- Utilizați o suprafață de lucru curată și plană.

- Scoateți din congelator numărul corect de flacoane de NULIBRY necesară pentru a prepara doza prescrisă a copilului dumneavoastră. Este posibil să aveți nevoie de mai mult de 1 flacon pentru a prepara cantitatea totală necesară pentru 1 doză. Lăsați flacoanele de NULIBRY să ajungă la temperatura camerei. Acest lucru se poate face prin rotirea ușoară a flaconului între mâini, timp de 3 până la 5 minute, conform ilustrației sau lăsând flacoanele să stea la temperatura camerei timp de aproximativ 30 de minute.
- Adunați materiale necesare pentru a prepara și administra o doză de NULIBRY:
 - 1 flacon de apă sterilă pentru preparate injectabile pentru fiecare flacon de NULIBRY necesar pentru 1 doză.
 - Verificați data de expirare pe flaconul de NULIBRY. Nu utilizați flaconul dacă data de expirare este depășită.
 - Nu utilizați flaconul dacă sigiliul detașabil de pe flacon este rupt sau lipsește.
 - 1 seringă sterilă de 5 ml pentru fiecare flacon de NULIBRY necesar pentru 1 doză, utilizată pentru a prepara NULIBRY cu apă sterilă pentru preparate injectabile
 - O a doua seringă sterilă suficient de mare pentru a include cantitatea totală de NULIBRY necesară pentru o doză. Medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacistul trebuie să vă spună ce mărime și tip de seringă să utilizați.
 - ace sterile (calibru recomandat de 18)
 - tamponane cu alcool
 - mănuși, dacă medicul sau asistenta dumneavoastră v-a instruit să purtați mănuși când preparați și administrați NULIBRY
 - 1 set pentru administrare intravenoasă care necesită tubulatură specifică fără di(2-etilhexil)ftalat (DEHP) cu un filtru de 0,2 microni
 - 1 pompă de perfuzie utilizată pentru a administra doza de NULIBRY conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră
 - alte materiale, dacă medicul dumneavoastră vă recomandă să îngrijiți corespunzător dispozitivul intravenos de tip cateter al copilului dumneavoastră înainte și după administrarea unei doze de NULIBRY
 - Orice alte materiale furnizate de farmacistul dumneavoastră pentru a arunca medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.



Pasul 2: Spălați-vă pe mâini

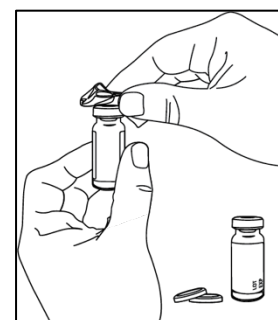
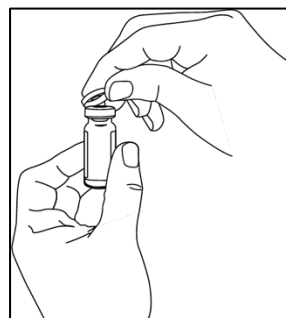
- Spălați-vă bine mâinile cu săpun și apă. Folosiți un prosop curat pentru a vă usca mâinile sau lăsați-le să se usuce la aer.
- Dacă vi s-a spus să purtați mănuși pentru a prepara și administra NULIBRY, puneți-le acum.

Pasul 3: Preparați flacoanele

- Scoateți capacul detașabil din fiecare flacon de apă sterilă pentru preparate injectabile necesar.

- Curățați dopul din cauciuc al fiecărui flacon cu un tampon cu alcool și lăsați-l să se usuce la aer. Nu suflați pe dop pentru a-l usca mai repede.

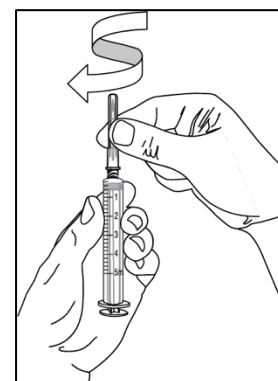
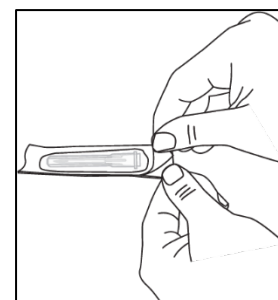
Notă: Dacă atingeți dopul flaconului, va trebui să îl curățați din nou cu un tampon cu alcool.



Pasul 4: Pregătiți seringă utilizată pentru extragerea apei sterile pentru preparate injectabile

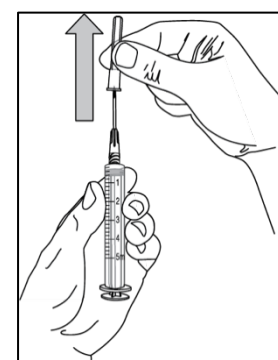
- Deschideți ambalajul care conține un ac. **Nu** scoateți încă protecția acului.

- Deschideți ambalajul care conține o seringă de 5 ml. Atașați acul la vârful seringii prin înșurubare, răsucind în direcția săgeții, conform ilustrației. Acul și seringă pot arăta diferit față de cele ilustrate.

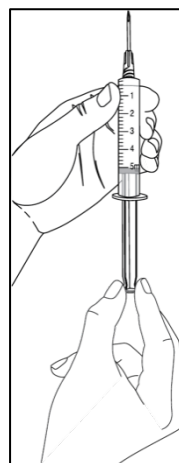


Pasul 5: Umpleți seringă cu apă sterilă pentru preparate injectabile

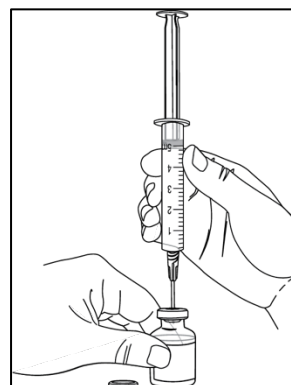
- Scoateți protecția acului trăgând drept de protecție. **Nu** atingeți acul și nu lăsați acul să atingă nicio suprafață.



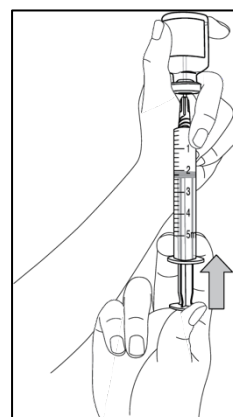
- Țineți corpul seringii cu o mână. Folosiți cealaltă mână pentru a trage înapoi pistonul seringii până când partea superioară a pistonului ajunge la linia de 5 ml de pe seringă.



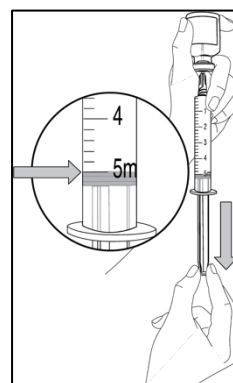
- Țineți flaconul de apă sterilă pentru preparate injectabile cu fermitate pe suprafața de lucru și introduceți acul în centrul dopului flaconului.



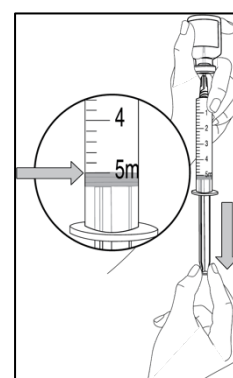
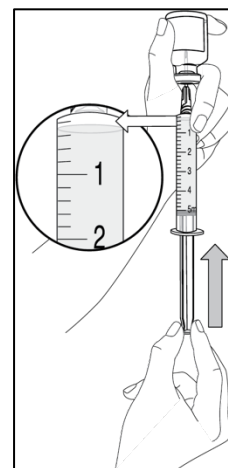
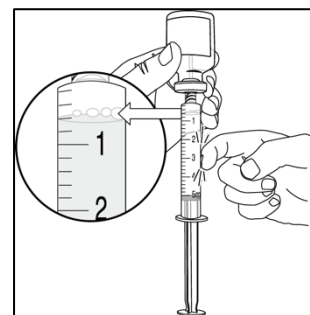
- Întoarceți încet flaconul cu capul în jos. Verificați ca vârful acului să nu se afle în apă. Apoi apăsați pistonul pentru a împinge tot aerul din seringă în flacon.



- Apoi mișcați acul astfel încât vârful să se afle în apă. Trageți încet de pistonul seringii pentru a umple seringă cu 5 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile.

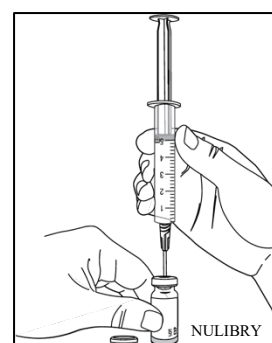


- Loviți ușor seringa cu degetele până când bulele de aer se ridică în partea superioară a seringii, apoi împingeți ușor pistonul pentru a scoate aerul din seringă.
- După îndepărtarea bulelor de aer, verificați seringă pentru a vă asigura că în seringă se află 5 ml de soluție înainte de a scoate acul din flacon. Continuați să extrageți lichid până ce ajungeți la 5 ml. Nu utilizați o cantitate mai mică.



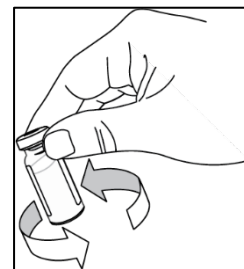
Pasul 6: Reconstituiți NULIBRY

- Scoateți capsă detașabilă de pe flaconul de NULIBRY.
- Ștergeți dopul de cauciuc de pe flaconul de NULIBRY cu un tampon nou cu alcool.
- Țineți flaconul de NULIBRY ferm pe suprafața de lucru. Luați seringă cu apă sterilă pentru preparate injectabile și introduceți lent acul în centrul dopului fiolei.
- Împingeți lent pistonul până la capăt pentru a împinge apa sterilă pentru preparate injectabile în flacon. Apoi scoateți cu atenție acul din flacon. Aruncați imediat acul și seringă utilizate după cum v-a instruit farmacistul, astfel încât nimeni



să nu poată fi rănit. **Nu** încercați să puneți la loc capacul pe ac. Vezi pct. 5 „Cum se păstrează NULIBRY”

- Rotiți ușor flaconul continuu până când pulberea este complet dizolvată. **Nu** agitați flaconul.



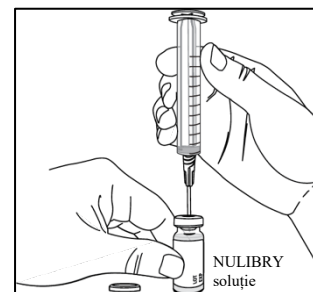
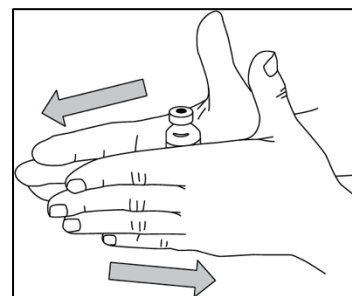
- Repetați pașii de la 4 la 6 dacă este necesar mai mult de 1 flacon de NULIBRY pentru a prepara doza de NULIBRY prescrisă pentru copilul dumneavoastră.
- Utilizați o seringă nouă de 5 ml și un ac nou pentru fiecare flacon de NULIBRY.

Notă: După preparare, soluția de NULIBRY trebuie să fie limpede și incoloră până la galben pal.

- **Nu** utilizați soluția prezintă modificări de culoare, este tulbure sau dacă prezintă particule. Dacă soluția prezintă modificări de culoare, este tulbure sau dacă prezintă particule:
 - **Nu** aruncați flaconul deoarece farmacistul vă poate cere să îl returnați.
 - Spuneți farmacistului dumneavoastră și solicitați un flacon de înlocuire.

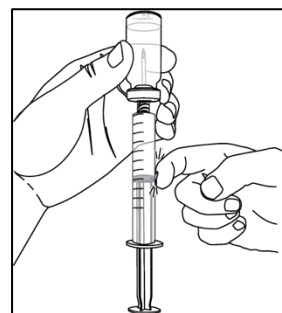
Pasul 7: Preparați o seringă cu doza prescrisă de NULIBRY

- Dacă ați păstrat soluția preparată de NULIBRY în frigider, scoateți flacoanele de soluție preparată de NULIBRY din frigider și lăsați-le să ajungă la temperatura camerei. Acest lucru se poate face prin rotirea ușoară a flaconului între mâini, timp de 3 până la 5 minute (a nu se agita), conform ilustrației sau lăsând flacoanele să stea la temperatura camerei timp de aproximativ 30 de minute.
- Deschideți ambalajul care conține un nou ac steril. **Nu** scoateți încă protecția acului.
- Deschideți ambalajul care conține o seringă sterilă de unică folosință, suficient de mare pentru a include volumul total de NULIBRY necesar pentru o doză. Atașați acul la vârful seringii cu mișcare de înșurubare. **Nu** scoateți încă protecția acului.
- Ștergeți dopul flaconului fiecărei flacon preparat de NULIBRY cu un tampon nou cu alcool.
- Scoateți protecția acului trăgând drept de protecție. **Nu** atingeți acul și nu lăsați acul să atingă nicio suprafață.
- Țineți seringă cu o mână. Introduceți acul în centrul dopului flaconului de NULIBRY apoi întoarceți încet flaconul cu capul în jos.



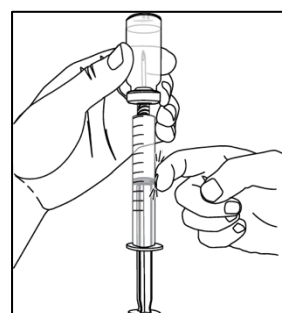
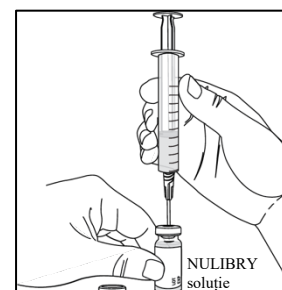
- Apoi mișcați acul astfel încât vârful să se afle în soluția de NULIBRY. Trageți lent de pistonul seringii pentru a umple seringă cu cantitatea de soluție de NULIBRY în ml pentru doza prescrisă a copilului dumneavoastră.

- Îndepărtați orice bule de aer din seringă. Loviți ușor cilindrul seringii astfel încât orice bule să se ridice în partea superioară a flaconului. Împingeți pistonul pentru a împinge bulele de aer înapoi în flacon. Verificați pentru a vă asigura că în seringă a fost extrasă cantitatea corectă de soluție NULIBRY. Dacă este necesar, trageți ușor de piston până când cantitatea prescrisă de soluție de NULIBRY se află în seringă.

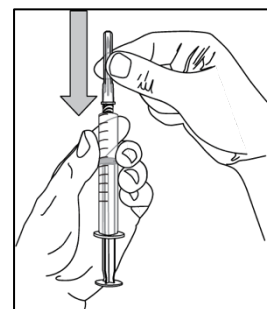
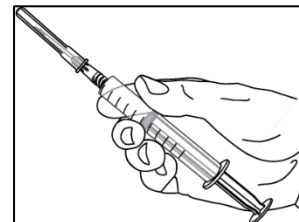
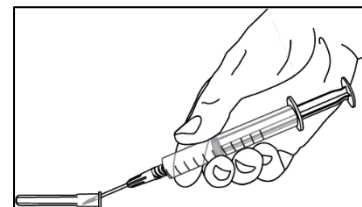


Urmați pașii de mai jos dacă este necesar mai mult de 1 flacon de NULIBRY pentru a ajunge la cantitatea totală de soluție necesară pentru 1 doză zilnică.

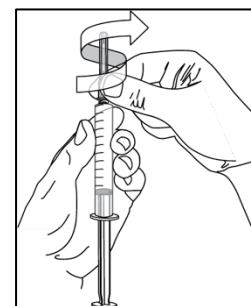
- Scoateți acul și seringă de pe primul flacon de NULIBRY. Țineți seringă cu o mână. Introduceți acul în centrul dopului flaconului următor de NULIBRY, apoi întoarceți încet flaconul cu capul în jos.
- Apoi mișcați acul astfel încât vârful să se afle în soluția de NULIBRY. Trageți lent de pistonul seringii pentru a umple seringă cu cantitatea de soluție de NULIBRY în ml pentru doză prescrisă a copilului dumneavoastră.
- Îndepărtați orice bule de aer din seringă. Loviți ușor cilindrul seringii, astfel încât orice bule să se ridice în partea superioară a flaconului. Împingeți pistonul pentru a împinge bulele de aer înapoi în flacon. Apoi verificați pentru a vă asigura că în seringă a fost extrasă cantitatea prescrisă de soluție NULIBRY. Dacă este necesar, trageți ușor de piston până când cantitatea totală prescrisă de soluție de NULIBRY se află în seringă.
- Repetați acest pas dacă este sunt necesare flacoane suplimentare de NULIBRY pentru a ajunge la doza copilului dumneavoastră.
- Când acul este îndepărtat din ultimul flacon de NULIBRY, întreaga doză preparată de NULIBRY se află în 1 seringă.



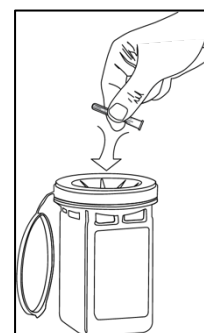
- Puneți la loc protecția acului înainte de a scoate acul din seringă așezând protecția pe o suprafață plană și glisând acul în protecție, conform ilustrației. Cu o mână țineți seringă și utilizați acul pentru a „potrivi” protecția. După ce protecția se află pe ac, utilizați cealaltă mână pentru a fixa protecția pe conectorul acului.



- Îndepărtați acul cu protecție de pe seringă cu o mișcare de înșurubare în direcția săgeții, conform ilustrației. **Nu atingeți vârful seringii după îndepărtarea acului.**



- Aruncați acul în mod adecvat. Vezi pct. 5 „Cum se păstrează NULIBRY”



- Aruncați flaconul (flacoanele) de NULIBRY folosite, după utilizare, chiar dacă a mai rămas medicament în flacon, conform instrucțiunilor farmacistului dumneavoastră. Nu îl aruncați cu reziduurile menajere.
- Doza de NULIBRY este acum pregătită pentru a fi administrată copilului dumneavoastră.

Pasul 8: Administrarea unei doze de NULIBRY

- NULIBRY este administrat în vena copilului dumneavoastră (intravenos), printr-un dispozitiv de tip cateter plasat de medicul dumneavoastră.
- Atunci când NULIBRY este administrat printr-o pompă de perfuzie, perfuzați NULIBRY cu o viteză de 1,5 ml pe minut.

• În cazul în care cantitatea (volumul) în ml pentru doza prescrisă de NULIBRY a copilului dumneavoastră este mai mică (mic) de 2 ml, medicul dumneavoastră vă poate spune să administrați NULIBRY injectându-l lent utilizând o seringă. Urmați instrucțiunile medicului dumneavoastră privind modul de administrare a dozei de NULIBRY copilului dumneavoastră prin injectare lentă. • Urmați instrucțiunile medicului dumneavoastră pentru îngrijirea corespunzătoare a dispozitivului de acces intravenos de tip cateter al copilului dumneavoastră înainte și după administrarea unei doze de NULIBRY.	
Pasul 9: Înregistrați injecția După administrarea fiecărei doze de NULIBRY, înregistrați informațiile despre doză într-un jurnal de perfuzie. Consultați pct. din aceste instrucțiuni de utilizare numit „Informații importante pe care trebuie să le cunoașteți înainte de a prepara și administra NULIBRY.”	
Pasul 10: Eliminare După injecție, aruncați în condiții de siguranță întreaga soluție neutilizată de NULIBRY, seringă cu setul de injecție, flaconul și alte materiale reziduale, conform instrucțiunilor farmacistului dumneavoastră. Nu le aruncați cu reziduurile menajere. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.	