

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

NULIBRY 9,5 mg prášek pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 12,5 mg dihydrátu fosdenopterin-hydrobromidu, což odpovídá 9,5 mg fosdenopterinu.

Po rekonstituci 5 ml sterilní vody pro injekci obsahuje jeden ml roztoku 1,9 mg fosdenopterinu (1,9 mg/ml).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok (prášek pro injekci).

Bílý až světle žlutý prášek.

Rekonstituovaný roztok má pH v rozmezí 5–7, viskozitu 1,0 cSt a osmolaritu v rozmezí 260–320 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek NULIBRY je indikován k léčbě pacientů s deficitem molybdenového kofaktoru (MoCD) typu A.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek NULIBRY se podává pouze v případě, že má pacient potvrzenou genetickou diagnózu nebo pravděpodobnou diagnózu MoCD typu A.

Pacienti s pravděpodobnou diagnózou MoCD typu A musí mít diagnózu MoCD typu A potvrzenou genetickým testem. Přípravek NULIBRY musí být vysazen, pokud není diagnóza MoCD typu A potvrzena genetickým testováním.

Léčba přípravkem NULIBRY musí být zahájena a monitorována v nemocnici zdravotnickým pracovníkem, který má zkušenosti s léčbou vrozených poruch metabolismu. Přípravek NULIBRY představuje chronickou substrátovou substituční terapii určenou k dlouhodobému užívání.

Dávkování

Pediatrická populace mladší než 1 rok (podle gestačního věku)

U pacientů mladších než jeden rok se doporučená dávka přípravku NULIBRY titruje na základě gestačního věku.

U pacientů mladších než 1 rok, kteří jsou předčasně narozenými novorozenci (gestační věk < 37 týdnů), je doporučená počáteční dávka přípravku NULIBRY 0,40 mg/kg/den podávaná intravenózně jednou denně. Dávka se bude titrovat na cílovou dávku 0,90 mg/kg/den po dobu 3 měsíců, jak je uvedeno v tabulce 1.

U pacientů mladších než 1 rok, kteří jsou novorozenci narozenými v termínu (gestační věk $\geq$ 37 týdnů), je doporučená počáteční dávka přípravku NULIBRY 0,55 mg/kg/den podávaná intravenózně jednou denně. Dávka se bude titrovat na cílovou dávku 0,90 mg/kg/den po dobu 3 měsíců, jak je uvedeno v tabulce 1.

Tabulka 1 Počáteční dávka a titrační schéma přípravku NULIBRY pro pacienty mladší než jeden rok na základě gestačního věku

Titrační schéma	Předčasně narozený novorozenec (gestační věk méně než 37 týdnů)	Novorozenec narozený v termínu (gestační věk 37 týdnů a více)
Počáteční dávka	0,40 mg/kg jednou denně	0,55 mg/kg jednou denně
Dávka v 1 měsíci	0,70 mg/kg jednou denně	0,75 mg/kg jednou denně
Dávka ve 3 měsících	0,90 mg/kg jednou	0,90 mg/kg jednou

Pediatrická populace ve věku od 1 roku do méně než 18 let a dospělí

Doporučená dávka přípravku NULIBRY 0,90 mg/kg (na základě aktuální tělesné hmotnosti) podávaná intravenózně jednou denně.

Vynechaná dávka

Pokud dojde k vynechání dávky, má být podána co nejdříve. Další plánovaná dávka musí být podána nejméně 6 hodin po podání vynechané dávky.

Způsob podání

Přípravek NULIBRY je určen pouze pro intravenózní podání.

Přípravek NULIBRY je určen k podání infuzí o rychlosti 1,5 ml/min po rekonstituci 5 ml sterilní vody pro injekci. Objemy dávky menší než 2 ml mohou vyžadovat podání injekční stříkačkou metodou zvanou „pomalý intravenózní push“.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Pokud to zdravotnický pracovník považuje za vhodné, může přípravek NULIBRY podávat doma pacientova pečující osoba. Pokud přípravek NULIBRY podává pečující osoba/pacient, musí si pečující osoba/pacient přečíst a pečlivě dodržovat podrobné „Pokyny pro uživatele“ poskytnuté v krabici, které se týkají přípravy, podávání, uchovávání a likvidace přípravku NULIBRY.

Zdravotnický pracovník musí vypočítat objem přípravku NULIBRY v mililitrech (ml) a počet injekčních lahviček potřebných k podání každé dávky a poskytnout je pečující osobě/pacientovi, viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Možnost fotosenzitivity

Fotosenzitivita je potenciálním rizikem na základě studií *in vitro* a *in vivo* na zvířatech, viz bod 5.3.

Pacienti léčení fosdenopterinem nebo jejich pečující osoby musí být upozorněni, aby se vyvarovali nebo minimalizovali vystavení přímému slunečnímu záření a umělému UV záření (tj. fototerapie UVA nebo UVB) a aby přijali preventivní opatření (např. použití širokospektrálního opalovacího krému s vysokým ochranným faktorem a nošení oděvů, pokrývky hlavy a slunečních brýlí, které zajišťují ochranu před slunečním zářením). Pečující osoby/pacienti musí být poučeni, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví vyrážka nebo pokud zaznamenají příznaky fotosenzitivních reakcí (zarudnutí, pocit pálení kůže, puchýře). Vzhledem k používání přípravků na opalování a ochranných oděvů proti slunci musí lékař zvážit přípravky na doplnění vitamínu D a v souladu s tím poučit pečující osoby/pacienty.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S fosdenopterinem nebyly provedeny žádné klinické studie lékových interakcí.

Pravděpodobnost lékových interakcí s fosdenopterinem na bázi metabolismu a transportérů je minimální a současné podávání jiných léčivých přípravků pravděpodobně neovlivní farmakokinetiku fosdenopterinu (viz bod 5.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání fosdenopterinu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné (viz bod 5.3).

Podávání přípravku NULIBRY se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se fosdenopterin/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro ženu je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit podávání přípravku NULIBRY.

Fertilita

Studie fertility nebyly u fosdenopterinu provedeny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

NULIBRY nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky popsané v tomto bodě byly hodnoceny u 11 pacientů s MoCD typu A. Nejčastějšími (> 20 %) nežádoucími účinky pozorovanými během klinických hodnocení byly komplikace související se zařízením, které byly přisouzeny katéttru a nikoli fosdenopterinu. U žádného pacienta nebylo nutné léčbu ukončit kvůli nežádoucím účinkům.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Pozorované nežádoucí účinky přípravku (ADR) jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů MedDRA a četnosti: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 2 uvádí nejčastější ADR, které se vyskytly u pacientů léčených přípravkem NULIBRY.

Tabulka 2 Nežádoucí účinky hlášené podle SOC/PT a četnost

Třída orgánových systémů	Velmi časté ($\geq 10\%$)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Komplikace související se zařízením

Popis vybraných nežádoucích účinků

Komplikace související s katétrem

Osm z deseti pacientů léčených přípravkem NULIBRY zaznamenalo alespoň jeden nežádoucí účinek související se zařízením. Nežádoucí účinky hlášené u více než jednoho pacienta zahrnovaly komplikace související se zařízením (7 pacientů), dislokaci zdravotnického prostředku a infekci v místě zavedení katéttru (3 pacienti u každé možnosti) a extravazaci v místě zavedení katéttru, bolest v místě zavedení katéttru, centrální žilní katetrizaci, výtok z místa zavedení katéttru, netěsnost zdravotnického prostředku, okluzi zdravotnického prostředku, bakteriémií, sepsi a infekcí cévního zdravotnického prostředku (2 pacienti u každé možnosti).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Maximální snášená dávka přípravku NULIBRY nebyla stanovena a neexistuje žádné známé antidotum fosdenopterinu. V případě, že pacient dostane vyšší než zamýšlenou dávku přípravku NULIBRY, se doporučuje časté sledování základních životních funkcí a klinického stavu po dobu minimálně 8 hodin po podání dávky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Trávicího trakt a metabolismus, jiná léčiva; trávicí trakt a metabolismus, různá léčiva; kód ATC: A16AX19

Mechanismus účinku

Pacienti s MoCD typu A mají mutace v genu syntézy molybdenového kofaktoru 1 (MOCS1), které způsobují deficit MOCS1A/B dependentní syntézy intermediárního substrátu, cPMP. Substrátová substituční terapie přípravkem NULIBRY je exogenním zdrojem cPMP, který je přeměňován na molybdopterin. Molybdopterin je poté přeměňován na molybdenový kofaktor, který je potřebný k aktivaci enzymů závislých na molybdenu, včetně enzymu SOX (sulfát oxidáza) snižujícího hladiny neurotoxických siřičitanů.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost přípravku NULIBRY a rcPMP byla hodnocena kombinovanou analýzou 15 pacientů s geneticky potvrzeným MoCD typu A, kteří dostávali substrátovou substituční terapii přípravkem NULIBRY anebo rcPMP, který má stejnou aktivní část jako fosdenopterin a je považován za terapeuticky ekvivalentní přípravku NULIBRY.

Z 15 léčených pacientů zahrnutých do kombinované analýzy bylo 47 % mužů, 73 % pacientů bylo bělošského a 27 % asijského původu; medián gestačního věku byl 39 týdnů (rozmezí 35 až 41 týdnů). Medián věku při genetické diagnóze činil 4 dny u 15 pacientů a zahrnoval 6 pacientů s prenatální diagnózou.

Celkové přežití je uvedeno v tabulce 3.

Tabulka 3 Celkové přežití u pacientů s MoCD typu A léčených přípravkem NULIBRY nebo rcPMP

	NULIBRY (nebo rcPMP) (n = 15)
Počet úmrtí (%)	2 (13,3 %)
Kaplan-Meierova pravděpodobnost přežití	
1 rok	93 %
3 roky	86 %
Průměrná doba přežití (měsíce) (medián; min., max.)	73,2 (64,4; 0, 162)

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; rcPMP = rekombinantní cPMP odvozený od bakterie *Escherichia coli*

Zjištění z analýzy celkového přežití byla srovnávána s neléčenou kontrolní skupinou s přirozenou anamnézou. Došlo k významnému prodloužení celkového přežití u pacientů, kteří dostávali přípravek NULIBRY, oproti neléčené kontrolní skupině s přirozenou anamnézou.

Ve srovnání s neléčenou skupinou pacientů s přirozenou anamnézou byla u pacientů, kteří dostávali přípravek NULIBRY, vyšší pravděpodobnost pohyblivosti, perorálního krmení, přibírání na váze, vývojové progrese a dosažení obvodu hlavy, který se více blíží jejich vrstevníkům. Neurologické poškození, ke kterému došlo před léčbou, včetně poškození in utero, je nevratné.

Biomarkery MoCD v moči

Léčba přípravkem NULIBRY vedla ke snížení koncentrací S-sulfocysteinu v moči (SSC) u pacientů s MoCD typu A a pokles přetrvával při dlouhodobé léčbě po dobu 48 měsíců. Výchozí hladina SSC v moči normalizovaného na kreatinin byla charakterizována u dvou pacientů s průměrnou hodnotou 92,0 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$. Po léčbě přípravkem NULIBRY (n = 15) se průměrné hladiny $\pm\text{SD}$ pro SSC v moči normalizované na kreatinin pohybovaly od 12,9 ($\pm 7,3$) do 8,6 ($\pm 5,8$) $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ od 3. měsíce do poslední návštěvy.

Populace dospívajících a dospělých

Údaje o populaci dospívajících ve věku od 12 do méně než 18 let a dospělé populaci jsou omezené.

Výjimečné okolnosti

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze onemocnění, pro které je indikován, nebylo možné získat úplné informace o přínosech a rizicích tohoto léčivého přípravku.

Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nově dostupné informace a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika fosdenopterinu u zdravých dospělých jedinců po jednorázovém intravenózním podání fosdenopterinu je shrnuta v tabulce 4. Plocha pod křivkou závislosti koncentrace v plazmě na čase (AUC) a maximální koncentrace v plazmě (C_{max}) fosdenopterinu se zvýšila přibližně úměrně zvyšujícím se dávkám.

Tabulka 4 Průměrné (SD) farmakokinetické parametry po jednorázové intravenózní dávce fosdenopterinu u zdravých jedinců

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

¹ Dávky 0,075 mg/kg, 0,24 mg/kg a 0,68 mg/kg jsou 0,08, 0,27 resp. 0,76násobkem doporučené maximální dávky.

Distribuce

Distribuční objem (V_d) fosdenopterinu byl přibližně 300 ml/kg. Vazba fosdenopterinu na plazmatické proteiny se pohybovala v rozmezí od 6 do 12 %.

Biotransformace

Fosdenopterin je převážně metabolizován neenzymatickými procesy degradace na neaktivní oxidační produkt endogenního cPMP.

Vyšetření potenciálu pro lékové interakce

Možnost lékových interakcí založených na interakcích cytochromu P450 (CYP) anebo transportérů byla studována v řadě studií *in vitro*.

Fosdenopterin neinhibuje isoenzymy CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 nebo CYP3A4/5 při testování *in vitro* v lidských jaterních mikrozomech. Byla zjištěna malá nebo žádná přímá inhibice těchto izoenzymů v závislosti na čase nebo metabolismu a hodnoty poloviční maximální inhibiční koncentrace (IC_{50}) byly hlášeny jako $> 500 \mu M$. Fosdenopterin neprokázal indukci CYP1A2, CYP2B6 nebo CYP3A4. Léčba kultivovaných lidských hepatocytů až $100 \mu M$ fosdenopterinu vyvolala malé nebo žádné zvýšení mRNA CYP1A2, CYP2B6 nebo CYP3A4 a hladin enzymatické aktivity.

Fosdenopterin neinhibuje efluxní ani influxní transportéry. Inhibice P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 ($20 \mu M$), OAT3, MATE1 a MATE2-K ($20 \mu M$) byla hlášena jako $< 10 \%$ při $200 \mu M$, zatímco cPMP prokázal mírnou inhibici MATE2-K (25 %) a OAT1 (33 %) při $200 \mu M$. Fosdenopterin není substrátem P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2 nebo MATE2-K a je pravděpodobně slabým substrátem pro MATE1.

Eliminace

Průměrná celková tělesná clearance (CL) fosdenopterinu se pohybovala v rozmezí 167 až 195 ml/h/kg. Průměrný poločas fosdenopterinu byl v rozmezí 1,2 až 1,7 hodiny.

Renální clearance fosdenopterinu představuje přibližně 40 % celkové tělesné clearance.

Zvláštní populace

Studie hodnotící farmakokinetiku fosdenopterinu u zvláštních populací pacientů identifikovaných podle rasy, věku nebo přítomnosti poruchy funkce ledvin nebo jater nebyly provedeny. Účinek poruchy funkce ledvin a jater na farmakokinetiku fosdenopterinu není znám.

Pediatrická populace

Farmakokinetické vlastnosti fosdenopterinu u pediatrických pacientů s MoCD typu A jsou podobné jako u zdravých dospělých jedinců.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání u juvenilních zvířat a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Karcinogenita

Studie karcinogenity nebyly u fosdenopterinu provedeny.

Reprodukční a vývojová toxicita

Studie reprodukční a vývojové toxicity fosdenopterinu nebyly provedeny.

Fototoxicita

Fosdenopterin byl fototoxický *in vitro* a *in vivo*. U potkanů byly po UV ozáření pozorovány kožní reakce (erytém, edém, odlupování a příškvár) a oční a histopatologické změny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina askorbová (E 300)

Mannitol (E 421)

Sacharóza

Kyselina chlorovodíková (E 507) (pro úpravu pH)

Hydroxid sodný (E 524) (pro úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

2 roky

Po rekonstituci

Rekonstituovaný přípravek NULIBRY může být uchováván při pokojové teplotě (15 °C až 25 °C) nebo v chladničce (2 °C až 8 °C) po dobu až 4 hodin včetně doby infuze. Přípravek NULIBRY po rekonstituci nezmrazujte. Neprotřepávejte.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu až 4 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C nebo 15 °C až 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně tato doba nemá být delší než výše uvedené podmínky, pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neotevřená injekční lahvička

Uchovávejte v mrazničce při teplotě -25°C – -10°C.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10ml injekční lahvička z čirého skla třídy I s hliníkovým uzávěrem a zátkou z butylové pryže.

Balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Každá injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití a zbytek nepoužitého přípravku musí být řádně zlikvidován. Pacientovi musí být poskytnuta sterilní voda pro injekci, stříkačky, jehly a alkoholové tampony.

Rekonstituce

Přípravek NULIBRY se musí před použitím rekonstituovat 5 ml sterilní vody pro injekci. Rekonstituovaný přípravek NULIBRY se nesmí protřepávat ani zahřívat. Během přípravy je nutné používat aseptickou techniku a dodržovat následující pokyny:

1. Musí být stanovena celková dávka, počet potřebných injekčních lahviček a celkový rekonstituovaný objem dávky na základě tělesné hmotnosti pacienta a předepsané dávky. Objemy dávek mohou být v rozpětí od 0,4 ml pro předčasně narozeného novorozence o tělesné hmotnosti 2 kg (0,40 mg/kg/den) do 23,7 ml pro dospělého o tělesné hmotnosti 50 kg (0,90 mg/kg/den). Viz bod 4.2. Počet injekčních lahviček, které se mají rekonstituovat, je stanoven jako pacientova dávka vydělená hodnotou 9,5 ml/injekční lahvičku (obsah jedné injekční lahvičky). Pokud vypočtený počet injekčních lahviček obsahuje zlomek, má se počet zaokrouhlit na nejbližší celé číslo nahoru.
2. Požadovaný počet injekčních lahviček je třeba vyjmout z mrazničky a nechat je dosáhnout pokojové teploty (každou injekční lahvičku opatrně převalujte mezi rukama po dobu 3 až 5 minut (neprotřepávejte) nebo ponechte při pokojové teplotě po dobu přibližně 30 minut).

3. Každá požadovaná injekční lahvička přípravku NULIBRY se musí rekonstituovat 5 ml sterilní vody pro injekci. Každá injekční lahvička se rekonstruuje pomalým vstřikováním 5 ml vody pro injekci na vnitřní stěnu každé injekční lahvičky. Injekční lahvičkou je nutné jemně a nepřetržitě kroužit, dokud se prášek zcela nerozpustí. Injekční lahvičkou se nesmí třepat. Po rekonstituci je konečná koncentrace rekonstituovaného roztoku přípravku NULIBRY 9,5 mg/5 ml (1,9 mg/ml). Podávat se má pouze objem odpovídající doporučené dávce.
4. Rekonstituovaný přípravek NULIBRY je čirý a bezbarvý až světle žlutý roztok. Přípravek NULIBRY musí být před podáním vizuálně zkontrolován z hlediska obsahu pevných částic a změny barvy. Přípravek NULIBRY se nesmí použít, pokud jsou přítomny pevné částice nebo došlo ke změně barvy roztoku.
5. Podává se celá rekonstituovaná dávka.

Pokud je rekonstituovaný přípravek NULIBRY uchováván v chladničce, nechte jej před podáním dosáhnout pokojové teploty opatrným převalováním každé injekční lahvičky mezi rukama po dobu 3 až 5 minut (neprotřepávejte) nebo ponecháním injekčních lahviček při pokojové teplotě po dobu přibližně 30 minut.

Podávání

Přípravek NULIBRY je určen k podávání zdravotnickým pracovníkem. Pokud to zdravotnický pracovník považuje za vhodné, může přípravek NULIBRY podávat pacientova pečující osoba doma (viz bod 4.2). Pokud přípravek NULIBRY může podávat pečující osoba/pacient, musí si pečující osoba/pacient přečíst podrobné pokyny, které se týkají přípravy, podávání, uchovávání a likvidace přípravku NULIBRY.

Přípravek NULIBRY je určen pouze pro intravenózní podání. Přípravek NULIBRY se musí podávat hadičkou neobsahující bis(2-ethylhexyl)-ftalát (DEHP) s 0,2 mikronovým filtrem. Přípravek NULIBRY se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky (poznámka: přípravek NULIBRY se rekonstruuje sterilní vodou pro injekci). Přípravek NULIBRY se nesmí podávat jako infuze s jinými léčivými přípravky.

Přípravek NULIBRY se podává injekční pumpou rychlostí 1,5 ml za minutu.

Objemy dávky menší než 2 ml mohou vyžadovat podání injekční stříkačkou metodou zvanou „pomalý intravenózní push“.

Podávání přípravku NULIBRY musí být dokončeno do 4 hodin po rekonstituci.

Likvidace léčivého přípravku a pomocných složek

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad včetně materiálů použitých pro rekonstituci a podávání musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/22/1684/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15-09-2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobce odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a veškerých schválených následných aktualizací RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Před uvedením přípravku NULIBRY na trh v každém členském státě musí držitel rozhodnutí o registraci (MAH) odsouhlasit s příslušným národním orgánem obsah a formát vzdělávacího materiálu, včetně komunikačních médií, způsobů distribuce a veškerých dalších aspektů programu.

Cílem vzdělávacího materiálu je minimalizace rizik chyb v medikaci.

MAH musí zajistit, aby v každém členském státě, kde je přípravek NULIBRY na trhu, obdrželi všichni pacienti, kteří mají používat přípravek NULIBRY doma, od zdravotnického pracovníka následující vzdělávací materiál:

- Návod k použití

- Infuzní diář

Návod k použití:

- Důležité informace, které musí pacient/pečovatel znát před přípravou a podáním přípravku NULIBRY.
- Pokyny ohledně doby, po kterou má být přípravek podáván.
- Popis rozpouštědla pro rekonstituci.
- Doba od rekonstituce, během níž je nutno přípravek podat.
- Podrobné pokyny (s názornými ilustracemi k většině kroků, textem a mezerami).

Infuzní diář:

- Má sloužit také jako nástroj ke komunikaci mezi lékařem, pacientem a pečující osobou při sledování bezpečnosti a dalších opatření k minimalizaci rizika.
- Tento dokument obsahuje položky zahrnující:
 - telefonní čísla pro naléhavé případy,
 - předepsanou dávku a režim předepsaný ošetřujícím lékařem,
 - záznam pečující osoby o podání přípravku, včetně data, podaných dávek, nežádoucích příhod, chyb v medikaci a komplikací spojených s podáváním přípravku doma.

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ

Tato registrace byla schválena za „výjimečných okolností“, a proto podle čl. 14 odst. 8 nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
MAH bude každoročně poskytovat aktualizace týkající se nových informací ohledně bezpečnosti a účinnosti přípravku Nulibry v zájmu zajištění dostačujícího monitorování bezpečnosti a účinnosti tohoto přípravku při léčbě pacientů s deficitem molybdenového kofaktoru (MoCD) typu A.	Každoročně (s každým výročním vyhodnocením)
Neintervenní poregistrační studie bezpečnosti (PASS): Za účelem další charakteristiky dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti přípravku Nulibry má MAH předložit výsledky observační, prospektivní studie pacientů s deficitem molybdenového kofaktoru (MoCD) typu léčených přípravkem Nulibry.	Každoročně (s každým výročním vyhodnocením)

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

NULIBRY 9,5 mg prášek pro injekční roztok
fosdenopterin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje dihydrát fosdenopterin-hydrobromidu v množství odpovídajícím 9,5 mg fosdenopterinu. Po rekonstituci 5 ml sterilní vody pro injekci obsahuje jeden ml koncentráту dihydrát fosdenopterin-hydrobromidu v množství odpovídajícím 1,9 mg fosdenopterinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: kyselina askorbová, mannitol, sacharóza, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný.
Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro injekční roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání po rekonstituci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v mrazničce při teplotě -25 °C až -10 °C.
Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

TMC Pharma (EU) Ltd

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1684/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

NULIBRY 9,5 mg prášek pro injekci
fosdenopterin
i.v. podání po rekonstituci

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání po rekonstituci

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

9,5 mg

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

NULIBRY 9,5 mg prášek pro injekční roztok. fosdenopterin

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje údaje důležité pro Vás nebo Vaše dítě .

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás nebo u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek NULIBRY a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek NULIBRY používat
3. Jak se přípravek NULIBRY používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek NULIBRY uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek NULIBRY a k čemu se používá

Co je přípravek NULIBRY:

Přípravek NULIBRY obsahuje léčivou látku fosdenopterin.

Přípravek NULIBRY se podává osobám s genetickým onemocněním zvaným deficit molybdenového kofaktoru (MoCD) typu A. Podává se osobám, pokud mají lékaři podezření, že mohou mít MoCD typu A. Pokud genetické testy MoCD typu A potvrdí, je třeba v podávání pokračovat po celý život.

Co je deficit molybdenového kofaktoru (MoCD) typu A:

MoCD typu A je vzácná vrozená porucha přirozených chemických procesů nutných pro správnou funkci těla (metabolismus). Známky tohoto genetického onemocnění se obvykle objevují krátce po narození a zahrnují potíže s krmením a záchvaty. Dalšími známkami jsou snížené vědomí nebo reakce na prostředí, zvýšení počtu úlekových reakcí na náhlou příhodu a slabé nebo ztuhlé svaly.

MoCD typu A je výsledkem chyby v genu zvaném MOCS1. To zastavuje tvorbu esenciální (nezbytné) látky nazývané cyklický pyranopterin monofosfát v těle. Pokud tato látka chybí, některé sloučeniny (sířičitany) vytvořené v těle se nemohou rozložit. Tyto sloučeniny jsou toxické pro mozek a mohou negativně ovlivnit nebo zpozdit vývoj dítěte.

Jak přípravek NULIBRY působí:

Přípravek NULIBRY poskytuje chybějící látku, kterou Vaše tělo nebo tělo Vašeho dítěte potřebuje, aby mohlo škodlivé sloučeniny sířičitanů rozkládat.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek NULIBRY používat

Nepoužívejte přípravek NULIBRY

- jestliže jste Vy nebo Vaše dítě alergičtí na fosdenopterin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku NULIBRY se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Pacienti, kteří užívají přípravek NULIBRY, mohou začít být citliví na přímé sluneční a ultrafialové světlo. Během léčby fosdenopterinem se pacienti mají vyhýbat slunečnímu záření a používat opalovací krém, ochranný oděv a sluneční brýle, když jsou vystaveni slunečnímu záření. Okamžitě informujte svého lékaře, pokud se u Vás nebo Vašeho dítěte na místech vystavených slunečnímu záření objeví vyrážka, zarudnutí nebo puchýře, případně pokud Vy nebo Vaše dítě zaznamenáte pocit pálení kůže.

Vzhledem k používání opalovacího krému a ochranného oděvu může Váš lékař předepsat podle potřeby doplňkový vitamin D.

Další léčivé přípravky a přípravek NULIBRY

Je nepravděpodobné, že by přípravek NULIBRY ovlivňoval jiné léky nebo jimi byl ovlivněn. Informujte však svého lékaře o všech lécích, které Vaše dítě užívá, které v nedávné době užívalo nebo které možná bude užívat.

Přípravek NULIBRY obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek NULIBRY používá

Jak se přípravek NULIBRY podává

Přípravek NULIBRY se podává do žíly katétrem.

Léčba přípravkem NULIBRY bude zahájena lékařem, který má zkušenosti s léčbou vrozených poruch metabolismu, a bude na ni dohlížet.

Přípravek NULIBRY lze podávat doma. Než tak učiníte poprvé, lékař nebo zdravotní sestra Vás vyškolí v otázkách přípravy léčivého přípravku a podání dávky přípravku NULIBRY Vám osobně nebo dítěti.

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo zdravotní sestry. Pokud si Vy nebo Vaše dítě nejste jisti, poraďte se se svým lékařem.

Kolik přípravku se používá

Dávka závisí na věku a tělesné hmotnosti Vašeho dítěte. Dávku budete muset podávat jednou denně. Potřebnou dávku vypočítá Váš lékař.

Jestliže jste užil(a) více přípravku NULIBRY, než jste měl(a)

Pokud se domníváte, že Vám nebo Vašemu dítěti bylo podáno více přípravku NULIBRY, než bylo předepsáno, okamžitě informujte svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) podat dávku přípravku NULIBRY.

Pokud vynecháte dávku přípravku NULIBRY, podejte vynechanou dávku co nejdříve. Vyčkejte alespoň 6 hodin, než podáte další dávku.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Okamžitě informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud se vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Následující nežádoucí účinky jsou velmi časté a souvisejí s injekčním zařízením (katétr), nikoli s léčivým přípravkem. Mohou postihovat více než 1 z 10 osob:

- problémy související s katétrem, jako je bolest, výtok, zarudnutí nebo zánět

Komplikace související s katétrem

U Vás nebo Vašeho dítěte bude použito injekční zařízení (prostředek typu katétru). Katétr slouží k injekčnímu podání léků do krve Vám nebo Vašemu dítěti. U Vás nebo Vašeho dítěte mohou vzniknout komplikace související s katétrem. Při péči o tento prostředek před podáním dávky přípravku NULIBRY a po jejím podání se řiďte pokyny svého lékaře nebo zdravotní sestry.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek NULIBRY uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku injekční lahvičky a na krabici za Použitelné do:. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neotevřená injekční lahvička

Uchovávejte v mrazničce při teplotě -25 °C až -10 °C.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávání rekonstituovaného (namíchaného) přípravku NULIBRY

Rekonstituovaný přípravek NULIBRY může být uchováván při pokojové teplotě (15 °C–25 °C) nebo v chladničce (2 °C–8 °C) po dobu až 4 hodin, včetně doby potřebné k jeho podání.

Pokud je rekonstituovaný přípravek NULIBRY uchováván v chladničce, nechte jej před podáním dosáhnout pokojové teploty (opatrným převalováním každé injekční lahvičky mezi rukama po dobu 3 až 5 minut (neprotřepávejte) nebo ponecháním injekčních lahviček při pokojové teplotě po dobu přibližně 30 minut).

- Nezahřívejte.
- Přípravek NULIBRY po rekonstituci nezmrazujte.
- Neprotřepávejte.

Rekonstituovaný roztok musí být čirý a bezbarvý až světle žlutý roztok. Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že se v něm nacházejí jakékoli částice, nebo pokud má roztok změněnou barvu.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky ani odpad, včetně materiálů používaných k rekonstituci a podávání, do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek NULIBRY obsahuje

- Léčivou látkou je 9,5 mg fosdenopterinu. Jedna injekční lahvička obsahuje dihydrát fosdenopterin-hydrobromidu v množství odpovídajícím 9,5 mg fosdenopterinu.
- Pomocnými látkami jsou: kyselina askorbová (E 300), mannitol (E 421), sacharóza, kyselina chlorovodíková (E 507), hydroxid sodný (E 524) (viz bod 2 „Přípravek NULIBRY obsahuje sodík“).

Jak přípravek NULIBRY vypadá a co obsahuje toto balení

NULIBRY je bílý až světle žlutý prášek pro přípravu injekčního roztoku (prášek pro injekci).

Jedno balení obsahuje jednu injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze tohoto onemocnění nebylo možné získat o tomto léčivém přípravku úplné informace. Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nové informace týkající se tohoto léčivého přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

Následující informace jsou určeny pro přípravu a podávání přípravku NULIBRY:

Návod k použití pro přípravu a podání přípravku NULIBRY

Přečtěte si tento návod k použití před rekonstituováním (smícháním) a podáním první dávky přípravku NULIBRY a při každém přijetí náhradní náplně přípravku NULIBRY. Tyto informace nenahrazují pohovor s lékařem o zdravotním stavu Vašeho dítěte nebo o jeho léčbě. Pokud si nejste jistý(á), vždy se obraťte na svého lékaře.

Váš lékař by Vám měl ukázat správný způsob rekonstituce a podání předepsané dávky přípravku NULIBRY Vašemu dítěti dříve, než to provedete poprvé sami.

Přípravek NULIBRY se podává Vašemu dítěti do žíly (nitrožilně) prostředkem typu katétru, který zavádí Váš lékař nebo zdravotní sestra. Vždy dodržujte konkrétní pokyny lékaře nebo zdravotní sestry.

Důležité informace, které musíte znát před přípravou a podáním přípravku NULIBRY:

- Dávka přípravku NULIBRY pro Vaše dítě vychází z jeho věku a tělesné hmotnosti. Váš lékař nebo zdravotní sestra vypočítá množství přípravku NULIBRY potřebné pro každou dávku podávanou Vašemu dítěti. Množství přípravku NULIBRY potřebné pro každou dávku a počet injekčních lahviček potřebných k přípravě každé dávky se může změnit při každé návštěvě u lékaře. Dávka bude změřena jako počet mililitrů (ml) roztoku, který musíte podat.
- Pokud přípravek NULIBRY podáváte Vy osobně nebo pečující osoba Vašeho dítěte doma, Váš Lékař nebo zdravotní sestra Vám navrhnou, abyste vedli infuzní diář obsahující nejméně následující údaje:
 - datum každé dávky přípravku NULIBRY,
 - počet injekčních lahviček použitých k přípravě každé dávky,
 - číslo šarže každé použité injekční lahvičky přípravku NULIBRY,
 - celkové podané množství (počet ml) přípravku NULIBRY,
 - čas zahájení a ukončení podávání dávky,
 - prostor, kam budete zaznamenávat nežádoucí účinky, chyby v medikaci a komplikace spojené s podáváním.

Nezapomeňte tyto informace aktualizovat při změně dávky. Na každou kontrolní návštěvu u svého lékaře si přineste infuzní diář. Nezapomeňte svého lékaře nebo lékárníka požádat

o vyplnění následujících informací ve Vašem infuzním diáři:

- dávka přípravku NULIBRY podaná Vašemu dítěti v mililitrech (ml),
- počet injekčních lahviček potřebných k přípravě každé dávky,
- přípravek NULIBRY se dodává ve formě prášku v injekční lahvičce. Každá injekční lahvička přípravku NULIBRY musí být před použitím doplněna 5 ml sterilní vody pro injekci, aby se prášek rozpustil a vytvořil roztok.
Roztok nepřipravujte žádným jiným způsobem než sterilní vodou pro injekci.

Přípravek NULIBRY musí být podán do 4 hodin po připravení roztoku. Připravený roztok přípravku NULIBRY je možné uchovávat při pokojové teplotě nebo v chladničce po dobu až 4 hodin, včetně doby potřebné k podání dávky. Pokud nepodáte připravenou dávku přípravku NULIBRY do 4 hodin, musí se veškerý Vámi připravený roztok zlikvidovat. Viz bod 5 příbalové informace „**Jak přípravek NULIBRY uchovávat**“.

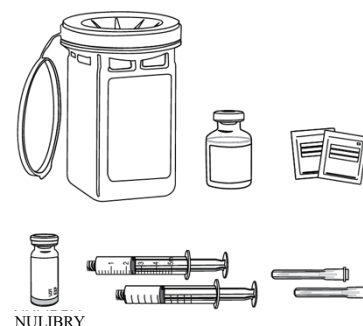
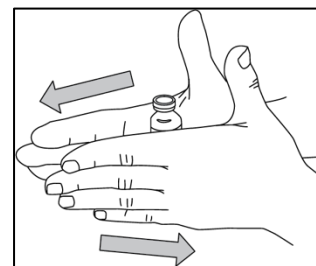
Příprava k podání přípravku NULIBRY

Krok 1: Příprava materiálu

- Použijte čistou, rovnou pracovní plochu.
- Vyjměte z mrazničky správný počet injekčních lahviček s přípravkem NULIBRY, které potřebujete k přípravě předepsané dávky pro Vaše dítě. K přípravě celkového množství potřebného pro 1 dávku může být zapotřebí více než 1 injekční lahvička. Nechejte injekční lahvičky přípravku NULIBRY dosáhnout pokojové teploty. To lze provést opatrným převalováním každé injekční lahvičky mezi rukama

po dobu 3 až 5 minut, jak je znázorněno na obrázku, nebo ponecháním lahviček při pokojové teplotě po dobu asi 30 minut.

- Připravte si materiál potřebný k přípravě a podání dávky přípravku NULIBRY:
 - 1 injekční lahvička se sterilní vodou pro injekci na každou injekční lahvičku s přípravkem NULIBRY potřebnou pro 1 dávku,
 - Zkontrolujte dobu použitelnosti na injekční lahvičce s přípravkem NULIBRY. Nepoužívejte injekční lahvičku po uplynutí doby použitelnosti.
 - Nepoužívejte injekční lahvičku, pokud je odtrhovací víčko na injekční lahvičce porušené nebo chybí.
 - 1 sterilní 5ml injekční stříkačka pro každou injekční lahvičku s přípravkem NULIBRY potřebnou k přípravě 1 dávky přípravku NULIBRY sterilní vodou pro injekci,
 - Druhá sterilní injekční stříkačka dostatečně velká na to, aby pojala celkové množství přípravku NULIBRY potřebné pro jednu dávku. Váš lékař, zdravotní sestra nebo lékárník by Vám měli říci, jakou velikost a typ injekční stříkačky máte použít,
 - sterilní jehly (doporučuje se velikost 18 gauge),
 - alkoholové tampony,
 - rukavice, pokud Vám lékař nebo zdravotní sestra doporučili, abyste je používali při přípravě a podávání přípravku NULIBRY,
 - 1 souprava pro intravenózní podání vyžaduje specifickou hadičku [hadička neobsahující bis(2-ethylhexyl)-ftalát (DEHP) s 0,2mikronovým filtrem],
 - 1 infuzní pumpa k podání dávky přípravku NULIBRY podle pokynů lékaře,
 - jiné materiály, pokud je Váš lékař doporučí, aby byla zajištěna správná péče o intravenózní zdravotní prostředek typu katétru pro Vaše dítě před podáním dávky přípravku NULIBRY a po něm,
 - jakékoli jiné materiály poskytnuté Vaším lékárníkem k likvidaci léčivých přípravků, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.



Krok 2: Mytí rukou

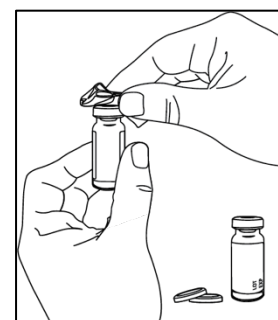
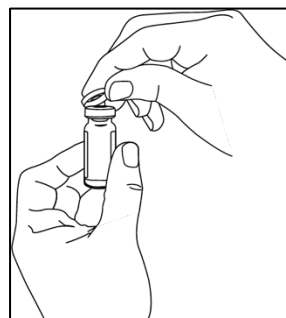
- Dobře si umyjte ruce mýdlem a vodou. Osušte si ruce čistým ručníkem nebo je nechte oschnout na vzduchu.
- Pokud Vám bylo řečeno, abyste při přípravě a podání přípravku NULIBRY nosili rukavice, nyní si je nasadíte.

Krok 3: Příprava injekčních lahviček

- Sejměte odtrhovací víčko z každé potřebné injekční lahvičky se sterilní vodou pro injekci.

- Očistěte pryžovou zátku každé injekční lahvičky alkoholovým tamponem a nechte ji oschnout na vzduchu. Schnutí zátky neurychlujte foukáním.

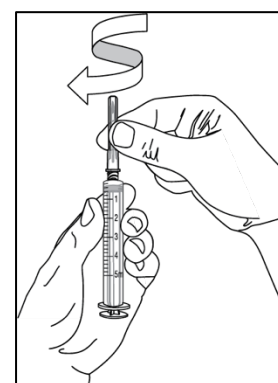
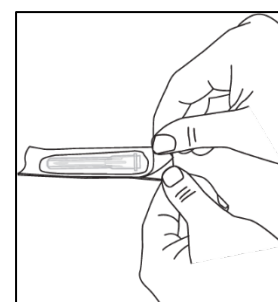
Poznámka: Pokud se dotknete zátky injekční lahvičky, budete ji muset znovu očistit alkoholovým tamponem.



Krok 4: Příprava stříkačky k odběru sterilní vody pro injekci

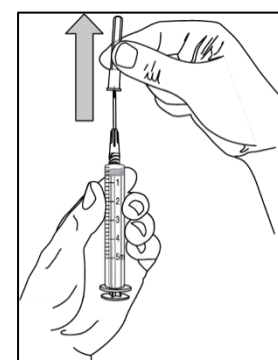
- Otevřete obal, který obsahuje jehlu. Zatím **nesnímejte** krytku jehly.

- Otevřete obal, který obsahuje 5ml stříkačku. Nasad'te jehlu na hrot stříkačky otáčením ve směru šipky, jak je znázorněno na obrázku. Jehla a injekční stříkačka mohou vypadat jinak, než je znázorněno.

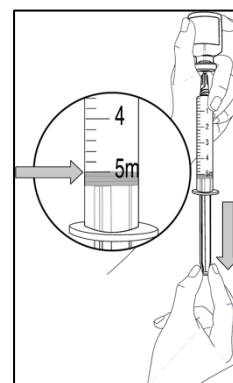
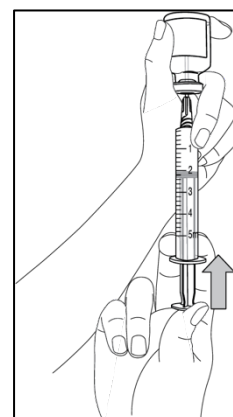
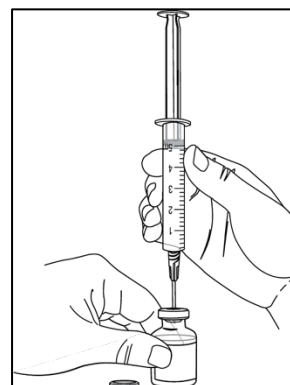
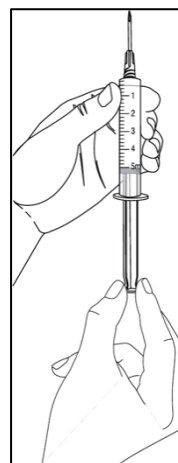


Krok 5: Plnění stříkačky sterilní vodou pro injekci

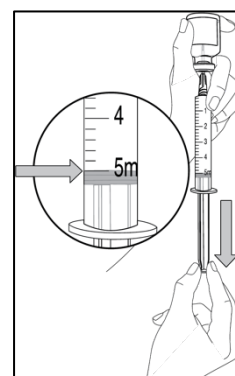
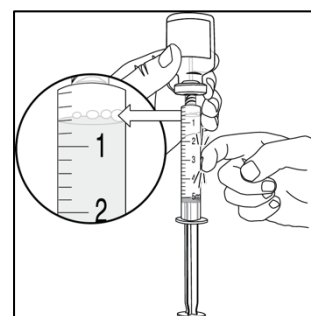
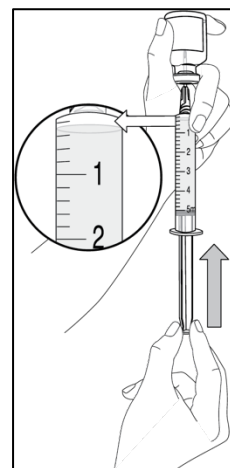
- Sejměte rovně krytku z jehly. **Nedotýkejte** se jehly a nedovolte, aby se jehla dotkla jiného povrchu.



- Držte tělo injekční stříkačky jednou rukou. Druhou rukou vytahujte píst stříkačky, dokud horní část pístu nedosáhne rysky 5 ml na stříkačce.
- Přidržte injekční lahvičku se sterilní vodou pro injekci pevně na pracovní ploše a zasuňte jehlu do středu zátky injekční lahvičky.
- Pomalu otočte injekční lahvičku dnem vzhůru. Zkontrolujte, že se hrot jehly nenachází ve vodě. Poté zatlačte píst nahoru, abyste vytlačili veškerý vzduch ze stříkačky do injekční lahvičky.
- Dále posuňte jehlu tak, aby byl hrot ve vodě. Pomalu táhněte za píst stříkačky, dokud se stříkačka nenaplní 5 ml sterilní vody pro injekci.



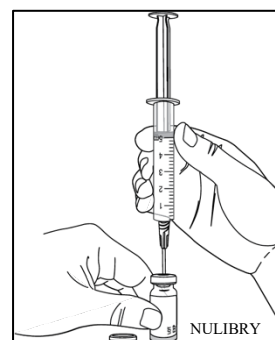
- Poklepávejte prsty na stříkačku, dokud všechny vzduchové bubliny nevystoupí do horní části stříkačky, a poté jemně zatlačte na píst, abyste ze stříkačky vytlačili vzduch.



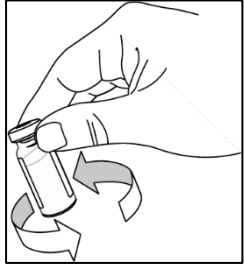
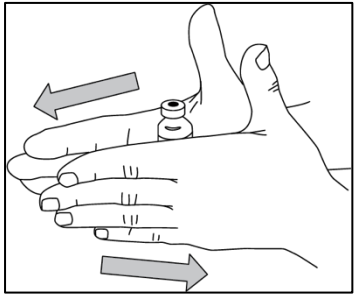
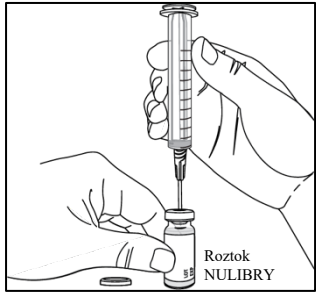
- Po odstranění vzduchových bublin zkontrolujte injekční stříkačku a ujistěte se, že se v ní nachází 5 ml roztoku, a poté jehlu vytáhněte z injekční lahvičky. Pokračujte v natahování kapaliny, dokud nedosáhnete 5 ml. Nepoužívejte menší množství.

Krok 6: Rekonstituování přípravku NULIBRY

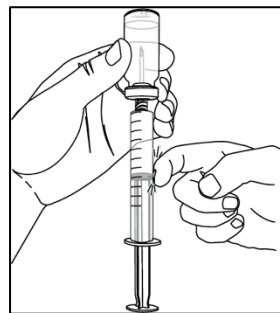
- Sejměte odtrhovací víčko z injekční lahvičky s přípravkem NULIBRY.
- Otrěte pryžovou zátku na injekční lahvičce s přípravkem NULIBRY novým alkoholovým tamponem.
- Přidržte injekční lahvičku s přípravkem NULIBRY pevně na pracovní ploše. Uchopte stříkačku se sterilní vodou pro injekci a pomalu zasuňte jehlu do středu zátky injekční lahvičky.



- Pomalu stlačujte píst až na doraz, aby se sterilní voda pro injekci vytlačila do injekční lahvičky. Poté opatrně vyjměte jehlu z injekční lahvičky. Použitou jehlu a injekční

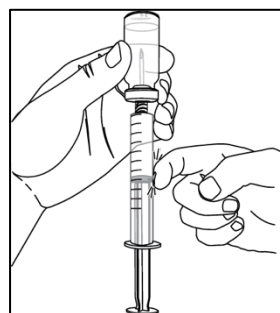
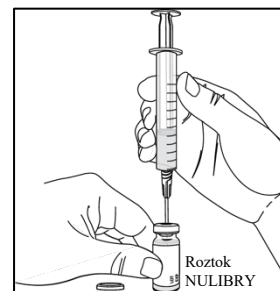
stříkačku ihned zlikvidujte podle pokynů lékárníka, aby se nikdo nemohl zranit. Nepokoušejte se znovu nasadit krytku na jehlu. Viz bod 5 „Jak přípravek NULIBRY uchovávat“ • Injekční lahvičkou nepřetržitě kružíte, dokud se prášek zcela nerozpustí. S injekční lahvičkou netřepejte. • Opakujte kroky 4 až 6, pokud je k přípravě předepsané dávky přípravku NULIBRY pro Vaše dítě zapotřebí více než 1 injekční lahvička přípravku NULIBRY. • Pro každou injekční lahvičku přípravku NULIBRY použijte novou 5ml injekční stříkačku a novou jehlu.	
Poznámka: Roztok přípravku NULIBRY má být po přípravě čirý a bezbarvý až světle žlutý. • Nepoužívejte roztok, pokud je zabarvený, zakalený nebo obsahuje jakékoli částice. Pokud je roztok zabarvený, zakalený nebo jsou v něm částice: ○ Nevyhazujte injekční lahvičku, protože lékárník Vás může požádat, abyste ji vrátili. ○ Informujte svého lékárníka a požádejte jej o náhradní injekční lahvičku.	
Krok 7: Připravte si injekční stříkačku s předepsanou dávkou přípravku NULIBRY • Pokud jste připravený roztok přípravku NULIBRY uchovávali v chladničce, vyjměte injekční lahvičky s připraveným roztokem přípravku NULIBRY z chladničky a nechte je dosáhnout pokojové teploty. To lze provést opatrným převalováním každé injekční lahvičky mezi rukama po dobu 3 až 5 minut, jak je znázorněno na obrázku (neprotřepávejte), nebo ponecháním lahviček při pokojové teplotě po dobu asi 30 minut. • Otevřete obal, který obsahuje novou sterilní jehlu. Zatím nesnímejte krytku jehly. • Otevřete obal, který obsahuje sterilní jednorázovou injekční stříkačku, která je dostatečně velká na to, aby pojala celkový objem přípravku NULIBRY potřebný pro jednu dávku. Otáčením nasadíte jehlu na hrot stříkačky. Zatím nesnímejte krytku jehly. • Otřete zátku každé připravené injekční lahvičky s přípravkem NULIBRY novým alkoholovým tamponem. • Sejměte rovně krytku z jehly. Nedotýkejte se jehly a nedovolte, aby se jehla dotkla jiného povrchu. • Držte injekční stříkačku jednou rukou. Zasuňte jehlu do středu zátky injekční lahvičky s přípravkem NULIBRY a poté injekční lahvičku pomalu otočte dnem vzhůru. • Dále posuňte jehlu tak, aby byl hrot v roztoku přípravku NULIBRY. Pomalu vytahujte píst stříkačky, abyste ji naplnili množstvím roztoku přípravku NULIBRY v ml pro předepsanou dávku pro Vaše dítě.	 

- Odstraňte ze stříkačky všechny vzduchové bubliny. Poklepejte na tělo stříkačky, aby bubliny vystoupaly k horní straně injekční lahvičky. Zatlačte na píst, abyste vytlačili vzduchové bubliny zpět do injekční lahvičky. Zkontrolujte, zda bylo do injekční stříkačky nataženo správné množství roztoku přípravku NULIBRY. V případě potřeby lehce zatáhněte za píst, dokud se do stříkačky nenatáhne předepsané množství roztoku přípravku NULIBRY.

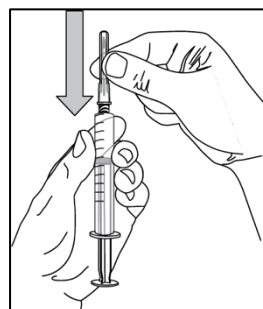
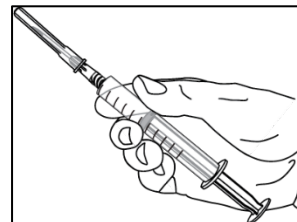
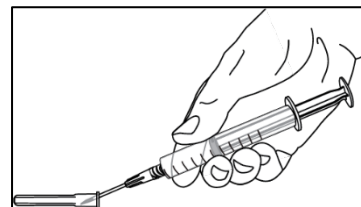


Pokud je zapotřebí více než 1 injekční lahvička přípravku NULIBRY k přípravě celkového množství roztoku potřebného pro 1 denní dávku, postupujte podle níže uvedených kroků.

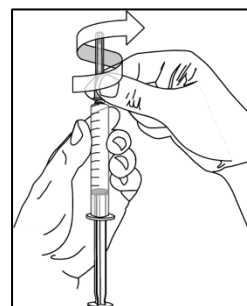
- Vytáhněte jehlu a injekční stříkačku z první injekční lahvičky s přípravkem NULIBRY. Držte injekční stříkačku jednou rukou. Zasuňte jehlu do středu zátky další injekční lahvičky s přípravkem NULIBRY a poté injekční lahvičku pomalu otočte dnem vzhůru.
- Dále posuňte jehlu tak, aby byl hrot v roztoku přípravku NULIBRY. Pomalu vytahujte píst stříkačky, abyste ji naplnili množstvím roztoku přípravku NULIBRY v ml pro předepsanou dávku pro Vaše dítě.
- Odstraňte ze stříkačky všechny vzduchové bubliny. Poklepejte na tělo stříkačky, aby bubliny vystoupaly k horní straně injekční lahvičky. Zatlačte na píst, abyste vytlačili vzduchové bubliny zpět do injekční lahvičky. Poté zkontrolujte, zda bylo do injekční stříkačky nataženo předepsané množství roztoku přípravku NULIBRY. V případě potřeby lehce zatáhněte za píst, dokud se do stříkačky nenatáhne celkové předepsané množství roztoku přípravku NULIBRY.
- Tento krok zopakujte, pokud potřebujete další injekční lahvičky přípravku NULIBRY k přípravě dávky pro Vaše dítě.
- Po vyjmutí jehly z poslední injekční lahvičky přípravku NULIBRY je celá připravená dávka přípravku NULIBRY v 1 injekční stříkačce.



- Před sejmutím jehly ze stříkačky nasadíte zpět krytku jehly tak, že krytku položíte na rovný povrch a zasunete do ní jehlu, jak je znázorněno. Jednou rukou přidržte injekční stříkačku a jehlou „naberte“ krytku. Jakmile je krytka na jehle, druhou rukou krytku zajistíte na držáku jehly.



- Sejměte zakrytou jehlu z hrotu stříkačky otáčením ve směru šipky, jak je znázorněno na obrázku. Po sejmutí jehly se **nedotýkejte** hrotu stříkačky.



- Jehlu řádně zlikvidujte. Viz bod 5 „**Jak přípravek NULIBRY uchovávat**“



- Použitou injekční lahvičku (lahvičky) přípravku NULIBRY po použití zlikvidujte podle pokynů lékárníka, i když v ní (nich) zůstane léčivý přípravek. Nevyhazujte do domácího odpadu.
- Dávka přípravku NULIBRY je nyní připravena k podání Vašemu dítěti.

Krok 8: Podání dávky přípravku NULIBRY

- Přípravek NULIBRY se podává Vašemu dítěti do žíly (nitrožilně) pomocí prostředku typu katétru, který zavádí Váš lékař.
- Pokud je přípravek NULIBRY podáván infuzní pumpou, podávejte infuzi přípravku NULIBRY rychlostí 1,5 ml za minutu.

- Pokud je množství (objem) dávky přípravku NULIBRY předepsané Vašemu dítěti menší než 2 ml, lékař Vám může doporučit, abyste přípravek NULIBRY podali pomalu pomocí injekční stříkačky. Dodržujte pokyny svého lékaře pro podávání dávky přípravku NULIBRY svému dítěti pomalu injekční stříkačkou.
- **Před podáním dávky přípravku NULIBRY a po něm se řiďte pokyny svého lékaře pro správnou péči o zdravotnický prostředek pro intravenózní přístup typu katétru Vašeho dítěte.**

Krok 9: Záznam injekce

Po podání každé dávky přípravku NULIBRY zaznamenejte informace o dávce do infuzního diáře. Viz část „**Důležité informace, které musíte znát před přípravou a podáním přípravku NULIBRY**“ v tomto návodu k použití.

Krok 10: Likvidace

Po injekci bezpečně zlikvidujte veškerý nepoužitý roztok přípravku NULIBRY, stříkačku s injekčním setem, injekční lahvičku a další odpad podle pokynů lékárníka.

Nevyhazujte do domácího odpadu. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.