

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NULIBRY 9,5 mg прах за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 12,5 mg фосденоптеринов хидробромид дихидрат, еквивалентен на 9,5 mg фосденоптерин (fosdenopterin).

След реконституиране с 5 ml стерилна вода за инжекции всеки ml разтвор съдържа 1,9 mg фосденоптерин (1,9 mg/ml).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор (прах за инжекция)

Бял до бледожълт прах.

Реконституираният разтвор има pH в диапазона 5-7, вискозитет 1,0 cSt и осмоларитет в диапазона 260-320 mOsmol/kg

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

NULIBRY е показан за лечение на пациенти с дефицит на молибденов кофактор (molybdenum cofactor deficiency, MoCD) тип A.

4.2 Дозировка и начин на приложение

NULIBRY трябва да се прилага само ако пациентът има потвърдена генетична диагноза или предполагаема диагноза на MoCD тип A.

Пациентите с предполагаема диагноза MoCD тип A трябва да имат генетичен тест, за да се потвърди диагнозата MoCD тип A. NULIBRY трябва да се прекрати, ако диагнозата MoCD тип A не се потвърди чрез генетично изследване.

Лечението с NULIBRY трябва да се започне и контролира в болница от медицински специалист с опит в лечението на вродени нарушения на метаболизма. NULIBRY е хронична субстрат-заместваща терапия, предназначена за дългосрочна употреба.

Дозировка

Педиатрична популация на възраст под 1 година (гестационна възраст)

При пациенти на възраст под една година препоръчителната доза NULIBRY се титрира въз основа на гестационната възраст.

При пациенти на възраст под 1 година, които са родени недоносени (гестационна възраст < 37 седмици), препоръчителната начална доза NULIBRY е 0,40 mg/kg/ден, прилагана интравенозно веднъж дневно. Дозата трябва да се титрира до таргетната доза 0,90 mg/kg/ден за период от 3 месеца, както е показано в Таблица 1.

При пациенти на възраст под 1 година, които са недоносени (гестационна възраст ≥ 37 седмици), препоръчителната начална доза NULIBRY е 0,55 mg/kg/ден, прилагана интравенозно веднъж дневно. Дозата трябва да се титрира до таргетната доза 0,90 mg/kg/ден за период от 3 месеца, както е показано в Таблица 1.

Таблица 1 График за началната доза и титрирането на NULIBRY при пациенти на възраст под една година гестационна възраст

График за титриране	Недоносено новородено (гестационна възраст под 37 седмици)	Новородено (гестационна възраст 37 седмици и повече)
Първоначална доза	0,40 mg/kg веднъж дневно	0,55 mg/kg веднъж дневно
Доза в месец 1	0,70 mg/kg веднъж дневно	0,75 mg/kg веднъж дневно
Доза в месец 3	0,90 mg/kg веднъж дневно	0,90 mg/kg веднъж дневно

Педиатрична популация на възраст от 1 година до под 18 годишна възраст и възрастни
Препоръчителната доза NULIBRY е 0,90 mg/kg (на базата на действителното телесно тегло), прилагана интравенозно веднъж дневно.

Пропуснатата доза

Ако се пропусне доза, пропуснатата доза трябва да бъде приложена възможно най-скоро. Следващата доза по график трябва да бъде дадена най-малко 6 часа след приложението на пропуснатата доза.

Начин на приложение

NULIBRY е само за интравенозно приложение.

NULIBRY е предназначено за приложение със скорост на инфузия 1,5 ml/min след реконституиране с 5 ml стерилна вода за инжекции. Дози с обем под 2 ml може да изискват приложение със спринцовка чрез бавна интравенозна инжекция.

За указания относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

Ако се счете за подходящо от здравен специалист, NULIBRY може да се прилага в домашни условия от обгрижващото лице на пациента. Ако NULIBRY се прилага от обгрижващо лице/пациент, обгрижващото лице/пациентът трябва да прочете и следва внимателно подробните „Указания за потребителя“ за приготвянето, приложението, съхранението и изхвърлянето на NULIBRY“, предоставени в картонената опаковка.

Медицинският специалист трябва да изчисли и информира обгрижващото лице/пациента за обема NULIBRY в милилитри (ml) и броя флакони, необходими за всяка доза, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Потенциал за фоточувствителност

Фоточувствителността е потенциален риск въз основа на *in vitro* и *in vivo* изследвания при животни, вижте точка 5.3.

Пациентите, лекувани с фосденоптерин или техните обгрижващи лица, трябва да бъдат информирани, че пациентите трябва да избягват или свеждат до минимум излагането си на пряка слънчева светлина и изкуствена UV светлина (т.е. UVA или UVB фототерапия) и да вземат предпазни мерки (напр. използват широкоспектърен слънцезащитен крем с висок фактор на защита от слънцето и носят облекло, шапка и слънчеви очила, които предпазват от излагане на слънце). Обгрижващите лица/пациентите трябва да бъдат информирани да потърсят незабавно медицинска помощ, ако пациентът получи обрив или забележи симптоми на реакции на фоточувствителност (зачервяване, усещане за парене по кожата, мехури). Лекарите трябва да обмислят прием на витамин D като добавка поради употребата на слънцезащитни кремове и облекло и съответно да инструктират обгрижващото лице/пациентите.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ с фосденоптерин.

Вероятността за метаболитни взаимодействия и взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“, свързани с транспортните молекули, с лекарствени продукти с фосденоптерин са минимални и едновременно приложение на други лекарствени продукти няма вероятност да повлияе на фармакокинетиката на фосденоптерин (вж. точка 5.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на фосденоптерин при бременни жени. Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3).

NULIBRY не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали фосденоптерин/метаболитите се екскретират в кърмата.

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с NULIBRY, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания на фертилитета с фосденоптерин.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

NULIBRY не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Нежеланите лекарствени реакции, описани в тази точка, са оценени при 11 пациенти с MoCD тип А. Най-честата (> 20%) нежелана реакция, наблюдавана по време на клинични изпитвания, е усложнения, свързани с устройството, които се отнасят до катетъра, а не до фосденоптерина. Нито един пациент не е трябвало да прекратява лечението поради нежелани събития.

Табличен списък на нежеланите реакции

Наблюдаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) са изброени по-долу съгласно MedDRA по системо-органен клас и честота: много чести ($\geq 1/10$), чести (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести (от $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 2 представя най-честите НЛР, настъпили при пациенти, лекувани с NULIBRY.

Таблица 2 Нежелани реакции, съобщени по СОК/ПТ и честота

Системо-органен клас	Много чести ($\geq 10\%$)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Усложнения, свързани с устройство

Описание на избрани нежелани реакции

Усложнения, свързани с катетъра

Осем от десет пациенти, лекувани с NULIBRY, са имали поне едно свързано с устройството нежелано събитие. Събитията, съобщени при повече от един пациент, включват усложнения, свързани с устройството (7 пациенти), дислокация на устройството и инфекция на мястото на катетъра (по 3 пациенти за всяко), и екстравазация на мястото на катетъра, болка на мястото на катетъра, централно венозно катетеризиране, изтичане на мястото на катетъра, изтичане от устройството, запушване на устройството, бактериемия, сепсис и инфекция, свързана със съдовото устройство (по 2 пациенти за всяко).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Максималната поносима доза NULIBRY не е установена и няма известен антидот за фосденоптерин. В случай че пациентът получи доза NULIBRY, по-голяма от определената, се препоръчва често проследяване на жизнените показатели и клиничния статус за минимум 8 часа след прилагането.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други средства, повлияващи храносмилателната система и метаболизма, други средства, действащи върху храносмилателната система и метаболизма; АТС код: A16AX19

Механизъм на действие

Пациентите с MoCD тип А имат мутации в гена за синтез на молибденов кофактор 1 (Molybdenum Cofactor Synthesis 1, MOCS1), водещи до недостатъчен MOCS1A/B-зависим синтез на междинния субстрат, cPMP. Субстрат-заместващата терапия с NULIBRY осигурява екзогенен източник на cPMP, който се превръща в молибдоптерин. След това молибдоптеринът се превръща в молибденов кофактор, който е необходим за активиране на ензими, зависими от молибден, включително сулфит оксидаза (SOX), ензим, който намалява нивата на невротоксичните сулфити.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на NULIBRY и gcPMP е оценена в комбиниран анализ при 15 пациенти с генетично потвърден MoCD тип А, които са получили субстрат-заместваща терапия с NULIBRY и/или gcPMP, който има същата активна група като фосденоптерин и се счита за терапевтично еквивалент на NULIBRY.

От 15-те лекувани пациенти, включени в комбинирания анализ, 47% са от мъжки пол, 73% са от бялата раса, а 27% са азиатци; средната гестационна възраст е 39 седмици (диапазон 35 до 41 седмици). Средната възраст при генетичната диагностика е 4 дни от 15-те пациенти и включва 6 пациенти с пренатална диагностика.

Общата преживяемост е представена в Таблица 3.

Таблица 3 Обща преживяемост при пациенти с MoCD тип А, лекувани с NULIBRY или gcPMP

	NULIBRY (или gcPMP) (n=15)
Брой смъртни случаи (%)	2 (13,3%)
Вероятност за преживяемост по Kaplan Meier	
1 година	93%
3 години	86%
Средно време на преживяемост (месеци) (медиана; мин., макс.)	73,2 (64,4; 0, 162)

Съкращения: CI = доверителен интервал; gcPMP = рекомбинантен cPMP, получен от *Escherichia coli*.

Находките от анализа на общата преживяемост са сравнени с историческа контролна група от нелекувани пациенти. Общата преживяемост е значително удължена при пациенти, които са получавали NULIBRY, в сравнение с историческата контролна група от нелекувани пациенти.

В сравнение с историческата група от нелекувани пациенти, пациентите, които са получавали NULIBRY, е било по-вероятно да бъдат лекувани в амбулаторни условия, да приемат храна перорално, да наддават на тегло, да прогресират в развитието си и да достигнат обиколка на главата, близка до тази на техните съответстващи по възраст контроли. Неврологичното увреждане, възникнало преди терапията, включително *in utero*, не е обратимо.

Биомаркери за MoCD в урината

Лечението с NULIBRY води до намаляване на концентрациите на S-сулфоцистеин (S-sulfocysteine, SSC) в урината при пациенти с MoCD тип A и понижението се задържа при дългосрочно лечение в продължение на 48 месеца. Нивото на SSC в урината на изходно ниво, нормализирано към креатинин, се характеризира със средна стойност 92,0 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ при двама пациенти. След лечение с NULIBRY (n=15), средните $\pm$ SD нива на SSC в урината, нормализирани към креатинин, варират от 12,9 ($\pm 7,3$) до 8,6 ($\pm 5,8$) $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ от месец 3 до последната визита.

Популация от юноши и възрастни

Има ограничени данни при юноши на възраст от 12 до под 18 години и възрастни.

Извънредни обстоятелства

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за този лекарствен продукт. Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на фосденоптерин при здрави възрастни доброволци след еднократно интравенозно приложение на фосденоптерин е обобщена в Таблица 4. Площта под кривата плазмена концентрация - време (AUC) и максималната плазмена концентрация ($C_{\text{макс.}}$) на фосденоптерин се увеличават приблизително пропорционално на увеличаване на дозите.

Таблица 4 Средни (SD) фармакокинетични параметри след еднократна интравенозна доза фосденоптерин при здрави участници

Параметър	0,075 mg/kg ¹	0,24 mg/kg ¹	0,68 mg/kg ¹
$C_{\text{макс.}}$ (ng/ml)	285 (57)	873 (99)	2 800 (567)
AUC _{0-inf} (ng*h/ml)	523 (75)	1 790 (213)	5 960 (1 820)

¹ 0,075 mg/kg, 0,24 mg/kg и 0,68 mg/kg дозите са съответно 0,08, 0,27 и 0,76 пъти препоръчителната максимална доза.

Разпределение

Обемът на разпределение (V_d) на фосденоптерин е приблизително 300 ml/kg. Свързването с плазмените протеини на фосденоптерин варира от 6 до 12%.

Биотрансформация

Фосденоптерин се метаболизира предимно чрез процеси на неензимно разграждане до неактивен продукт на окисление на ендогенния cRMP.

Изследване на потенциала за лекарствено взаимодействие

Потенциалът за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ въз основа на взаимодействия с цитохром P450 (CYP) и/или транспортери е проучен в няколко *in vitro* проучвания.

Фосденоптерин не инхибира CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4/5 изоензимите, когато се тества *in vitro* в човешки чернодробни микrozоми. Има слабо или никакво директно зависимо от времето или метаболизма инхибиране на тези изоензими, а стойностите на половината от максималната инхибираща концентрация (IC_{50}) са съобщени като $> 500 \mu\text{M}$. Фосденоптерин не показва индукция на CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4. Третирането на култивирани човешки хепатоцити с до 100 μM фосденоптерин води до слабо или никакво увеличение на нивата на мРНК на CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4 и ензимната активност.

Фосденоптеринът не инхибира ефлуксните или ъптейк транспортери. Инхибирането на P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 (20 μ M), OAT3, MATE1 и MATE2-K (20 μ M) е съобщено като < 10% при 200 μ M, докато cPMP показва слабо инхибиране на MATE2-K (25%) и OAT1 (33%) при 200 μ M. Фосденоптеринът не е субстрат на P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2 или MATE2-K и вероятно е слаб субстрат за MATE1.

Елиминиране

Средният общ телесен клирънс (CL) на фосденоптерин варира от 167 до 195 ml/h/kg. Средният полуживот на фосденоптерин варира от 1,2 до 1,7 часа.

Бъбречният клирънс на фосденоптерин представлява приблизително 40% от общия телесен клирънс.

Специални популации

Не са провеждани проучвания за оценка на фармакокинетиката на фосденоптерин при специални популации пациенти, класифицирани по раса, възраст или наличие на бъбречно или чернодробно увреждане. Ефектът на бъбречното и чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на фосденоптерин е неизвестен.

Педиатрична популация

Фармакокинетичните свойства на фосденоптерин при педиатрични пациенти с MoCD тип A са подобни на тези при здрави възрастни участници.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане при ювенилни животни и генотоксичност.

Канцерогенност

Не са провеждани проучвания с фосденоптерин за канцерогенност.

Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Фототоксичност

Фосденоптерин е фототоксичен *in vitro* и *in vivo*. При плъхове са наблюдавани повърхностни кожни реакции (еритема, оток, лющене и струпеи) и офталмологични и хистопатологични промени след UV облъчване.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Аскорбинова киселина (E300)
Манитол (E421)
Захароза
Хлороводородна киселина (E507) (за корекция на pH)
Натриев хидроксид (E524) (за корекция на pH)

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

2 години

След реконституиране

Реконституиранят NULIBRY може да се съхранява при стайна температура (15°C до 25°C) или в хладилник (2°C до 8°C) до 4 часа, включващо времето за инфузия. Не замразявайте NULIBRY след реконституиране. Не разклащайте.

Химичната и физичната стабилност при употреба е доказана до 4 часа при 2°C до 8°C или 15°C до 25°C.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди използването са отговорност на този, който използва лекарството и нормално не трябва да надвишават гореспоменатите условия, когато реконституирането става при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Неотворен флакон

Да се съхранява във фризер при -25°C до -10°C.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след реконституиране и първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

10 ml прозрачен флакон от стъкло тип 1, с алуминиева обкатка и запушалка от бутилова гума.

Опаковка с 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Всеки флакон е предназначен само за еднократна употреба и излишъкът от неизползвания продукт трябва да се изхвърли по подходящ начин. На пациента ще се предостави стерилна вода за инжекции, спринцовки, игли и тампони, напоени със спирт.

Реконституиране

NULIBRY трябва да се реконституира с 5 ml стерилна вода за инжекции преди употреба. Реконституиранят NULIBRY не трябва да се разклаща или нагрява. По време на подготовката трябва да се използва асептична техника и да се спазват следните указания:

1. Трябва да се определят общата доза, броят необходими флакони и общият реконституиран обем на дозата въз основа на теглото на пациента и предписаната доза.

Обемите на дозата може да обхващат от 0,4 ml за 2 kg преждевременно новородено (0,40 mg/kg/дневно) до 23,7 ml за 50 kg възрастен (0,90 mg/kg/дневно). Вижте точка 4.2. Броят на флаконите за реконституиране се определя от дозата на пациента, разделена на 9,5 mg/флакон (съдържание на един флакон). Ако изчисленият брой на флаконите включва част от цяло число, той трябва да се закръгли към следващото цяло число.

2. Необходимият брой флакони трябва да се извади от фризера, за да може да достигнат стайна температура (като въртите внимателно всеки флакон между ръцете си за 3 до 5 минути (не разклащайте) или като го оставите на стайна температура за около 30 минути).
3. Всеки необходим флакон NULIBRY трябва да се реконституира с 5 ml стерилна вода за инжекции. Всеки флакон се реконституира като бавно се инжектира 5 ml вода за инжекции по вътрешната стена на всеки флакон. Флаконът трябва внимателно и непрекъснато да се върти, докато прахът се разтвори напълно. Флаконът не трябва да се разклаща. След реконституиране крайната концентрация на приготвения разтвор на NULIBRY трябва да е 9,5 mg/5 ml (1,9 mg/ml). Трябва да се приложи само обемът, който отговаря на препоръчителната доза.
4. Реконституираният NULIBRY е безцветен до бледожълт разтвор. NULIBRY трябва да се инспектира визуално за видими частици и промяна на цвета преди приложение. NULIBRY не трябва да се използва, ако съдържа частици или ако разтворът е с променен цвят.
5. Общата реконституирана доза трябва да се приложи.

Ако реконституираният NULIBRY се съхранява в хладилник, оставете го да достигне стайна температура преди приложение, като въртите внимателно всеки флакон между ръцете си за 3 до 5 минути (не разклащайте) или като го оставите на стайна температура за около 30 минути.

Приложение

NULIBRY е предназначен за приложение от медицинския специалист. Ако се счете за подходящо от медицинския специалист, NULIBRY може да се прилага в домашни условия от обгрижващото лице на пациента (вж. точка 4.2). Ако NULIBRY може да се прилага от обгрижващо лице/пациент, обгрижващото лице/пациентът трябва да прочете подробните указания за обгрижващите лица относно приготвянето, приложението, съхранението и изхвърлянето на NULIBRY.

NULIBRY е само за интравенозно приложение. NULIBRY трябва да се прилага със система без ди(2-етилхексил)фталат (DEHP) с филтър 0,2 микрона. NULIBRY не трябва да се смесва с други лекарствени продукти (имайте предвид, че NULIBRY се реконституира със стерилна вода за инжекции). NULIBRY не трябва да се прилага като инфузия заедно с други лекарствени продукти.

NULIBRY се прилага чрез помпа със спринцовка със скорост 1,5 ml в минута.

Дози с обем под 2 ml може да изискват приложение със спринцовка чрез бавна интравенозна инжекция.

Приложението на NULIBRY трябва да завърши в рамките на 4 часа от реконституирането.

Изхвърляне на лекарствения продукт и спомагателните компоненти

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него, включително материали, използвани за реконституиране и приложение, трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1684/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15-09-2022

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

• Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум

Преди пускането на NULIBRY във всяка страна-членка, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителния материал, включително комуникационната медия, средствата за разпространение и всички други аспекти на програмата с националния компетентен орган.

Обучителният материал има за цел да се сведат до минимум лекарствените грешки.

ПРУ трябва да се увери, че във всяка страна-членка, където NULIBRY е пуснат на пазара, на всички пациенти/обгрижващи лица, които се очаква да използват NULIBRY в

домашна обстановка са предоставени следните обучителни материали, които трябва да се разпространяват от медицински специалист:

- Указания за употреба
- Дневник на инфузиите

Указания за употреба:

- Важна информация, която пациентът/обгрижващият е необходимо да знае преди подготовката и прилагането на NULIBRY;
- Указания за времето, в рамките на което трябва да се приложи лекарствения продукт;
- Описание на разредителя за реконституиране;
- Изискваният срок за приложение след реконституиране;
- Указания стъпка по стъпка (с илюстрации на повечето стъпки, подходящи шрифт и разстояния).

Дневник на инфузиите:

- Той ще служи и като инструмент за комуникация между лекаря, пациента и обгрижващото лице за проследяване на безопасността и допълнителните мерки за свеждане на риска до минимум
- Този документ ще съдържа елементи, включващи
 - спешни телефонни номера за контакт,
 - предписаната доза и схема на прилагане, предоставени от лекуващия лекар,
 - документиране на приложението на лекарството от обгрижващото лице, включващо датите, приложените дози, нежеланите събития, лекарствените грешки и усложненията при приложение в домашна обстановка.

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА

Това е разрешение за употреба при извънредни обстоятелства и съгласно чл. 14, ал. 8 от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да проведе следните мерки:

Описание	Срок
За да се осигури адекватно проследяване на безопасността и ефикасността на Nulibry при лечението на пациенти с дефицит на молибденов кофактор (MoCD), тип А, ПРУ трябва да предоставя годишни актуализации на всяка нова информация, отнасяща се до безопасността и ефикасността на Nulibry.	Годишно (с ежегодна преоценка)
Неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност (PASS): За да се охарактеризира допълнително дългосрочната безопасност и ефикасност на Nulibry, ПРУ трябва да проведе и подаде резултатите от обсервационно, проспективно проучване на пациенти с дефицит на молибденов кофактор (MoCD), тип А, лекувани с Nulibry.	Годишно (с ежегодна преоценка)

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NULIBRY 9,5 mg прах за инжекционен разтвор
фосденоптерин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа фосденоптеринов хидробромид дихидрат, еквивалентен на 9,5 mg фосденоптерин. След разтваряне с 5 ml стерилна вода за инжекции всеки ml концентрат съдържа фосденоптеринов хидробромид дихидрат, еквивалентен на 1,9 mg фосденоптерин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: аскорбинова киселина, манитол, захароза, хлороводородна киселина, натриев хидроксид. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инжекционен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За интравенозно приложение след разтваряне.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява във фризер при -25°C до -10°C
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

TMC Pharma (EU) Ltd

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1684/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включва информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

NULIBRY 9,5 mg прах за инжекция
фосденоптерин
i.v. приложение след разтваряне

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За интравенозно приложение след разтваряне.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

9,5 mg

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

NULIBRY 9,5 mg прах за инжекционен разтвор. фосденоптерин (fosdenopterin)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщавате всяка нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна информация за Вас или Вашето дете.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако Вие или Вашето дете получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява NULIBRY и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате NULIBRY
3. Как да използвате NULIBRY
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате NULIBRY
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява NULIBRY и за какво се използва

Какво представлява NULIBRY

NULIBRY съдържа активното вещество фосденоптерин.

NULIBRY се прилага на хора с генетичното заболяване дефицит на молибденов кофактор (MoCD) тип A. Прилага се на хора, когато лекарите подозират, че те може да имат MoCD тип A. Приемът трябва да продължи цял живот, ако с генетично изследване се потвърди MoCD тип A.

Какво е дефицит на молибденов кофактор (MoCD) тип A:

MoCD тип A е рядко вродено нарушение на естествените химични процеси, необходими за функционирането на Вашето тяло (метаболизма). Признаците на това генетично заболяване обикновено се появяват малко след раждането и включват затруднено хранене и гърчове. Други признаци са понижена ориентация или реакция към околната среда, повишаване на реакциите при стряскане при внезапно събитие и слаби или сковани мускули.

MoCD тип A е резултат от нарушение в гена, наречен MOCS1. Това спира производството на жизненоважно вещество, наречено цикличен пираноптерин монофосфат, в тялото. Когато това вещество липсва, определени съединения (сулфити), образувани в тялото, не могат да бъдат разграждани. Тези съединения са токсични за мозъка и могат да повлияят негативно или забавят развитието на детето.

Как действа NULIBRY

NULIBRY осигурява липсващото вещество, от което Вашето тяло или тялото на Вашето дете се нуждае за разграждането на вредните сулфитни съединения.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате NULIBRY

Не използвайте NULIBRY

- ако Вие или Вашето дете сте алергични към фосденоптерин или някоя от другите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да използвате NULIBRY.

Пациентите, които използват NULIBRY, могат да станат чувствителни към пряка слънчева светлина и ултравиолетова светлина. По време на лечението с фосденоптерин пациентите трябва да избягват излагане на слънчева светлина и да носят слънцезащитен крем, защитно облекло и слънчеви очила, когато са изложени на слънце. Съобщете незабавно на Вашия лекар, ако Вие или детето Ви получите обрив, зачервяване или мехури по изложените на слънце зони на кожата, или ако Вие или Вашето дете имате усещане за парене по кожата.

Поради използването на слънцезащитни средства или облекло, Вашият лекар може да Ви предпише допълнително витамин D при нужда.

Други лекарства и NULIBRY

Малко вероятно е NULIBRY да има влияние или да се повлияе от други лекарства. Все пак кажете на лекаря, ако Вашето дете приема, наскоро е приемало или е възможно да приема други лекарства.

NULIBRY съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате NULIBRY

Как се прилага NULIBRY

NULIBRY се инжектира във вена чрез катетър.

Лекар, който има опит в лечението на вродени нарушения на метаболизма, ще започне и ще наблюдава лечението с NULIBRY.

NULIBRY може да се прилага в домашни условия. Преди да направите това за първи път, Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви обучат как да подготвите лекарството и да приложите на себе си или на Вашето дете доза NULIBRY.

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е инструктирал Вашият лекар или медицинска сестра. Консултирайте се с Вашия лекар, ако не сте сигурни как да използвате NULIBRY.

Колко да приемате

Дозата зависи от възрастта и телесното тегло на Вашето дете. Ще трябва да прилагате дозата по веднъж всеки ден. Вашият лекар ще определи дозата, която трябва да прилагате.

Ако сте приели повече от необходимата доза NULIBRY

Ако смятате, че на Вас или Вашето дете е била дадена повече от предписаната доза NULIBRY, кажете незабавно на Вашия лекар.

Ако сте забравили да приемете доза NULIBRY.

Ако пропуснете доза NULIBRY, приложете пропуснатата доза възможно най-скоро. Изчакайте поне 6 часа преди да приложите следващата доза.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Трябва незабавно да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако се появят никакви нежелани реакции или ако забележите никакви неописани в тази листовка нежелани реакции.

Следните нежелани реакции са много чести и са свързани с устройството за инжектиране (катетъра), а не с лекарството. Те могат да засегнат повече от 1 на 10 души

- Проблеми, свързани с катетъра, като болка, секреция, зачервяване или възпаление

Усложнения, свързани с катетъра

Вие или Вашето дете ще имате устройство за инжектиране (катетърен тип устройство). То се използва за инжектиране на лекарства във Вашата кръв или кръвта на Вашето дете. Вие или Вашето дете може да развиете усложнения, свързани с катетъра. Моля, следвайте указанията на Вашия лекар или медицинска сестра за това как да се грижите за това устройство преди и след прилагането на доза NULIBRY.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако забележите никакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате NULIBRY

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Неотворен флакон

Да се съхранява във фризер при -25 °C до -10 °C

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Съхранение на разтворен (смесен) NULIBRY

Разтвореният NULIBRY може да се съхранява на стайна температура (15°C до 25°C) или в хладилник (2°C до 8°C) до 4 часа, включващо времето, необходимо за прилагане на NULIBRY.

Ако разтвореният NULIBRY се съхранява в хладилник, оставете го да достигне стайна температура (като внимателно въртите всеки флакон между ръцете си за 3 до 5 минути (не разклащайте) или като го оставите на стайна температура за около 30 минути) преди да приложите NULIBRY.

- Не нагрявайте.
- Не замразявайте NULIBRY след разтваряне.
- Не разклащайте.

Приготвеният разтвор трябва да бъде бистър и безцветен до бледожълт разтвор. Не използвайте това лекарство, ако забележите твърди частици или ако разтворът е с променен цвят.

Не изхвърляйте лекарства или отпадъчни материали, включително материали, използвани за разтваряне и приложение, в отпадни води или битови отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт

как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа NULIBRY

- Активно вещество: фосденоптерин 9,5 mg. Всеки флакон съдържа фосденоптерин хидробромид дихидрат, еквивалентен на 9,5 mg фосденоптерин.
- Други съставки: аскорбинова киселина (E300), манитол (E421), захароза, хлороводородна киселина (E507), натриев хидроксид (E524) (вижте точка 2 „NULIBRY съдържа натрий“).

Как изглежда NULIBRY и какво съдържа опаковката

NULIBRY е бял до бледожълт прах за инжекционен разтвор (прах за инжекционен разтвор).

Всяка опаковка съдържа един флакон.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за този лекарствен продукт. Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация и тази КХП съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

Следната информация е предназначена за приготвяне и приложение на NULIBRY:

Указания за употреба за приготвяне и приложение на NULIBRY.

Прочетете тези указания за употреба, преди да разтворите (смесите) и да приложите доза NULIBRY за първи път и всеки път, когато получите нова опаковка NULIBRY. Тази информация не замества разговора с Вашия лекар относно здравословното състояние на детето Ви или неговото/нейното лечение. Винаги говорете с Вашия лекар, ако не сте сигурни в нещо.

Преди да направите това за първи път, Вашият лекар трябва да Ви покаже правилния начин за приготвяне и да посочи предписаната на Вашето дете доза NULIBRY.

NULIBRY се прилага във вена на Вашето дете (интравенозно) чрез катетърен тип устройство, което се поставя от Вашия лекар или медицинска сестра. Винаги следвайте специфичните указания, дадени от Вашия лекар или медицинска сестра.

Важна информация, която трябва да знаете, преди приготвяне и приложение на NULIBRY

- Дозата NULIBRY на Вашето дете се основава на неговата възраст и телесно тегло. Вашият лекар или медицинска сестра ще определи количеството NULIBRY, необходимо за всяка доза за Вашето дете. Количеството NULIBRY, необходимо за всяка доза, и броят на флаконите, необходими за приготвянето на всяка доза, могат да се променят на всяка визита при Вашия лекар. Дозата ще се измерва в милилитри (ml) разтвор, който трябва да приложите.
- Ако Вие или обгрижващото лице на Вашето дете прилагате NULIBRY вкъщи, Вашият лекар или медицинска сестра ще предложи да водите дневник на инфузиите, включващ като минимум:
 - дата на всяка доза NULIBRY
 - брой флакони, използвани за приготвяне на всяка доза
 - партиден номер на всеки използван флакон NULIBRY
 - общо количество (в ml) приложен NULIBRY
 - начален и краен час на приложението на дозата
 - място за отразяване на нежелани реакции, лекарствени грешки и усложнения при приложението

Уверете се, че поддържате тази информация актуална при промяна на дозата.

Носете със себе си дневника за инфузиите при всяка визита за проследяване при Вашия лекар. Погрижете се Вашият лекар или фармацевт да попълни следната информация в дневника за инфузиите:

- дозата NULIBRY на Вашето дете в милилитри (ml)
 - брой флакони, необходими за приготвяне на всяка доза
- NULIBRY се предлага като прах във флакон. Всеки флакон NULIBRY трябва да бъде приготвен с 5 ml стерилна вода за инжекции, за да се разтвори прахът и да се приготви разтвор преди употреба.

Не приготвяйте разтвора с нищо друго, освен със стерилна вода за инжекции.

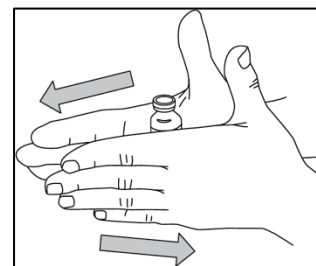
NULIBRY трябва да се приложи до 4 часа след приготвяне на разтвора. Можете да съхранявате приготвения разтвор на NULIBRY на стайна температура или в хладилник до 4 часа, включващо времето, необходимо за приложение на дозата. Ако не дадете приготвената доза NULIBRY в рамките на 4 часа, цялото количество разтвор, който сте направили, трябва да се изхвърли. Вижте точка 5 от листовката „Как да съхранявате NULIBRY“.

Подготовка за прилагане на NULIBRY

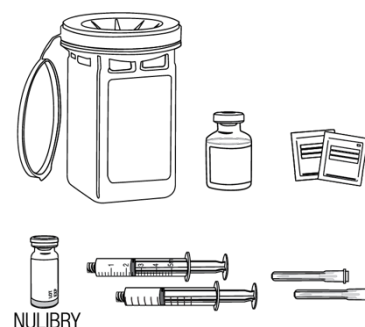
Стъпка 1: Съберете консумативите

- Използвайте чиста, равна работна повърхност.
- Извадете от фризера правилния брой флакони NULIBRY, необходими за приготвяне на предписаната доза на Вашето дете. Може да се нуждаете от повече от 1 флакон,

за да подготвите общото количество, необходимо за 1 доза. Оставете флаконите NULIBRY да достигнат стайна температура. Това може да стане, като въртите внимателно всеки флакон между ръцете си за 3 до 5 минути, както е показано, или като оставите флаконите на стайна температура за около 30 минути.



- Съберете консумативите, необходими за приготвянето и прилагането на доза NULIBRY:
 - 1 флакон стерилна вода за инжекции за всеки флакон NULIBRY, необходим за 1 доза.
 - Проверете срока на годност върху флакона NULIBRY. Не използвайте флакона, ако срокът на годност е изтекъл.
 - Не използвайте флакона, ако отчупващата се капачка на флакона е счупена или липсва.
 - 1 стерилна спринцовка от 5 ml за всеки флакон NULIBRY, необходима за 1 доза - използва се за приготвяне на NULIBRY със стерилна вода за инжекции
 - Втора стерилна спринцовка, достатъчно голяма, за да поеме общото количество NULIBRY, необходимо за една доза. Вашият лекар, медицинска сестра или фармацевт трябва да Ви кажат с какъв обем и какъв вид спринцовка да използвате.
 - стерилни игли (препоръчват се 18 G)
 - тампони, напоени със спирт
 - ръкавици, ако Вашият лекар или медицинска сестра Ви е инструктирал да носите ръкавици, когато приготвяте и прилагате NULIBRY
 - 1 комплект за интравенозно приложение, за който се изисква специална система без [ди(2-етилхексил)фталат (DEHP) с филтър 0,2 микрона]
 - 1 инфузионна помпа, използвана за прилагане на дозата NULIBRY, както е указано от Вашия лекар
 - други материали, ако са препоръчани от Вашия лекар за правилна грижа за катетърния тип интравенозно устройство на Вашето дете преди и след прилагане на доза NULIBRY
 - Всякакви други материали, предоставени от Вашия фармацевт, за изхвърляне на лекарства, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

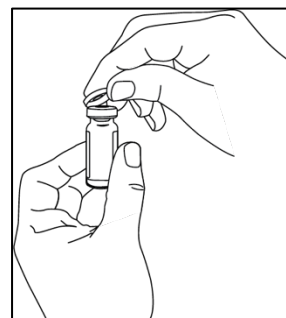


Стъпка 2: Измийте ръцете си

- Измийте добре ръцете си със сапун и вода. Използвайте чиста кърпа да подсушите ръцете си или ги оставете да изсъхнат на въздух.
- Ако Ви е казано да носите ръкавици, за да приготвите и да приложите NULIBRY, поставете ги сега.

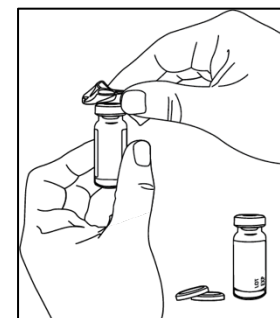
Стъпка 3: Пригответе флаконите

- Отстранете отчупващата се капачка от всеки флакон със стерилна вода за инжекции.



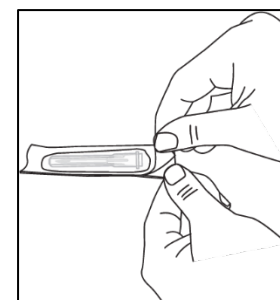
- Почистете гумената запушалка на всеки флакон с тампон, напоен със спирт, и я оставете да изсъхне на въздух. Не духайте върху запушалката, за да я изсушите по-бързо.

Забележка: Ако докоснете запушалката на флакона, ще трябва да я почистите отново с тампон, напоен със спирт.

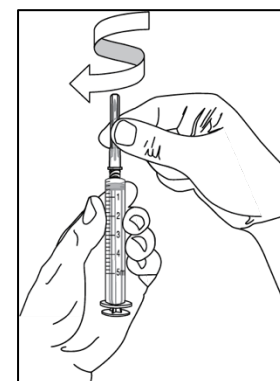


Стъпка 4: Подгответе спринцовката, използвана за изтегляне на стерилна вода за инжекции

- Отворете опаковката, която съдържа игла. **Не** сваляйте капачката на иглата все още.

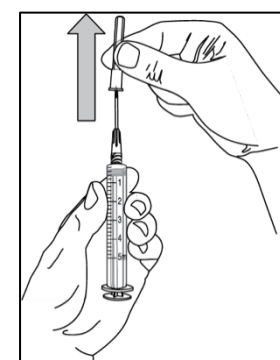


- Отворете опаковката, която съдържа спринцовка от 5 ml. Прикрепете иглата към върха на спринцовката с въртеливо движение, като въртите по посока на стрелката, както е показано. Вашата игла и спринцовка може да изглеждат различно от показаните.

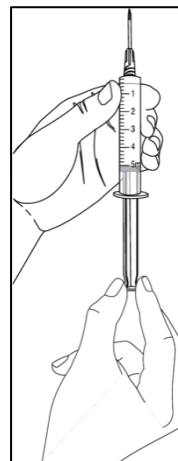


Стъпка 5: Напълнете спринцовката със стерилна вода за инжекции

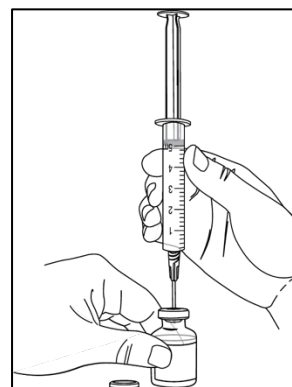
- Свалете капачката на иглата, като я издърпате право навън. **Не** докосвайте иглата и не позволявайте да се допира до каквато и да е повърхност.



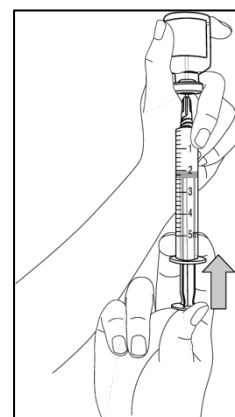
- Хванете тялото на спринцовката с една ръка. Използвайте другата си ръка, за да издърпате назад буталото на спринцовката, докато горната част на буталото достигне линията на спринцовката, отбелязваща 5 ml.



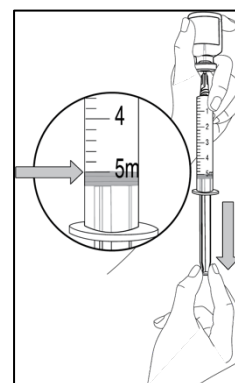
- Дръжте здраво флакона със стерилна вода за инжекции върху работната повърхност и вкарайте иглата в центъра на запушалката на флакона.



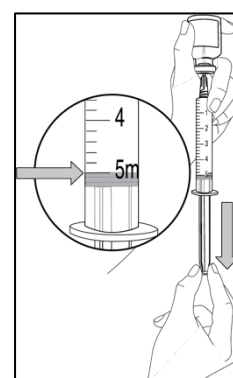
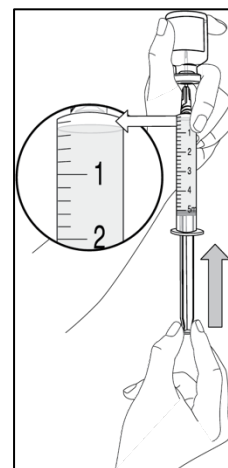
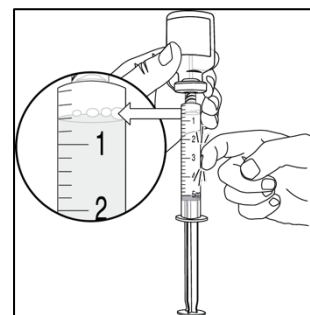
- Бавно обърнете флакона с дъното нагоре. Уверете се, че върхът на иглата не е във водата. След това натиснете буталото, за да избутате целия въздух от спринцовката във флакона.



- След това преместете иглата така, че върхът да е във водата. Бавно издърпайте буталото на спринцовката, за да я напълните с 5 ml стерилна вода за инжекции.



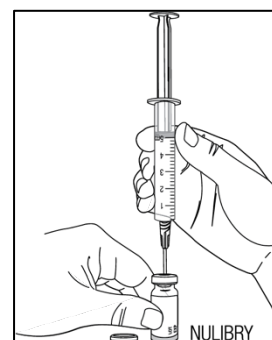
- Почукайте по спринцовката с пръсти, докато всички въздушни мехурчета се издигнат към горната част на спринцовката, след което внимателно натиснете буталото, за да избутате въздуха от спринцовката.



- След отстраняване на въздушните мехурчета проверете спринцовката, за да се уверите, че в спринцовката има 5 ml разтвор, преди да извадите иглата от флакона. Продължавайте да изтегляте течност до достигане на 5 ml. Да не се използва по-малко количество.

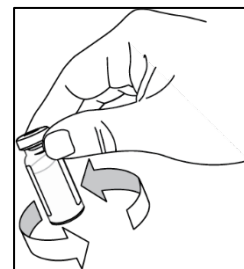
Стъпка 6: Разтворете NULIBRY

- Отстранете отчупващата се капачка от флакона с NULIBRY.
- Избършете гумената запушалка на флакона с NULIBRY с нов тампон, напоен със спирт.
- Дръжте здраво флакона с NULIBRY върху работната повърхност. Вземете спринцовката със стерилната вода за инжекции и бавно вкарайте иглата в центъра на запушалката на флакона.
- Бавно натиснете буталото докрай, за да прехвърлите стерилната вода за инжекции във флакона. След това внимателно извадете иглата от флакона. Изхвърлете



използваните игла и спринцовка веднага според указанията на Вашият фармацевт, така, че никой да не може да се нарани. **Не** се опитвайте да поставите капачката обратно на иглата. Вижте точка 5 „**Как да съхранявате NULIBRY**“

- Внимателно въртете флакона продължително време, докато прахът се разтвори напълно. **Не** разклащайте флакона.



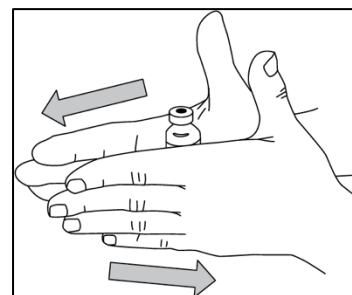
- **Повторете стъпки от 4 до 6, ако е необходим повече от 1 флакон NULIBRY, за да пригответе предписаната на Вашето дете доза NULIBRY.**
- **Използвайте нова спринцовка от 5 ml и нова игла за всеки флакон NULIBRY.**

Забележка: След като е приготвен, NULIBRY трябва да изглежда бистър и безцветен до бледожълт разтвор.

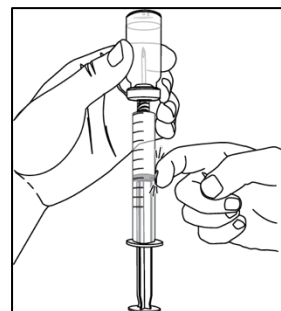
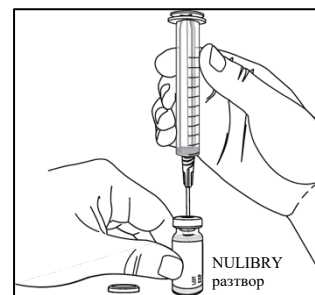
- **Не** използвайте, ако разтворът е с променен цвят, мътен или ако има частици в него. Ако разтворът е с променен цвят, мътен или ако има частици в него:
 - **Не** изхвърляйте флакона, защото фармацевтът може да Ви помоли да го върнете.
 - Кажете на Вашия фармацевт и помолете за замяна на флакона.

Стъпка 7: Пригответе спринцовка с предписаната доза NULIBRY

- Ако сте съхранили приготвения разтвор на NULIBRY в хладилника, извадете флаконите с приготвения NULIBRY от хладилника и ги оставете да достигнат стайна температура. Това може да стане, като въртите внимателно всеки флакон между ръцете си за 3 до 5 минути (не разклащайте), както е показано, или като оставите флаконите на стайна температура за около 30 минути.
- Отворете опаковката, която съдържа нова стерилна игла. **Не** сваляйте все още капачката на иглата.
- Отворете опаковката, която съдържа стерилна спринцовка за еднократна употреба, която е с достатъчен обем, за да побере общия обем NULIBRY, необходим за една доза. Прикрепете иглата към върха на спринцовката с въртеливо движение. **Не** сваляйте капачката на иглата все още.
- Избършете запушалката на всеки приготвен флакон NULIBRY с нов тампон, напоен със спирт.
- Сваляте капачката на иглата, като я издърпате право навън. **Не** докосвайте иглата и не позволявайте да се допира до каквато и да е повърхност.

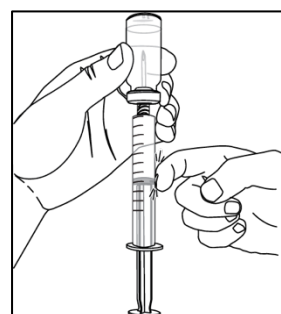
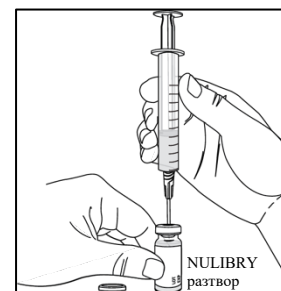


- Хванете спринцовката с една ръка. Поставете иглата в центъра на запушалката на флакона с NULIBRY, след което бавно обърнете флакона с гърлото надолу.
- След това преместете иглата така, че върхът да е в разтвора с NULIBRY. Бавно издърпайте обратно буталото на спринцовката, за да напълните спринцовката с количеството разтвор на NULIBRY в ml за предписаната доза на Вашето дете.
- Отстранете въздушните мехурчета от спринцовката. Почукайте по резервоара на спринцовката така, че мехурчетата да се вдигнат в горната част на флакона. Натиснете буталото нагоре, за да избутате въздушните мехурчета обратно във флакона. Проверете, за да се уверите, че в спринцовката е изтеглено правилното количество разтвор на NULIBRY. Ако е необходимо, леко издърпайте надолу буталото, докато предписаното количество разтвор на NULIBRY премине в спринцовката.

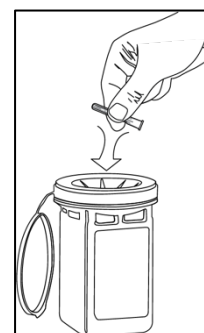
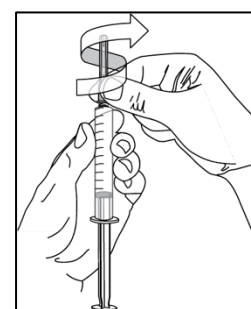
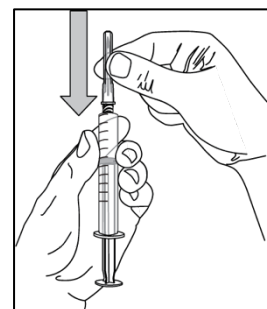
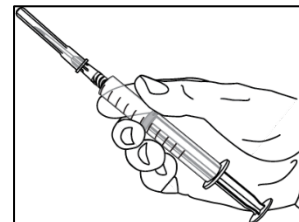
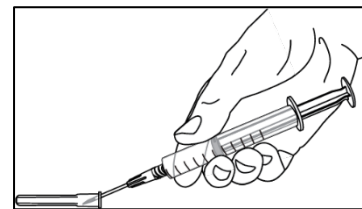


Следвайте стъпките по-долу, ако е необходим повече от 1 флакон NULIBRY за приготвяне на общото количество разтвор, необходимо за 1 дневна доза.

- Извадете иглата и спринцовката от първия флакон NULIBRY. Хванете спринцовката с една ръка. Поставете иглата в центъра на запушалката на следващия флакон NULIBRY, след което бавно обърнете флакона с гърлото надолу.
- След това преместете иглата така, че върхът да е в разтвора NULIBRY. Бавно издърпайте обратно буталото на спринцовката, за да напълните спринцовката с количеството разтвор на NULIBRY в ml за предписаната доза на Вашето дете.
- Отстранете въздушните мехурчета от спринцовката. Почукайте по резервоара на спринцовката така, че мехурчетата да се вдигнат в горната част на флакона. Натиснете буталото нагоре, за да избутате въздушните мехурчета обратно във флакона. След това проверете дали предписаното количество разтвор на NULIBRY е изтеглено в спринцовката. Ако е необходимо, леко придвижете надолу буталото, докато предписаното количество разтвор на NULIBRY премине в спринцовката.
- Повторете тази стъпка, ако са необходими допълнителни флакони с NULIBRY, за да пригответе дозата за Вашето дете.
- Когато иглата бъде извадена от последния флакон NULIBRY, цялата приготвена доза NULIBRY е в 1 спринцовка.



- Поставете отново капачката на иглата, преди да извадите иглата от спринцовката, като поставите капачката върху равна повърхност и плъзнете иглата в капачката, както е показано. С една ръка хванете спринцовката и използвайте иглата, за да „загребете“ капачката. След като капачката е върху иглата, използвайте другата си ръка, за да закрепите капачката върху върха на иглата.



- Отстранете покритата с капачка игла от върха на спринцовката с въртеливо движение по посока на стрелката, както е показано.
Не докосвайте върха на спринцовката след изваждане на иглата.

- Изхвърлете иглата правилно. Вижте точка 5 „Как да съхранявате NULIBRY“

- Изхвърлете използвания(те) флакон(и) NULIBRY след употреба, дори и да има останало лекарство във флакона според указанията на Вашия фармацевт. Не го изхвърляйте с битовите отпадъци.
- Дозата NULIBRY сега е готова за прилагане на Вашето дете.

Стъпка 8: Прилагане на доза NULIBRY

- NULIBRY се прилага във вена на Вашето дете (интравенозно) през катетърен тип устройство, поставено от Вашия лекар или медицинска сестра.
- Когато NULIBRY се прилага чрез инфузионна помпа, вливайте NULIBRY със скорост 1,5 ml в минута.

- Ако количеството (обемът) в ml за предписаната доза NULIBRY на Вашето дете е по-малко от 2 ml, Вашият лекар може да Ви каже да поставяте NULIBRY чрез бавно инжектиране с помощта на спринцовка. Следвайте указанията на Вашия лекар как да прилагате дозата NULIBRY на Вашето дете чрез бавна инжекция. Следвайте указанията на Вашия лекар за правилна грижа за катетърния тип устройство за интравенозен достъп на Вашето дете преди и след прилагане на доза NULIBRY.	
Стъпка 9: Запишете инжекцията След приложение на всяка доза NULIBRY, запишете информация за дозата в дневник на инфузиите. Вижте точката от тези указания за употреба, озаглавена „Важна информация, която трябва да знаете, преди да пригответе и приложите NULIBRY“.	
Стъпка 10: Изхвърляне След инжекцията изхвърлете безопасен начин целия неизползван разтвор NULIBRY, спринцовката с комплекта за инжекция, флакона и други отпадъчни материали според указанията на Вашия фармацевт. Не ги изхвърляйте с битовите отпадъци. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.	